



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 339 392**

51 Int. Cl.:
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07100188 .7**
96 Fecha de presentación : **25.11.1992**
97 Número de publicación de la solicitud: **1810679**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **Composiciones de oxidona de liberación controlada.**

30 Prioridad: **27.11.1991 US 800549**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.05.2010

73 Titular/es: **Norpharma A/S**
Slotsmarken 15
2970 Horsholm, DK

72 Inventor/es: **Oshlack, Benjamin;**
Chasin, Mark;
Minogue, John Joseph y
Kaiko, Robert Francis

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 339 392 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de oxicodona de liberación controlada.

5 Antecedentes de la invención

Los estudios de las dosificaciones diarias de analgésicos opioides requeridas para controlar el dolor sugieren que se requiere un margen de dosificaciones diarias que abarca aproximadamente ocho veces el límite inferior para controlar el dolor en aproximadamente el 90% de los pacientes. Este margen extraordinariamente amplio en la dosificación adecuada hace que el proceso de titulación consuma particularmente mucho tiempo y muchos recursos, al mismo tiempo que deja al paciente sin un control aceptable del dolor durante un periodo de tiempo inaceptablemente largo.

Habitualmente, en el tratamiento del dolor con analgésicos opioides, se ha observado y se han obtenido informes sobre la existencia de una variación interindividual considerable en la respuesta a una dosis determinada de un medicamento determinado, y, por lo tanto, una variabilidad considerable entre pacientes en la dosificación del analgésico opioide requerido para controlar el dolor sin efectos secundarios inaceptables. Esta situación requiere un esfuerzo considerable por parte de los médicos clínicos a la hora de establecer la dosis adecuada en un paciente individual a través del proceso de titulación de larga duración, el cual requiere una valoración cuidadosa de efectos tanto terapéuticos como secundarios y unos ajustes de la dosificación durante un periodo de días y a veces más tiempo antes de que se determine la dosificación adecuada. La 3ª edición de *Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain* de la American Pain Society explica que se debería “saber que la dosis óptima del analgésico varía ampliamente entre pacientes. Los estudios han demostrado que en todos los grupos de edades, existe una variabilidad enorme en las dosis de opioides requeridas para proporcionar alivio, incluso entre pacientes vírgenes a los opioides con lesiones quirúrgicas idénticas.... Esta gran variabilidad subraya la necesidad de recetar analgésicos que incluyen la previsión de dosis suplementarias, y de utilizar bolos e infusiones intravenosas para proporcionar un alivio rápido del dolor severo... Aplíquese un ensayo adecuado a cada analgésico mediante una titulación de la dosis... antes de cambiar a otro medicamento”.

Por esta razón, un tratamiento con analgésicos opioides que controle aceptablemente el dolor durante un margen de dosificación diaria sustancialmente menor mejoraría sustancialmente la eficacia y la calidad del tratamiento del dolor.

En la técnica se ha sabido anteriormente que en una matriz adecuada se podían preparar composiciones de liberación controlada de analgésicos opioides tales como morfina, hidromorfona o sales de las mismas. Por ejemplo, la patente U.S. n.º 4.990.341 (Goldie), transferida también al cesionario de la presente invención, describe composiciones de hidromorfona en las que la velocidad de disolución *in vitro* de la forma de dosificación, medida con el Método de las Paletas de la USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso (pH entre 1,6 y 7,2) a 37°C, está comprendida entre el 12,5 y el 42,5% (en peso) de hidromorfona liberada después de 1 hora, entre el 25 y el 55% (en peso) liberada después de 2 horas, entre el 45 y el 75% (en peso) liberada después de 4 horas y entre el 55 y el 85% (en peso) liberada después de 6 horas.

El documento EP 253 104 A da a conocer una formulación que comprende 9,2 mg de base libre de oxicodona.

45 Resumen de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para mejorar sustancialmente la eficacia y la calidad del tratamiento del dolor.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una formulación analgésica opioide que mejora sustancialmente la eficacia y la calidad del tratamiento del dolor.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un método y una(s) formulación(es) que reducen sustancialmente el margen de aproximadamente ocho veces el límite inferior de las dosificaciones diarias requeridas para controlar el dolor en aproximadamente el 90% de los pacientes.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un método y una(s) formulación(es) que reducen sustancialmente la variabilidad en las dosificaciones diarias y los requisitos de las formulaciones necesarios para controlar el dolor en sustancialmente todos los pacientes.

Es todavía otro objetivo de la presente invención proporcionar un método para reducir sustancialmente el tiempo y los recursos necesarios para titular pacientes que requieren un alivio del dolor con analgésicos opioides.

Es todavía otro objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones opioides de liberación controlada que tienen una variación interindividual sustancialmente menor con respecto a la dosis de analgésico opioide requerida para controlar el dolor sin efectos secundarios inaceptables.

ES 2 339 392 T3

Los objetivos anteriores y otros se consiguen gracias a la presente invención, que se refiere a una forma de dosificación oral sólida de liberación controlada, comprendiendo la forma de dosificación de unos 10 a unos 40 mg de HCL de oxycodona en una matriz en la que la velocidad de disolución *in vitro* de la forma de dosificación, cuando se mide por el Método de las Paletas de la USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso (pH de entre 1,6 y 7,2) a 37°C está comprendida entre 12,5 y 42,5% (en peso) de oxycodona liberada después de 1 hora, entre 25 y 56% (en peso) de oxycodona liberada después de 2 horas, entre 45 y 75% (en peso) de oxycodona liberada después de 4 horas y entre 55 y 85% (en peso) de oxycodona liberada después de 6 horas, siendo la velocidad de liberación *in vitro* sustancialmente independiente con respecto al pH, según se define en la reivindicación 1.

El Método de las Paletas de la USP es el Método de las Paletas descrito, por ejemplo, en la Farmacopea XXII de U.S. (1990).

En la presente memoria descriptiva, “sustancialmente independiente con respecto al pH” significa que la diferencia, en cualquier momento determinado, entre la cantidad de oxycodona liberada con, por ejemplo, un pH 1,6, y la cantidad liberada con cualquier otro pH, por ejemplo, pH 7,2 (medida *in vitro* utilizando el Método de las Paletas de la USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso), es del 10% (en peso) o menor. En todos los casos, las cantidades liberadas son una media de por lo menos tres experimentos.

La presente invención se refiere además a un método para reducir sustancialmente el margen de las dosificaciones diarias requeridas para controlar el dolor en aproximadamente el 90% de pacientes, que comprende la administración de una formulación de dosificación sólida y oral de liberación controlada que comprende entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 mg de HCL de oxycodona, proporcionando dicha formulación una concentración plasmática media máxima de oxycodona de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 60 ng/ml desde una media de aproximadamente 2 a aproximadamente 4,5 horas después de la administración, y una concentración plasmática media mínima de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 30 ng/ml desde una media de aproximadamente 10 a aproximadamente 14 horas después de una administración repetida “q12h” (es decir, cada 12 horas) en condiciones de estado de equilibrio.

La presente invención se refiere además a un método para reducir sustancialmente el margen de las dosificaciones diarias requeridas para controlar el dolor en sustancialmente todos los pacientes, que comprende la administración de una formulación de dosificación sólida y oral de liberación controlada que comprende hasta aproximadamente 160 mg de HCL de oxycodona, proporcionando dicha formulación una concentración plasmática media máxima de oxycodona de hasta aproximadamente 240 ng/ml desde una media de hasta aproximadamente 2 a aproximadamente 4,5 horas después de la administración, y una concentración plasmática media mínima de hasta aproximadamente 120 ng/ml desde una media de aproximadamente 10 a aproximadamente 14 horas después de una administración repetida “q12h” (es decir, cada 12 horas) en condiciones de estado de equilibrio.

La presente invención se refiere además a formulaciones de oxycodona de liberación controlada que comprenden entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 mg de HCL de oxycodona, proporcionando dichas formulaciones una concentración plasmática media máxima de oxycodona de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 60 ng/ml desde una media de aproximadamente 2 a aproximadamente 4,5 horas después de la administración, y una concentración plasmática media mínima de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 30 ng/ml desde aproximadamente 10 a aproximadamente 14 horas después de una administración repetida q12h en condiciones de estado de equilibrio.

