

01



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT

21. **EXPEDIENTE No.**

03-97527

54 **TITULO**

FORMULACIONES DE OXICODONA PARA TOMA UNA VEZ AL DIA

51 **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

A61K31/485

71 **SOLICITANTE**

EURO-CELTIQUE S.A.

DOMICILIO

LUXEMBURGO, LUXEMBURGO

74 **APODERADO**

LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

22 **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

04-11-03

BT

55

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y DE COMERCIO
Radicación: 03097527 00000003 Folios: 756
Fecha (REC): 2002-11-04 16:19:33
Trámite: 011 PCT-PATENT XP FASE REC 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: EURO CELTIQUE, S.A.

Dirección: 122 Boulevard de la Petrusse, L-2330
Luxemburgo, Luxemburgo

Nacionalidad o Domicilio: LUXEMBURGO

Lugar de Constitución: LUXEMBURGO

Teléfono: 3123800

Fax: 3122410

E-mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

Dirección: Carrera 7 No 71-52 Torre B Piso 9

Teléfono: 3123800

Fax: 3122410

E-Mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 41.575. TP 14.884
435
BTA

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre:

1. Benjamin Oakleaf
2. Curtis Wright
3. Derek Prater

Dirección:

1. 351 East 84th Street, New York, NY 10028
2. 1 Jarvis Street, Norwalk, CT 06851
3. 28 Pearson Close, Milton, Cambridge

Nacionalidad o Domicilio:

1. Estados Unidos de América
2. Estados Unidos de América
3. Inglaterra

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/14024

Fecha Mayo 2, 2002

Publicación Internacional No.

WO 02/087512 A2

Fecha Noviembre 7, 2002

⑥

Título(54):

FORMULACIONES DE OXICODONA PARA TOMA UNA VEZ AL DIA

⑦

Clasificación Internacional (51): A61K31/407

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) N° de Solicitud

Estados Unidos
de América

Mayo 2, 2001

60/288,211

SI ☒

NO ☐

⑨

Comprobante de Pago No.:

Fecha

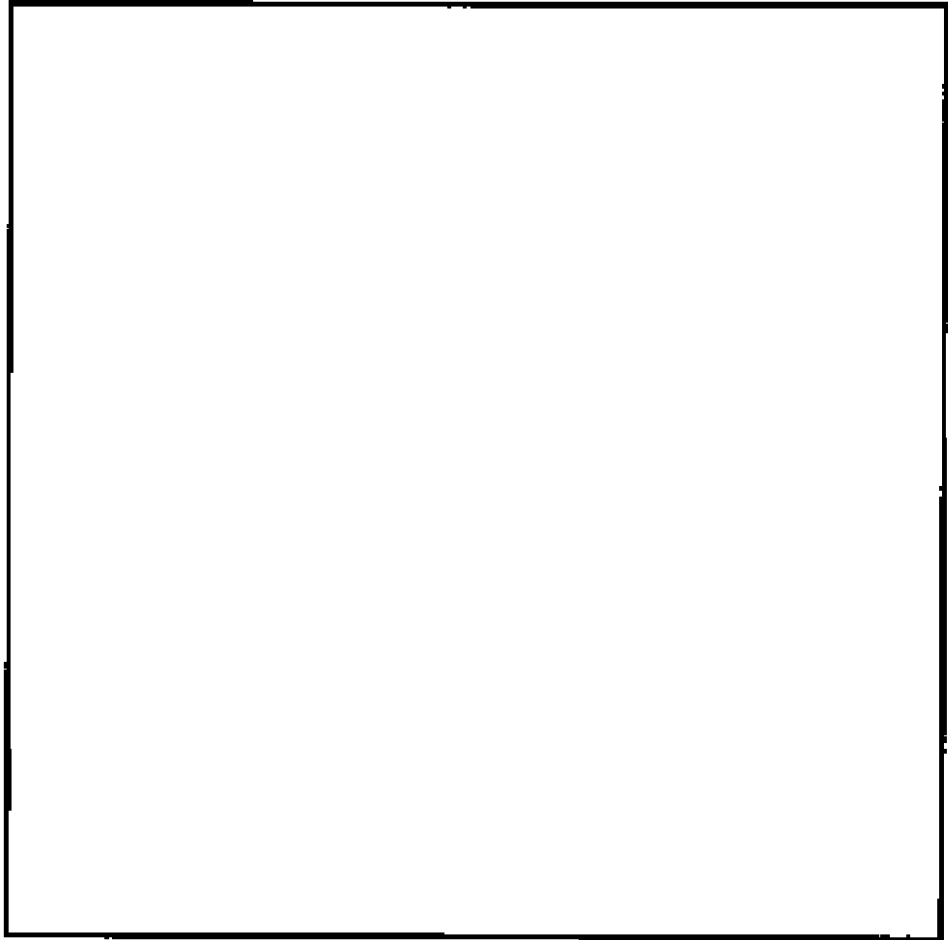
22

10

ANEXOS

- ☒ Coprobanda de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Acta final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros.

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la Concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

FIRMA: 

C.C. 41.575.435 BTA TP. 14.884
C.S.JON

183

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 03497927 40004000 Folios: 156
Fecha 4000: 2003-11-04 16:19:33
Trámite : 011 PAT-PATENT 370 FASE BNC 411 PROMOTIVA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 03 - 00,138
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2003

******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
CARDENAS Y CARDENAS P.J. CONSIGNACION		BANCO POPULAR	030-00110-6	16345403	09/11/2003	5,631,380.00

******* CONCEPTO *******

CAJ. IDENTIFIC	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE JP	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

CON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2/3
4.

INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03097327 00000000 Folios: 156
Fecha (AMD): 2003-11-04 16:19:33
Trámite : 011 PCT-POTENT 370 FASE INDI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
NIT : 030176389-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 93 - 80,140
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2003

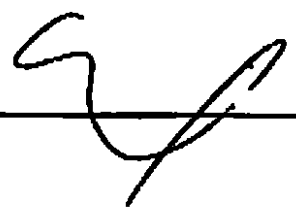
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGD	FECHA PAG	VR. PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P.T. CONSIGNACION		BANCO POPULAR	650-00110-6	16343403	04/11/2003	\$,631,300.

***** CONCEPTO *****

CANT. REMITIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 90305 01-01 SOLICITUDES	89 ESTATUS DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
	TOTAL :	335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3/4

ONCE-A-DAY OXYCODONE FORMULATIONS

This application claims benefit of U.S. Provisional Application No. 60/288,211, filed May 2, 2001, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION

The invention is directed to sustained release formulations containing oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof which is suitable for administration to a patient.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Once-a-day sustained release opioid formulations are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,478,577; 5,672,360; 5,958,459; 6,103,261; 6,143,332; 5,965,161; 5,958,452 and 5,968,551. All documents cited herein, including the foregoing, are incorporated by reference in their entireties for all purposes.

SUMMARY AND OBJECTS OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to provide an oxycodone formulation suitable for once daily administration for effective pain management.

It is an object of preferred embodiments of the present invention to provide a pharmaceutically acceptable dosage form for orally administering oxycodone to provide analgesic therapy beyond its relatively short half-life over an extended period of time, and having a duration of pain relief of at least 24-hours.

The above objects and others are attained by the present invention, which is directed to a dosage form comprising an analgesically effective amount of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a sustained release material, the dosage form providing an analgesic effect for at least about 24 hours after oral administration at steady state to human patients; and the dosage form providing a mean C_{24}/C_{min} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after oral administration at steady state to the patients.

46

In certain embodiments of the invention, the dosage form after administration to patients provides a mean T_{max} of oxycodone in-vivo which occurs at about 2 to about 17 hours (e.g., about 2 to about 8 hours) after administration at steady state of the dosage form.

In certain embodiments of the invention, the mean T_{max} of oxycodone in-vivo occurs at about 6.5 hours to about 17 hours, at about 8 to about 16 hours, at about 10 to about 16 hours, or at about 12 to about 16 hours after administration at steady state of the dosage form.

In certain embodiments of the invention, the dosage form provides an analgesic effect for at least about 24 hours after administration of the dosage form to human patients at steady state; and provides a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.60 to 1.0 after administration at steady state to patients.

In certain embodiments of the invention, the dosage form provides an analgesic effect for at least about 24 hours after administration at steady state to human patients; and provides a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.60 to 1.0 or 0.7 to 1.0 after administration at steady state to patients. In certain embodiments of the invention, the dosage form provides an in-vitro release rate, of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, when measured by the USP Basket Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer at a pH of between 1.6 and 7.2 at 37°C of from 0% to about 40% at 1 hour, from about 8% to about 70% at 4 hours, from about 20% to about 80% at 8 hours, from about 30% to about 95% at 12 hours, from about 35% to about 95% at 18 hours, and greater than about 50% at 24 hours.

In certain preferred embodiments the sustained release oral dosage form of the present invention provides oxycodone plasma levels which are effective for 24 hourly dosing, characterized by a W_{50} for the oxycodone of between 4 and 24 hours after administration at steady state. In certain embodiments, the W_{50} is at least 4 hours, preferably at least 12 hours, and more preferably at least 18 hours, after administration at steady state.

In certain embodiments the sustained release oral dosage form of the present invention comprises a matrix which includes a sustained release material and oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, the matrix is compressed into a tablet and may be optionally overcoated with a coating that in addition to the sustained release material of the matrix may control the release of the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof from the formulation, such that blood levels of active ingredient are maintained within the therapeutic range over an extended period of time. In certain alternate embodiments, the matrix is encapsulated.

8/2

In certain embodiments, the sustained release oral dosage form of the present invention comprises a plurality of pharmaceutically acceptable sustained release matrices comprising oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the dosage form maintaining the blood plasma levels of oxycodone within the therapeutic range over an extended period of time when administered to patients.

Preferably, the formulations prepared in accordance with the present invention can be presented in tablet, capsule, or in any other suitable unit dosage form.

In certain embodiments the sustained release oral dosage form of the present invention is an osmotic dosage form which comprises a single layer or bilayer core comprising oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof; an expandable polymer; a semipermeable membrane surrounding the core; and a passageway disposed in the semipermeable membrane for sustained release of the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof, such that blood levels of active ingredient are maintained within the therapeutic range over an extended period of time when administered to patients.

In certain embodiments the sustained release oral dosage form of the present invention comprises a substantially homogeneous core comprising oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an expandable polymer; a semipermeable membrane surrounding the core; and a passageway disposed in the semipermeable membrane for sustained release of the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof, such that blood levels of active ingredient are maintained within the therapeutic range over an extended period of time when administered to a patients.

In certain embodiments of the present invention, there is provided a method of treating pain associated conditions in patients requiring such treatment which method includes administering to a patient an effective amount of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a sustained release dosage form as described herein.

In certain embodiments, the invention is directed to the use of a sustained release dosage form comprising a pharmaceutically acceptable matrix comprising oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a sustained release material in the production of an analgesic preparation for oral administration to human patients on a once a day basis, to provide

an analgesic effect for at least about 24 hours and a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after administration at steady state to said patients.

In certain embodiments, the invention is directed to the use of a sustained release oral dosage form comprising a bilayer core comprising a drug layer comprising an analgesically effective amount of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a displacement layer comprising an osmopolymer; and a semipermeable wall surrounding the bilayer core having a passageway disposed therein for the release of said oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof; in the production of an analgesic preparation for oral administration to human patients to provide an analgesic effect at least about 24 hours after oral administration at steady state to human patients; and to provide a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after administration at steady state to said patients.

In certain embodiments, the invention is directed to the use of a sustained release dosage form comprising a plurality of sustained release matrices comprising oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a sustained release material, in the production of an analgesic preparation for oral administration to a patient on a once-a-day basis, to provide an analgesic effect for at least 24 hours after oral administration at steady state to human patients; and to provide a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after oral administration at steady state to said patients.

The term " C_{max} " as it is used herein is the highest plasma concentration of the drug attained within the dosing interval.

The term " C_{24} " as it is used herein is the plasma concentration of the drug at 24 hours after administration.

The term " T_{max} " as it is used herein is the time period which elapses after administration of the dosage form until the plasma concentration of the drug attains the highest plasma concentration within the dosing interval.

The term " W_{50} " for purposes of the present invention is the duration over which the plasma concentrations are equal to or greater than 50% of the peak concentration. The parameter

is determined by linear interpolation of the observed data and represents the difference in time between the first (or only) upslope crossing and the last (or only) downslope crossing in the plasma profile.

The term " C_{24}/C_{max} ratio" is defined for purposes of the present invention as the ratio of the plasma concentration of the drug at 24 hours after administration to the highest plasma concentration of the drug attained within the dosing interval.

The term "USP Basket Method" is the Basket Method described in U.S. Pharmacopoeia XXII (1999), herein incorporated by reference.

The term "steady state" means that the amount of the drug reaching the system is approximately the same as the amount of the drug leaving the system. Thus, at "steady-state", the patient's body eliminates the drug at approximately the same rate that the drug becomes available to the patient's system through absorption into the blood stream.

The term "semipermeable wall" for purposes of the present invention means that the wall is permeable to the passage of an exterior fluid, such as aqueous or biological fluid, in the environment of use, including the gastrointestinal tract, but impermeable to drug.

The term "expandable polymer" for purposes of the present invention means a polymer which upon exposure to an aqueous or biological fluid, absorbs the fluid resulting in a greater mass.

The term "mean" for purposes of the present invention, when used to define a pharmacokinetic value (e.g., T_{max}) represents the arithmetic mean value measured across a patient population.

The phrase "pharmaceutically acceptable salt" includes, but is not limited to, metal salts such as sodium salt, potassium salt, cesium salt and the like; alkaline earth metals such as calcium salt, magnesium salt and the like; organic amine salts such as triethylamine salt, pyridine salt, picoline salt, ethanolamine salt, triethanolamine salt, dicyclohexylamine salt, N,N'-

diethylolammonium salt and the like; inorganic acid salts such as hydrochloride, hydrobromide, sulfate, phosphate and the like; organic acid salts such as formate, acetate, trifluoroacetate, maleate, fumarate, tartrate and the like; sulfonates such as methanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate, and the like; amino acid salts such as arginate, aspartate, glutamate and the like.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

In certain embodiments of the present invention, the sustained release dosage form provides an in-vitro release rate of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, when measured by the USP Basket Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer at a pH of between 1.6 and 7.2 at 37°C, of from 0% to about 40% at 1 hour, from about 8% to about 70% at 4 hours, from about 20% to about 80% at 8 hours, from about 30% to about 95% at 12 hours, from about 35% to about 95% at 18 hrs, and greater than about 50% at 24 hours.

In certain embodiments of the present invention the time period during which oxycodone blood levels (after administration at steady state) are greater than or equal to 75% of the maximum blood level ($T_{90.75\%C_{max}}$) may be 4 hours or greater, preferably 6 hours or greater.

In certain embodiments, the time at which oxycodone blood levels reach their maximum concentration (T_{max}) is about 2 to about 17 hours, preferably about 6.5 hours to about 17 hours, more preferably about 8 to about 16 hours, and even more preferably about 10 to about 16 or about 12 to about 16 hours after administration at steady state of the dosage form.

In certain embodiments of the present invention, the dosage form provides a C_{24}/C_{max} ratio after administration at steady state of 0.6 to 1.0, a ratio 0.7 to 0.99 or a ratio of 0.8 to 0.95. In other embodiments of the present invention, the dosage form provides a C_{24}/C_{max} ratio after administration at steady state of 0.7 to 1.0, a ratio 0.72 to 0.99 or a ratio of 0.74 to 0.95.

In certain embodiments of the present invention, the dosage form provides a C_{24}/C_{max} ratio after administration at steady state of 0.6 to 1.0, a ratio 0.7 to 0.99 or a ratio of 0.8 to 0.95 and a (T_{max}) of about 6.5 hours to about 17 hours, about 8 to about 16 hours, about 10 to about 16 hours or about 12 hours to about 16 hours. In other embodiments of the present invention, the dosage form provides a C_{24}/C_{max} ratio after administration at steady state of 0.7 to 1.0, a ratio 0.72 to 0.99 or a ratio of 0.74 to 0.95 and a (T_{max}) in about 2 to about 17 hours.

9/11

In certain embodiments of the present invention, the co-administration of food will not significantly increase or decrease the extent of oxycodone absorption.

The sustained release oral dosage form of the present invention includes from about 1 to about 640 mg of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof (e.g., oxycodone hydrochloride). Preferably the sustained release oral dosage form of the present invention includes from about 5 to about 500 mg oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, more preferably from about 10 to about 320 mg oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and even more preferably from about 10 to about 160 mg oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In other preferred embodiments, the sustained release dosage form of the present invention comprises from about 10 to about 160 mg oxycodone hydrochloride or an equivalent amount of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof other than the hydrochloride salt.

The present invention includes a method for administering from about 1 to about 640 mg of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof on a once-a-day basis to a patient in need of relief of pain, in accordance with the pharmacokinetic parameters disclosed herein. Preferably, the method includes administering from about 5 to about 500 mg oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The method of administration according to the present invention is particularly applicable to the treatment of acute and chronic pain, particularly pain associated with terminal disease such as cancer; chronic backpain; and post-operative pain.

DOSAGE FORMS

In certain embodiments the oral dosage form includes a sustained-release material which is incorporated into a matrix along with the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof to provide for the sustained release of the oxycodone. The sustained-release material may be hydrophobic or hydrophilic as desired. The oral dosage form of the present invention may be prepared as granules, spheroids, matrix multiparticulates, etc. which comprise oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a sustained release matrix, which may be compressed into a tablet or encapsulated. The oral dosage form of the present invention may optionally

include other pharmaceutically acceptable ingredients (e.g., diluents, binders, colorants, lubricants, etc.).

In certain embodiments, the oral dosage form of the present invention may be an osmotic dosage form having a push or displacement composition as one of the layers of a bilayer core for pushing oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof from the dosage form, and a semipermeable wall composition surrounding the core, wherein the wall has at least one exit means or passageway for delivering the oxycodone from the dosage form. Alternatively, the core of the osmotic dosage form may comprise a single layer core including a controlled release polymer and oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferably the dosage forms of the present invention provide an analgesic effect for at least about 24 hours after administration.

SUSTAINED-RELEASE MATRIX FORMULATIONS

In one preferred embodiment of the present invention, the sustained release carrier may be incorporated into a matrix with the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof which matrix provides for the sustained release of the oxycodone.

A non-limiting list of suitable sustained-release materials which may be included in a sustained-release matrix according to the invention include hydrophilic and/or hydrophobic materials, such as gums, cellulose ethers, acrylic resins, protein derived materials, waxes, shellac, and oils such as hydrogenated castor oil and hydrogenated vegetable oil. However, any pharmaceutically acceptable hydrophobic or hydrophilic sustained-release material which is capable of imparting sustained-release of the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof may be used in accordance with the present invention. Preferred sustained-release polymers include alkylcelluloses such as ethylcellulose, acrylic and methacrylic acid polymers and copolymers; and cellulose ethers, especially hydroxyalkylcelluloses (especially hydroxypropylmethylcellulose) and carboxyalkylcelluloses. Preferred acrylic and methacrylic acid polymers and copolymers include methyl methacrylate, methyl methacrylate copolymers, ethoxyethyl methacrylates, ethyl acrylate, trimethyl ammonioethyl methacrylate, cyanoethyl methacrylate, aminoalkyl methacrylate copolymer, poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid), methacrylic acid alkylamine copolymer, poly(methyl methacrylate), poly(methacrylic acid)(anhydride), polymethacrylate, polyacrylamide, poly(methacrylic acid anhydride), and glycidyl methacrylate copolymers. Certain preferred embodiments utilize mixtures of any of the foregoing sustained-release materials in the matrix of the invention.

The matrix also may include a binder. In such embodiments, the binder preferably contributes to the sustained-release of the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof from the sustained-release matrix.

If an additional hydrophobic binder material is included, it is preferably selected from natural and synthetic waxes, fatty acids, fatty alcohols, and mixtures of the same. Examples include beeswax, carnauba wax, stearic acid and stearyl alcohol. This list is not meant to be exclusive. In certain preferred embodiments, a combination of two or more hydrophobic binder materials are included in the matrix formulations.

Preferred hydrophobic binder materials which may be used in accordance with the present invention include digestible, long chain (C_8 - C_{30} , especially C_{12} - C_{24}), substituted or unsubstituted hydrocarbons, such as fatty acids, fatty alcohols, glyceryl esters of fatty acids, mineral and vegetable oils, natural and synthetic waxes and polyalkylene glycols. Hydrocarbons having a melting point of between 25° and 90°C are preferred. Of the long-chain hydrocarbon binder materials, fatty (aliphatic) alcohols are preferred in certain embodiments. The oral dosage form may contain up to 81% (by weight) of at least one digestible, long chain hydrocarbon.