La presente invención se refiere además a formulaciones de oxycodona de liberación controlada que comprenden hasta aproximadamente 160 mg de HCL de oxycodona, proporcionando dichas formulaciones una concentración plasmática media máxima de oxycodona de hasta aproximadamente 240 ng/ml desde una media de hasta aproximadamente 2 a aproximadamente 4,5 horas después de la administración, y una concentración plasmática media mínima de hasta aproximadamente 120 ng/ml desde aproximadamente 10 a aproximadamente 14 horas después de una administración repetida q12h en condiciones de estado de equilibrio.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1 a 4 son gráficas que muestran las curvas de tiempo-efecto correspondientes a diferencias de intensidad del dolor y al alivio del dolor para el Ejemplo 17;

la Figura 5 es una gráfica que muestra la concentración plasmática media de oxycodona para una formulación de oxycodona de liberación controlada de 10 mg.

Descripción detallada

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que las formulaciones de oxycodona de liberación controlada reivindicadas en el presente documento controlan de forma aceptable el dolor en un margen aproximado, sustancialmente menor, de cuatro veces el límite inferior del margen (de 10 a 40 mg cada 12 horas - una dosificación continua) en aproximadamente el 90% de pacientes. Esta situación contrasta claramente con el margen aproximado de ocho veces el límite inferior del margen, requerido para aproximadamente el 90% de pacientes para analgésicos opioides en general.

ES 2 339 392 T3

La utilización de entre unos 10 mg y unos 40 mg de dosis cada 12 horas, de oxicodona de liberación controlada para controlar el dolor en aproximadamente el 90% de los pacientes con respecto a un margen mayor de dosificación de otros analgésicos μ -agonistas, indicados para el dolor de moderado a severo, es un ejemplo de las características exclusivas de la presente invención. Se debería observar además que el 10% restante de pacientes se trataría también de forma exitosa con oxicodona de liberación controlada cada 12 horas en un margen de dosificación relativamente menor que con la utilización de otros analgésicos similares. Sustancialmente todos aquellos pacientes de entre el mencionado 10% restante no tratados con oxicodona de liberación controlada, 10 mg a 40 mg cada 12 horas, se tratarían usando dosificaciones mayores que 40 mg cada 12 horas hasta 160 mg cada 12 horas utilizando una cualquiera de entre una serie o múltiplos de intensidades de formulación tales como dosificaciones unitarias de 10, 20, y 40 mg o combinaciones de las mismas. Por el contrario, la utilización de otros analgésicos similares tales como morfina requeriría un margen mayor de dosificaciones para tratar el 10% restante de pacientes. Por ejemplo, se han observado dosificaciones diarias de equivalentes de morfina oral en el margen de 1 gramo a más de 20 gramos. De forma similar, se requerirían también márgenes grandes de dosificación de hidromorfona oral.

La morfina, que se considera como el analgésico opioide prototípico, se ha formulado en formulaciones de liberación controlada de 12 horas (por ejemplo, comprimidos de MS Contin[®], disponibles comercialmente en Purdue Pharma, L.P.). A pesar del hecho de que tanto la oxicodona de liberación controlada como la morfina de liberación controlada administrada cada 12 horas de forma continua poseen características farmacocinéticas clínicas cualitativamente comparables, las formulaciones de oxicodona de la invención reivindicada en el presente documento se pueden utilizar en aproximadamente 1/2 del margen de dosificación en comparación con formulaciones de morfina de liberación controlada disponibles comercialmente (tales como MS Contin[®]) para controlar el 90% de pacientes con dolor significativo.

Los estudios de dosis repetidas con las formulaciones de oxicodona de liberación controlada administradas cada 12 horas en comparación con la oxicodona oral de liberación inmediata administrada cada 6 horas con la misma dosis diaria total dan como resultado un grado comparable de absorción, así como concentraciones máximas y mínimas comparables. El momento de concentración máxima se produce aproximadamente entre las 2 y las 4,5 horas después de la administración oral con el producto de liberación controlada en comparación con la aproximadamente 1 hora con el producto de liberación inmediata. Estudios similares de dosis repetidas con comprimidos de MS Contin[®] en comparación con morfina de liberación inmediata proporcionan resultados relativos comparables en relación con las formulaciones de oxicodona de liberación controlada de la presente invención.

No existe una desviación sustancial con respecto al paralelismo de las curvas de dosis-respuesta para la oxicodona bien en las formas de las formulaciones de oxicodona de liberación controlada de la presente invención, bien en la oxicodona oral de liberación inmediata o bien en la oxicodona parenteral en comparación con opioides orales y parenterales con los que se ha comparado la oxicodona en términos de estudios de dosis-respuesta y ensayos de potencia analgésica relativa. El texto "Analgesic Studies of Codeine and Oxycodone in Patients with Cancer. II. Comparisons of Intramuscular Oxycodone with Intramuscular Morphine and Codeine", de Beaver, *et al.*, J. Pharmacol. and Exp. Ther., Vol. 207, n.º 1, págs. 101 a 108, daba a conocer pendientes de dosis-respuesta comparables para oxicodona parenteral en comparación con morfina parenteral y pendientes de dosis-respuesta comparables para oxicodona oral en comparación con la parenteral.

Una revisión de estudios de dosis-respuesta y ensayos de analgésicos relativos de analgésicos opioides μ -agonistas, entre los que se incluyen la oxicodona, la morfina, la hidromorfona, el levorfanol, la metadona, la meperidina, la heroína, no indican en ningún caso una desviación significativa con respecto al paralelismo en sus relaciones de dosis respuesta. Esto está tan bien establecido que la provisión del establecimiento de factores de potencia analgésica relativa y relaciones de dosis que se utilizan habitualmente cuando se realizan conversiones de pacientes desde un analgésico μ -agonista a otro con independencia de la dosificación del primero se ha convertido en un puntal muy importante. A no ser que las curvas de dosis-respuesta sean paralelas, los factores de conversión no serían válidos durante el gran margen de dosificaciones involucrado cuando se sustituye un fármaco por otro.

La importancia clínica proporcionada por las formulaciones de oxicodona de liberación controlada de la presente invención en un margen de dosificación de entre unos 10 y unos 40 mg cada 12 horas para un tratamiento aceptable del dolor en aproximadamente el 90% de pacientes con dolor de moderado a severo, en comparación con otros analgésicos opioides que requieren aproximadamente dos veces el margen de dosificación, proporciona el método más eficaz y humanitario de tratamiento del dolor que requiere una dosificación repetida. La pericia y el tiempo de médicos y enfermeras, así como el tiempo que los pacientes deben resistir un dolor inaceptable durante el proceso de titulación de los analgésicos opioides se reduce sustancialmente con la eficacia de las formulaciones de oxicodona de liberación controlada de la presente invención.

Además es significativo desde el punto de vista clínico que una dosis de unos 80 mg de oxicodona de liberación controlada administrada cada 12 horas proporcionará un tratamiento del alivio del dolor aceptable en, por ejemplo, aproximadamente el 95% de pacientes con dolor de moderado a severo, y que unos 160 mg de oxicodona de liberación controlada administrada cada 12 horas proporcionará un tratamiento del alivio del dolor aceptable en, por ejemplo, aproximadamente todos los pacientes con dolor de moderado a severo.

Para obtener una forma de dosificación de un fármaco de liberación controlada que tenga por lo menos un efecto terapéutico de 12 horas, en la técnica farmacéutica es habitual producir una formulación que proporciona un nivel

ES 2 339 392 T3

plasmático de pico del fármaco entre unas 4 y 8 horas después de la administración (en un estudio de una dosis única). Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que, en el caso de la oxycodona, un nivel plasmático de pico entre 2 y 4,5 horas después de la administración proporciona un alivio del dolor de por lo menos 12 horas y, lo que es más sorprendente, el alivio del dolor obtenido con dicha formulación es mayor que el conseguido con formulaciones que proporcionan niveles plasmáticos de pico (de oxycodona) en el periodo normal de hasta 2 horas después de la administración.

Otra ventaja de la presente composición, que libera oxycodona a una velocidad que es sustancialmente independiente con respecto al pH, es que evita la absorción rápida de la dosis al producirse una administración oral. En otras palabras, la oxycodona se libera uniformemente por todo el tracto gastrointestinal.