In certain embodiments, the hydrophobic binder material may comprise natural or synthetic waxes, fatty alcohols (such as lauryl, myristyl, stearyl, cetyl or preferably cetostearyl alcohol), fatty acids, including but not limited to fatty acid esters, fatty acid glycerides (mono-, di-, and tri-glycerides), hydrogenated fats, hydrocarbons, normal waxes, stearic acid, stearyl alcohol and hydrophobic and hydrophilic materials having hydrocarbon backbones. Suitable waxes include, for example, beeswax, glycowax, castor wax and carnauba wax. For purposes of the present invention, a wax-like substance is defined as any material which is normally solid at room temperature and has a melting point of from about 30 to about 100°C . In certain preferred embodiments, the dosage form comprises a sustained release matrix comprising oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one water soluble hydroxyalkyl cellulose, at least one C_{12} - C_{36} , preferably C_{14} - C_{22} , aliphatic alcohol and, optionally, at least one polyalkylene glycol. The hydroxyalkyl cellulose is preferably a hydroxy (C_1 to C_4) alkyl cellulose, such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and, especially, hydroxyethyl cellulose. The amount of the at least one hydroxyalkyl cellulose in the present oral dosage form may be determined, inter alia, by the precise rate of oxycodone or oxycodone salt release required. The aliphatic alcohol may be, for example, lauryl alcohol, myristyl alcohol or stearyl alcohol. In particularly preferred embodiments of the present oral dosage form, however, the at least one

12
14

aliphatic alcohol is cetyl alcohol or cetostearyl alcohol. The amount of the aliphatic alcohol in the present oral dosage form may be determined, as above, by the precise rate of oxycodone or oxycodone salt release required. It may also depend on whether at least one polyalkylene glycol is present in or absent from the oral dosage form. In the absence of at least one polyalkylene glycol, the oral dosage form preferably contains between about 20% and about 50% (by wt) of the aliphatic alcohol. When a polyalkylene glycol is present in the oral dosage form, then the combined weight of the aliphatic alcohol and the polyalkylene glycol preferably constitutes between about 20% and about 50% (by wt) of the total dosage form.

In one preferred embodiment, the ratio of, e.g., the at least one hydroxyalkyl cellulose or acrylic resin to the at least one aliphatic alcohol/polyalkylene glycol determines, to a considerable extent, the release rate of the oxycodone or oxycodone salt from the formulation. In certain embodiments, a ratio of the hydroxyalkyl cellulose to the aliphatic alcohol/polyalkylene glycol of between 1:1 and 1:4 is preferred, with a ratio of between 1:2 and 1:3 being particularly preferred.

In certain embodiments, the polyalkylene glycol may be, for example, polypropylene glycol, or polyethylene glycol which is preferred. The average molecular weight of the at least one polyalkylene glycol is preferably between 1,000 and 15,000, especially between 1,500 and 12,000.

Another suitable sustained-release matrix comprises an alkylcellulose (especially ethylcellulose), a C_{12} to C_{36} aliphatic alcohol and, optionally, a polyalkylene glycol.

In addition to the above ingredients, a sustained-release matrix may also contain suitable quantities of other materials, e.g., diluents, lubricants, binders, granulating aids, colorants, flavorants and glidants that are conventional in the pharmaceutical art.

In order to facilitate the preparation of a solid, sustained-release oral dosage form according to this invention there is provided, in a further aspect of the present invention, a process for the preparation of a solid, sustained-release oral dosage form according to the present invention comprising incorporating oxycodone or a salt thereof in a sustained-release matrix. Incorporation in the matrix may be effected, for example, by:

(a) forming granules comprising at least one hydrophobic and/or hydrophilic material as set forth above (e.g., a water soluble hydroxyalkyl cellulose) together with the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof;

13/15

(b) mixing the at least one hydrophobic and/or hydrophilic material- containing granules with at least one C_{12} - C_{16} aliphatic alcohol, and

(c) optionally, compressing and shaping the granules.

The granules may be formed by any of the procedures well-known to those skilled in the art of pharmaceutical formulation. For example, in one preferred method, the granules may be formed by wet granulating hydroxyalkyl cellulose/oxycodone or oxycodone salt with water. In a particularly preferred embodiment of this process, the amount of water added during the wet granulation step is preferably between 1.5 and 5 times, especially between 1.75 and 3.5 times, the dry weight of the oxycodone or oxycodone salt.

A sustained-release matrix can also be prepared by, e.g., melt-granulation or melt-extrusion techniques. Generally, melt-granulation techniques involve melting a normally solid hydrophobic binder material, e.g., a wax, and incorporating a powdered drug therein. To obtain a sustained release dosage form, it may be necessary to incorporate a hydrophobic sustained-release material, e.g. ethylcellulose or a water-insoluble acrylic polymer, into the molten wax hydrophobic binder material. Examples of sustained-release formulations prepared via melt-granulation techniques are found, e.g., in U.S. Patent No. 4,861,598.

The additional hydrophobic binder material may comprise one or more water-insoluble wax-like thermoplastic substances possibly mixed with one or more wax-like thermoplastic substances being less hydrophobic than said one or more water-insoluble wax-like substances. In order to achieve sustained release, the individual wax-like substances in the formulation should be substantially non-degradable and insoluble in gastrointestinal fluids during the initial release phases. Useful water-insoluble wax-like binder substances may be those with a water-solubility that is lower than about 1:5,000 (w/w).

The preparation of a suitable melt-extruded matrix according to the present invention may, for example, include the steps of blending the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a sustained release material and preferably a binder material to obtain a homogeneous mixture. The homogeneous mixture is then heated to a temperature sufficient to at least soften the mixture sufficiently to extrude the same. The resulting homogeneous mixture is then extruded, e.g., using a twin-screw extruder, to form strands. The extrudate is preferably cooled and cut into multiparticulates by any means known in the art. The matrix multiparticulates are then divided into unit doses. The extrudate preferably has a diameter of from about 0.1 to about 5 mm and provides sustained release of the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof for a time period of at least about 24 hours.

An optional process for preparing the melt extruded formulations of the present invention includes directly metering into an extruder a hydrophobic sustained release material, the oxycodone or salt thereof, and an optional binder material; heating the homogenous mixture; extruding the homogenous mixture to thereby form strands; cooling the strands containing the homogeneous mixture; cutting the strands into matrix multiparticulates having a size from about 0.1 mm to about 12 mm; and dividing said particles into unit doses. In this aspect of the invention, a relatively continuous manufacturing procedure is realized.

Plasticizers, such as those described above, may be included in melt-extruded matrices. The plasticizer is preferably included as from about 0.1 to about 30% by weight of the matrix. Other pharmaceutical excipients, e.g., talc, mono or poly saccharides, colorants, flavorants, lubricants and the like may be included in the sustained release matrices of the present invention as desired. The amounts included will depend upon the desired characteristic to be achieved.

The diameter of the extruder aperture or exit port can be adjusted to vary the thickness of the extruded strands. Furthermore, the exit part of the extruder need not be round; it can be oblong, rectangular, etc. The exiting strands can be reduced to particles using a hot wire cutter, guillotine, etc.

A melt extruded matrix multiparticulate system can be, for example, in the form of granules, spheroids or pellets depending upon the extruder exit orifice. For purposes of the present invention, the terms "melt-extruded matrix multiparticulate(s)" and "melt-extruded matrix multiparticulate system(s)" and "melt-extruded matrix particles" shall refer to a plurality of units, preferably within a range of similar size and/or shape and containing one or more active agents and one or more excipients, preferably including a hydrophobic sustained release material as described herein. Preferably the melt-extruded matrix multiparticulates will be of a range of from about 0.1 to about 12 mm in length and have a diameter of from about 0.1 to about 5 mm. In addition, it is to be understood that the melt-extruded matrix multiparticulates can be any geometrical shape within this size range. In certain embodiments, the extrudate may simply be cut into desired lengths and divided into unit doses of the therapeutically active agent without the need of a spherulization step.

In one preferred embodiment, oral dosage forms are prepared that include an effective amount of melt-extruded matrix multiparticulates within a capsule. For example, a plurality of the melt-extruded matrix multiparticulates may be placed in a gelatin capsule in an amount

18
17

sufficient to provide an effective sustained release dose when ingested and contacted by gastrointestinal fluid.

In another embodiment, a suitable amount of the multiparticulate extrudate is compressed into an oral tablet using conventional tableting equipment using standard techniques. Techniques and compositions for making tablets (compressed and molded), capsules (hard and soft gelatin) and pills are also described in Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

In yet another preferred embodiment, the extrudate can be shaped into tablets as set forth in U.S. Patent No. 4,957,681 (Klimesch, et. al.).

Optionally, the sustained-release matrix multiparticulate systems, tablets, or capsules can be coated with a sustained release coating such as the sustained release coatings described herein. Such coatings preferably include a sufficient amount of hydrophobic and/or hydrophilic sustained-release material to obtain a weight gain level from about 2 to about 25 percent, although the overcoat may be greater depending upon, e.g., the desired release rate.

The dosage forms of the present invention may further include combinations of melt-extruded matrix multiparticulates containing oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof. Furthermore, the dosage forms can also include an amount of an immediate release therapeutically active oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof for prompt therapeutic effect. The immediate release oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof may be incorporated, e.g., as separate multiparticulates within a gelatin capsule, or may be coated on the surface of, e.g., melt extruded matrix multiparticulates.

The sustained-release profile of the melt-extruded formulations of the invention can be altered, for example, by varying the amount of sustained-release material, by varying the amount of plasticizer relative to other matrix constituents, by varying the amount of hydrophobic material, by the inclusion of additional ingredients or excipients, by altering the method of manufacture, etc.

In other embodiments of the invention, melt-extruded formulations are prepared without the inclusion of the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof, which is added thereafter to the extrudate. Such formulations typically will have the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof blended together with the extruded matrix material, and

16
18

then the mixture would be tableted in order to provide a slow release formulation. Such formulations may be advantageous, for example, when the therapeutically active agent included in the formulation is sensitive to temperatures needed for softening the hydrophobic material and/or the retardant material.

Typical melt-extrusion production systems suitable for use in accordance with the present invention include a suitable extruder drive motor having variable speed and constant torque control, start-stop controls, and ammeter. In addition, the production system will include a temperature control console which includes temperature sensors, cooling means and temperature indicators throughout the length of the extruder. In addition, the production system will include an extruder such as a twin-screw extruder which consists of two counter-rotating intermeshing screws enclosed within a cylinder or barrel having an aperture or die at the exit thereof. The feed materials enter through a feed hopper and are moved through the barrel by the screws and are forced through the die into strands which are thereafter conveyed such as by a continuous movable belt to allow for cooling and being directed to a pelletizer or other suitable device to render the extruded ropes into the matrix multiparticulate system. The pelletizer can consist of rollers, fixed knife, rotating cutter and the like. Suitable instruments and systems are available from distributors such as C.W. Brabender Instruments, Inc. of South Hackensack, New Jersey. Other suitable apparatus will be apparent to those of ordinary skill in the art.

A further aspect of the invention is related to the preparation of melt-extruded matrix multiparticulates as set forth above in a manner which controls the amount of air included in the extruded product. By controlling the amount of air included in the extrudate, the release rate of the oxycodone or therapeutically acceptable salt thereof may be altered.

Thus, in a further aspect of the invention, the melt-extruded product is prepared in a manner which substantially excludes air during the extrusion phase of the process. This may be accomplished, for example, by using a Leistritz extruder having a vacuum attachment. The extruded matrix multiparticulates prepared according to the invention using the Leistritz extruder under vacuum provides a melt-extruded product having different physical characteristics. In particular, the extrudate is substantially non-porous when magnified, e.g., using a scanning electron microscope which provides an SEM (scanning electron micrograph). Such substantially non-porous formulations may provide a faster release of the therapeutically active agent, relative to the same formulation prepared without vacuum. SEMs of the matrix multiparticulates prepared using an extruder under vacuum appear very smooth, and the multiparticulates tend to be more robust than those multiparticulates prepared without vacuum. It has been observed that

in at least certain formulations, the use of extrusion under vacuum provides an extruded matrix multiparticulate product which is more pH-dependent than its counterpart formulation prepared without vacuum.

Alternatively, the melt-extruded product is prepared using a Werner-Pfleiderer twin screw extruder.

In certain embodiments, a spheronizing agent is added to a granulate or matrix multiparticulate and then spheronized to produce sustained release spheroids. The spheroids are then optionally overcoated with a sustained release coating by methods such as those described above.

Spheronizing agents which may be used to prepare the matrix multiparticulate formulations of the present invention include any art-known spheronizing agent. Cellulose derivatives are preferred, and microcrystalline cellulose is especially preferred. A suitable microcrystalline cellulose is, for example, the material sold as Avicel PH 101 (TradeMark, FMC Corporation). The spheronizing agent is preferably included as about 1 to about 99% of the matrix multiparticulate by weight.

In certain embodiments, in addition to the active ingredient and spheronizing agent, the spheroids may also contain a binder. Suitable binders, such as low viscosity, water soluble polymers, will be well known to those skilled in the pharmaceutical art. However, water soluble hydroxy lower alkyl cellulose, such as hydroxy propyl cellulose, are preferred. Additionally (or alternatively) the spheroids may contain a water insoluble polymer, especially an acrylic polymer, an acrylic copolymer, such as a methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer, or ethyl cellulose.

In certain embodiments, a sustained release coating is applied to the sustained release spheroids, granules, or matrix multiparticulates. In such embodiments, the sustained-release coating may include a water insoluble material such as (a) a wax, either alone or in admixture with a fatty alcohol; or (b) shellac or zein. The coating is preferably derived from an aqueous dispersion of the hydrophobic sustained release material.

In certain embodiments, it is necessary to overcoat the sustained release spheroids, granules, or matrix multiparticulates comprising the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof and sustained release carrier with a sufficient amount of the aqueous dispersion of,

18
20

e.g., alkylcellulose or acrylic polymer, to obtain a weight gain level from about 2 to about 50%, e.g., about 2 to about 25%, in order to obtain a sustained-release formulation. The overcoat may be lesser or greater depending upon, e.g., the desired release rate, the inclusion of plasticizer in the aqueous dispersion and the manner of incorporation of the same. Cellulosic materials and polymers, including alkylcelluloses, are sustained release materials well suited for coating the sustained release spheroids, granules, or matrix multiparticulates according to the invention. Simply by way of example, one preferred alkylcellulosic polymer is ethylcellulose, although the artisan will appreciate that other cellulose and/or alkylcellulose polymers may be readily employed, singly or in any combination, as all or part of a hydrophobic coating according to the invention.

One commercially-available aqueous dispersion of ethylcellulose is Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). Aquacoat® is prepared by dissolving the ethylcellulose in a water-immiscible organic solvent and then emulsifying the same in water in the presence of a surfactant and a stabilizer. After homogenization to generate submicron droplets, the organic solvent is evaporated under vacuum to form a pseudolatex. The plasticizer is not incorporated in the pseudolatex during the manufacturing phase. Thus, prior to using the same as a coating, it is necessary to intimately mix the Aquacoat® with a suitable plasticizer prior to use.

Another aqueous dispersion of ethylcellulose is commercially available as Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.). This product is prepared by incorporating plasticizer into the dispersion during the manufacturing process. A hot melt of a polymer, plasticizer (dibutyl sebacate), and stabilizer (oleic acid) is prepared as a homogeneous mixture, which is then diluted with an alkaline solution to obtain an aqueous dispersion which can be applied directly to the sustained release spheroids, granules, or matrix multiparticulates.

In other preferred embodiments of the present invention, the sustained release material comprising the sustained-release coating is a pharmaceutically acceptable acrylic polymer, including but not limited to acrylic acid and methacrylic acid copolymers, methyl methacrylate copolymers, ethoxyethyl methacrylates, cyanoethyl methacrylate, poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid), methacrylic acid alkylamide copolymer, poly(methyl methacrylate), polymethacrylate, poly(methyl methacrylate) copolymer, polyacrylamide, aminoalkyl methacrylate copolymer, poly(methacrylic acid anhydride), and glycidyl methacrylate copolymers.

12

In certain preferred embodiments, the acrylic polymer is comprised of one or more ammonio methacrylate copolymers. Ammonio methacrylate copolymers are well known in the art, and are described in the National Formulary (NF) XVII as fully polymerized copolymers of acrylic and methacrylic acid esters with a low content of quaternary ammonium groups. In order to obtain a desirable dissolution profile, it may be necessary to incorporate two or more ammonio methacrylate copolymers having differing physical properties, such as different molar ratios of the quaternary ammonium groups to the neutral (meth) acrylic esters.

Certain methacrylic acid ester-type polymers are useful for preparing pH-dependent coatings which may be used in accordance with the present invention. For example, there are a family of copolymers synthesized from diethylaminoethyl methacrylate and other neutral methacrylic esters, also known as methacrylic acid copolymer or polymeric methacrylates, commercially available as Eudragit® from Röhm GmbH and Co. Kg Darmstadt, Germany. There are several different types of Eudragit®. For example, Eudragit E is an example of a methacrylic acid copolymer which swells and dissolves in acidic media. Eudragit L is a methacrylic acid copolymer which does not swell at about pH < 5.7 and is soluble at about pH > 6. Eudragit S does not swell at about pH < 6.5 and is soluble at about pH > 7. Eudragit RL and Eudragit RS are water swellable, and the amount of water absorbed by these polymers is pH-dependent; however, dosage forms coated with Eudragit RL and RS are pH-independent.

In certain preferred embodiments, the acrylic coating comprises a mixture of two acrylic resin lacquers commercially available from Röhm under the Tradenames Eudragit® RL30D and Eudragit® RS30D, respectively. Eudragit® RL30D and Eudragit® RS30D are copolymers of acrylic and methacrylic esters with a low content of quaternary ammonium groups, the molar ratio of ammonium groups to the remaining neutral (meth)acrylic esters being 1:20 in Eudragit® RL30D and 1:40 in Eudragit® RS30D. The mean molecular weight is about 150,000. The code designations RL (high permeability) and RS (low permeability) refer to the permeability properties of these agents. Eudragit® RL/RS mixtures are insoluble in water and in digestive fluids. However, coatings formed from the same are swellable and permeable in aqueous solutions and digestive fluids.

The Eudragit® RL/RS dispersions of the present invention may be mixed together in any desired ratio in order to ultimately obtain a sustained-release formulation having a desirable dissolution profile. Desirable sustained-release formulations may be obtained, for instance, from a retardant coating derived from 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL and 50% Eudragit® RS, and 10% Eudragit® RL:Eudragit® 90% RS. Of course, one skilled in the art will recognize

26
22

that other acrylic polymers may also be used, such as, for example, Eudragit® L. In embodiments of the present invention where the coating comprises an aqueous dispersion of a hydrophobic sustained release material, the inclusion of an effective amount of a plasticizer in the aqueous dispersion of hydrophobic material will further improve the physical properties of the sustained-release coating. For example, because ethylcellulose has a relatively high glass transition temperature and does not form flexible films under normal coating conditions, it is preferable to incorporate a plasticizer into an ethylcellulose coating containing sustained-release coating before using the same as a coating material. Generally, the amount of plasticizer included in a coating solution is based on the concentration of the film-former, e.g., most often from about 1 to about 50 percent by weight of the film-former. Concentration of the plasticizer, however, can only be properly determined after careful experimentation with the particular coating solution and method of application.

Examples of suitable plasticizers for ethylcellulose include water insoluble plasticizers such as dibutyl sebacate, diethyl phthalate, triethyl citrate, tributyl citrate, and triacetin, although it is possible that other water-insoluble plasticizers (such as acetylated monoglycerides, phthalate esters, castor oil, etc.) may be used. Triethyl citrate is an especially preferred plasticizer for the aqueous dispersions of ethyl cellulose of the present invention.

Examples of suitable plasticizers for the acrylic polymers of the present invention include, but are not limited to citric acid esters such as triethyl citrate NF XVI, tributyl citrate, dibutyl phthalate, and possibly 1,2 propylene glycol. Other plasticizers which have proved to be suitable for enhancing the elasticity of the films formed from acrylic films such as Eudragit® RL/RS lacquer solutions include polyethylene glycols, propylene glycol, diethyl phthalate, castor oil, and triacetin. Triethyl citrate is an especially preferred plasticizer for the aqueous dispersions of ethyl cellulose of the present invention.

In certain embodiments, the uncoated/coated sustained release spheroids, granules, or matrix multiparticulates containing the oxycodone or oxycodone salt are cured until an endpoint is reached at which the sustained release spheroids, granules, or matrix multiparticulates provide a stable dissolution. The curing endpoint may be determined by comparing the dissolution profile (curve) of the dosage form immediately after curing to the dissolution profile (curve) of the dosage form after exposure to accelerated storage conditions of, e.g., at least one month at a temperature of 40°C and a relative humidity of 75%. Cured formulations are described in detail in U.S. Patent Nos. 5,273,760; 5,286,493; 5,500,227; 5,580,578; 5,639,476; 5,681,585; and 6,024,982. Other examples of sustained-release formulations and coatings which may be used in

25
10

accordance with the present invention include U.S. Patent Nos. 5,324,351; 5,356,467; and 5,472,712.

In addition to the above ingredients, the spheroids, granules, or matrix multiparticulates may also contain suitable quantities of other materials, e.g., diluents, lubricants, binders, granulating aids, colorants, flavorants and glidants that are conventional in the pharmaceutical art in amounts up to about 50% by weight of the formulation if desired. The quantities of these additional materials will be sufficient to provide the desired effect to the desired formulation.

Specific examples of pharmaceutically acceptable carriers and excipients that may be used to formulate oral dosage forms are described in the Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), incorporated by reference herein.

It has further been found that the addition of a small amount of talc to the sustained release coating reduces the tendency of the aqueous dispersion to stick during processing, and acts as a polishing agent.

SUSTAINED RELEASE OSMOTIC DOSAGE

Sustained release dosage forms according to the present invention may also be prepared as osmotic dosage formulations. The osmotic dosage forms preferably include a bilayer core comprising a drug layer and a delivery or push layer, wherein the bilayer core is surrounded by a semipermeable wall and optionally having at least one passageway disposed therein.

The expression "passageway" as used for the purpose of this invention, includes aperture, orifice, bore, pore, porous element through which oxycodone or oxycodone salt can be pumped, diffuse or migrate through a fiber, capillary tube, porous overlay, porous insert, microporous member, or porous composition. The passageway can also include a compound that erodes or is leached from the wall in the fluid environment of use to produce at least one passageway. Representative compounds for forming a passageway include erodible poly(glycolic) acid, or poly(lactic) acid in the wall; a gelatinous filament; a water-removable poly(vinyl alcohol); leachable compounds such as fluid-removable pore-forming polysaccharides, acids, salts or oxides. A passageway can be formed by leaching a compound from the wall, such as sorbitol, sucrose, lactose, maltose, or fructose, to form a sustained-release dimensional pore-passageway. The passageway can have any shape, such as round, triangular, square and elliptical, for assisting in the sustained metered release of oxycodone or oxycodone salt from the dosage form. The dosage form can be manufactured with one or more passageways in spaced-apart relation on one

28
24

or more surfaces of the dosage form. A passageway and equipment for forming a passageway are disclosed in U.S. Patent Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,063,064 and 4,088,864. Passageways comprising sustained-release dimensions sized, shaped and adapted as a releasing-pore formed by aqueous leaching to provide a releasing-pore of a sustained-release rate are disclosed in U.S. Patent Nos. 4,200,098 and 4,283,987.

In certain embodiments, the bilayer core comprises a drug layer with oxycodone or a salt thereof and a displacement or push layer. In certain embodiments the drug layer may also comprise at least one polymer hydrogel. The polymer hydrogel may have an average molecular weight of between about 500 and about 6,000,000. Examples of polymer hydrogels include but are not limited to a maltodextrin polymer comprising the formula $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$, wherein n is 3 to 7,500, and the maltodextrin polymer comprises a 500 to 1,250,000 number-average molecular weight; a poly(alkylene oxide) represented by, e.g., a poly(ethylene oxide) and a poly(propylene oxide) having a 50,000 to 750,000 weight-average molecular weight, and more specifically represented by a poly(ethylene oxide) of at least one of 100,000, 200,000, 300,000 or 400,000 weight-average molecular weights; an alkali carboxyalkylcellulose, wherein the alkali is sodium or potassium, the alkyl is methyl, ethyl, propyl, or butyl of 10,000 to 175,000 weight-average molecular weight; and a copolymer of ethylene-acrylic acid, including methacrylic and ethacrylic acid of 10,000 to 500,000 number-average molecular weight.

In certain embodiments of the present invention, the delivery or push layer comprises an osmopolymer. Examples of an osmopolymer include but are not limited to a member selected from the group consisting of a polyalkylene oxide and a carboxyalkylcellulose. The polyalkylene oxide possesses a 1,000,000 to 10,000,000 weight-average molecular weight. The polyalkylene oxide may be a member selected from the group consisting of polymethylene oxide, polyethylene oxide, polypropylene oxide, polyethylene oxide having a 1,000,000 average molecular weight, polyethylene oxide comprising a 5,000,000 average molecular weight, polyethylene oxide comprising a 7,000,000 average molecular weight, cross-linked polymethylene oxide possessing a 1,000,000 average molecular weight, and polypropylene oxide of 1,200,000 average molecular weight. Typical osmopolymer carboxyalkylcellulose comprises a member selected from the group consisting of alkali carboxyalkylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, potassium carboxymethylcellulose, sodium carboxyethylcellulose, lithium carboxymethylcellulose, sodium carboxyethylcellulose, carboxyalkylhydroxyalkylcellulose, carboxymethylhydroxyethyl cellulose, carboxyethylhydroxyethylcellulose and carboxymethylhydroxypropylcellulose. The osmopolymers used for the displacement layer exhibit an osmotic pressure gradient across the

23
B

semipermeable wall. The osmopolymers imbibe fluid into dosage form, thereby swelling and expanding as an osmotic hydrogel (also known as osmogel), whereby they push the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof from the osmotic dosage form.

The push layer may also include one or more osmotically effective compounds also known as osmagents and as osmotically effective solutes. They imbibe an environmental fluid, for example, from the gastrointestinal tract, into dosage form and contribute to the delivery kinetics of the displacement layer. Examples of osmotically active compounds comprise a member selected from the group consisting of osmotic salts and osmotic carbohydrates. Examples of specific osmagents include but are not limited to sodium chloride, potassium chloride, magnesium sulfate, lithium phosphate, lithium chloride, sodium phosphate, potassium sulfate, sodium sulfate, potassium phosphate, glucose, fructose and maltose.

The push layer may optionally include a hydroxypropylalkylcellulose possessing a 9,000 to 450,000 number-average molecular weight. The hydroxypropylalkylcellulose is represented by a member selected from the group consisting of hydroxypropyl-methylcellulose, hydroxypropylethylcellulose, hydroxypropylisopropylcellulose, hydroxypropylbutylcellulose, and hydroxypropylpentylcellulose.

The push layer optionally may comprise a nontoxic colorant or dye. Examples of colorants or dyes include but are not limited to Food and Drug Administration Colorant (FD&C), such as FD&C No. 1 blue dye, FD&C No. 4 red dye, red ferric oxide, yellow ferric oxide, titanium dioxide, carbon black, and indigo.

The push layer may also optionally comprise an antioxidant to inhibit the oxidation of ingredients. Some examples of antioxidants include but are not limited to a member selected from the group consisting of ascorbic acid, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, a mixture of 2 and 3 tertiary-butyl-4-hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, sodium isoascorbate, dihydroguaric acid, potassium sorbate, sodium bisulfate, sodium metabisulfate, sorbic acid, potassium ascorbate, vitamin E, 4-chloro-2,6-di-tertiary butylphenol, alphatocopherol, and propylgallate.

In certain alternative embodiments, the dosage form comprises a homogeneous core comprising oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable polymer (e.g., polyethylene oxide), optionally a disintegrant (e.g.,

24
26

polyvinylpyrrolidone), optionally an absorption enhancer (e.g., a fatty acid, a surfactant, a chelating agent, a bile salt, etc.). The homogeneous core is surrounded by a semipermeable wall having a passageway (as defined above) for the release of the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof.

In certain embodiments, the semipermeable wall comprises a member selected from the group consisting of a cellulose ester polymer, a cellulose ether polymer and a cellulose ester-ether polymer. Representative wall polymers comprise a member selected from the group consisting of cellulose acrylate, cellulose diacrylate, cellulose triacrylate, cellulose acetate, cellulose diacetate, cellulose triacetate, mono-, di- and tricellulose alkacrylates, and mono-, di- and tricellulose alkylates. The poly(cellulose) used for the present invention comprises a number-average molecular weight of 20,000 to 7,500,000.

Additional semipermeable polymers for the purpose of this invention comprise acetaldehyde dimethylcellulose acetate, cellulose acetate ethylcarbamate, cellulose acetate methylcarbamate, cellulose diacetate, propylcarbamate, cellulose acetate diethylaminoacetate; semipermeable polyamide; semipermeable polyurethane; semipermeable sulfonated polystyrene; semipermeable cross-linked polymer formed by the coprecipitation of a polyanion and a polycation as disclosed in U.S. Patent Nos. 3,173,876; 3,276,586; 3,541,015; 3,541,106 and 3,546,876; semipermeable polymers as disclosed by Loeb and Sourirajan in U.S. Patent No. 3,133,132; semipermeable crosslinked polystyrenes; semipermeable cross-linked poly(sodium styrene sulfonate); semipermeable crosslinked poly(vinylbenzyltrimethyl ammonium chloride); and semipermeable polymers possessing a fluid permeability of 2.5×10^{-3} to 2.5×10^{-2} ($\text{cm}^2/\text{hr atm}$) expressed per atmosphere of hydrostatic or osmotic pressure difference across the semipermeable wall. Other polymers useful in the present invention are known in the art in U.S. Patent Nos. 3,845,770; 3,916,899 and 4,164,020; and in Handbook of Common Polymers, Scott, J. R. and W. J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.

In certain embodiments, preferably the semipermeable wall is nontoxic, inert, and it maintains its physical and chemical integrity during the disposing life of the drug. In certain embodiments, the dosage form comprises a binder. An example of a binder includes, but is not limited to a therapeutically acceptable vinyl polymer having a 5,000 to 350,000 viscosity-average molecular weight, represented by a member selected from the group consisting of poly-n-vinylamide, poly-n-vinylacetamide, poly(vinyl pyrrolidone), also known as poly-n-vinylpyrrolidone, poly-n-vinylcaprolactone, poly-n-vinyl-5-methyl-2-pyrrolidone, and poly-n-vinyl-pyrrolidone copolymers with a member selected from the group consisting of vinyl acetate,

28
27

vinyl alcohol, vinyl chloride, vinyl fluoride, vinyl butyrate, vinyl laurate, and vinyl stearate. Other binders include for example, acacia, starch, gelatin, and hydroxypropylalkylcellulose of 9,200 to 250,000 average molecular weight.

In certain embodiments, the dosage form comprises a lubricant, which may be used during the manufacture of the dosage form to prevent sticking to die wall or punch faces. Examples of lubricants include but are not limited to magnesium stearate, sodium stearate, stearic acid, calcium stearate, magnesium oleate, oleic acid, potassium oleate, caprylic acid, sodium stearyl fumarate, and magnesium palmitate.

In certain preferred embodiments, the present invention includes a therapeutic composition comprising 1 to 640 mg of the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof, 25 to 500 mg of poly(alkylene oxide) having a 150,000 to 500,000 average molecular weight, 1 to 50 mg of poly(vinylpyrrolidone) having a 40,000 average molecular weight, and 0 to about 7.5 mg of a lubricant.

In certain embodiments, the invention also provides a method for administering 1 to 640 mg of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof by admitting orally 1 to 640 mg of oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof to a patient administered from a dosage form comprising a semipermeable wall permeable to aqueous-biological fluid and impervious to the passageway of oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof, which semipermeable wall surrounds an internal space comprising an oxycodone drug composition and a push composition, said oxycodone drug composition comprising 1 to 640 mg of oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof, 25 to 500 mg of a poly(alkylene oxide) having a 150,000 to 500,000 average molecular weight, 1 to 50 mg of a poly(vinylpyrrolidone) having a 40,000 average molecular weight, and 0 to 7.5 mg of a lubricant, said push composition comprising 15 to 250 mg of a poly(alkylene oxide) of 3,000,000 to 7,500,000 average molecular weight, 0 to 75 mg of an osmagent, 1 to 50 mg of a hydroxyalkylcellulose, 0 to 10 mg of ferric oxide, 0 to 10 mg of a lubricant, and 0 to 10 mg of antioxidant; and a passageway in the semipermeable wall for delivering the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof from the dosage form, by imbibing fluid through the semipermeable wall into the dosage form causing the oxycodone or oxycodone salt composition to become dispensable and the push composition to expand and push the oxycodone or oxycodone salt composition through the passageway, whereby through the combined operations of the dosage form, the oxycodone or oxycodone salt is delivered at a therapeutically effective dose at a rate controlled over a sustained period of time.

26
20

The dosage forms of the present invention may optionally be coated with one or more coatings suitable for the regulation of release or for the protection of the formulation. In one embodiment, coatings are provided to permit either pH-dependent or pH-independent release, e.g., when exposed to gastrointestinal (GI) fluid. When a pH-independent coating is desired, the coating is designed to achieve optimal release regardless of pH-changes in the environmental fluid, e.g., the GI tract. Other preferred embodiments include a pH-dependent coating that releases the oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof in desired areas of the GI tract, e.g., the stomach or small intestine, such that an absorption profile is provided which is capable of providing at least about twelve hours and preferably about twenty-four hours or more of analgesia to a patient. It is also possible to formulate compositions which release a portion of the dose in one desired area of the GI tract, e.g., the stomach, and release the remainder of the dose in another area of the GI tract, e.g., the small intestine.

Formulations according to the invention that utilize pH-dependent coatings may also impart a repeat-action effect whereby unprotected drug is coated over an enteric coat and is released in the stomach, while the remainder, being protected by the enteric coating, is released further down the gastrointestinal tract. Coatings which are pH-dependent and may be used in accordance with the present invention include a sustained release material such as, e.g., shellac, cellulose acetate phthalate (CAP), polyvinyl acetate phthalate (PVAP), hydroxypropyl methylcellulose phthalate, and methacrylic acid ester copolymers, zein, and the like.

In certain embodiments of the present invention, an effective amount of oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof in immediate release form is included in the formulation. The immediate release form of the oxycodone or oxycodone salt is included in an amount which is effective to reduce the time to maximum concentration of the oxycodone in the blood (e.g., plasma), such that the T_{max} is reduced. By including such an effective amount of immediate release oxycodone or oxycodone salt in the unit dose, the experience of relatively higher levels of pain in patients may be reduced. In such embodiments, an effective amount of the oxycodone or oxycodone salt in immediate release form may be coated onto the tablet of the present invention. For example, where the extended release oxycodone or oxycodone salt from the formulation is due to a sustained release coating, the immediate release layer would be overcoated on top of the sustained release coating. On the other hand, the immediate release layer may be coated onto the surface of tablets wherein the oxycodone or oxycodone salt is incorporated in a sustained release matrix. One skilled in the art would recognize still other

28
29

alternative manners of incorporating the immediate release oxycodone or oxycodone salt portion into the formulation. Such alternatives are deemed to be encompassed by the appended claims.

In yet further embodiments, the sustained release dosage forms of the present invention in addition to oxycodone or oxycodone salt may further include a non-opioid drug which may or may not act synergistically with the oxycodone or oxycodone salt. Such non-opioid drugs would preferably provide additional analgesia, and include, for example, aspirin; acetaminophen; non-steroidal anti-inflammatory drugs ("NSAIDs"), e.g., ibuprofen, ketoprofen, etc.; N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, e.g., a morphinan such as dextrorphan or dextropropion, or ketamine; cyclooxygenase-II inhibitors ("COX-II inhibitors"); and/or glycine receptor antagonists.

In certain embodiments of the present invention, the invention allows for the use of lower doses of oxycodone or oxycodone salt by virtue of the inclusion of an additional non-opioid analgesic, such as an NSAID or a COX-2 inhibitor. By using lower amounts of either or both drugs, the side effects associated with effective pain management in humans may be reduced.

Suitable non-steroidal anti-inflammatory agents, include ibuprofen, diclofenac, naproxen, hexoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprozin, pranoprofen, nuroprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, tiaprofenic acid, flupirofen, hucloxic acid, indomethacin, sulindac, tolmetin, zomepirac, tiopinac, zidometacin, acetaminacin, fentazac, clidacac, oxpinac, mofenamic acid, meclofenamic acid, flufenamic acid, niflumic acid, tolfenamic acid, diflunisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, pharmaceutically acceptable salts thereof, mixtures thereof, and the like. Useful dosages of these drugs are well known to those skilled in the art.

N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists are well known in the art, and encompass, for example, morphinans such as dextrorphan or dextropropion, ketamine, or pharmaceutically acceptable salts thereof. For purposes of the present invention, the term "NMDA antagonist" is also deemed to encompass drugs that at least partially inhibit a major intracellular consequence of NMDA-receptor activation, e.g. a ganglioside such as GM₁ or GT_{1b}, a phenothiazine such as trifluoperazine or a naphthalenesulfonamide such as N-(6-aminoheptyl)-5-chloro-1-naphthalenesulfonamide. These drugs are stated to inhibit the development of tolerance to and/or dependence on addictive drugs, e.g., narcotic analgesics such as morphine, codeine, etc. in U.S. Patent Nos. 5,321,012 and 5,556,838 (both to Mayer, et al.), and to treat chronic pain in U.S. Patent No. 5,502,058 (Mayer, et al.). The NMDA antagonist may be

28
30

included alone, or in combination with a local anesthetic such as lidocaine, as described in these Mayer, et al. patents.

The treatment of chronic pain via the use of glycine receptor antagonists and the identification of such drugs is described in U.S. Patent No. 5,514,680 (Weber, et al.).

COX-2 inhibitors have been reported in the art and many chemical structures are known to produce inhibition of cyclooxygenase-2. COX-2 inhibitors are described, for example, in U.S. Patent Nos. 5,616,601; 5,604,260; 5,593,994; 5,550,142; 5,536,752; 5,521,213; 5,475,995; 5,639,780; 5,604,253; 5,552,422; 5,510,368; 5,436,265; 5,409,944; and 5,130,311. Certain preferred COX-2 inhibitors include celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulide (CGP-28238), meloxicam, 6-methoxy-2 naphthylacetic acid (6-MNA), MK-966 (also known as Vioxx), nabumetone (prodrug for 6-MNA), nimesulide, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; or combinations thereof. Dosage levels of COX-2 inhibitor on the order of from about 0.005 mg to about 140 mg per kilogram of body weight per day are therapeutically effective in combination with oxycodone or oxycodone salt. Alternatively, about 0.25 mg to about 7 g per patient per day of a COX-2 inhibitor is administered in combination with oxycodone or oxycodone salt.

In yet further embodiments, a non-opioid drug can be included which provides a desired effect other than analgesia, e.g., antitussive, expectorant, decongestant, antihistamine drugs, local anesthetics, and the like.

The additional (non-opioid) therapeutically active agent may be included in sustained release form or in immediate release form. The additional drug may be incorporated into the sustained release matrix along with the oxycodone or oxycodone salt, may be incorporated as a powder, granulation, etc. into the dosage form, or may be incorporated as a separated sustained release layer or immediate release layer.

The sustained-release oral solid dosage forms of the present invention may be opioid-sparing. It is possible that the sustained-release oral solid dosage forms of the present invention may be dosed at a substantially lower daily dosage in comparison to conventional immediate-release products, with no significant difference in analgesic efficacy. At comparable daily dosages, greater efficacy may result with the use of sustained-release oral solid dosage forms of the present invention in comparison to conventional immediate-release products.

The present invention will now be more fully described with reference to the accompanying examples. It should be understood, however, that the following description is illustrative only and should not be taken in any way as a restriction on the generality of the invention specified above.

Example 1

Oxycodone sustained release matrix tablets are produced with the formula set forth in Table 1 below:

Table 1

<i>Ingredient</i>	<i>Ami/unit</i>	<i>Ami/batch</i>
-------------------	-----------------	------------------

36
32

	(mg)	(gram)
Oxycodone HCl	30.0	150.0
Spray Dried Lactose	50.0	250.0
Povidone	8.0	40.0
Eudragit RS30D (Solids)	50.0	250.0
Triacetin	6.0	30.0
Stearyl Alcohol	70.0	350.0
Talc	4.0	20.0
Magnesium Stearate	2.0	10.0
Opadry Red YS1-15597-A	10.0	50.0
Purified Water	*	*
Total	230.0	1150.0

*Used for processing and remains in product as residual moisture only.

According to the following procedure:

1. Granulation: Spray the Eudragit/Triacetin dispersion onto the Oxycodone HCl, Spray Dried Lactose and Povidone using a fluid bed granulator.
2. Milling: Discharge the granulation and pass through a mill with approximately 1 mm openings (18 mesh screen).
3. Waxing: Melt the stearyl alcohol at about 50 degrees C and add to the milled granulation using a high shear mixer. Allow to cool to room temperature on trays or a fluid bed.
4. Milling: Pass the cooled granulation through a mill with an approximately 18 mesh screen.
5. Lubrication: Lubricate the granulation with talc and magnesium stearate using a mixer.
6. Compression: Compress the granulation into tablets using a Kilian® Tablet press.
7. Film Coating: Apply an aqueous film coat to the tablets using a rotary pan.

Example 2

Oxycodone sustained release osmotic tablets are produced with the formula set forth in Table 2 below:

TABLE 2

Ingredient	Amount (mg)
Drug Layer:	
Oxycodone HCl	35.20
Polyethylene oxide	130.24

31
33

<i>Ingredient</i>	<i>Amt/unit (mg)</i>
Povidone	8.8
Magnesium Stearate	1.76
<i>Displacement Layer:</i>	
Polyethylene oxide	85.96
Sodium chloride	40.50
Hydroxypropylmethylcellulose	6.75
Ferric Oxide	1.35
Magnesium Stearate	0.34
HIT	0.10
<i>Semipermeable Wall:</i>	
Cellulose acetate	38.6

The dosage form having the above formulation is prepared according to the following procedure:

First, 175 g of oxycodone hydrochloride, 647.5 g of poly(ethylene oxide) possessing a 200,000 average molecular weight, and 43.75 g of poly(vinylpyrrolidone) having a 40,000 average molecular weight is added to a mixer and mixed for 10 minutes. Then, 331 g of denatured anhydrous alcohol is added to the blended materials with continuous mixing for 10 minutes. Then, the wet granulation is passed through a 20 mesh screen, allowed to dry at room temperature for 20 hours, and then passed through a 16 mesh screen. Next, the granulation is transferred to the mixer, mixed and lubricated with 8.75 g of magnesium stearate.

Then, the displacement or push composition for pushing the oxycodone HCl composition from the dosage form is prepared as follows: first 3910 g of hydroxypropylmethylcellulose possessing an 11,200 average molecular weight is dissolved in 45,334 g of water. Then, 101 g of butylated hydroxytoluene is dissolved in 650 g of denatured anhydrous alcohol. Next, 2.5 kg of the hydroxypropylmethylcellulose aqueous solution is added with continuous mixing to the butylated hydroxytoluene alcohol solution. Then, binder solution preparation is completed by adding with continuous mixing the remaining hydroxypropylmethylcellulose aqueous solution to the butylated hydroxytoluene alcohol solution.