La presente forma de dosificación oral se puede presentar como, por ejemplo, gránulos, esferoides o pellets en una cápsula o en cualquier otra forma sólida adecuada. No obstante, preferentemente la forma de dosificación oral es un comprimido.

La presente forma de dosificación oral contiene entre 10 y 40 mg, de clorhidrato de oxycodona.

La presente matriz puede ser cualquier matriz que proporcione velocidades de disolución *in vitro* de oxycodona dentro de los márgenes pequeños requeridos y que libere la oxycodona de una manera independiente con respecto al pH. La matriz es una matriz de liberación controlada. Los materiales adecuados a incluir en una matriz de liberación controlada son

- (a) Polímeros hidrófilos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas y materiales derivados de proteínas. De entre estos polímeros, se prefieren los éteres de celulosa, especialmente hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas. La forma de dosificación oral puede contener entre un 1% y un 80% (en peso) de por lo menos un polímero hidrófilo o hidrófobo. (No reivindicado).
- (b) Hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, de cadena larga (C₈-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀), digeribles, a saber, ácidos grasos, alcoholes grasos, gliceril ésteres de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras. Se prefieren hidrocarburos que tienen un punto de fusión de entre 25° y 90°C. De entre estos materiales de hidrocarburos de cadena larga, se prefieren alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta el 60% (en peso) de por lo menos un hidrocarburo digerible de cadena larga.
- (c) Polialquilenglicoles. La forma de dosificación oral puede contener hasta el 60% (en peso) de por lo menos un polialquilenglicol. (No reivindicado).

Además de los ingredientes mencionados, una matriz de liberación controlada también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.

Para facilitar la preparación de una forma sólida de dosificación oral, de liberación controlada, según esta invención se proporciona, en otro aspecto de la presente invención, un proceso para la preparación de una forma sólida de dosificación oral, de liberación controlada, según la presente invención que comprende la incorporación de HCL de oxycodona en una matriz de liberación controlada.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Ejemplo 1

Comprimidos de 30 mg de HCl de oxycodona de liberación controlada - Fabricación acuosa

Las cantidades requeridas de clorhidrato de oxycodona, lactosa secada por atomización, y Eudragit® RS PM se transfieren a un mezclador del tamaño adecuado, y se mezclan durante aproximadamente 5 minutos. Mientras los polvos se mezclan, la mezcla se granula con el agua suficiente como para producir una masa granular húmeda. A continuación los gránulos se secan en un secador de lecho fluido a 60°C, y seguidamente se hacen pasar a través de un tamiz de malla 8. Después de esto, los gránulos se vuelven a secar y se empujan a través de un tamiz de malla 12. La cantidad requerida de alcohol estearílico se funde a aproximadamente entre 60 y 70°C, y mientras los gránulos se están mezclando, se adiciona el alcohol estearílico fundido. Los gránulos calientes se devuelven al mezclador.

Los gránulos recubiertos se retiran del mezclador y se dejan enfriar. A continuación los gránulos se hacen pasar a través de un tamiz de malla 12. Seguidamente el granulado se lubrica mezclando la cantidad requerida de talco y estearato de magnesio en un mezclador adecuado. Los comprimidos se comprimen a 375 mg en peso en una máquina adecuada de formación de comprimidos. La fórmula correspondiente a los comprimidos del Ejemplo 1 se expone a continuación en la Tabla 1:

ES 2 339 392 T3

TABLA 1

Fórmula de comprimidos de 30 mg de HCl de oxycodona

Componente	mg/comprimido	% (en peso)
Clorhidrato de oxycodona	30,0	8
Lactosa (secada por atomización)	213,75	57
Eudragit® RS PM	45,0	12
Agua purificada	c.s*	--
Alcohol estearílico	75,0	20
Talco	7,5	2
Estearato de magnesio	3,75	1
Total:	375,0	100

*Utilizada en la fabricación y permanece en el producto final únicamente como cantidad residual.

A continuación se realizan pruebas sobre los comprimidos del Ejemplo 1 en relación con su disolución a través del Método del Cestillo (Basket Method) de la USP, a 37°C, 100 RPM, la primera hora en 700 ml de fluido gástrico con un pH de 1,2, y seguidamente se cambia a 900 ml con un 7,5. Los resultados se exponen a continuación en la Tabla 2:

TABLA 2

Disolución de comprimidos de liberación controlada de 30 mg de oxycodona

Tiempo	% oxycodona disuelta
1	33,1
2	43,5
4	58,2
8	73,2
12	81,8
18	85,8
24	89,2

Ejemplo 2

Comprimidos de 10 mg de HCl de oxycodona de liberación controlada - Fabricación orgánica

Las cantidades requeridas de clorhidrato de oxycodona y lactosa secada por atomización se transfieren a un mezclador de un tamaño adecuado y se mezclan durante aproximadamente 6 minutos. Aproximadamente el 40 por ciento del polvo de Eudragit® RS PM requerido se dispersa en Etanol. Mientras se mezclan los polvos, dichos polvos se granulan con la dispersión y la mezcla continúa hasta que se forma una masa granular húmeda. Si es necesario se adiciona etanol adicional para alcanzar el punto final de granulación. La granulación se transfiere a un secador de lecho fluido y se seca a 30°C; y a continuación se hace pasar a través de un tamiz de malla 12. El Eudragit® RS PM restante se dispersa en un disolvente de 90 partes de etanol y 10 partes de agua purificada; y se pulveriza sobre los gránulos en el granulador/secador de lecho fluido a 30°C. Seguidamente, el granulado se hace pasar a través de un tamiz de malla 12. La cantidad requerida de alcohol estearílico se funde a entre aproximadamente 60 y 70°C. Los gránulos calientes se devuelven al mezclador. Mientras se produce la mezcla, se adiciona el alcohol estearílico fundido. Los gránulos recubiertos se retiran del mezclador y se dejan enfriar. Después de esto, se hacen pasar a través de un tamiz de malla 12.

ES 2 339 392 T3

Seguidamente, el granulado se lubrica mezclando las cantidades requeridas de talco y estearato de magnesio en un mezclador adecuado. A continuación el granulado se comprime a comprimidos de 125 mg en una máquina adecuada de formación de comprimidos.

5 La fórmula correspondiente a los comprimidos del Ejemplo 2 (oxicodona de liberación controlada de 10 mg) se expone a continuación en la Tabla 3:

TABLA 3

10 *Fórmula de comprimidos de liberación controlada de 10 mg de HCl de oxicodona*

<u>Componente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>Porcentaje (en peso)</u>
15 Clorhidrato de oxicodona	10,00	8
Lactosa (secada por atomización)	71,25	57
Eudragit® RS PM	15,00	12
20 Etanol	c.s.*	--
Agua purificada	c.s.*	--
Alcohol estearílico	25,00	20
25 Talco	2,50	2
<u>Estearato de magnesio</u>	<u>1,25</u>	<u>1</u>
Total:	125,00 mg	100

30 *Utilizado únicamente en la fabricación y permanece en el producto final solamente como cantidad residual.

35 A continuación se realizan pruebas sobre los comprimidos del Ejemplo 2 en relación con su disolución a través del Método del Cestillo de la USP, a 37°C, 100 RPM, la primera hora en 700 ml de fluido gástrico simulado (pH 1,2) y seguidamente se cambia a 900 ml con un pH de 7,5.

40 Los resultados se exponen a continuación en la Tabla 4:

TABLA 4

45 *Disolución de comprimidos de liberación controlada de 10 mg de oxicodona*

<u>Hora</u>	<u>% disuelto</u>
1	35,9
50 2	47,7
4	58,5
8	67,7
55 12	74,5
18	76,9
24	81,2

60 Ejemplos 3 a 4

Comprimidos de 10 y 20 mg de oxicodona de liberación controlada (Fabricación acuosa)

65 Se combinan Eudragit® RS 30D y Triacetin® mientras los mismos se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60, y se mezclan con una cizalladura baja durante aproximadamente 5 minutos o hasta que se observa una dispersión uniforme.