Next, 36,000 g of sodium chloride is sized using a Quadro Comil® mill equipped with a 31 mesh screen. Then, 1200 g of ferric oxide is passed through a 40 mesh screen. Then, the screened materials, 76,400 g of pharmaceutically acceptable poly(ethylene oxide) possessing a

7,500,000 average molecular weight, 2500 g of hydroxypropylmethylcellulose having a 11,200 average molecular weight are added to a Glant® Fluid Bed Granulation's bowl. The bowl is attached to the granulator and the granulation process is initiated for effecting granulation. Next, the dry powders are air suspended and mixed for 10 minutes. Then, the binder solution is sprayed from 3 nozzles onto the powder. The granulating is monitored during the process as follows: total solution spray rate of 800 g/min; inlet temperature 43EC and air flow 4300 m³/hr. At the end of solution spraying, 45,033 g, the resultant coated granulated particles are subjected to a drying process for 35 minutes.

The coated granules are sized using a Quadro Comil® mill with an 8 mesh screen. The granulation is transferred to a Totco® Tumbler, mixed and lubricated with 281.7 g of magnesium stearate.

Next, the drug composition comprising the oxycodone hydrochloride and the push composition are compressed into bilayer tablets on a Kilian® Tablet press. First, 176 mg of the oxycodone hydrochloride composition is added to the die cavity and precompressed, then, 135 mg of the push composition is added and the layers are pressed under a pressure load of 3 metric tons into an 11/32 inch (0.873 cm) diameter contacting layer arrangement.

The bilayered arrangements are coated with a semipermeable wall. The wall forming composition comprises 100% cellulose acetate having a 39.8% acetyl content. The wall-forming composition is dissolved in acetone:water (95:5 wt:wt) cosolvent to make a 4% solid solution. The wall-forming composition is sprayed onto and around the bilayers in a 24 inch (60 cm) Vector® HI-Coater. Next, one 20 mil (0.508 mm) exit passageway is drilled through the semipermeable wall to connect the drug oxycodone layer with the exterior of the dosage form. The residual solvent is removed by drying for 72 hours at 45EC and 45% humidity. Next, the osmotic dosage systems are dried for 4 hours at 45EC to remove excess moisture. The dosage forms produced by this manufacture comprises 35.20 mg of oxycodone HCl, 130.24 mg of poly(ethylene oxide) of 200,000 average molecular weight, 8.80 mg of poly(vinylpyrrolidone) of 40,000 average molecular weight, and 1.76 mg of magnesium stearate. The push composition comprises 85.96 mg of poly(ethylene oxide) of 7,500,000 average molecular weight, 40.50 mg of sodium chloride, 6.75 mg of hydroxypropylmethylcellulose, 1.35 mg of red ferric oxide, 0.34 mg of magnesium stearate, and 0.10 mg of butylated hydroxytoluene. The semipermeable wall comprises 38.6 mg of cellulose acetate comprising a 39.8% acetyl content. The dosage form comprises one passageway, 20 mil (0.508 mm).

EXAMPLE 3

Oxycodone sustained release osmotic tablets are produced with the formula set forth in Table 3 below:

TABLE 3

<i>Ingredient</i>	<i>Percentage</i>
<i>Drug Layer:</i>	<i>Percentage of Drug Layer</i>
Oxycodone HCl,	28.8
Polyethylene oxide	64.2
Povidone	6
Magnesium Stearate	1
<i>Displacement Layer:</i>	<i>Percentage of Displacement Layer</i>
Polyethylene oxide	63.675
Sodium chloride	30
Hydroxypropylmethylcellulose	5
Ferric Oxide	1
Magnesium Stearate	0.25
BHT	0.075
<i>Semipermeable Wall:</i>	<i>Percentage of Semipermeable Wall</i>
Cellulose acetate	95
Polyethylene glycol	5

The dosage form having the above formulation is prepared according to the following procedure:

First, 1728 g of oxycodone HCl, 3852 g of poly(ethylene oxide) possessing a 200,000 average molecular weight, and 360 g of poly(vinyl pyrrolidone) having an average molecular weight of 40,000 are added to a planetary mixing bowl. Next, the dry materials are mixed for ten minutes. Then, 1616 g of denatured anhydrous ethyl alcohol is slowly added to the blended materials with continuous mixing for 15 minutes. Next, the freshly prepared wet granulation is passed through a 20 mesh screen, allowed to dry at room temperature for 20.5 hours, and passed through a 16 mesh screen. Next, the granulation is transferred to a planetary mixer, mixed and lubricated with 59.8 g of magnesium stearate.

Next, a push composition is prepared as follows: first, a binder solution is prepared by dissolving 3940 g of hydroxypropylmethylcellulose possessing an average molecular weight of 11,200 in 45,339 g of water. Next, 101 g of butylated hydroxytoluene is dissolved in 650 g of denatured anhydrous alcohol. Approximately 2.5 kg of the hydroxypropyl-methylcellulose/water solution is added to the butylated hydroxytoluene/alcohol solution with continuous mixing. Next, the binder solution preparation is completed by adding the remaining hydroxypropyl-methylcellulose/water solution to the butylated hydroxytoluene/alcohol solution, again with continuous mixing.

Next, 36,000 g of sodium chloride is sized using a Quadro Comill® mill, used to reduce the particle size of the sodium chloride. A fluid air mill is another mill used to size materials with a 21 mesh screen. Next, 1200 g of ferric oxide is passed through a 40 mesh screen. Then, all the screened materials, 76,400 g of pharmaceutically acceptable poly(ethylene oxide) comprising a 7,000,000 average molecular weight, 2520 g of hydroxypropylmethylcellulose comprising an average molecular weight of 11,200 is added to a Glatt Fluid Bed Granulator bowl. The bowl is attached to the granulator and the granulation process is initiated for effecting granulation. Next, the dry powders are air suspended and mixed for 10 minutes. Then, the binder solution is sprayed from 3 nozzles onto the powder.

While spraying the binder solution, the filter bags are shaken for 10 seconds every 1.5 minutes to unglue any possible powder deposits. At the end of the solution spraying, 45,033 g of the resultant coated granulated particles are subjected to a drying process for 35 minutes. The machine is turned off, and the coated granules are removed from the granulator. The coated granules are sized using a Quadro Comill with an 8 mesh screen. The granulation is transferred to Totc Tumbler, mixed and lubricated with 281.7 g of magnesium stearate. Please review second sentence and clarify.

Next, the oxycodone HCl drug composition and the push composition are compressed into bilayer tablets on the Kilian® Tablet Press. First, 434 mg of the oxycodone HCl composition is added to the die cavity and pre-compressed, then, 260 mg of the push composition is added

38
37

and the layers are pressed under a pressure head of approximately 3 metric tons into a 0.700" (1.78 cm) x 0.375" (0.95 cm) oval contacting layered arrangement.

The bilayered arrangement is coated with a semi-permeable wall. The wall forming composition comprises 95% cellulose acetate having a 39.8% acetyl content, and 5% polyethylene glycol having a molecular weight of 3350. The wall-forming composition is dissolved in an acetone:water (95:5 wt:wt) cosolvent to make a 4% solids solution. The wall-forming composition is sprayed onto and around the bilayers in a 24" Vector H10 Coater.

Next, two 30 mil (0.762 mm) exit passageways are drilled through the semi-permeable wall to connect the drug layer with the exterior of the dosage system. The residual solvent is removed by drying for 48 hours at 50EC and 50% humidity. Next, the osmotic dosage forms are dried for 4 hours at 50EC to remove excess moisture. The dosage form produced by this manufacture provides 28.8% oxycodone HCl, 64.2% poly(ethylene oxide) possessing a 200,000 average molecular weight, 6% poly(vinyl pyrrolidone) possessing a 40,000 average molecular weight, and 1% magnesium stearate. The push composition comprises 63.675% poly(ethylene oxide) comprising a 7,000,000 average molecular weight, 30% sodium chloride, 5% hydroxypropylmethylcellulose comprising a 11,200 average molecular weight, 1% ferric oxide, 0.075% butylated hydroxytoluene, and 0.25% magnesium stearate. The semipermeable wall comprises 95 wt % cellulose acetate comprising a 39.8% acetyl content, and 5.0 wt % polyethylene glycol comprising a 3350 average molecular weight. The dosage form comprises two passageways, 30 mils (0.762 mm), and has an oxycodone hydrochloride mean release rate of about 5 mg/hr.

The dosage form in further embodiments can comprise 65 wt % to 100 wt % of a cellulose polymer which polymer comprises a member selected from the group consisting of a cellulose ester, cellulose diester, cellulose triester, cellulose ether, cellulose ester-ether, cellulose acylate, cellulose diacylate, cellulose triacetate, cellulose acetate butyrate, and the like. The wall can also comprise from 0 wt % to 40 wt % of a cellulose ether member selected from the group consisting of hydroxypropylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose and from 0 wt % to 20 wt % of polyethylene glycol. The total amount of all components comprising the wall is equal to

36
38

100 wt %. Semipermeable polymers useful for manufacturing wall of the dosage form are disclosed in U.S. Patent Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,008,719; 4,036,228; and 4,111,201.

The wall in other preferred processes comprises the selectively permeable cellulose ether, ethyl cellulose. The ethyl cellulose comprises an ethoxy group with a degree of substitution, of about 1.4 to 3, equivalent to 40% to 50% ethoxy content, and a viscosity range of 7 to 100 centipoise, or higher. More specifically, the wall comprises 45 wt % to 80 wt % ethyl cellulose, from 5 wt % to 30 wt % hydroxypropylcellulose, and from 5 wt % to 30 wt % polyethylene glycol, with the total weight percent of all components comprising the wall equal to 100 wt %. In another embodiment the wall comprises 45 wt % to 80 wt % of ethylcellulose, from 5 wt % to 30 wt % hydroxypropylcellulose, from 2 wt % to 20 wt % of polyvinyl pyrrolidone, with the total amount of all components comprising the wall equal to 100 wt %.

EXAMPLE 4

Oxycodone 10 mg sustained release capsules were prepared with the formula set forth in Table 4 below:

Table 4

<i>Ingredient</i>	<i>amt/unit (mg)</i>
Oxycodone HCl	10.0
Stearic Acid	8.25
Stearic Alcohol	24.75
Eudragit RSPO	77
Total	120

The formulation above was prepared according to the following procedure:

1. Pass the stearyl alcohol flakes through an impact mill.
2. Blend the Oxycodone HCl, stearic acid, stearyl alcohol and the Eudragit RSPO in a suitable blunder/mixer.
3. Continuously feed the blended material into a twin screw extruder at elevated temperatures, and collect the resultant strands on a conveyor.
4. Allow the strands to cool on the conveyor.
5. Cut the strands into 1 mm pellets using a pelletizer.
6. Screen the pellets for fines and oversized pellets to an acceptable range of about 0.8 - 1.4 mm in size.
7. Fill into capsules with a fill weight of 120 mg/capsule (fill into size 2 capsules).

The pellets were then tested for dissolution using the following procedure: Fiber optic UV dissolution using USP apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid (SGF) and in 900 ml simulated intestinal fluid (SIF) monitoring at 282 nm.

The dissolution parameters are set forth in Table 4A below:

Table 4A

<i>Time (hour)</i>	<i>% Dissolved in SGF</i>	<i>% Dissolved in SIF</i>
1	15	10
2	22	15
4	32	22
8	44	29
12	53	34
18	62	40
24	66	44

Example 5

Oxycodone 160 mg sustained release capsules were prepared with the formula set forth in Table 5 below:

Table 5

<i>Ingredient</i>	<i>Amount (mg)</i>
Oxycodone HCL	160
Stearic Acid	80
Stearyl Alcohol	20
Eudragit RSPO	140
Total	400

The formulation above was prepared according to the following procedure:

1. Pass the stearyl alcohol flakes through an impact mill.
2. Blend the Oxycodone HCL, stearic acid, stearyl alcohol and the Eudragit RSPO in a suitable blender/mixer.
3. Continuously feed the blended material into a twin screw extruder at elevated temperatures and collect the resultant strands on a conveyor.
4. Allow the strands to cool on the conveyor.
5. Cut the strands into 1 mm pellets using a pelletizer.

6. Screen the pellets for fines and oversized pellets to an acceptable range of about 0.8 - 1.4 mm in size.
7. Fill into capsules with a fill weight of 400 mg/capsule (Fill into size 00 capsules).

DISSOLUTION METHOD:

The pellets were then tested for dissolution using the following procedure:

Fiber optic UV dissolution using USP apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid (SGF) and in 900 ml simulated intestinal fluid (SIF) monitoring at 282 nm.

The dissolution parameters for the above formulation are set forth in Table 5A below: Please ensure Table 5A does not have error message.

Table 5A

<i>Time (hour)</i>	<i>% Dissolved in SGF</i>	<i>% Dissolved in SIF</i>
1	32	20
2	47	28
4	66	42
8	86	60
12	93	70
18	95	77
24	95	80

Many other variations of the present invention will be apparent to those skilled in the art and are meant to be within the scope of the claims appended hereto.

What is claimed is:

1. A sustained-release oral dosage form for once-a-day administration comprising a pharmaceutically acceptable matrix comprising an analgesically effective amount of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a sustained release material, said dosage form providing an analgesic effect for at least about 24 hours after oral administration at steady state to human patients; and said dosage form providing a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after steady state oral administration to said patients.
2. The dosage form of claim 1, which provides a mean T_{max} of oxycodone at about 2 to about 17 hours after administration at steady state to said patients.
3. The dosage form of claim 1, which provides a mean T_{max} of oxycodone at about 8 to about 16 hours after administration at steady state to said patients.
4. The dosage form of claim 1, which provides a mean W_{20} for the oxycodone of between 4 and 24 hours after administration at steady state to said patients.
5. The dosage form of claim 4, which provides a mean W_{20} for the oxycodone of at least 12 hours after administration at steady state to said patients.
6. The dosage form of claim 1, wherein the matrix is substantially homogeneous.
7. The dosage form of claim 1, wherein said matrix is contained within a gelatin capsule.
8. The dosage form of claim 1, wherein said matrix is formulated into a tablet.
9. The dosage form of claim 1, which provides a mean T_{max} at about 12 to about 16 hours after administration at steady state to said patients.
10. The dosage form of claim 1, wherein said oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof is an amount from about 5 to about 640 mg.
11. The dosage form of claim 1, wherein said pharmaceutically acceptable salt of oxycodone is oxycodone hydrochloride.

12. The dosage form of claim 1, which provides a mean C_{24}/C_{max} ratio of 0.7 to 0.99 after administration at steady state to said patients.

13. The dosage form of claim 1, which provides a mean C_{24}/C_{max} ratio of 0.8 to 0.95 after administration at steady state to said patients.

14. The dosage form of claim 1, which provides an in-vitro release rate, of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, when measured by the USP Basket Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer at a pH of between 1.6 and 7.2 at 37EC of from 0% to about 40% at 1 hour, from about 8% to about 70% at 4 hours, from about 20% to about 80% at 8 hours, from about 30% to about 95% at 12 hours, from about 35% to about 95% at 18 hrs, and greater than about 50% at 24 hours.

15. A method of treating pain in patients comprising:
orally administering to human patients on a once a day basis, a sustained release dosage form comprising a pharmaceutically acceptable matrix comprising oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a sustained release material, to provide an analgesic effect for at least about 24 hours and a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after administration at steady state to said patients.

16. The method of claim 15 which provides a mean T_{max} of oxycodone at about 2 to about 17 hours after administration at steady state to said patients.

17. The method of claim 15 which provides a mean T_{max} of oxycodone at about 8 to about 16 hours after administration at steady state to said patients.

18. The method of claim 15, which provides a mean W_{50} of the oxycodone of between 4 and 24 hours after administration at steady state to said patients.

19. The method of claim 18, which provides a mean W_{50} of the oxycodone of at least 12 hours after administration at steady state to said patients.

20. The method of claim 15, which provides a mean C_{24}/C_{max} ratio of 0.7 to 0.99 after administration at steady state to said patients.

44
43

21. The method of claim 15, which provides a mean C_{24}/C_{max} ratio of 0.8 to 0.95 after administration at steady state to said patients.

22. The method of claim 15, wherein said dosage form provides an in-vitro release rate, of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, when measured by the USP Basket Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer at a pH of between 1.6 and 7.2 at 37EC of from 0% to about 40% at 1 hour, from about 8% to about 70% at 4 hours, from about 20% to about 80% at 8 hours, from about 30% to about 95% at 12 hours, from about 35% to about 95% at 18 hrs, and greater than about 50% at 24 hours.

23. A sustained release oral dosage form comprising:

(a) a bilayer core comprising:

(i) a drug layer comprising an analgesically effective amount of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(ii) a displacement layer comprising an osmopolymer; and

(b) a semipermearable wall surrounding the bilayer core having a passageway disposed therein for the release of said oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof;

said dosage form providing an analgesic effect for at least about 24 hours after steady-state oral administration to human patients; and

said dosage form providing a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after oral administration at steady state to said patients.

24. The dosage form of claim 23, which provides a mean T_{max} of oxycodone in about 2 to about 17 hours after administration at steady state to said patients.

25. The dosage form of claim 23, which provides a mean T_{max} of oxycodone in about 8 to about 16 hours after administration at steady state to said patients.

26. The dosage form of claim 23, which provides a mean W_{50} of the oxycodone of between 4 and 24 hours after administration at steady state to said patients.

27. The dosage form of claim 23, which provides a W_{50} of the oxycodone of at least 12 hours after administration at steady state to said patients.

28. The dosage form of claim 23, wherein said displacement layer further comprises an osmagent.

42
44

29. The dosage form of claim 28, wherein said osmagent is selected from the group consisting of osmotic salts and osmotic carbohydrates.
30. The dosage form of claim 23, wherein said pharmaceutically acceptable salt of oxycodone is oxycodone hydrochloride.
31. The dosage form of claim 23, wherein said oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof is in an amount of from about 5 to about 640 mg.
32. The dosage form of claim 23, which provides a mean T_{max} of oxycodone which occurs at about 12 to about 16 hours after administration at steady state to said patients.
33. The dosage form of claim 23, which provides a mean C_{24}/C_{max} ratio of 0.7 to 0.99 after administration at steady state to said patients.
34. The dosage form of claim 23, which provides a mean C_{24}/C_{max} ratio of 0.8 to 0.95 after administration at steady state to said patients.
35. The dosage form of claim 23, which provides an in-vitro release rate, of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, when measured by the USP Basket Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer at a pH of between 1.6 and 7.2 at 37°C of from 0% to about 40% at 1 hour, from about 8% to about 70% at 4 hours, from about 20% to about 80% at 8 hours, from about 30% to about 95% at 12 hours, from about 35% to about 95% at 18 hrs, and greater than about 50% at 24 hours.
36. A method of treating pain in patients comprising:
orally administering to human patients a sustained release oral dosage form comprising
(a) a bilayer core comprising:
(i) a drug layer comprising an analgesically effective amount of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
(ii) a displacement layer comprising an osmopolymer; and
(b) a semipermeable wall surrounding the bilayer core having a passageway disposed therein for the release of said oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof,
to provide an analgesic effect at least about 24 hours after oral administration at steady state to human patients; and

43
45

to provide a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after oral administration at steady state to said patients.

37. The method of claim 36, which provides a mean T_{max} of oxycodone at about 2 to about 17 hours after administration at steady state to said patients.

38. The method of claim 36, which provides a mean T_{max} of oxycodone at about 8 to about 16 hours after administration at steady state to said patients.

39. The method of claim 36, which provides a W_{50} of the oxycodone of between 4 and 24 hours after administration at steady state to said patients.

40. The method of claim 39, which provides a W_{50} of the oxycodone of at least 12 hours after administration at steady state to said patients.

41. The method of claim 36, which provides a mean C_{24}/C_{max} ratio of 0.7 to 0.99 after administration at steady state to said patients.

42. The method of claim 36, which provides a mean C_{24}/C_{max} ratio of 0.8 to 0.95 after administration at steady state to said patients.

43. The method of claim 36, wherein said dosage form provides an in-vitro release rate of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, when measured by the USP Basket Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer at a pH of between 1.6 and 7.2 at 37°C of from 0% to about 40% at 1 hour, from about 8% to about 70% at 4 hours, from about 20% to about 80% at 8 hours, from about 30% to about 95% at 12 hours, from about 35% to about 95% at 18 hrs, and greater than about 50% at 24 hours.

44. A sustained-release oral dosage form for once-a-day administration comprising:
a plurality of pharmaceutically acceptable matrices comprising an analgesically effective amount of oxycodone or a salt thereof and a sustained release material,

said dosage form providing an analgesic effect for at least about 24 hours after oral administration at steady state to human patients; and

said dosage form providing a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after oral administration at steady state to said patients.