ES 2 339 392 T3

Seguidamente, cantidades adecuadas de HCl de oxycodona, lactosa, y povidona se sitúan en un recipiente granulador/secador de lecho fluido (FBD), y la suspensión se pulveriza sobre el polvo en el lecho fluido. Si es necesario, después de la pulverización, la granulación se hace pasar a través de un tamiz del número 12 para reducir los grumos. La granulación seca se coloca en un mezclador.

Mientras tanto, la cantidad requerida de alcohol estearílico se funde a una temperatura de aproximadamente 70°C. El alcohol estearílico fundido se incorpora a la granulación mientras se mezcla. La granulación encerada se transfiere a un granulador/secador de lecho fluido o a unas bandejas y se deja enfriar a temperatura ambiente o una temperatura menor. A continuación la granulación enfriada se hace pasar a través de un tamiz del número 12. Después de esto, la granulación encerada se sitúa en un mezclador (*mixer/blender*) y se lubrica con las cantidades requeridas de talco y estearato de magnesio durante aproximadamente 3 minutos, y a continuación el granulado se comprime a comprimidos de 125 mg en una máquina adecuada de formación de comprimidos.

La fórmula correspondiente a los comprimidos del Ejemplo 3 se expone a continuación en la Tabla 5:

TABLA 5

Fórmula de comprimidos de 10 mg de oxycodona de liberación controlada

<u>Componente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>% (en peso)</u>
Clorhidrato de oxycodona	10,0	8,0
Lactosa (secada por atomización)	69,25	55,4
Povidona	5,0	4,0
Eudragit® RS 30D (sólido)	10,0*	8,0
Triacetin®	2,0	1,6
Alcohol estearílico	25,0	20,0
Talco	2,5	2,0
Estearato de magnesio	1,25	1,0
Total:	125,0	100,0

*Aproximadamente una dispersión acuosa de Eudragit® RS 30D de 33,33 mg es equivalente a 10 mg de Eudragit® RS 30D de sustancia seca.

A continuación se realizan pruebas sobre los comprimidos del Ejemplo 3 en relación con su disolución a través del Método del Cestillo de la USP a 37°C, 100 RPM, la primera hora en 700 ml de fluido gástrico simulado con un pH 1,2, y seguidamente se cambia a 900 ml con un pH de 7,5. Los resultados se exponen a continuación en la Tabla 6:

TABLA 6

Disolución de comprimidos de liberación controlada de 10 mg de oxycodona

<u>Hora</u>	<u>% oxycodona disuelta</u>
1	38,0
2	47,5
4	62,0
8	79,8
12	91,1
18	94,9
24	98,7

ES 2 339 392 T3

La fórmula correspondiente a los comprimidos del Ejemplo 4 se expone a continuación en la Tabla 7:

5

TABLA 7

Fórmula de comprimidos de 20 mg de oxycodona de liberación controlada

10

<u>Componente</u>	<u>mg/comprimido</u>
Clorhidrato de oxycodona	20,0
Lactosa (secada por atomización)	59,25
Povidona	5,0
Eudragit® RS 30D (sólido)	10,0*
Triacetin®	2,0
Alcohol estearílico	25,0
Talco	2,5
<u>Estearato de magnesio</u>	<u>1,25</u>
Total:	125,0

15

20

25

30 A continuación se realizan pruebas con los comprimidos del Ejemplo 4 en relación con su disolución a través del Método del Cestillo de la USP a 37°C, 100 RPM, la primera hora en 700 ml de fluido gástrico simulado con un pH 1,2, y seguidamente se cambia a 900 ml con un pH 7,5. Los resultados se exponen a continuación en la Tabla 8:

35

TABLA 8

Disolución de comprimidos de liberación controlada de 20 mg de oxycodona

40

<u>Hora</u>	<u>% oxycodona disuelta</u>
1	31
2	44
4	57
8	71
12	79
18	86
24	89

45

50

Ejemplos 5 y 6

55

En el Ejemplo 5, se preparan comprimidos de clorhidrato de oxycodona de liberación controlada de 30 mg según el proceso expuesto en el Ejemplo 1.

60

En el Ejemplo 6, se preparan comprimidos de clorhidrato de oxycodona de liberación controlada de 10 mg según el proceso expuesto en el Ejemplo 2.

Después de esto, se llevan a cabo estudios de disolución de los comprimidos de los Ejemplos 5 y 6 con unos niveles diferentes de pH, a saber, pH 1,3, 4,56, 6,88 y 7,5.

65

ES 2 339 392 T3

Los resultados se proporcionan a continuación en las Tablas 9 y 10:

TABLA 9 - Ejemplo 5

Porcentaje de comprimidos de 30 mg de HCl de oxycodona disuelto a lo largo del tiempo

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

TABLA 10 - Ejemplo 6

Porcentaje de comprimidos de 10 mg de HCl de oxycodona disuelto a lo largo del tiempo

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

Ejemplos 7 a 12

En los Ejemplos 7 a 12, se prepararon comprimidos de HCl de oxycodona de 4 mg y 10 mg según las formulaciones y los métodos expuestos en la patente U.S. n.º 4.990.341 del cesionario.

En el Ejemplo 7, se granuló en húmedo clorhidrato de oxycodona (10,00 gm) con lactosa monohidrato (417,5 gm) e hidroxietilcelulosa (100,00 gm), y los gránulos se tamizaron a través de un tamiz de malla 12. A continuación los gránulos se secaron en un secador de lecho fluido a 50°C y se tamizaron a través de un tamiz de malla 16.

A la oxycodona calentada que contenía gránulos se le añadió alcohol cetosteárico fundido (300,0 gm), y el conjunto se mezcló a fondo. La mezcla se dejó enfriar al aire, se volvió a granular y se tamizó a través de un tamiz de malla 16.

A continuación se añadieron talco purificado (15,0 gm) y estearato de magnesio (7,5 gm) y los mismos se mezclaron con los gránulos. A continuación los gránulos se comprimieron en comprimidos.

El Ejemplo 8 se prepara de la misma manera que el Ejemplo 7; no obstante, la formulación incluye 10 mg de HCl de oxycodona/comprimido. Las fórmulas correspondientes a los Ejemplos 7 y 8 se exponen respectivamente en las Tablas 11 y 12.

TABLA 11

Formulación del Ejemplo 7

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
Clorhidrato de oxycodona	4,0	10,0
Lactosa monohidrato	167,0	417,5
Hidroxietilcelulosa	40,0	100,0
Alcohol cetosteárico	120,0	300,0
Talco purificado	6,0	15,0
Estearato de magnesio	3,0	7,5

ES 2 339 392 T3

TABLA 12

Formulación del Ejemplo 8

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
Clorhidrato de oxicodona	10,0	25,0
Lactosa monohidrato	167,0	417,5
Hidroxietilcelulosa	40,0	100,0
Alcohol cetosteárico	120,0	300,0
Talco	6,0	15,0
Estearato de magnesio	3,0	7,5

En el Ejemplo 9, se preparan comprimidos de liberación controlada de HCl de oxicodona de 4 mg según la fórmula del excipiente citada en el Ejemplo 2 de la patente U.S. n.º 4.990.341. El método de fabricación es el mismo que se ha expuesto anteriormente en los Ejemplos 7 y 8. El Ejemplo 10 se prepara según el Ejemplo 9, excepto que se incluyen 10 mg de HCl de oxicodona por comprimido. Las fórmulas correspondientes a los Ejemplos 9 y 10 se exponen respectivamente en las Tablas 13 y 14.

TABLA 13

Formulación del Ejemplo 9

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
Clorhidrato de oxicodona	4,0	10,0
Lactosa anhidra	167,0	417,5
Hidroxietilcelulosa	30,0	75,0
Alcohol cetosteárico	90,0	225,0
Talco	6,0	15,0
Estearato de magnesio	3,0	7,5

TABLA 14

Formulación del Ejemplo 14

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
Clorhidrato de oxicodona	10,0	25,0
Lactosa hidratada	167,0	417,5
Hidroxietilcelulosa	30,0	75,0
Alcohol cetosteárico	90,0	225,0
Talco	6,0	15,0
Estearato de magnesio	3,0	7,5

En el Ejemplo 11, se preparan comprimidos de liberación controlada de 4 mg de oxicodona con la misma fórmula del excipiente citada en el Ejemplo 3 de la patente U.S. n.º 4.990.341.