44
46

45. The dosage form of claim 44, which provides a mean T_{max} of oxycodone at about 2 to about 17 hours after administration at steady state to said patients.
46. The dosage form of claim 44, which provides a mean T_{max} of oxycodone at about 8 to about 16 hours after administration at steady state to said patients.
47. The dosage form of claim 44, which provides a W_{50} of the oxycodone of between 4 and 24 hours after administration at steady state to said patients.
48. The dosage form of claim 47, which provides a W_{50} of the oxycodone of at least 12 hours after administration at steady state to said patients.
49. The dosage form of claim 44, wherein said plurality of matrices is contained within a gelatin capsule.
50. The dosage form of claim 44, wherein said plurality of matrices is formulated into a tablet.
51. The dosage form of claim 44, which provides a mean T_{max} at about 12 to about 16 hours after administration at steady state to said patients.
52. The dosage form of claim 44, wherein said oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof is an amount from about 5 to about 640 mg.
53. The dosage form of claim 44, wherein said pharmaceutically acceptable salt of oxycodone is oxycodone hydrochloride.
54. The dosage form of claim 44, which provides a mean C_{24}/C_{max} ratio of 0.7 to 0.99 after administration at steady state to said patients.
55. The dosage form of claim 44, which provides a mean C_{24}/C_{20h} ratio of 0.8 to 0.95 after administration at steady state to said patients.
56. The dosage form of claim 44, which provides an in-vitro release rate, of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, when measured by the USP Basket Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer at a pH of between 1.6 and 7.2 at 37EC of from 0% to about 40% at 1

US
47

hour, from about 8% to about 70% at 4 hours, from about 20% to about 80% at 8 hours, from about 30% to about 95% at 12 hours, from about 35% to about 95% at 18 hrs, and greater than about 50% at 24 hours.

57. A method of treating pain in a patient comprising:

orally administering to a patient on a once-a-day basis a sustained release dosage form comprising a plurality of sustained release matrices comprising oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a sustained release material,

to provide an analgesic effect for at least about 24 hours after oral administration at steady state to human patients; and

to provide a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after oral administration at steady state to said patients.

58. The method of claim 57, which provides a mean T_{max} of oxycodone at about 2 to about 17 hours after administration at steady state to said patients.

59. The method of claim 57, which provides a mean T_{max} of oxycodone at about 8 to about 16 hours after administration at steady state to said patients.

60. The method of claim 57, which provides a W_{50} of the oxycodone of between 4 and 24 hours after administration at steady state to said patients.

61. The method of claim 57, which provides a W_{50} of the oxycodone of at least 12 hours after administration at steady state to said patients.

62. The method of claim 57, which provides a mean C_{24}/C_{max} ratio of 0.7 to 0.99 after administration at steady state to said patients.

63. The method of claim 57, which provides a mean C_{24}/C_{max} ratio of 0.8 to 0.95 after administration at steady state to said patients.

64. The method of claim 57, wherein said dosage form provides an in-vitro release rate of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, when measured by the USP Basket Method at 100 rpm in 900 ml aqueous buffer at a pH of between 1.6 and 7.2 at 37EC of from 0% to about 40% at 1 hour, from about 8% to about 70% at 4 hours, from about 20% to about 80% at

46
158

8 hours, from about 30% to about 95% at 12 hours, from about 35% to about 95% at 18 hrs, and greater than about 50% at 24 hours.

65. A sustained-release oral dosage form for once-a-day administration comprising:
 a pharmaceutically acceptable matrix comprising an analgesically effective amount of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a sustained release material,
 said dosage form providing an analgesic effect for at least about 24 hours after oral administration at steady state to human patients; and
 said dosage form providing a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 and a T_{max} of oxycodone at greater than 6 to about 17 hours after oral administration at steady state to said patients.

66. A sustained-release oral dosage form for once-a-day administration comprising:
 a pharmaceutically acceptable matrix comprising an analgesically effective amount of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a sustained release material,
 said dosage form providing an analgesic effect for at least about 24 hours after oral administration at steady state to human patients; and
 said dosage form providing a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.7 to 1.0 after oral administration at steady state to said patients.

67. A sustained-release oral dosage form for once-a-day administration comprising:
 a plurality of pharmaceutically acceptable matrices comprising an analgesically effective amount of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a sustained release material,
 said dosage form providing an analgesic effect for at least about 24 hours after oral administration at steady state to human patients; and
 said dosage form providing a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 and a T_{max} of oxycodone at greater than 6 to about 17 hours after oral administration at steady state to said patients.

68. A sustained-release oral dosage form for once-a-day administration comprising:
 a plurality of pharmaceutically acceptable matrices comprising an analgesically effective amount of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a sustained release material,
 said dosage form providing an analgesic effect for at least about 24 hours after oral

47
49

administration at steady state to human patients; and

said dosage form providing a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.7 to 1.0 after oral administration at steady state to said patients.

69. The use of a sustained release dosage form comprising a pharmaceutically acceptable matrix comprising oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a sustained release material in the production of an analgesic preparation for oral administration to human patients on a once a day basis, to provide an analgesic effect for at least about 24 hours and a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after administration at steady state to said patients.

70. The use of a sustained release oral dosage form comprising

(a) a bilayer core comprising:

(i) a drug layer comprising an analgesically effective amount of oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(ii) a displacement layer comprising an osmopolymer; and

(b) a semipermeable wall surrounding the bilayer core having a passageway disposed therein for the release of said oxycodone or pharmaceutically acceptable salt thereof;

in the production of an analgesic preparation for oral administration to human patients to provide an analgesic effect at least about 24 hours after oral administration at steady state to human patients; and to provide a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after administration at steady state to said patients.

71. The use of a sustained release dosage form comprising a plurality of sustained release matrices comprising oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a sustained release material, in the production of an analgesic preparation for oral administration to a patient on a once-a-day basis, to provide an analgesic effect for at least 24 hours after oral administration at steady state to human patients; and to provide a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 after oral administration at steady state to said patients.

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

The invention is directed to sustained release formulations containing oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof which provide a mean C_{24}/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 or 0.7 to 1 after oral administration at steady state to patients and methods thereof.

44
51

FORMULACIONES DE OXICODONA PARA TOMA UNA VEZ AL DÍA.

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud estadounidense provisional No. 60/268,211, presentado en mayo 2, 2001, cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se dirige a formulaciones de liberación sostenida que contienen oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta que es adecuada para la administración de un paciente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Formulaciones opioides de liberación sostenida para toma una vez al día se describen en las patentes estadounidenses Nos. 5,478,577; 5,672,360; 5,958,459; 6,103,261; 6,143,332; 5,965,161; 5,958,452 y 5,968,551. Todos los documentos citados aquí incluyendo los anteriores, se incorporan como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

50
52

RESUMEN Y OBJETOS DE LA INVENCION

Es un objeto de la presente invención suministrar una formulación de oxicodona adecuada para administración una vez al día para el manejo efectivo del dolor.

Es un objeto de las modalidades preferidas de la presente invención suministrar una forma de dosis farmacéuticamente aceptable para administrar oralmente oxicodona para suministrar terapia analgésica más allá de su relativamente corta vida media durante un periodo extendido de tiempo, y que tiene una duración de alivio del dolor de al menos 24 horas.

Los anteriores objetos y otros se logran por medio de la presente invención, la cual está dirigida a una forma de dosis que comprende una cantidad analgésicamente efectiva de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable y un material de liberación sostenida, la forma de dosis suministra un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración oral en estado continuo aún a pacientes humanos, la forma de dosis suministra un índice de oxicodona C_{24}/C_{max} de 0,6 a 1,0

después de administración en estado permanente al paciente.

En ciertas modalidades de la invención la forma de dosis después de la administración a pacientes suministra una T_{max} media de oxicodona in vivo que ocurre en aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas (por ejemplo a aproximadamente 2 a aproximadamente 8 horas) después de la administración en estado permanente de la forma de dosis.

Ciertas modalidades de la invención T_{max} media de oxicodona in-vivo ocurre en aproximadamente 6,5 horas a aproximadamente 17 horas, en aproximadamente 8 horas a aproximadamente 16 horas, en aproximadamente 10 a aproximadamente 16 horas, o en aproximadamente 12 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado permanente de la forma de dosis.

En ciertas modalidades de la invención, la forma de dosis suministra un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración de la forma de dosis a pacientes humanos en estado permanente; y suministra un

S2
SA

índice de oxycodona C_{24}/C_{max} medio de 0,60 a 1,0 después de la administración en estado permanente a pacientes.

En ciertas modalidades de la invención la forma de dosis suministra un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración en estado permanente a pacientes humanos y suministra un índice de oxycodona C_{24}/C_{max} medio de 0,60 a 1,0 o 0,7 a 1,0 después de la administración en estado permanente a pacientes. En ciertas modalidades de la invención, la forma de dosis suministra un índice de liberación in vitro, de oxycodona o una sal farmacéutica mente aceptable de esta, cuando se mide por medio del método USP Basket a 100 rpm en 900 ml de amortiguador acuoso a un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37°C desde 0% a aproximadamente 40% en una hora, desde aproximadamente 8% a aproximadamente 70% en 4 horas, desde aproximadamente 20% a 80% en 8 horas, desde aproximadamente 30% a aproximadamente 95% en 12 horas desde aproximadamente 35% a aproximadamente 95% en 18 horas, y más de aproximadamente 50% en 24 horas.

En ciertas modalidades preferidas las formas de dosis oral de liberación sostenida de la presente invención suministra niveles de plasma de oxycodona que

son efectivos para dosis a 24 horas, caracterizada o por una W_{50} para la oxycodona entre 4 y 24 horas después de la administración en estado permanente. En ciertas modalidades, el W_{50} es al menos de 4 horas, preferiblemente al menos 12 horas, y más preferiblemente al menos 18 horas, después de la administración en estado permanente.

En ciertas modalidades la forma de dosis oral de liberación sostenida de la presente invención comprende una matriz que incluye un material de liberación sostenida y oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En ciertas modalidades, la matriz está comprendida en una tableta y puede ser opcionalmente recubierta con un recubrimiento que además del material de liberación sostenido de la matriz puede controlar la liberación de la oxycodona o la sal farmacéuticamente aceptable de la formulación, tal como los niveles de sangre del ingrediente activo son mantenidos dentro del rango terapéutico dentro de un periodo extendido de tiempo. En ciertas modalidades alternativas, la matriz es encapsulada.

En ciertas modalidades, en la forma de dosis oral de liberación sostenida de la presente invención comprende una pluralidad de matrices de liberación sostenida farmacéuticamente aceptables que comprendan oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, la forma de dosis mantiene los niveles de plasma de oxicodona dentro del rango terapéutico durante un periodo extendido de tiempo cuando se administra a pacientes.

Preferiblemente, las formulaciones preparadas de acuerdo con la presente invención se pueden presentar en tableta, cápsula, o en otras formas de dosis unitarias adecuadas.

En ciertas modalidades la forma de dosis oral de liberación sostenida de la presente invención es una forma de dosis osmótica que comprende una capa simple o núcleo bicapa que comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; un polímero expandible; una membrana semipermeable que circunda el núcleo; y un paso dispuesto en la membrana semipermeable para liberar de manera sostenida la oxicodona o la sal farmacéuticamente aceptable de esta, de tal forma que los niveles sanguíneos de los ingredientes activos se

§§

mantienen dentro del rango terapéutico durante un periodo extendido de tiempo cuando se administran al paciente.

En ciertas modalidades la forma de dosis oral de liberación sostenida de la presente invención comprende un núcleo sustancialmente homogéneo que comprende oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un polímero expandible; una membrana semipermeable que circunda el núcleo; y un paso dispuesto a la membrana semipermeable para la liberación sostenida de la oxycodona o la sal farmacéuticamente aceptable de esta de tal forma que los niveles sanguíneos de los ingredientes activos se mantienen dentro del rango terapéutico durante un periodo extendido de tiempo cuando se administra a pacientes.

En ciertas modalidades de la presente invención, se suministra un método para tratar las condiciones asociadas con el dolor en pacientes que requieren tales tratamientos cuyo método incluye administrar al paciente una cantidad efectiva de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en una forma de dosis de liberación sostenida como se describió aquí.

En ciertas modalidades, la invención está dirigida al uso de una forma de dosis de liberación sostenida que comprende una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un material de liberación sostenida en la producción de una preparación analgésica para administración oral a pacientes humanos con base en una toma diaria, para suministrar un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas y un índice de oxycodona C_{24}/C_{0-4h} medio de 0,6 a 1,0 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

En ciertas modalidades, la invención está dirigida al uso de una forma de dosis oral de liberación sostenida que comprende un núcleo bicapa que comprende una capa de droga que comprende una cantidad analgésicamente efectiva de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y una capa de desplazamiento que comprende un copolímero; y una pared semi permeable que circunda el núcleo bicapa que tiene un paso dispuesto allí para la liberación de dicha oxycodona o sal farmacéuticamente aceptable de esta, en la producción de una preparación analgésica para la administración oral a pacientes humanos para suministrar un efecto analgésico de al menos

59

aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado permanente a pacientes humanos; y suministrar un índice de oxycodona C_{24}/C_{max} medio de 0,6 a 1,0 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

En ciertas modalidades, la invención está dirigida al uso de una forma de dosis de liberación sostenida que comprende una pluralidad de matrices de liberación sostenida que comprenden oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un material de liberación sostenida, en la producción de una preparación analgésica para administración oral de un paciente sobre la base de una toma al día, para suministrar un efecto analgésico durante o menos 24 horas después de la administración oral en estado permanente a pacientes humanos; y suministrar un índice de oxycodona C_{24}/C_{max} medio de 0,6 a 1,0 después de administración oral en estado permanente a dichos pacientes.

El término " C_{max} " como se utiliza aquí es la concentración más alta de plasma de la droga lograda dentro del intervalo de dosificación.

7/60

El término " C_{24} " como se utiliza aquí es la concentración de plasma de la droga a 24 horas después de la administración.

El término " T_{max} " como se utiliza aquí es el período de tiempo que se demora, después de la administración de la forma de dosis, hasta que la concentración de plasma de la droga consigue la concentración más alta de plasma dentro del intervalo de dosificación.

El término " W_{50} " para los propósitos de la presente invención es la duración durante e cual las concentraciones de plasma son iguales o mayores del 50% de la concentración pico. El parámetro se determinó mediante interpolación lineal de los datos observados y representa la diferencia en tiempo entre la primera (o solamente) pendiente hacia arriba que cruza y la última (o solamente) la pendiente hacia abajo que cruza en el perfil del plasma.

El término " C_{24}/C_{max} " se define para los propósitos de la presente invención como el índice de concentración de plasma de la droga a 24 horas después de la

5/6

administración en la concentración más alta de plasma de la droga lograda dentro de intervalo de dosificación.

El término "método US P Basket" es el método Basket descrito en la farmacopea estadounidense XXII (1990), incorporada aquí como referencia.

El término "estado permanente" significa que la cantidad de droga que alcanza el sistema es aproximadamente la misma que la cantidad de droga que deja el sistema. Así, el "estado permanente", el cuerpo del paciente elimina la droga a aproximadamente la misma rata que la droga que se hace disponible en el sistema del paciente a través de la absorción en el torrente sanguíneo.

El término "semipermeable" para los propósitos de la presente invención significa que la pared es permeable al paso de un fluido exterior, tal como fluido acuoso o biológico, en el ambiente de uso, incluyendo el tracto gastrointestinal, pero impermeable a la droga.

El término "polímero expandible" para los propósitos de la presente invención significa un polímero que a la

462

exposición de un fluido acuoso o biológico absorbe el fluido resultante en una masa mayor.

El término "medio" para los propósitos de la presente invención, cuando se utiliza para definir un valor farmacodinámico (por ejemplo T_{max}) representa el valor de la media aritmética medida a través de una población de pacientes.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no está limitada, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diclohexilamina, sal de N,N'-dibenziletilenodiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfato, fosfato, y similares, sales de ácidos orgánicos, tales como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, y similares, sales

163

de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato similares.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

En ciertas modalidades de la presente invención, la forma de dosis de liberación sostenida suministra un índice de liberación in vitro para oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta cuando se mide mediante el método USP Basket a 100 rpm en 900 ml de amortiguador acuoso a un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37°C desde 0% a aproximadamente 40% en una hora, de aproximadamente 8% a aproximadamente 70% en 4 horas, de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% en 8 horas, de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% en 12 horas, de aproximadamente 35% a aproximadamente 95% en 18 horas, y mayor de aproximadamente 50% en 24 horas.

En ciertas modalidades de la presente invención el periodo de tiempo durante el cual los niveles sanguíneos de oxycodona (después de la administración estado permanente) son mayores de o igual al 75% del nivel sanguíneo máximo ($T_{0.750max}$) puede ser 4 horas o mayor, preferiblemente 6 horas o mayor.

62
64

En ciertas modalidades, el tiempo en el cual los niveles sanguíneos de oxycodona alcanzan su concentración máxima (T_{max}) es de aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas, preferiblemente entre aproximadamente 6,5 horas a aproximadamente 17 horas, más preferiblemente aproximadamente 8 horas a aproximadamente 16 horas, y aún más preferiblemente a aproximadamente 10 a aproximadamente 16 o aproximadamente 12 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado permanente de la forma de dosis.

En ciertas modalidades de la presente invención, la forma de dosis suministra un índice C_{24}/C_{max} después de administración en estado permanente de 0,6 a 1,0, un índice 0,7 a 0,99 o un índice de 0,8 a 95. En otras modalidades de la presente invención, la forma de dosis suministra un índice C_{24}/C_{max} después de administración en estado permanente de 0,7 a 1,0, una proporción de 0,72 a 0,99 a un índice de 0,74 a 0,95.

En ciertas modalidades de la presente invención, la forma de dosis suministra un índice C_{24}/C_{max} después de administración en estado permanente de 0,6 a 1,0, un

6/3/00

índice de 0,7 a 0,99 o índice de 0,8 a 0,95 y un (T_{max}) de aproximadamente 1 a 5 horas a aproximadamente 17 horas, aproximadamente 8 horas a aproximadamente 16 horas, aproximadamente 10 a aproximadamente 16 horas o aproximadamente 12 horas a aproximadamente 16 horas. En otras modalidades de la presente invención, la forma de dosis suministra un índice C_{24}/C_{max} después de administración en estado permanente de 0,7 a 1,0. Un índice de 0,72 a 0,99 o un índice de 0,74 a 0,95 y un (T_{max}) en aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas.

En ciertas modalidades de la presente invención la co-administración de alimentos no incrementará significativamente o disminuirá la cantidad de absorción de oxycodona.

La forma de dosis oral de liberación sostenida de la presente invención incluye desde aproximadamente 1 a aproximadamente 640 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (por ejemplo clorhidrato de oxycodona). Preferiblemente la forma de dosis oral de liberación sostenida de la presente invención incluye desde aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg de oxycodona o una sal

farmacéuticamente aceptable de esta. Más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 320 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta o aún más preferiblemente desde aproximadamente 10 a aproximadamente 160 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En otras modalidades preferidas, la forma de dosis de liberación sostenida de la presente invención comprende desde aproximadamente 10 a aproximadamente 160 mg de clorhidrato de oxycodona o una cantidad equivalente a oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta diferente de sal de clorhidrato.

La presente invención incluye un método para administrar desde aproximadamente 1 a aproximadamente 640 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta sobre la base de una toma al día a un paciente necesitado de aliviar el dolor, de acuerdo con los parámetros farmacodinámicos descritos aquí.

Preferiblemente, el método incluye administrar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

63
07

El método de administración de acuerdo con la presente invención es particularmente aplicable a tratamiento de dolor agudo y crónico, particularmente dolor asociado con enfermedad terminal tal como cáncer, dolor de espalda crónico, y dolor post operatorio.

FORMAS DE DOSIS

En ciertas modalidades las formas de dosis oral incluyen un material de liberación sostenido que se incorpora en una matriz junto con la oxycodona a una sal farmacéuticamente aceptable de esta para suministrar la liberación sostenida de oxycodona. El material de liberación sostenido puede ser hidrófobo o hidrofílico según se desee. La forma de dosis oral de la presente invención se puede preparar como gránulos, esferoides, multipartículas de matriz, etc. Que comprende oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en una matriz de liberación sostenida, que puede estar comprendida en una tableta o encapsulada. La forma de dosis oral de la presente invención puede opcionalmente incluir otros ingredientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes, ligadores, colorantes, lubricantes, etc.).

En ciertas modalidades, la forma de dosis oral de la presente invención puede ser una forma de dosis osmótica que tiene una composición de empuje o desplazamiento como una de las capas de un núcleo bicapa para empujar la oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta desde una forma de dosis, y una composición de pared semipermeable que circunda el núcleo, en donde la pared tiene al menos unos medios de salida o paso para suministrar la oxycodona desde la forma de dosis. Alternativamente, el núcleo de la forma o dosis osmótica puede comprender un núcleo de capa simple que incluye un polímero de liberación controlada y oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Preferiblemente las formas de dosis de la presente invención suministran un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas después de la administración.

FORMULACIONES DE MATRIZ DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

En una modalidad preferida de la presente invención, el portador de liberación sostenida se puede incorporar dentro de una matriz con la oxycodona o la sal

67/69

farmacéuticamente aceptable de esta cuya matriz suministra la liberación sostenida de la oxycodona.

Una lista no limitante de los materiales de liberación sostenida adecuados que se puede incluir en una matriz de liberación sostenida de acuerdo con la invención incluye materiales hidrofílicos y/o hidrófobos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteína, ceras, shelar, y aceites tales como aceite hidrogenado de castor y aceite vegetal hidrogenado. Sin embargo, cualquier material de liberación sostenida hidrófobo o hidrofílico farmacéuticamente aceptable que es capaz de impartir liberación sostenida de la oxycodona o la sal farmacéuticamente aceptable de esta se puede utilizar de acuerdo con la presente invención. Los polímeros de liberación sostenida preferidos incluyen alquilcelulosas tales como alquilcelulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico; y éteres de celulosa, especialmente hidroxialquilcelulosa, (especialmente al menos hidroxipropilmetilcelulosa) y carboxialquilcelulosa. Los polímeros de ácido acrílico y metacrílico preferidos y los copolímeros incluyen metil metacrilato, copolímeros de metil metacrilato, etoxietil metacrilatos, etil

4/20

acrilato, trimetil aminoetil metacrilato, cianoetil metacrilato, copolímero de aminoalquil metacrilato, poli (ácido acrílico), poli (ácido metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli (metil metacrilato), poli (ácido metacrílico) (anhídrido), polimetacrilato, poliacrilamida, poli (anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de glicidil metacrilato. Ciertas modalidades preferidas utilizan mezclas de cualquiera de los materiales de liberación sostenida anteriores en la matriz de la invención.

La matriz también puede incluir un ligador. En tales modalidades, el ligador preferiblemente contribuye a la liberación sostenida de la oxicodeona o la sal farmacéuticamente aceptable de esta de la matriz de liberación sostenida.

Sí un material ligador hidrófobo adicional se incluye, este es preferiblemente seleccionado de ceras naturales y sintéticas, ácido grasos, alcoholes grasos, y mezclas de los mismos. Ejemplos incluyen cera de abejas, cera carnauba, ácido esteárico y alcohol estearilo. La lista no quiere decir que sea exclusiva. En ciertas modalidades preferidas, una combinación de dos más

19
21

materiales ligadores hidrófobos se incluyen en las formulaciones de la matriz.

Los materiales y métodos preferidos que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención incluyen hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, de cadena larga (C_{11} - C_{22} , especialmente C_{12} - C_{18}), tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo o ácidos grasos, aceites minerales y vegetales, ceras naturales y sintéticas y glicoles de polialquileno.

Hidrocarburos que tienen un punto de fusión de entre 25° y 30°C son los preferidos. De los materiales ligadores de hidrocarburos de cadena larga, los alcoholes grasos (alifáticos) son los preferidos en ciertas modalidades. La forma de dosis oral puede comprender hasta el 80% (en peso) de al menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible.

En ciertas modalidades, el material ligador hidrófobo puede comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como lauril, miristil, estearil, cetil o preferiblemente cetostearyl alcohol), ácidos grasos, incluyendo pero no estando limitados a ésteres de

40
72

ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di-, y triglicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcoholes estearilo y materiales hidrófobos e hidrófilicos que tienen estructuras de hidrocarburo. Las ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, cera de abejas, glicocera, cera de castor y cera carnauba. Para los propósitos de la presente invención, las sustancias similares a la cera se definen como cualquier material que es normalmente sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión que va desde aproximadamente 30 a aproximadamente 100°C. En ciertas modalidades preferidas, la forma de dosis comprende una matriz de liberación sostenida que comprende oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y al menos una hidroxialquil celulosa soluble en agua, al menos un alcohol alifático C₁₂-C₂₂, preferiblemente C₁₄-C₂₂, y, opcionalmente, al menos un polialqueno glicol. La hidroxialquil celulosa es preferiblemente una hidroxí (C₁ a C₃) alquil celulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y especialmente, hidroxietilcelulosa. La cantidad de al menos una hidroxialquil celulosa en la presente forma de dosis oral se pueda determinar, entre otros por el índice preciso de oxycodona y sal de oxycodona liberada

requerida. El alcohol alifático puede ser, por ejemplo, lauril alcohol, mistiril alcohol o estearil alcohol. En las modalidades particularmente preferidas de la presente forma de dosis oral, sin embargo, el al menos un alcohol alifático es cetil alcohol o cetostearyl alcohol. La cantidad de alcohol alifático en la presente forma de dosis oral puede ser determinada, como anteriormente, por el índice preciso de oxicodona y sal de oxicodona liberada requerida. También puede depender en si al menos un polialquilenoglicol está presente en o ausente de la forma de dosis oral. En la ausencia de al menos un polialquilenoglicol la forma de dosis oral preferiblemente contiene entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50% (en peso) de alcohol alifático. Cuando el polialquilenoglicol está presente en la forma de dosis oral, entonces el peso combinado del alcohol alifático y el polialquilenoglicol constituye preferiblemente entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 50% (en peso) de la forma de dosis total.

En una modalidad preferida, el índice de por ejemplo, al menos una resina de hidroxialquíl celulosa o resina acrílica al menos un alcohol

~~74~~ 74

alifático/polialquilen glicol determina, una considerable magnitud, del índice de liberación de la oxícodona o la sal de oxícodona de la formulación. En ciertas modalidades, el índice de hidroxialquil celulosa alcohol alifático/polialquilen glicol de entre 1:1 y 1:4 es preferido, con un índice de entre 1:2 y 1:3 siendo particularmente preferido.

En ciertas modalidades, el polialquilen glicol puede ser, por ejemplo, polipropilen glicol, o polietilen glicol el cual es el preferido. El peso molecular promedio de el al menos un polialquilen glicol está preferiblemente entre 1,000 y 15,000 especialmente entre 1,500 y 12,000.

Otra matriz de liberación sostenida adecuada comprende una alquilcelulosa (especialmente etilcelulosa), un alcohol alifático C₁₂ a C₁₈ y, opcionalmente, un polialquilen glicol.

Además de los anteriores ingredientes, una matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, ligadores, ayudas de granulación,

13/75

colorantes, saborizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.

Con el fin de facilitar la preparación de una forma de dosis oral de liberación sostenida sólida de acuerdo con esta invención se suministra, en un aspecto adicional de la presente invención, un proceso para la preparación de una forma de dosis oral de liberación de sostenida, sólida de acuerdo a la presente invención que comprende incorporar oxycodona o una sal de esta en una matriz de liberación sostenida. La incorporación en la matriz puede ser efectuada, por ejemplo, a:

(a) formar gránulos que comprender al menos un material hidrófobo y/o hidrofílico como se estableció anteriormente (por ejemplo una hidroxialquil celulosa soluble en agua) junto con la oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta;

(b) mezclar el al menos un material hidrófobo y/o hidrofílico que contiene gránulos con el al menos un alcohol alifático $C_{12}-C_{36}$, y

(c) opcionalmente, comprimir y conformar los gránulos.

7/5/6

Los gránulos se pueden formar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica de formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, en un método preferido, los gránulos se pueden conformar al granular en húmedo hidroxialquil celulosa/oxicodona o una sal de oxicodona con agua. En una modalidad particularmente preferida de este proceso, la cantidad de agua agregada durante la etapa de granulación en húmedo está preferiblemente entre 1,5 y 5 veces, especialmente entre 1,75 y 3,5 veces, el peso seco de oxicodona o la sal de oxicodona.

Una matriz de liberación sostenida también se puede preparar mediante, por ejemplo, técnicas de granulación en fundido o extrusión en fundido. Generalmente, las técnicas de granulación en fundido involucran fundir un material ligador hidrófobo o normalmente sólido, por ejemplo, una cera, e incorporar una droga en polvo en ella. Para obtener una forma de dosis de liberación sostenida, puede ser necesario incorporar un material hidrófobo de liberación sostenida, por ejemplo, etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material ligador hidrófobo de cera fundida. Ejemplos de formulaciones de liberación sostenida preparados por

75X

vía de técnicas de granulación en fundido se encuentra, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 4,861,598.

El material ligador hidrófobo adicional puede comprender una o más sustancias termoplásticas similares a cera, insolubles, posiblemente mezcladas con una o más sustancias termoplásticas similares a cera siendo menos hidrófobas que dichas una o más sustancias similares a cera insolubles en agua. Con el fin de lograr la liberación sostenida, las sustancias similares a cera individuales en la formulación deben ser sustancialmente no degradables e insolubles en los fluidos gastrointestinales durante las fases de liberación inicial. Las sustancias ligadoras similares a cera insolubles en agua útiles pueden ser aquellas con una solubilidad en el agua que es inferior que alrededor de 1:5,000 (p/p).

La preparación de una matriz fundida -extruída de acuerdo con la presente invención puede, por ejemplo, incluir las etapas de mezclar la oxycodona o la sal farmacéuticamente aceptable de esta, junto con un material de liberación sostenida y preferiblemente un material ligador para obtener una mezcla homogénea. La

7/6/80

mezcla homogénea. La mezcla homogénea es luego calentada a una temperatura suficiente para al menos suavizar la mezcla suficientemente para extruir la misma. La mezcla homogénea resultante es entonces extruida, por ejemplo, utilizando un extrusor de tornillo gemelo, para formar hebras. El extruido es preferiblemente enfriado y cortado en multipartículas mediante cualquier medios conocidos en la técnica. Los multiparticulados de partículas son entonces divididos en dosis unitarias. El extruido preferiblemente tiene un diámetro desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm y suministra la liberación sostenida de la oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta durante un periodo de tiempo de al menos alrededor de 24 horas. Un proceso óptimo para la preparación de formulaciones extruidas fundidas de la presente invención incluye medir directamente en un extrusor un material de liberación sostenida hidrófobo, la oxycodona usual de esta, y un material ligador opcional; calentar la mezcla homogénea; extruir la mezcla homogénea y formar de esta manera hebras; enfriar las hebras que contienen la mezcla homogénea; cortar las hebras en multipartículas de matriz que tienen un tamaño que va desde 0,1 mm a aproximadamente 12 mm; y dividir dichas partículas en dosis unitarias. En este aspecto de

779

la invención, se lleva a cabo un procedimiento de elaboración relativamente continuo.

Los plastificadores, tales como aquellos descritos anteriormente, se pueden incluir en matrices extruidas en fundido. El plastificador está incluido preferiblemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso de la matriz. Otros excipientes farmacéuticos, por ejemplo, talco, mono o polisacáridos, colorantes, saborizantes lubricantes y similares se pueden incluir en las matrices de liberación sostenida de la presente invención según se desee. Las cantidades incluidas dependerán de las características deseadas a ser logradas.

El diámetro de apertura del extrusor o la puerta de salida se puede ajustar para variar el grosor de las hebras extruidas. Adicionalmente, la parte de salida del extrusor no necesita ser redondeada, esta puede ser oblonga, rectangular, etc. Las hebras salientes se pueden reducir a partículas utilizando un cortador de alambre caliente, guillotina, etc.

Un sistema de multipartícula de matriz extruida fundida puede ser, por ejemplo, en la forma de gránulos, esferoides o glóbulos dependiendo del orificio de salida del extrusor. Para el propósito de la presente invención, los términos "multiparticulado o particulados de matriz extruida fundida" y "sistema o sistemas de multiparticulado de matriz extruida fundida" y "partículas de matriz extruida fundida" se refieren a una pluralidad de unidades, preferiblemente en un rango de tamaño similar y/o forma y que contiene uno o más agentes activos y uno o más excipientes preferiblemente incluyendo un material de liberación sostenido hidrófobo como se describió aquí. Preferiblemente las multiparticulados de matriz extruida fundida estarán en un rango desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 mm de longitud y tendrán un diámetro desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm. Además, se debe entender que los multiparticulados de matriz extruida fundida pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este rango de tamaño. En ciertas modalidades, el extruido puede simplemente ser cortado en longitudes deseadas y dividido en dosis unitarias del agente terapéticamente activo dentro de la necesidad de la etapa esferonización.

En una modalidad preferida, las formas de dosis oral se preparan incluyendo una cantidad efectiva de multiparticulado de matriz extruida fundida dentro de una cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de multiparticulado de matriz extruida fundida se pueden ubicar en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para suministrar una dosis de liberación sostenida efectiva cuando se ingiere y se pone en contacto con el fluido gastrointestinal.

En otra modalidad, una cantidad adecuada de estudio multiparticulado se comprime dentro de una tableta oral utilizando equipo para formar tabletas convencionales utilizando técnicas estándar. Las técnicas y las composiciones para hacer tabletas (comprimidas y moldeadas), cápsulas (duras y de gelatina suave) y píldoras también se describe en Remington Pharmaceutical Sciences, (Arthur Cosl, editor), 1553-1593 (1980).

Aún a otra modalidad, el estudio se puede adecuar en tabletas como se estableció en la patente estadounidense No. 4,957,661 (Klimasch, et al.)

80
82

Opcionalmente, los sistemas de multiparticulado de matriz de liberación sostenida, las tabletas, o las cápsulas se pueden recubrir con un recubrimiento de liberación sostenida tal como los recubrimientos de liberación sostenida descrito aquí. Tales recubrimientos preferiblemente incluyen una cantidad suficiente de material de liberación sostenida hidrofóbica y/o hidrofílico para obtener un nivel de ganancia de peso desde aproximadamente 2 a aproximadamente 25%, aunque el sobre recubrimiento pueda ser mayor dependiendo de, por ejemplo, el índice de liberación deseado.

Formas de dosis de la presente invención pueden además incluir combinaciones de multiparticulados de matriz extruida fundida que contienen oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Adicionalmente, las formas de dosis también pueden incluir una cantidad de oxycodona de liberación inmediata terapéutica mente activa o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para el efecto terapéutico rápido. La oxycodona de liberación inmediata o la sal farmacéuticamente aceptable de esta se puede incorporar, por ejemplo, como multiparticulados separados dentro de una cápsula de gelatina, o pueden ser

recubiertos sobre la superficie de, por ejemplo, multiparticulados de matriz extruida fundida.

El perfil de liberación sostenida de la formulación extruida fundida de la invención se pueda alterar como por ejemplo, al variar la cantidad de material de liberación sostenida, al variar la cantidad del plastificador con relación a los constituyentes de la matriz, al variar la cantidad de material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes adicionales o excipientes, al alterar el método de elaboración, etc.

En otras modalidades de la invención, las formulaciones extruidas fundidas se preparan sin la inclusión de la oxícodona o de la sal farmacéuticamente aceptable de esta que se agrega posteriormente al extruido. Tales formulaciones típicamente tendrán la oxícodona o la sal farmacéuticamente aceptable de esta mezclada junto con el material de matriz extruida, y luego la mezcla sería formada en tabletas con el fin de suministrar una formulación de liberación lenta. Tales formulaciones pueden ser ventajosas, por ejemplo, cuando el agente terapéuticamente activo incluido en la formulación es sensible a las temperaturas necesarias

82
34

para suavizar el material hidrófobo y/o el material retardante.

Los sistemas de producción de extrusión típicos adecuados para el uso de acuerdo con la presente invención incluyen un motor de impulsión del extrusor adecuado que tiene una velocidad variable y un control de torque constante, los controles de arranque -parada, y amperímetro. Además, el sistema de producción incluirá una consola de control de temperatura que incluye sensores de temperatura, medidores de enfriamiento e indicadores de temperatura a lo largo de la longitud del extrusor. Además, el sistema de producción incluirá un extrusor tal como un extrusor de tornillo gemelo que consiste de dos tornillos intermalla contra rotatorios incluidos dentro de un cilindro o barril que tiene una abertura o boquilla en la salida de esta. Los materiales de alimentación entran a través de una tolva de alimentación y son movidos a través del barril mediante los tornillos y luego son forzados a través de la boquilla en hebras las cuales son posteriormente transportadas tal como por medio de una correa movable continua para permitir el enfriamiento y ser dirigidas a un peletizador o a otro dispositivo adecuado para volver

83/87

las cuerdas extruídas dentro del sistema multiparticulado de matriz. El pelletizador puede consistir de rodillos, cuchillos fijos, cortador rotatorio y similar. Los instrumentos y los sistemas adecuados están disponibles de distribuidores tales como C. W. Brabender Instruments, Inc. De South Hackensack, New Jersey. Otros aparatos adecuados serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

Otro aspecto adicional de la invención está relacionado con la preparación de los multi particulados de matriz extruída fundida como se estableció anteriormente de una manera en la cual se controla la cantidad de aire incluido en el producto extruído. Al controlar la cantidad de aire incluido en el extruído, el índice de liberación de oxígeno a o una sal terapéuticamente aceptable de esta se puede alterar.

Así, en un aspecto adicional de la invención, el producto extruído fundido se prepara de una manera en la cual se excluye sustancialmente el aire durante la fase de extrusión del proceso. Esto se puede lograr, por ejemplo, al utilizar un extrusor Leistritz que tiene un anexo de vacío. Los multiparticulados de matriz extruída

preparados de acuerdo con la invención utilizan el extrusor Leistritz bajo vacío suministran un producto extruido fundido que tiene características físicas diferentes. En particular, el extruido es sustancialmente no poroso cuando se magnifica, por ejemplo, utilizando un microscopio electrónico de exploración que suministra un SEM (microfotografía electrónica de exploración). Tales formulaciones sustancialmente no porosas pueden suministrar una liberación más rápida del agente terapéuticamente activo, con relación a la misma formulación preparada sin vacío. Los SEM de los multiparticulados de matriz preparados utilizando un extrusor bajo vacío parecen muy suaves, y los multiparticulados tienden a ser más robustos que aquellos multiparticulados preparados sin vacío. Se ha observado que en al menos ciertas formulaciones, el uso de extrusión bajo vacío suministra un producto multiparticulado de matriz extruida que es más dependiente del pH que de su formulación contraparte preparada sin vacío.

Alternativamente, el producto extruido fundido se prepara utilizando un extrusor de tornillo gemelo Werner-Pfleiderer.

En ciertas modalidades, un agente de esferonización se agrega a un granulado o multiparticulado de matriz y luego se esferoniza para producir esferoides de liberación sostenida. Los esferoides son entonces opcionalmente sobre recubiertos con un recubrimiento de liberación sostenida mediante métodos tales como aquellos descritos anteriormente.

Los agentes de esferonización que se pueden utilizar para preparar las formulaciones de multiparticulado de matriz de la presente invención incluyen cualquier agente de esferonización conocido en la técnica. Los derivados de celulosa son los preferidos, y la celulosa microcristalina es especialmente preferida. Una celulosa microcristalina adecuada es, por ejemplo, el material vendido por Avicel PH 101 (Marca Registrada, FMC Corporation). El agente de esferonización está preferiblemente incluido, aproximadamente 1 a aproximadamente 99% del multiparticulado de matriz en peso.

En ciertas modalidades, además del ingrediente activo y el agente de esferonización, los esferoides

868

también pueden contener un ligador. Los ligadores adecuados, tales como polímeros solubles en agua de baja viscosidad, serán bien conocidos por aquellos expertos en la técnica farmacéutica. Sin embargo, alquil celulosa baja con hidroxí soluble en agua, tal como hidroxí propil celulosa, es preferida. Adicionalmente (o alternativamente) los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, especialmente un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un copolímero de ácido metacrílico-etil acrilato, o etil celulosa.

En ciertas modalidades, un recubrimiento de liberación sostenida se aplica a los esferoides de liberación sostenida, gránulos, multiparticulados de matriz. En tales modalidades, el recubrimiento de liberación sostenida puede incluir un material insoluble en agua tal como (a) una cera, o sola o en mezcla con un alcohol graso, o (b) shellac or zein. El recubrimiento se deriva preferiblemente de una dispersión acuosa de material de liberación sostenida hidrófoba.

En ciertas modalidades, es necesario sobre recubrir los esferoides de liberación sostenida, gránulos o multiparticulados de matriz que comprenden la oxicoína o

la sal farmacéuticamente aceptable de esta y el portador de liberación sostenida con suficiente cantidad de dispersión acuosa de, por ejemplo, alquil celulosa o polímero acrílico, para obtener un nivel de ganancia de peso desde aproximadamente 2 a aproximadamente 50%, por ejemplo, a aproximadamente 2 a aproximadamente 25%, con el fin de obtener una formulación de liberación sostenida. El sobre recubrimiento puede ser menor o mayor dependiendo de, por ejemplo, el índice de liberación deseado. La inclusión de plastificado en la dispersión acuosa y la manera de incorporación del mismo. Los materiales celulósicos y polímeros, incluyendo alquil celulosas, son materiales de liberación sostenida bien adecuados para el recubrimiento de esferoides de liberación sostenida, gránulos, multiparticulados de matriz de acuerdo con la invención. Simplemente por vía de ejemplo, un polímero alquil celulósico preferido es etil celulosa, aunque el experto apreciará que otra celulosa y/o polímeros de alquil celulosa se puede fácilmente emplear, simplemente o en cualquier combinación, como todo o parte de un recubrimiento hidrófobo de acuerdo con la invención.

Una dispersión acuosa comercialmente disponible de etil celulosa es Aquacoat® (FMC Corp., Filadelfia, Pensilvania, U. S. A.). El Aquacoat® se prepara al disolver la etil celulosa en un solvente orgánico no miscible en agua y luego emulsificar el mismo en agua en la presencia de un tensoactivo y un estabilizador. Después de la homogenización para generar gotas submicrónicas, el solvente orgánico se evapora bajo vacío para formar un pseudolatex. El plastificador no se incorpora en el pseudolatex durante la fase de elaboración. Así, antes de utilizar el mismo como un recubrimiento, es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat® con un plastificador adecuado antes de uso.

Otra dispersión acuosa de etil celulosa está comercialmente disponible como Su release® (Colorcon, Inc., West Point Pensilvania, U.S.A). Este producto se prepara al incorporar plastificador dentro de la dispersión durante el proceso de elaboración. Un fundido en caliente de un polímero, plastificador (dibutil sebacato), y estabilizador (ácido oleico) se prepara como una mezcla homogénea, que es luego diluida con una solución alcalina para obtener una dispersión acuosa la cual se puede aplicar directamente a los saferoides,

29
91

gránulos o multiparticulados, de matriz de liberación sostenida.

En otras modalidades preferidas de la presente invención, el material de liberación sostenido que comprende el recubrimiento de liberación sostenida es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye pero no está limitado ha ácido acrílico y a copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metil metacrilato, etoxi etil metacrilatos, cianoetil metacrilato, poli (ácido acrílico), poli (ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli (metil metacrilato), polimetacrilato, primero de poli (metil metacrilato), poliacrilamida, copolímero de aminoalquil metacrilato, poli (anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de glicidil metacrilato.