Se granuló en húmedo clorhidrato de oxicodona (32,0 gm) con lactosa monohidrato (240,0 gm), hidroxietilcelulosa (80,0 gm) y copolímero de ácido metacrílico (240,0 gm, Eudragit® L-100-55), y los gránulos se tamizaron a través de un tamiz de malla 12. A continuación los gránulos se secaron en un Secador de Lecho Fluido a 50°C y se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 16.

ES 2 339 392 T3

A la oxycodona calentada que contenía gránulos se le añadió alcohol cetosteárfilico fundido (240,0 gm), y el conjunto se mezcló a fondo. La mezcla se dejó enfriar al aire, se volvió a granular y se tamizó a través de un tamiz de malla 16. A continuación los gránulos se comprimieron en comprimidos.

5 El Ejemplo 12 se prepara de forma idéntica al Ejemplo 11, excepto que se incluyen 10 mg de HCl de oxycodona por comprimido. Las formulaciones correspondientes a los Ejemplos 11 y 12 se exponen respectivamente en las Tablas 15 y 16.

TABLA 15

Formulación del Ejemplo 11

Ingrediente	mg/comprimido	q/lote
Clorhidrato de oxycodona	4,0	32,0
Lactosa monohidrato	30,0	240,5
Hidroxietilcelulosa	10,0	80,0
Copolímero de ácido metacrílico	30,0	240,0
Alcohol cetosteárfilico	30,0	240,0

TABLA 16

Formulación del Ejemplo 12

Ingrediente	mg/comprimido	q/lote
Clorhidrato de oxycodona	10,0	80,0
Lactosa monohidrato	30,0	240,5
Hidroxietilcelulosa	10,0	80,0
Copolímero de ácido metacrílico	30,0	240,0
Alcohol cetosteárfilico	30,0	240,0

45 Seguidamente, en los comprimidos de los Ejemplos 7 a 12 se llevaron a cabo estudios de disolución utilizando el método del cestillo de la USP según se describe en la Farmacopea XXII de U.S. (1990). La velocidad era de 100 rpm, el medio era fluido gástrico simulado durante la primera hora seguido a continuación por fluido intestinal simulado, a una temperatura de 37°C. Los resultados se ofrecen en la Tabla 17.

TABLA 17

Estudios de disolución de los ejemplos 7 a 12

Tiempo (horas)	% oxycodona disuelta					
	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 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

ES 2 339 392 T3

Ejemplos 13 a 16

Estudios clínicos

5 En los Ejemplos 13 a 16, se llevaron a cabo estudios cruzados y aleatorizados de biodisponibilidad utilizando la formulación de los Ejemplos 2 (fabricación orgánica) y 3 (fabricación acuosa).

10 En el Ejemplo 13, se llevó a cabo un estudio de dosis única en ayuno/con alimentación sobre 24 sujetos con comprimidos de oxicodona preparados según el Ejemplo 3.

10 En el Ejemplo 14, se llevó a cabo un estudio en estado de equilibrio sobre 23 sujetos después de 12 horas con comprimidos de oxicodona preparados según el Ejemplo 2, y se comparó con una disolución de liberación inmediata de oxicodona de 5 mg.

15 En el Ejemplo 15, se llevó a cabo un estudio de dosis única sobre 22 sujetos utilizando comprimidos de oxicodona preparados según el Ejemplo 3, y se comparó con una solución de liberación inmediata de oxicodona de 20 mg.

20 En el Ejemplo 16, se llevó a cabo un estudio de dosis única de 12 sujetos utilizando 3 comprimidos de oxicodona de 10 mg preparados según el Ejemplo 3, y se comparó con una solución de liberación inmediata de oxicodona de 30 mg.

Los resultados de los Ejemplos 13 a 16 se exponen en la Tabla 18.

25 TABLA 18

Ejemplo	Dosificación	AUC ng/ml/h	Cmax ng/ml	Tmax h
30 13	10 mg LC en ayuno	63	6,1	3,8
	10 mg LC alimentados	68	7,1	3,6
35 14	5 mg LI q6h	121	17	1,2
	10 mg LC q12h	130	17	3,2
40 15	20 mg LI	188	40	1,4
	2 x 10 mg LC	197	18	2,6
45 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 solución de oxicodona de liberación inmediata.

LC indica comprimidos de liberación controlada

50 Ejemplo 17

Estudios clínicos

55 En el Ejemplo 17, un estudio aleatorizado, doble ciego, de dosis única, determinó la eficacia analgésica relativa, la aceptabilidad, y la duración relativa de la acción de una administración oral de oxicodona de liberación controlada de 10, 20 y 30 mg preparada según la presente invención (OXI LC) en comparación con oxicodona de liberación inmediata de 15 mg (OXI LI), oxicodona de liberación inmediata de 10 mg en combinación con acetaminofén de 650 mg (OXI LI/APAP) y placebo en 180 pacientes con dolor moderado o severo después de una cirugía abdominal o ginecológica. Los pacientes valoraron su intensidad del dolor y alivio del dolor cada hora durante hasta 12 horas después de la dosis. Los tratamientos se compararon utilizando escalas estándares para la intensidad y el alivio del dolor, y el comienzo y la duración del alivio del dolor.

65 Todos los tratamientos activos resultaron significativamente superiores al placebo para muchas de las mediciones realizadas cada hora, y para las diferencias de intensidad de dolor sumadas (SPID) y el alivio total del dolor (TOTPAR). Se observó una respuesta a la dosis de entre los 3 niveles de dosis de OXI LC para el alivio del dolor y la diferencia de la intensidad del dolor de pico (PID), siendo la OXI LC de 20 mg y 30 mg significativamente mejores que la dosis de 10 mg. La OXI LI resultó significativamente superior a la OXI LC de 10 mg a 1 y 2 h. La OXI LI/APAP

ES 2 339 392 T3

5 resultó significativamente superior a las 3 dosis de OXI LC a 1 h., ya la OXI LC de 10 mg entre las 2 y las 5 h. El tiempo de comienzo resultó significativamente más corto para los grupos de tratamiento de OXI LI y OXI LI/APAP en comparación con los 3 tratamientos de OXI LC. Las funciones de distribución para la duración del alivio revelaron una duración significativamente más prolongada del alivio para las tres dosis de OXI LC que para la OXI LI y la OXI LI/APAP. No se tuvo conocimiento de experiencias negativas serias. Los resultados se exponen más particularmente a continuación en la Tabla 19.

TABLA 19
Disposición de los pacientes

	GRUPO DE TRATAMIENTO						TOTAL
	OXI LI		-----OXI LC-----				
	15 mg PLACEBO	10 mg	20 mg	30 mg	2 PERC*		
Inscritos y aleatorizados para el tratamiento del estudio	31	31	30	30	30	30	182
Entraron en la fase de tratamiento del estudio	31	31	30	30	30	30	182
Completaron el estudio	31	30	30	30	30	30	181
Interrumpieron el estudio	0	1	0	0	0	0	1
Excluidos del análisis de eficacia - Vómitos antes de 1 hora tras la dosis	0	1	0	0	0	0	1
- Asistencia recibida involuntariamente durante el estudio	1	0	0	0	0	0	1
Población del análisis: - Evaluable en cuanto a seguridad y eficacia	30	30	30	30	30	30	180
- Evaluable en cuanto a seguridad	31	31	30	30	30	30	182

*2 comprimidos de Percocet®

65 En las Figuras 1 a 4 se muestran las curvas de tiempo-efecto correspondientes a la intensidad del dolor, las diferencias de intensidad del dolor y el alivio del dolor. La OXI LC de 10 mg tenía unas puntuaciones de intensidad del dolor significativamente menores ($p < 0,05$) que los pacientes tratados con placebo entre las 3 y las 11 horas y unas puntuaciones de dolor menores que la OXI LI de 15 mg y el Percocet® a las 10 h.. La OXI LC de 20 mg tenía unas puntuaciones de intensidad del dolor significativamente menores ($p < 0,05$) en comparación con el placebo entre las

ES 2 339 392 T3

2 y las 11 horas y unas puntuaciones de dolor significativamente menores ($p < 0,05$) que la OXI LC de 10 mg, la OXI LI de 15 mg, y el Percocet entre las 9 y las 11 horas. La OXI LC de 30 mg tenía unas puntuaciones del dolor significativamente menores ($p < 0,05$) que el placebo entre las 2 y las 11 horas y unas puntuaciones de dolor menores que la OXI LC de 10 mg a las 2, 3 y 5 horas, y unas puntuaciones menores que el Percocet® a las 10 horas.