En ciertas modalidades preferidas, el polímero acrílico se comprende de uno o más copolímeros de amonio metacrilato. Los copolímeros de amonio metacrilato son bien conocidos en la técnica, y son descritos en el formulario nacional (NF) XVII como copolímeros completamente polimerizados esteres de ácido acrílico y

90
92

metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario. Con el fin de obtener un perfil de disolución deseado, puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros e amonio metacrilato que tienen diferentes propiedades físicas tales como diferentes índices molares de grupos de amonio cuaternario de ésteres (meth) acrílico neutral.

Ciertos polímeros de tipo de éster de ácido metacrílico son útiles para preparar recubrimientos dependientes del pH que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención. Existe una familia de copolímeros sintetizados de dietilaminoetil metacrilato y otros ésteres metacrílicos, también conocidos como copolímero de ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos, comercialmente disponibles como Eudragit® de Röhm GmbH y Co. Kg Darmstadt, Alemania. Existen varios diferentes tipos de Eudragit®. Por ejemplo, el Eudragit E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en medio ácido. El Eudragit L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a cerca de un pH aproximado $<$ que 5,7 y es soluble a aproximadamente un pH $>$ que 6. El Eudragit S no se hincha a un pH aproximado $<$ que 6,5 y es soluble a un pH

91
93

aproximado > que 7. El Eudragit RL y el Eudragit RS son hinchables en agua, y la cantidad de agua absorbida por estos polímeros es dependiente del pH; sin embargo, las formas de dosis recubiertas con Eudragit RL y RS son independientes del pH.

En ciertas Modalidades preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica comercialmente disponible de Rohm bajo las marcas Eudragit® RL 30D y Eudragit® RS30D respectivamente. El Eudragit® RL30D y el Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de aneio cuaternario, el índice molar de los grupos de aneio los ésteres (meth) acrílico neutros restantes es de 1:20 en Eudragit® RL30D y 1:40 en Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es aproximadamente 150.000. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en fluidos digestivos por ejemplo, el recubrimiento formado del mismo se hinchan y son permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

2/8/94

Las dispersiones de Eudragit® RL/RS de la presente invención se pueden mezclar juntas en cualquier índice de densidad con el fin de obtener finalmente una formulación de liberación sostenida que tiene un perfil de disolución deseable. Las formulaciones de liberación sostenidas deseables podrían ser obtenidas, por ejemplo, de un recubrimiento retardante derivado de Eudragit® RL a 100%, Eudragit® RL al 50% y Eudragit® RS al 50%, y Eudragit® RL al 10%; Eudragit® al 90% RS. Por supuesto, un experto en la técnica reconocerá que otros polímeros acrílicos se podrán utilizar, tales como, Eudragit® L. En modalidades de la presente invención donde el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material de liberación sostenida hidrófobo, la inclusión de una cantidad efectiva de un plastificador en la dispersión acuosa del material hidrófobo mejorará adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación sostenida. Por ejemplo, por que la etil celulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles bajo condiciones de recubrimiento normales, es preferible incorporar un plastificador dentro del recubrimiento de etil celulosa que contiene el recubrimiento de liberación sostenida antes de utilizar el mismo como un material de

9/30/66

recubrimiento. Generalmente, la cantidad del plastificador incluida en la solución de recubrimiento está basada en la concentración del formador de película por ejemplo, más o menudo desde 1 a aproximadamente 30% en peso del formador de película. La concentración del plastificador, sin embargo, puede solamente ser adecuadamente determinada después de experimentación cuidadosa con la solución de recubrimiento particular y el método de aplicación.

Los ejemplos de los plastificadores adecuados para etil celulosa incluyen plastificadores insolubles en agua tales como dibutil sebacato, dietil ftalato, trietil citrato, tributil citrato, y triacetina, aunque es posible que otros plastificadores insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de castor, etc.) se puedan utilizar. El trietil citrato es un plastificador especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etil celulosa de la presente invención.

Ejemplos de plastificadores adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a ésteres de ácido cítrico tales

como trietil citrato NF XVI, tributil citrato, dibutil ftalato, y posiblemente 1,2 -propilen glicol. Otros plastificadores que han probado ser adecuados para mejorar la elasticidad de las películas formadas de películas acrílicas tales como soluciones de laca de Exdragit[®] RL/RS incluyen polietilén glicoles, propilen glicol, y ftalato, aceite de castor, y triacetina. E 1 trietil citrato es un plastificador especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etil celulosa de la presente invención.

En ciertas modalidades, los esferoides, gránulos o multiparticulados de matriz de liberación sostenida no recubiertos/recubiertos que contienen la oxícodona o la sal de oxícodona son curdos hasta que se alcanza un punto final en el cual los esferoides, gránulos, o multiparticulados de matriz de liberación sostenida suministran una disolución estable. El punto final de curación se puede determinar al comparar el perfil de disolución (curva) de la forma de dosis inmediatamente después de curar el perfil de disolución (curva) de la forma de dosis después de exponer a condiciones de almacenamiento acelerados de, por ejemplo, al menos unas a una temperatura de 40°C y una humedad relativa de

75%. Las formulaciones curadas se describen con detalles en las patentes estadounidenses Nos. 5,273,760; 5,286,493; 5,500,227; 5,580,578; 5,639,476; 5,661,385; y 6,024,382. Otros ejemplos de formulaciones y recubrimientos de liberación sostenida que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención incluyen las patentes estadounidenses Nos. 5,324,351; 5,356,467; y 5,472,712.

Además de los ingredientes anteriores, los esferoides, gránulos o multiparticulados de matriz también pueden contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, ligadores, ayudantes de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica en cantidades hasta de aproximadamente el 50% en peso de la formulación si se desea. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para suministrar el efecto deseado a la formulación deseada.

Ejemplos específicos de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para formular formas de dosis oral se describen en Handbook of

9/6/8

Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), incorporada aquí como referencia.

Se ha encontrado adicionalmente que la adición de una pequeña cantidad de talco al recubrimiento de liberación sostenido reduce la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el procesamiento, y actúa como un agente de pulimiento.

DOSIS OSMÓTICA DE LIBERACION SOSTENIDA

Las formas de dosis de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención se pueden preparar como una formulación de dosis osmótica. Las formas de dosis osmótica preferiblemente incluyen un núcleo y capa que comprenden una capa de droga y una capa de suministro o empuje, en donde el núcleo bicapa se rodea por una pared semipermeable y opcionalmente tiene al menos un paso dispuesto allí.

La expresión "paso" como se utiliza para el propósito de esta invención, incluye una abertura, orificio, perforación, poro, elemento poroso a través del cual la oxycodona o la sal de oxycodona se puede bombear,

9799

difundir o migrar a través de una fibra, tubo capilar, sobre capa porosa, inserto poroso, miembro microporoso, o composición porosa. El paso también puede incluir un compuesto que se erosiona o es lixiviado de la pared en el ambiente fluido de uso para producir al menos un paso. Los compuestos representativos para formar un paso incluyen ácido poli (glicólico) erosionable, o ácido poli (láctico) en la pared; un filamento gelatinoso; poli (vinil alcohol) removible en agua; compuestos lixiviables tales como polisacáridos removibles por fluido formadores de poro, ácidos, sales u óxidos. Un paso se puede formar al lixiviar un compuesto de la pared, tal como sorbitol, sucrosa, lactosa, maltosa, o fructosa, para formar un paso de poro tridimensional de liberación sostenida. El paso puede tener cualquier forma, tal como redonda, triangular, cuadrada, y elíptica, para ayudar en la liberación medida sostenida de oxiacodona o sal de oxiacodona de la forma de dosis. La forma de dosis se puede elaborar con uno o más pasos en relación separada sobre una o más superficies de la forma de dosis. Un paso y equipo para formar un paso se describe en la Patente estadounidense No. 3,845,770; 3,916,899; 4,063,064 y 4,088,864. Los pasos que comprenden las dimensiones de liberación sostenida evaluados, conformados y adaptados

como un poro de liberación formado por lixiviación acuosa para suministrar un poro de liberación de un índice de liberación sostenido se describe en la patente estadounidense No. 4,200,098 y 4,255,987.

En ciertas modalidades, el núcleo bicapa comprende una capa de droga con oxycodona o una sal de esta y una capa de desplazamiento o empuje. En ciertas modalidades la capa de droga también puede comprender al menos un hidrogel polímero. El hidrogel polímero puede tener un peso molecular promedio de entre aproximadamente 500 y aproximadamente 6 millones. Ejemplos de hidrogeles de polímero incluyen pero no están limitados a polímero de maltodextrina que comprende la fórmula $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$, en donde n es 3 a 7,500, y el polímero de maltodextrina comprende un peso molecular promedio a número de 500 a 1,250,000, un poli (óxido de alquileo) representado por, por ejemplo, un poli (óxido de etileno) y un poli (óxido de propileno) que tiene un peso molecular promedio de peso 50,000 a 750,000, y más específicamente representado por un poli (óxido de etileno) de al menos uno de 100,000, 200,000, o 300,000 o 400,000 pesos moleculares promedios de peso, una carboxialquil celulosa alcalina, en donde el álcali es sodio o potasio, el álcali es

99/10

etilo, metilo, propilo, o butilo de 10,000 a 175,000 peso molecular promedio de peso; y un copolímero de etileno - ácido acrílico, que incluye ácido metacrílico y etacrílico de 10,000 a 500,000 peso molecular promedio de número.

En ciertas modalidades de la presente invención, las capas de suministro o empuje comprenden un osmopolímero. Ejemplos de un osmopolímero incluyen pero no están limitados a un miembro seleccionado del grupo que consiste de óxido de polialquileño y carboxialquileño. El óxido de polialquileño posee un peso molecular promedio de peso de 1,000,000 a 10,000,000. El óxido de polialquileño puede ser un miembro seleccionado del grupo que consiste de óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio de 1,000,000, óxido de polietileno que comprende un peso molecular promedio de 5,000,000, óxido de polietileno que comprende un peso molecular promedio de 7,000,000, óxido de polietileno reticulado que posee un peso molecular promedio de 1,000,000 y óxido de polipropileno de peso molecular promedio de 1,200,000. Osmopolímero típico carboxialquileño comprende un miembro seleccionado

196
02

del grupo que consiste de carboxialquilcelulosa alcalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de potasio, carboxietilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de litio, carboxietilcelulosa de sodio, carboxialquilhidroxialquilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, carboxietilhidroxietilcelulosa y carboximetilhidroxipropilcelulosa. Los osmopolímeros utilizados para la capa de desplazamiento exhiben un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable. Los osmopolímeros embebidos en fluido dentro de la forma de dosis, se hinchan de esta manera y se expanden como un hidrogen osmótico (también conocido como osmogel), por medio del cual ellos empujan la oxycodona o la sal farmacéuticamente aceptable de esta desde la forma de dosis osmótica.

La capa de empuje también puede incluir uno o más compuestos osmóticamente activos también conocidos como osmóagentes y como solutos osmóticamente efectivos. Ellos embeben el fluido ambiental, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, de forma de dosis y contribuyen a la cinética de suministro de la capa de desplazamiento. Ejemplos de compuestos osmóticamente activos comprenden

un miembro seleccionado del grupo que consiste de sales osmóticas y carbohidratos osmóticos. Ejemplos de osmoagentes específicos incluyen pero no están limitados a cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, fosfato de potasio, glucosa, fructosa y maltosa.

La capa de empuje puede incluir opcionalmente una hidroxipropilalquilcelulosa que posee un peso molecular promedio de número 9,000 a 450,000. La hidroxipropilalquilcelulosa se representa por un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, hidroxipropilisopropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa, y hidroxipropilpentilcelulosa.

La capa de empuje opcionalmente puede comprender un colorante no tóxico o tinte. Ejemplos de colorantes y tintes incluyen pero no están limitados a los colorantes de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA), tales como FDA No. 1 tinte azul, FDA No. 4 tinte rojo, óxido

107
104

férrico rojo, óxido férrico amarillo, dióxido de titanio, negro de humo, e índigo.

La capa de empuje también puede opcionalmente comprender un antioxidante para inhibir la oxidación de los ingredientes. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen pero no están limitados a un miembro seleccionado del grupo que consiste de ácido ascórbico, ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3 butil -4-hidroxianisol terciario, hidroxitolueno butilado, isoascorbato de sodio, ácido dihidroguarético, sorbato de potasio, bisulfato de sodio, ácido metabisulfato de sodio, ácido sorbico, ascorbato de potasio, vitamina E, 4 -cloro-2,6-butifenolditerciario, alfa-tocoferol, y propilgalato.

En ciertas modalidades alternativas, la forma de dosis comprende un núcleo homogéneo que comprende oxícodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, un polímero farmacéuticamente aceptable (por ejemplo óxido de polietileno), opcionalmente un desintegrante (por ejemplo polivinilpirrolidona), opcionalmente un mejorador de absorción (por ejemplo un ácido graso, un tensactivo, un agente quelante, una sal de bilis, etc.).

103/105

El núcleo homogéneo está circundado por una pared semipermeable que tiene un paso (como se definió anteriormente) para la liberación de oxícodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En ciertas modalidades, la pared semipermeable comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste de polímero de éster de celulosa, un polímero de éter de celulosa y un polímero de éster -éter de celulosa. Los polímeros de pared representativa comprenden un miembro seleccionado del grupo que consiste de acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, mono-, di- y tri alquenilatos de tricelulosa, y mono-, di-alquínatos de tricelulosa. La poli (celulosa) utilizada para la presente invención comprende un peso molecular promedio de número de 20,000 a 7,500,000.

Los polímeros semipermeables adicionales para el propósito de esta invención comprenden acerato de acetaldehído dimetilcelulosa, etilcarbamato acetato de celulosa, metilcarbamato de acetato de celulosa, diacetato de celulosa, propilcarbamato, dietilaminoacetato de acetato de celulosa; poliamida

104
106

semipermeable; poliuretano semipermeable; poliestireno sulfonatado semipermeable; polímero reticulado semipermeable formado mediante la coprecipitación de un polianión y un polication como se describió en la patente estadounidense No. 3,173,876; 3,276,586; 3,541,005; 3,541,006; y 3,546,876; los polímeros semipermeables como se describieron en Losb y Sourira jan en la Patente estadounidense No. 3,133,132; poliestireno reticulados semipermeables; poli (sulfonato de estireno de sodio reticulado semipermeable; poli (cloruro de vinilbenziltrimetil amonio) semipermeable reticulado; y polímeros semipermeables que poseen una permeabilidad de fluido de $2,5 \times 10^{-4}$ a $2,5 \times 10^{-2}$ (cm³/hr.atm) expresados por atmósfera de diferencia de presión hidrostática u osmótica a través de la pared semipermeable. Otros polímeros útiles en la presente invención son conocidos en la técnica d e las patentes estadounidenses Nos. 3,845,770; 3,91,899 y 4,160,020; y en el HANDBOOK OF Common Polymers, Scout, J. R. and W. J. Roff, 1971. CRC Press, Cleveland, Ohio.

En ciertas modalidades, preferiblemente la pared semipermeable es no tóxica, inerte, y mantiene su integridad física y química durante la vía de suministro

108/107

de la droga. En ciertas modalidades, la forma de dosis comprende un ligador. Un ejemplo de un ligador incluye, pero no está limitado a vinil polímero terapéuticamente aceptable que tiene un peso molecular promedio de viscosidad de 5,000 a 350,000, representado por un número seleccionado de grupo que consiste de poli -n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli (vinil pirrolidona), también conocido como poli -n-vinilpirrolidona, poli-n-vinil caprolactana, poli -n-vinil-5-metil-2-pirrolidona, y copolímeros de poli-n-vinil-pirrolidona con un miembro seleccionado del grupo que consiste de vinilacetato, vinil alcohol, vinil cloruro, vinil fluoruro, vinil butirato, vinil laurato, y vinil estearato. Otros ligadores incluyen por ejemplo acacia, almidón, gelatina, e hidroxipropilalquilcelulosa de 9,200 a 250,000 de peso molecular promedio.

En ciertas modalidades, la forma de dosis comprende un lubricante, que se puede utilizar durante la elaboración de la forma de dosis para evitar el pegado a la pared de la boquilla o el pulsado de las caras. Ejemplos de lubricantes incluyen pero no están limitados a estearato de magnesio, estearato de sodio, ácido esteárico, estearato de calcio, oleato de magnesio, ácido

106
DB

oleico, oleato de potasio, ácido caprílico, estearil fumarato de sodio, y palmitato de magnesio.

En ciertas modalidades preferidas, la presente invención incluye una composición terapéutica que comprende 1 a 640 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, 25 a 500 mg de poli (óxido de alquileo) que tiene un peso molecular promedio de 150,00 a 500,000, uno a 50 mg de poli (vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular promedio de 40,000, 0 a aproximadamente 7,5 mg de un lubricante.

En ciertas modalidades, la invención también suministra un método para administrar 1 a 640 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta al administrar oralmente 1 a 640 mg de oxycodona o y una sal farmacéuticamente aceptable de esta a un paciente administrado de una forma de dosis que comprende una pared semipermeable permeable a fluidos biológicos acuosos e impermeable al paso de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, cuya pared semipermeable circunda un espacio interno que comprende una composición de droga de oxycodona y una composición de empuje, dicha composición de droga de oxycodona

comprende 1 a 640 mg de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, 25 a 500 mg de un poli (óxido de alquileo) que tiene un peso molecular promedio de 150,000 a 500,000, 1 a 50 mg de un poli (vinil pirrolidona) que tiene un peso molecular promedio 40,000, y 0 a 7,5 mg de un lubricante, dicha composición de empuje comprende 15 a 250 mg de un poli (óxido de alquileo) de 3,000, 000 a 7,500,000 de peso molecular promedio, 0 a 75 mg de un osmoagente, 1 a 50 mg de una hidroxialquilcelulosa, 0 a 10 mg de óxido férrico, 0 a 10 mg de un lubricante, y 0 a 10 mg de un antioxidante; y un paso en una pared semipermeable para suministrar la oxycodona o la sal farmacéuticamente aceptable de esta de una forma de dosis, al inhibir el fluido a través de la pared semipermeable en la forma de dosis originando que la oxycodona o la composición de sal de oxycodona se hace dispensable y la composición de empuje se expanda y empuje la oxycodona o la composición de sal de oxycodona a través del paso, por medio de lo cual a través de las operaciones combinadas de la forma de dosis, la oxycodona o la sal de oxycodona se suministran a una dosis terapéuticamente efectiva a un índice controlado sobre un periodo sostenido de tiempo.

Las formas de dosis de la presente invención pueden opcionalmente ser recubiertas con uno más recubrimientos adecuados para la regulación de liberación o para la protección de la formulación. En una modalidad, los recubrimientos son suministrados para permitir la dependencia del pH o la liberación independiente del pH, por ejemplo, cuando se exponen al fluido gastrointestinal (GI). Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento se diseña para lograr la liberación óptima in importar los cambios de pH en el fluido ambiental, por ejemplo, el tracto GI. Otras modalidades preferidas incluyen un recubrimiento dependiente de pH que libera la oxycodona o la sal farmacéuticamente aceptable de esta en áreas deseadas del tracto GI por ejemplo, el estomago o el intestino delgado, de tal forma que un perfil de absorción se suministra el cual es capaz de suministrar al menos aproximadamente 12 horas y preferiblemente aproximadamente 24 horas o más de analgesia a un paciente. También es posible formular composiciones que liberen una porción de la dosis en un área deseada del tracto GI, por ejemplo, el estomago y liberar el resto de la dosis en otra área del tracto GI por ejemplo, el intestino delgado.

109
111

Las formulaciones de acuerdo con la invención que utilizan los recubrimientos dependientes de pH también pueden impartir un efecto de acción repetido por medio del cual la droga no protegida se recubre sobre el recubrimiento entérico y es liberada en el estómago, aunque el resto, siendo protegido por el recubrimiento entérico, es liberado adicionalmente hacia abajo del tracto gastrointestinal. Los recubrimientos que son dependientes de pH y pueden ser utilizados de acuerdo con la presente invención incluyen un material de liberación sostenido tal como, por ejemplo, shellac, ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de polivinil acetato (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, y copolímeros de éster de ácido metacrílico, zein, y similares.

En ciertas modalidades de la presente invención, una cantidad efectiva de oxicodona o sal farmacéuticamente aceptable de esta en forma de liberación inmediata se incluye en la formulación. La forma de liberación inmediata de la sal de oxicodona se incluye en una cantidad que es efectiva para reducir el tiempo a concentración máxima de oxicodona en la sangre (por ejemplo plasma), de tal forma que el T_{max} se reduce. A

incluir tal cantidad de oxicodona de liberación inmediata o sal de oxicodona en dosis unitaria, la experiencia de los niveles relativamente altos de dolor en pacientes se puede reducir. En tales modalidades, una cantidad efectiva de oxicodona o sal de oxicodona en forma de liberación inmediata se puede recubrir sobre la tableta de la presente invención. Por ejemplo, donde la oxicodona de liberación extendida o la sal de oxicodona de la formulación es debida a un recubrimiento de liberación sostenido, la capa de liberación inmediata sería sobre recubierta sobre la parte superior del recubrimiento de liberación sostenido. De otra parte, la capa de liberación inmediata se puede recubrir sobre la superficie de las tabletas en donde la oxicodona o la sal de oxicodona se incorporan en una matriz de liberación sostenida. Un experto en la técnica reconocería aún otras maneras alternativas de incorporar la oxicodona de liberación inmediata o la porción de sal de oxicodona en la formulación. Tales alternativas son consideradas como comprendidas por las reivindicaciones finales.