5 Para las escalas analógicas de categorías y visual (CAT y VAS) de puntuaciones de alivio del dolor en cada hora, la OXI LC de 10 mg tenía unas puntuaciones de alivio del dolor significativamente mayores ($p < 0,05$) que el placebo entre las 3 y las 11 horas y unas puntuaciones de alivio mayores que la OXI LI y el Percocet® a las 10 horas (y el Percocet® a las 11 horas). La OXI LC de 20 mg tenía unas puntuaciones de alivio significativamente mayores ($p < 10$ 0,05) que el placebo entre las 2 y las 12 horas y unas puntuaciones de alivio mayores que el Percocet® entre las 9 y las 12 horas. Además, la OXI LC presentaba un alivio del dolor significativamente mayor ($p < 0,05$) que la OXI LI entre las 10 y las 12 horas. La OXI LC de 30 mg tenía unas puntuaciones de alivio del dolor significativamente mayores ($p < 0,05$) que el placebo entre las 2 y las 12 horas y unas puntuaciones mayores que el Percocet® entre las 9 y las 12 horas y la OXI LI de 15 mg a las 10 horas.

15 Cada grupo de tratamiento era significativamente mejor ($p < 0,05$) que el placebo con respecto a la suma de las diferencias de intensidad del dolor (SPID) y el alivio total del dolor (TOTPAR).

20 La duración del alivio del dolor medida con el método del cronómetro sobre el paciente mostró que la OXI LC de 10 mg, 20 mg y 30 mg presentaba una duración de la acción significativamente mayor ($p < 0,05$) en comparación con la OXI LI de 15 mg y 2 comprimidos de Percocet®. Además, las tres formulaciones de liberación controlada presentaban unos tiempos para la remedicación significativamente mayores ($p < 0,05$) en comparación con el Percocet®.

25 Antes de la remedicación, un total de 104 (57%) de pacientes presentaron 120 experiencias negativas. Las más comunes fueron somnolencia, fiebre, mareo y dolor de cabeza.

30 Sobre la base de los resultados de este estudio se concluye que las formulaciones de oxicodona de liberación controlada de la presente invención alivian el dolor postoperatorio de moderado a severo, por ejemplo, debido a la cirugía abdominal o ginecológica en las mujeres. Se ha observado una respuesta a la dosis en la que el placebo < 10 mg < 20 mg < 30 mg de OXI LC después de una dosis única. El comienzo de la acción se produjo en una hora, observándose efectos de pico entre las 2 y las 5 horas y una duración del efecto comprendida entre las 10 y 12 horas. En la situación de dolor crónico la dosificación en estado de equilibrio puede prolongar este efecto. Se esperan efectos secundarios y los mismos se tratan fácilmente. El dolor de cabeza puede estar relacionado con la dosis. Se informó sobre la existencia de mareo y somnolencia.

35 La OXI LI de 15 mg tiene un efecto de pico intermedio en comparación con la oxicodona de liberación controlada. Su duración de la acción es más corta (de 6 a 8 horas). El Percocet® es bastante eficaz en términos de comienzo, efecto de pico y seguridad. La duración de la acción es de 6 a 8 horas.

40 En resumen, la OXI LC resultó ser claramente un analgésico oral eficaz, con un comienzo más lento pero una duración del efecto mayor que bien la OXI LI o bien la OXI LI/APAP.

Ejemplo 18

45 *Estudios clínicos*

En el Ejemplo 18, se llevó a cabo un ensayo cruzado en estado de equilibrio en 21 sujetos varones normales comparando

- 50
- 10 mg de OXI LC administrada cada 12 horas (q12h); y
 - 5 mg de una solución oral de Roxicodona® (ROX) administrada cada 6 horas (q6h).

55 El tratamiento (b) fue el estándar de referencia del estudio. La edad media fue de 34 años, la altura de 176 cm y el peso de 75 kg. No se observaron características inusuales sobre el grupo.

60 La Figura 5 muestra las concentraciones plasmáticas medias de oxicodona para las dos formulaciones durante el intervalo de dosificación de 12 horas. Los resultados se resumen en la Tabla 20 en términos de valores medios, relaciones de valores medios e intervalos de confianza del 90%.

Tal como revela una revisión de la Tabla 20, con una excepción, entre las dos formulaciones no se detectaron diferencias significativas. La única excepción es el t_{max} medio para la OXI LC de 3,18 horas que, tal como se esperaba para una formulación de liberación controlada, superaba significativamente la media de la ROX de 1,38 horas. La biodisponibilidad basada en la AUC media (ROX = 100%) fue del 104,4% con unos límites de confianza del 90% comprendidos entre el 90,9 y el 117,9%. De este modo, se cumple la especificación FDA del $\pm 20\%$ de manera que los resultados del estudio respaldan la afirmación de una misma disponibilidad de oxicodona.

ES 2 339 392 T3

TABLA 20

Resumen de los parámetros farmacocinéticos para la oxycodona después de una dosis múltiple de OXI LC (10 mg q12H) y una solución oral de Roxicodona® (5 mg g6h)

PARÁMETRO	OXI LC	SOLUCIÓN DE ROXICODONA	OXI/ROXI (%)	90 % CI*
C _{max} (ng/mL)	15,11(4,69)	15,57(4,41)	97,08	85,59-108,50
MEDIA ARIT. (SD)				
MEDIA GEOMÉTRICA	14,43	15,01	95,14	
C _{min} (ng/mL)	6,24(2,64)	6,47(3,07)	96,41	80,15-112,74
MEDIA ARIT. (SD)				
MEDIA GEOMÉTRICA	5,62	5,83	96,48	
t _{max} (horas)	3,18(2,21)	1,38(0,71)*	230,17	160,71-298,71
MEDIA ARIT. (SD)				
AUC (0 A 12 horas)	103,50(40,03)	99,10(35,04)	104,44	90,92-117,94
MEDIA ARIT. (SD)				
MEDIA GEOMÉTRICA	97,06	93,97	103,29	
% oscilación	176,36(139,0)	179,0(124,25)	98,53	62,06-134,92
MEDIA ARIT. (SD)				
% fluctuación	108,69(38,77)	117,75(52,47)	92,22	76,81-107,57
MEDIA ARIT. (SD)				
Punto final	-1,86(2,78)	-1,86(2,19)	99,97	117,77-22,23
MEDIA ARIT. (SD)				

*Intervalo de Confianza del 90 %
 -- Diferencia significativa p < 0,05

Ejemplo 19

Estudios clínicos

En el Ejemplo 19, veinticuatro sujetos varones, sanos y normales se inscribieron en un estudio cruzado de dos vías, aleatorizado, de dosis única, para comparar las concentraciones plasmáticas de oxycodona obtenidas después de la dosificación con dos comprimidos de 10 mg de oxycodona de liberación controlada con respecto a 20 mg (20 ml de 5 mg/5 ml) de disolución de clorhidrato de oxycodona de liberación inmediata (LI). Veintitrés sujetos completaron el estudio y resultaron elegibles para el análisis.

Se determinaron concentraciones plasmáticas de oxycodona mediante un procedimiento de cromatografía líquida de alta resolución. En la Tabla 21 se exponen las medias aritméticas de C_{max}, t_{max}, AUC, y las semividas calculadas a partir de los datos individuales de la concentración plasmática de oxycodona con respecto al tiempo:

ES 2 339 392 T3

TABLA 21

Parámetro farmacocinético	Producto de referencia Oxicodona LI 20 mg	Producto de prueba Oxicodona LC 2 x 10 mg	F. (%)	Intervalo de confianza del 90 %
C_{max} (ng/ml)	41,60	18,62	44,75	32,5-57,0
t_{max} (horas)	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 a ∞) (ng x h/ml)	194,38	208,93	107,49	92,9-121,9
$t_{1/2}$ (elim) (horas)	3,21	7,98*	249,15	219,0-278,8
$t_{1/2}$ (abs) (horas)	0,35	0,92*	264,17	216,0-310,7

F. % = Biodisponibilidad oral

(Oxicodona LC 2 x 10 mg/Oxicodona LI 20 mg)

*Estadísticamente significativo ($p = 0,0001$)

Para C_{max} , t_{max} , $t_{1/2(elim)}$ y $t_{1/2(abs)}$ existían diferencias significativas estadísticamente entre la OXI LC y la OXI LI. No existían diferencias significativas estadísticamente entre los dos tratamientos en el ámbito de la absorción [AUC (0,36), AUC (0, ∞)]. El intervalo de confianza del 90% para la OXI LC con respecto a la OXI LI estaba comprendido entre 89,5% y 115,9% para la AUC (0,36) y entre el 92,9% y el 121,9% para AUC (0, ∞). Basándose en el análisis del intervalo de confianza del 90%, los comprimidos de oxicodona de liberación controlada eran equivalentes en términos de absorción (AUC 0,36) a la solución de oxicodona de liberación inmediata. La absorción de la oxicodona de liberación controlada resultó más lenta en aproximadamente 1,3 horas. Entre los dos tratamientos no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a experiencias negativas, ninguna de las cuales se consideraron clínicamente inhabituales para opiáceos para este tipo de estudio.

Los estudios anteriores demuestran una relación significativa de dosis-respuesta que utiliza las formulaciones de oxicodona de liberación controlada de la presente invención en dosificaciones de 10, 20 y 30 mg la cual no se desvía con respecto al paralelismo con las pendientes de dosis-respuesta para MS Contin en estudios diseñados de forma similar y bien controlados de eficacia analgésica de MS Contin, presentados en texto por Kaiko R.S., Van Wagoner D., Brown J., y otros, "Controlled-Release Oral Morphine (MS Contin® Tablets, MSC) in Postoperative Pain.", Pain Suppl., 5:S149 1990, que compararon 30, 60, 90, y 120 mg de MS Contin en comparación con 10 mg de morfina intramuscular y placebo, y Bloomfield, *et al.*, "Analgesic Efficacy and Potency of Two Oral Controlled-Release Morphine Preparations", Clinical Pharmacology & Therapeutics, (en prensa), que compararon 30 y 90 mg de MS Contin en comparación con 30 y 90 mg de otra preparación de morfina oral de liberación controlada, comprimidos de 30 mg de Oramorph SR.

ES 2 339 392 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Forma de dosificación de clorhidrato de oxicodona de liberación controlada para administración oral a pacientes humanos, que comprende entre 10 mg y 40 mg de clorhidrato de oxicodona, que comprende

una matriz de liberación controlada, que comprende

- clorhidrato de oxicodona, y
- 10 - un material de matriz de liberación controlada,

15 en la que los materiales de la matriz de liberación controlada incluidos en la forma de dosificación de liberación controlada se seleccionan del grupo consistente en ácidos grasos, alcoholes grasos, gliceril ésteres de ácidos grasos, aceites vegetales y ceras, y en la que la forma de dosificación proporciona una disolución *in vitro* de la forma de dosificación, cuando se mide por el Método de las Paletas de la USP a 100 rpm en 900 ml de tampón acuoso (pH entre 1,6 y 7,2) a 37°C, de entre el 12,5% y el 42,5% (en peso) de clorhidrato de oxicodona liberado después de 1 hora, entre el 25% y el 56% (en peso) de clorhidrato de oxicodona liberado después de 2 horas, entre el 45% y el 75% (en peso) de clorhidrato de oxicodona liberado después de 4 horas y entre el 55% y el 85% (en peso) de clorhidrato de oxicodona liberado después de 6 horas, siendo la liberación *in vitro* independiente con respecto al pH.

20 2. Forma de dosificación de clorhidrato de oxicodona de liberación controlada según la reivindicación 1, en la que la matriz de liberación controlada comprende además diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes.

25 3. Forma de dosificación de clorhidrato de oxicodona de liberación controlada según cualquier reivindicación anterior, en la que dicha forma de dosificación comprende 10 mg, 20 mg ó 40 mg de clorhidrato de oxicodona.

30 4. Forma de dosificación de clorhidrato de oxicodona de liberación controlada según cualquier reivindicación anterior, en la que dicha forma de dosificación comprende 10 mg de clorhidrato de oxicodona.

5. Forma de dosificación de clorhidrato de oxicodona de liberación controlada según cualquier reivindicación anterior, en la que dicha forma de dosificación comprende 20 mg de clorhidrato de oxicodona.

35 6. Forma de dosificación de clorhidrato de oxicodona de liberación controlada según cualquier reivindicación anterior, en la que dicha forma de dosificación comprende 40 mg de clorhidrato de oxicodona.

40

45

50

55

60

65

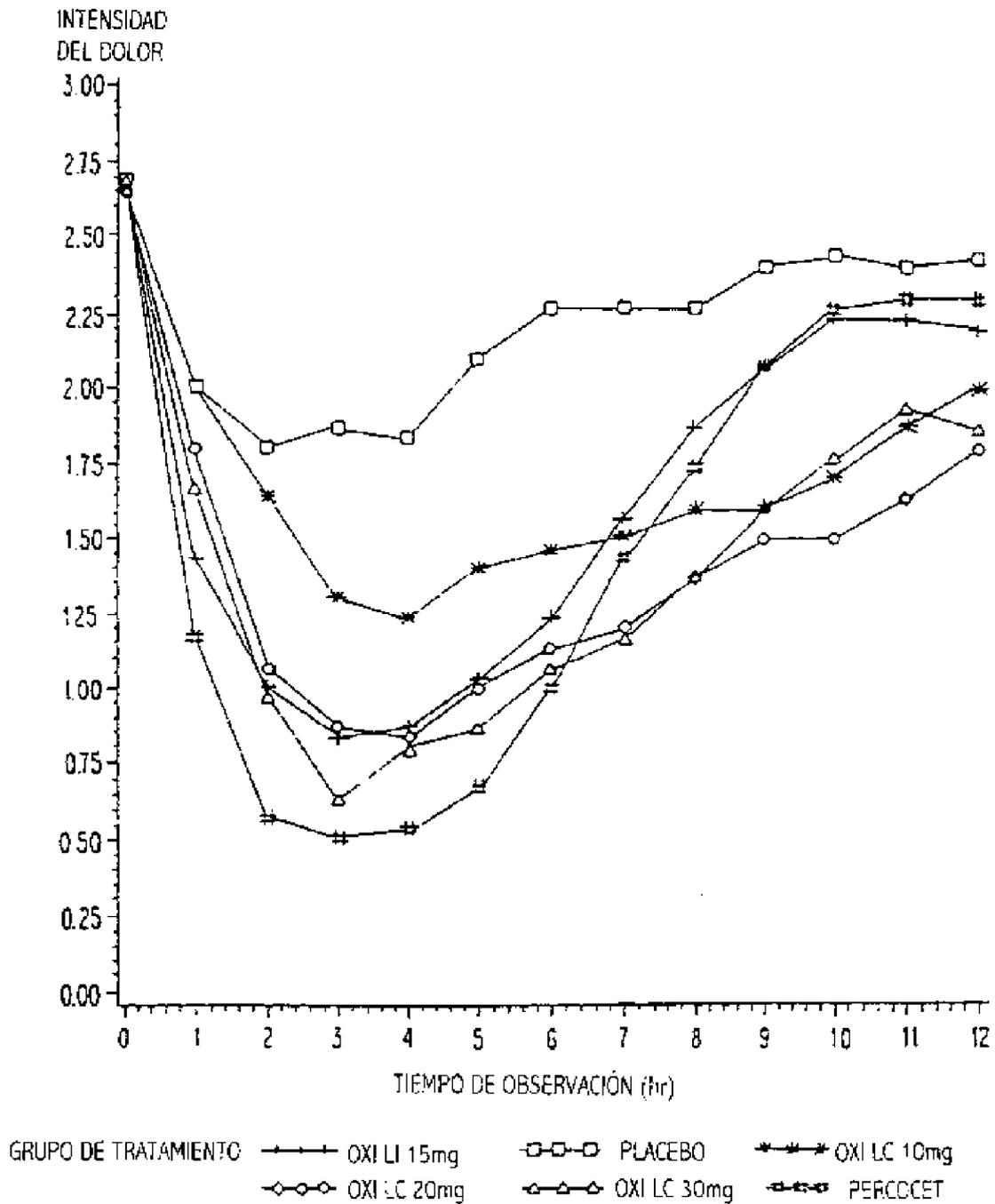


FIG. 1

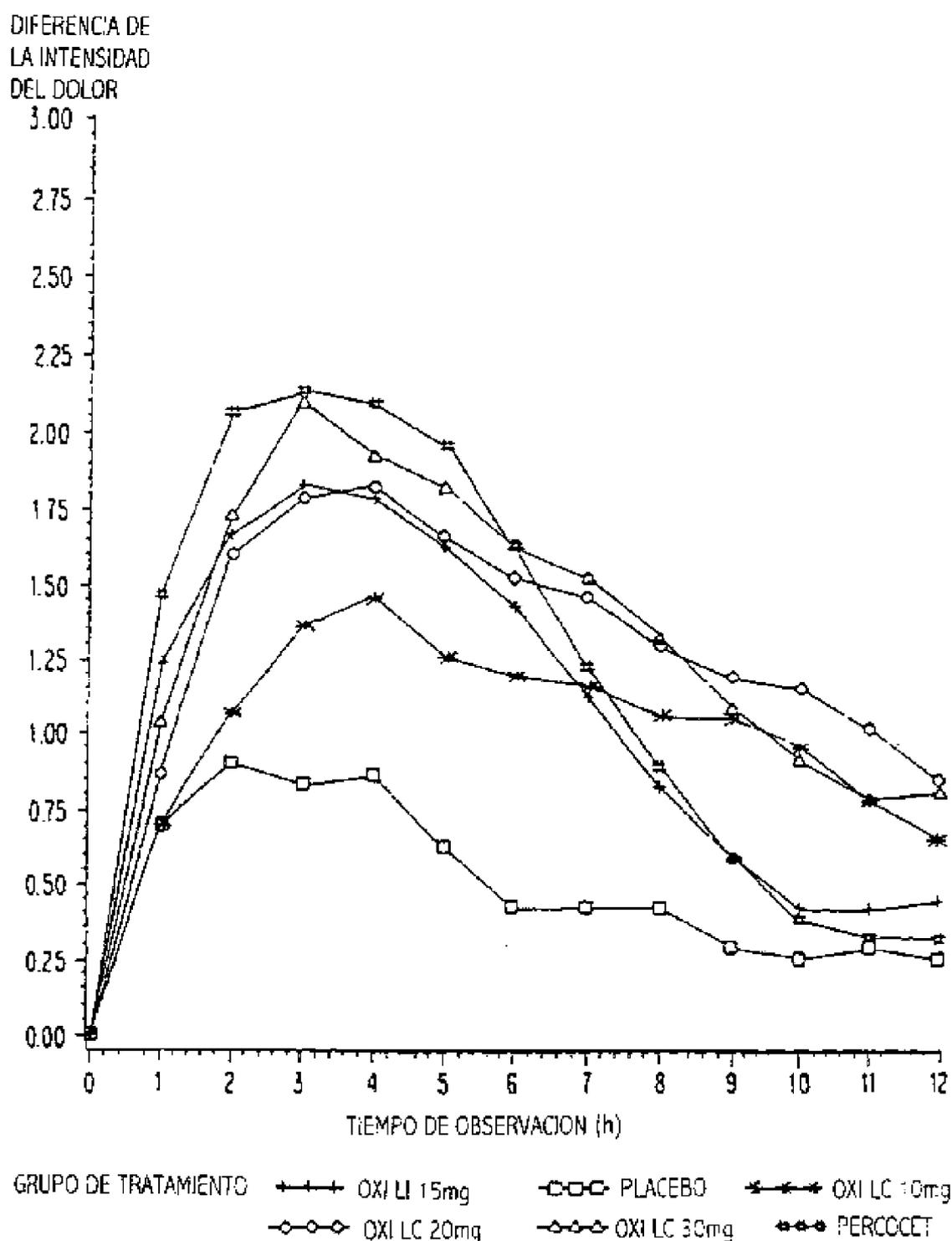


FIG.2

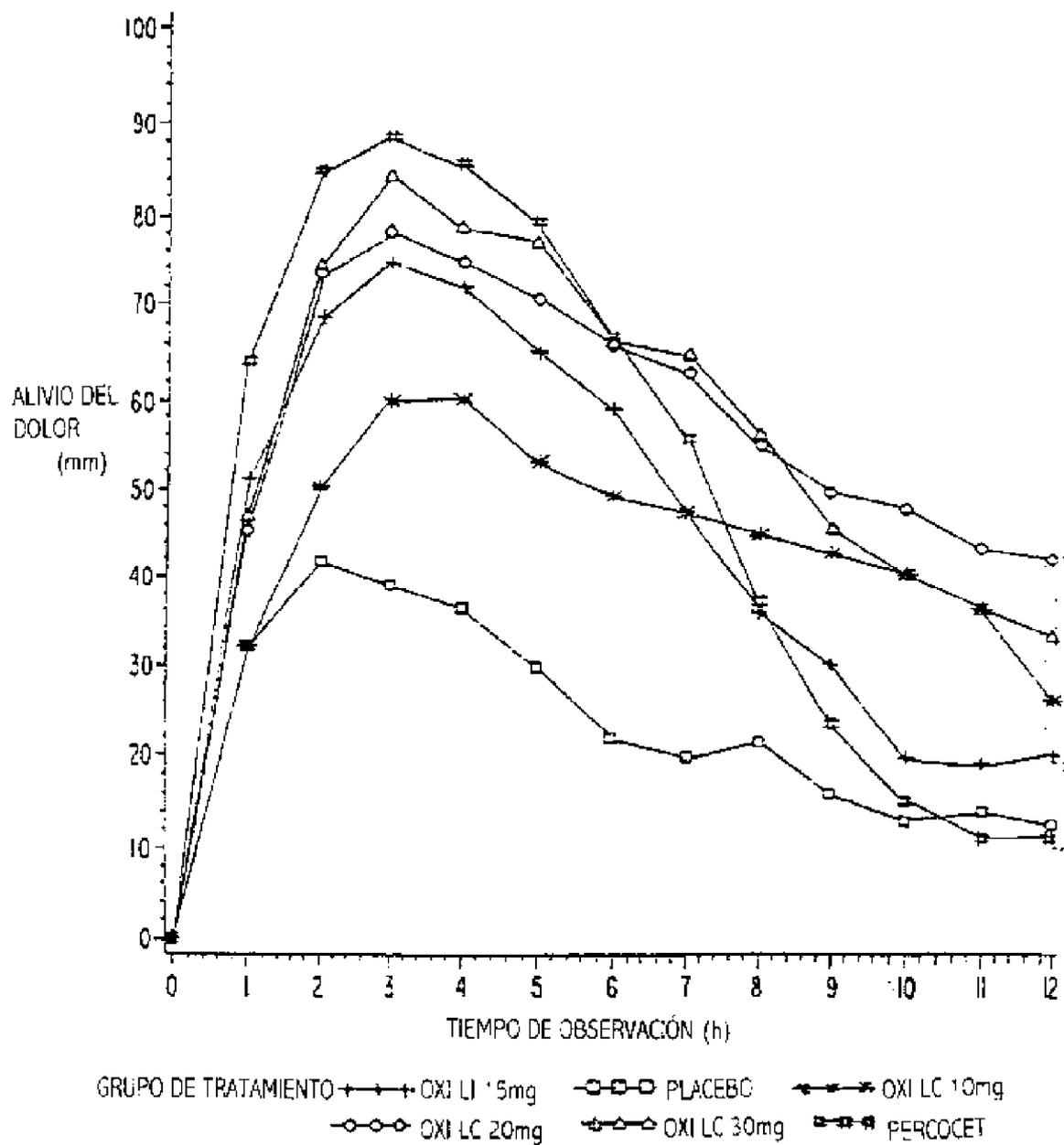


FIG. 4