En aún otras modalidades, las formas de dosis de liberación sostenida de la presente invención además de la oxicodona o la sal de oxicodona pueden incluir además

una droga no opioide que podría no actuar sinérgicamente con la oxycodona o la sal de oxycodona. Tales drogas no opioides preferiblemente suministrarían analgesia adicional, e incluirían, por ejemplo, aspirina; acetaminofen; drogas antiinflamatorias no esteroideas ("NSAIDS"), por ejemplo, ibuprofeno, cetoprofeno etc.; antagonistas de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), por ejemplo un morfinao tal como dextrometorfano o dextroorfano, o cetamina; inhibidores de ciclooxigenasa - II ("inhibidor de COX -II"), y/o antagonista de receptor de glicina.

En ciertas modalidades de la presente invención, la invención permite el uso de dosis inferiores de oxycodona y sal de oxycodona e n virtud de la inclusión de un analgésico no opioide adicional, tal como NSAID o un inhibidor de COX-II. Al utilizar cantidades inferiores de cualquiera o ambas drogas, los efectos colaterales asociados con el manejo efectivo del dolor en humanos se puede reducir.

Los agentes anti inflamatorios no esteroideos adecuados, incluido ibuprofeno, diclofenac, raproxen, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufano,

cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozín, pramoprofeno, nuroprofeno, trioxaprofeno, auprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetín, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxipinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, sales farmacéuticamente aceptables de estos, mezclas de estos, y similares. Dosis útiles de estas drogas son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Los antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) son bien conocidos en la técnica, y comprenden, por ejemplo, morfínicos tales como dextrometorfano o dextrorfanol, codeína, o sales farmacéuticamente aceptables de esta. Para los propósitos de la presente invención el término "antagonista NMDA" también se considera que comprende drogas que al menos inhiben parcialmente una consecuencia intracelular principal de la activación del receptor NMDA, por ejemplo, un gangliosido tal como GM₁ o GT_{1b} una fenotiazina tal como

113
115

trifluoroperazina o un naftaleno sulfonamida tal como N - (6-aminotexil) -5-cloro-1-naftalenosulfonamida. Estas drogas están establecidas para inhibir el desarrollo de tolerancia a y/o dependencia las drogas aditivas, por ejemplo, analgésicos narcóticos tales como morfina, codeína, etc., en las Patentes estadounidenses Nos. 5,321,012 y 5,556,838 (ambas de Mayer, et al.), y para tratar dolor crónico de la Patente estadounidense No. 5,502,058 (Mayer, et al.). El antagonista de NMDA puede estar incluido solo o en combinación con un anestésico local tal como lidocaina tal como se describió en estas patentes de Mayer, et al.

El tratamiento del dolor crónico por vía de el uso de antagonistas del receptor de glicina y la identificación de tales drogas se describe en la Patente estadounidense No. 5,514,680 (Weber, et al.).

Los inhibidores de COX -2 se ha reportado en la técnica y muchas estructuras químicas conocidas se describen por producir la inhibición de los inhibidores de ciclooxigenasa -2. COX -2, por ejemplo, en la Patente estadounidense No. 5,616,601; 5,604,260; 5,593,994; 5,550,142; 5,536,752; 5,521,213; 5,475,995; 5,639,780;

5,604,253; 5,552,422; 5,510,368; 5,436,265; 5,409,944; Y LA 5,130,311. Ciertos inhibidores preferidos de COX -2 incluyen celecoxib (SC -58635), DUP -697, flosulide (CGP -28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2 naftiacético (6-MNA), MK-966 (también conocido como Vioxx), nabumetona (prodroga para 6 -MNA), nimesulide, NS -398, SC -5766, SC -56215, T-614; o combinaciones de estos. Los niveles de dosis del inhibidor COX -2 en el orden de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso de cuerpo por día son terapéuticamente efectivos en combinación con oxicodona o una sal de oxicodona. Alternativamente, aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día de un inhibidor de COX -2 se administran en combinación con oxicodona o una sal de oxicodona.

En aún modalidades adicional es, una droga no opioide se puede incluir la cual suministra el efecto deseado diferente a la analgesia, por ejemplo, antitusivo, expectorante, descongestionante, drogas Antihistamínicas, anestésicos locales, y similares.

El agente terapéuticamente activo adicional (no opioide) se puede incluir en formas de liberaciones

sostenida o en formas de liberación inmediata. La droga adicional se puede incorporar en la matriz de liberación sostenida junto con la oxicodeona o la sal de oxicodeona, se puede incorporar como un polvo, granulación, etc. en la forma de dosis, o se puede incorporar como una capa de liberación sostenida separada o una capa de liberación inmediata.

Las formas de dosis sólidas orales de liberación sostenida de la presente invención pueden ser economizadoras de opioide. Es posible que las formas de dosis sólidas orales de liberación sostenida de la presente invención puedan ser dosificadas a una dosis diaria sustancialmente inferior en comparación con productos de liberación inmediata convencionales sin diferencia significativa en eficacia analgésica. En dosis diarias comparables, puede resultar mayor eficacia con el uso de unas formas de dosis sólidas orales de liberación sostenida de la presente invención en comparación con productos de liberación inmediata convencionales.

La presente invención será ahora más completamente descrita con referencia a los ejemplos que la acompañan. Se debe entender, sin embargo, que la siguiente

11/11/18

descripción es solo ilustrativa y no debe ser tomada de ninguna manera como una restricción sobre la generalidad de la invención especificada anteriormente.

Ejemplo 1

Tabletas de matriz de liberación sostenida de oxicodona son producidas con la formula establecida en la tabla 1 adelante:

Tabla 1

Ingrediente	Amt/Unidad (mg)	Amt/Tanda (gramo)
Oxicodona HCL	30,0	150,0
Lactosa de roseado en seco	50,0	250,0
Povidona	8,0	40,0
Eudragit RS30D (sólidos)	50,0	250,0
Triacetina	6,0	30,0
Estearil alcohol	70,0	350,0
Talco	4,0	20,0
Estearato de magnesio	2,0	10,0
Rojo Opadri YSI-15597-A	10,0	50,0
Agua purificada	*	*
Total	230,0	1150,0

- * Utilizado para el procesamiento y permanencia en producto como humedad residual solamente.

De acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Granulación: rosear la dispersión de Eudragit/Triacetina sobre la oxicodona HCL, rosear en

seco Lactosa y Povidona utilizando un granulador de lecho fluido.

2. Molienda: descargar la granulación y pasar a través de un molino con aproximadamente una abertura de 1 mm (tamiz de malla 18).

3. Encerado: Mezclar el alcohol estearílico a aproximadamente 50°C y agregar la granulación molida utilizando un mezclador de alto corte. Permitirle enfriarse a temperatura ambiente de cuarto sobre las bandejas o un lecho fluido.

4. Molienda: Pasar la granulación enfriada a través de un molino con un tamiz de malla 18 aproximadamente.

5. Lubricación: Lubricar la granulación con talco y estearato de magnesio utilizando un mezclador.

6. Compresión: Comprimir la granulación en tabletas utilizando una prensa de tabletas Kilian®.

7. Recubrimiento de película: Aplicar un recubrimiento de película acuosa a las tabletas utilizando una casuela rotatoria.

Ejemplo 2

118,18

Tabletas osmóticas de liberación sostenida de oxícodona son producidas con la fórmula establecida en la tabla 2 adelante:

Tabla 2

<u>Ingrediente</u>	<u>Amt/Unidad (mg)</u>
<u>Capa de droga:</u>	
Oxícodona HCL	35,20
Oxido de polietileno	130,24
Povidona	8,8
Estearato de magnesio	1,76
<u>Capa de desplazamiento</u>	
Oxido de polietileno	85,96
Cloruro de sodio	40,50
Hidroxipropilmetilcelulosa	6,75
Oxido férrico	1,35
Estearato de magnesio	0,34
SHT	0,10
<u>Pared semipermeable:</u>	
Acetato de celulosa	38,6

La forma de dosis que tiene la formulación anterior se prepara de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Primero, 175 g de clorhidrato de oxícodona, 647,5 g de poli (óxido de etileno) que poseen un peso molecular promedio 200,000, y 43,75 g de poli (vinilpirrolidona) que tienen un peso molecular promedio 40,000 se agregan a un mezclador y se mezclan durante 10 minutos. Luego, 331 g de alcohol anhidrido desnaturalizado se agregan a los materiales mezclados con mezcla continua durante 10

H9
121

minutos. Luego, la granulación en húmedo se pasa a través de una pantalla de malla 20, permitiendo secar a temperatura ambiente de cuarto durante 20 horas, y luego pasada a través de un tamiz de malla 16. Luego, la granulación se transfiere al mezclador, se mezcla y se lubrica con 8,75 g de estearato de magnesio.

Luego, la composición de desplazamiento o de empuje para empujar la composición de oxicodona HCL de la forma de dosis se prepara como sigue: primero 3910 g de hidroxipropilmetilcelulosa que posee un peso molecular promedio de 11,200 se disuelve en 45,339 g de agua. Luego, 101 g de hidroxitolueno butilado se disuelve en 650 g de alcohol anhidro desnatur alizado. Luego, 2,5 kg de solución de hidroxipropilmetilcelulosa acuosa se agrega con mezcla continua a la solución de alcohol de hidroxitolueno butilado.

Entonces, la preparación de solución ligadora se completa al agregar mezcla continua la solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa restante a la solución de alcohol hidroxitolueno butilado.

Posteriormente, 36,000 g de cloruro de sodio se distribuyen utilizando un molino Quadro Comil® equipado con un tamiz de malla 21. Entonces, 1,200 g de óxido férrico se pasan a través de un tamiz de malla 40. Luego, los materiales tamizados, 76,400 g de poli (óxido de etileno) farmacéuticamente aceptable que poseen un peso molecular promedio de 7,500,000, 2,500 g de hidroxipropilmetilcelulosa que tienen un peso molecular promedio de 11,200 se agregan a un tazón de granulación de lecho fluido Glatt®. El tazón se une al granulador y el proceso de granulación se inicia para efectuar la granulación. Luego, los polvos secos son suspendidos en el aire y mezclados durante 10 minutos. Entonces, la solución ligadora se rosea de tres boquillas sobre el polvo. La granulación se monitorea durante el proceso como sigue: el índice de rociado de solución total de 800 g/min; temperatura de entrada de 43°C y flujo de aire de 4300 m³/h. Al final del rociado de solución, 45,033 g las partículas granuladas recubiertas resultantes sometidas a procesos de secado durante 35 minutos.

Los gránulos recubiertos son ajustados utilizando un molino Quadro Comil® con un tamiz de malla 8. La

granulación se transfiere a un tambor Tote®, y mezclado y lubricado con 281,7 g de estearato De magnesio.

Posteriormente, la composición de droga que comprende el clorhidrato de oxicodona y la composición de empuje son comprimidas en tabletas bicapa sobre una prensa de tabletas Kilian®. Primero, 176 mg de composición de clorhidrato de oxicodona se agregan a la cavidad de la boquilla y se precomprimen, luego, 135 mg de la composición de empuje se agregan y las capas son presionadas bajo una cabeza de presión de 3 toneladas métricas en una disposición de capa diámetro de contacto de 11/32 pulgadas (0,873 cm).

Las disposiciones bicapa son recubiertas con una pared semipermeable. La composición formadora de pared comprende 100% de acetal de celulosa que tiene un contenido de acetilo de 39,8%. La composición formadora de pared se disuelve en cosolvente acetona: agua (95:5 p:p) para hacer una solución de sólido del 4%. La composición formadora de pared se rosea sobre y alrededor de las bicapas en un recubridor -Hi Vector® de 24 pulgadas (60 cm). Luego, un lado de salida de 20 mil (0,508 mm) son perforados a través de la pared

semipermeable para conectar la capa de oxicodona de la droga con el exterior de la forma de dosis. El solvente residual se remueve al secar durante 72 horas a 45°C y 45% de humedad. Posteriormente, los sistemas de dosis osmóticos son secados durante 4 horas a 45°C para remover la humedad en exceso. Las formas de dosis producidas por esta elaboración comprende en 35,20 mg de oxicodona HCL, 130,24 mg de poli (óxido de etileno) de peso molecular promedio de 200,000, 8,80 mg de poli (vinilpirrolidona) de peso molecular promedio 40,000, y 1,76 mg de estearato de magnesio. La composición de empuje comprende 65,36 mg de poli (óxido de etileno) de peso molecular promedio 7,500,000, 40,50 mg de cloruro de sodio, 6,75 mg de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,35 mg de óxido férrico rojo, 0,34 mg de estearato de magnesio, y 0,10 mg de hidroxitolueno butilado. La pared semipermeable comprende 38,6 mg de acetato de celulosa que comprende un contenido de acetilo de 39,8%. La forma de dosis comprende un disco, de 20 mil (0,508 mm).

Ejemplo 3

128
120

Tabletas osmóticas de liberación sostenida de oxycodona son producidas con la fórmula establecida en la tabla 3 adjunta:

Tabla 3

Ingrediente	Porcentaje
Capa de droga	Porcentaje de capa de droga
Oxycodona HCL	28,8
Oxido de polietileno	64,2
Povidona	6
Estearato de magnesio	1
Capa desplazamiento	Porcentaje de capa desplazamiento
Oxido de polietileno	63,675
Cloruro de sodio	30
Hidroxipropilmetilcelulosa	5
Oxido férrico	1
Estearato de Magnesio	0,25
pH	0,075
Pared semipermeable:	Porcentaje de pared semipermeable
Acetato de celulosa	95
Polietilén glicol	5

La forma de dosis que tiene la formulación anterior se prepara de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Primero, 1720 g de oxycodona HCL, 3852 g de poli (óxido de etileno) que poseen un peso molecular promedio de 200,000, y 260 g de poli (vinil pirrolidona) que tiene un peso molecular promedio de 40,000 se agregan a un tazón de mezcla planetaria. Luego, los materiales secos se mezclan durante 10 minutos. Entonces, 1616 g de

124
126

alcohol etílico anhidrido desnaturalizado se agrega lentamente a los materiales mezclados con mezcla continua durante 15 minutos. Luego, la granulación en húmedo recientemente preparada se pasa a través de un tamiz de malla 20, se le permite secarse a temperatura ambiente de cuarto durante 20,5 horas y se pasa a través de un tamiz de malla 16. Luego, la granulación se transfiere a un mezclador planetario, se mezcla y se lubrica con 59,8 g de estearato de magnesio.

Luego, una composición de empuje se prepara como sigue: primero, una solución ligadora se prepara al disolver 3910 g de hidroxipropilmetilcelulosa que posee un peso molecular promedio de 11,200 en 45,339 g de agua. Luego, 101 g de hidroxitolueno butilado se disuelve en 450 g de alcohol anhidrido desnaturalizado.

Aproximadamente 2,5 kg de solución de hidroxipropilmetilcelulosa/agua se agregan a la solución de hidroxitolueno/alcohol butilado con mezcla continua. A continuación, la preparación de solución ligadora se completa al agregar la hidroxipropilmetilcelulosa/solución de agua restante a la solución de hidroxitolueno butilado/alcohol, de nuevo con mezcla continua.

Posteriormente, 36,000 g de cloruro de sodio estiman utilizando un molino Quadro Comil[®], utilizado para reducir el tamaño de partícula del cloruro de sodio. Un molino de aire fluido es otro molino utilizado para evaluar materiales con un tamiz de malla 21. Luego, 1200 g de óxido férrico se pasan a través de un tamiz de malla 40. Entonces, todos los materiales tamizados, 76,400 g de poli (óxido de etileno) farmacéuticamente aceptable que comprenden un peso molecular promedio de 7,000,000, 2520 g de hidroxipropilmetilcelulosa que comprenden un peso molecular promedio de 11,200 se agregan al tazón granulador de lecho fluido Glatt. El tazón se une al granulador y el proceso de granulación se inicia para efectuar la granulación. Luego, los polvos secos son suspendidos en el aire y mezclados durante 10 minutos. Luego, la solución ligadora se rosea desde 3 boquillas sobre el polvo.

Aunque rociando la solución ligadora, las bolsas de filtro son agitadas durante 10 segundos cada 1,5 minutos para despegar cualquier posible depósito de polvo. Al final la solución de rociado, 45,033 g de partículas de granulada recubiertas resultantes son sometidas a un proceso de secado durante 35 minutos. La máquina es

126
178

apagada, y los gránulos recubiertos se remueven del granulador. Los gránulos recubiertos son evaluados utilizando un Quadro Comil con un tamiz malla 8. La granulación se transfiere al tambor Tote, mezclado y lubricado con 281,7 g de estearato de magnesio. Por favor revisar la segunda frase y clarificar.

Luego, la composición de droga de oxicodona HCL y la composición de empuje son comprimidas en tabletas bicapa sobre la prensa de tabletas Kilian®. Primero, 434 mg de composición de oxicodona HCL se agregan a la cavidad de boquilla y se precomprimen, luego, 260 mg de la composición de empuje se agregan y las capas se presionan bajo una cabeza depresión de aproximadamente 3 toneladas métricas en una disposición de capas de contacto oval de 0,700 (1,78 cm) x 0,375 (0,95 cm).

La disposición bicapa se recubre con una pared semipermeable. La composición que forma la pared comprende 95% de acetato de celulosa que tiene 39,8% de contenido de acetilo y 5% de polietilén glicol que tiene un peso molecular de 3350. La composición formadora de pared se disuelve en un cosolvente de acetona: agua (95:5 p:p) para hacer una solución de sólidos del 4%. La

127
129

composición formadora de pared se rosea sobre y alrededor de las bicapas en un recubridor Vector Hi[®] de 24 .

Luego, dos pasos de salida de 30 mil (0,762 mm) son perforados a través de una capa semipermeable para conectar la capa de droga con el exterior y el sistema de dosis. El solvente residual se remueve al secar durante 48 horas a 50°C y humedad del 50%. Luego, las formas de dosis osmóticas son secadas durante 4 horas a 50°C para remover humedad de exceso. La forma de dosis producida por esta elaboración suministra 20 ,8% de oxycodona HCL, 64,2% de polio (óxido de etileno) que posee un peso molecular promedio de 200,000, 6% de poli (vinil pirrolidona) que posee un peso molecular promedio de 40,000, y 1% de estearato de magnesio. La composición de empuje comprende 63,675% de poli (óxido de etileno) que comprende un peso molecular promedio de 7,500,000, 30% de cloruro de sodio, 5% de hidroxipropilmetilcelulosa que comprende un peso molecular promedio de 11,200, 1% de óxido férrico, 0,075% de hidroxitolueno butilado y 0,25% de estearato de magnesio. La pared semipermeable comprende 35% en peso de acetato de celulosa que comprende un contenido de acetilo de 39,8%, y 5,0% en peso de polietilen glicol que comprende un peso molecular

promedio de 3350. La forma de dosis comprende dos pasos, de 30 mils (0.762 mm), y tiene un índice de liberación medio de clorhidrato de oxicodona de aproximadamente 5 mg/hora.

La forma de dosis en modalidades adicionales puede comprender 65% en peso a 100% en peso de un polímero de celulosa cuyo polímero comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste de éster de celulosa, diéster de celulosa, triéster de celulosa, éter de celulosa, éster - éter de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato butilato de celulosa y similares. La pared también puede comprender desde 3% en peso a 40% en peso de un miembro de éter de celulosa seleccionado en el grupo que consiste de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y desde 0% en peso a 20% en peso de polietilén glicol. La cantidad total de todos los componentes que comprende la pared es igual a 100% en peso. Los polímeros semipermeables útiles para la elaboración de la pared de la forma de dosis se describen en la Patente estadounidense No. 3,845,170; 3,916,999; 4,008,719; 4,036,228; y 4,111,201,

La pared en otro proceso preferido comprende el éter de celulosa selectivamente permeable, etil celulosa. La etil celulosa comprende un grupo etoxi con un grado de sustitución, de aproximadamente 1,4 a 3, equivalente a 40% a 50% de contenido de etoxi, y un rango de viscosidad de 7 a 100 centipoise, o mayor. Más específicamente, la pared comprende 45% en peso a 80% en peso de etil celulosa, de 5% en peso a 30% en peso de hidroxipropilcelulosa, y desde 5% en peso a 30% en peso de polietilén glicol, con un peso total por ciento de todos los componentes que comprende la pared igual al 100% en peso. En otra modalidad la pared comprende 45% en peso a 60% en peso de etil celulosa, desde 5% en peso a 30% en peso de hidroxipropilcelulosa, desde 2% en peso a 20% en peso de polivinil pirrolidona, con la cantidad total de todos los componentes comprendiendo la pared igual al 100% en peso.

Ejemplo 4

Cápsulas de liberación sostenida de oxycodona de 10 mg fueron preparadas con la fórmula establecida en la tabla 4 adelante:

120
132

Tabla 4

Ingrediente	Am/Unidad (mg)
Oxicodona HCL	10,0
Ácido esteárico	8,25
Alcohol esteárico	24,75
Eudragit RSPO	77
Total	120

La formulación se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Pasar las hojuelas de alcohol esteárico a través de un molino de impacto.
2. Mezclar la Oxicodona HCL, el ácido esteárico, el alcohol esteárico y el Eudragit RSPO en un combinador/mezclador adecuado.
3. Alimentar continuamente el material mezclado en un extrusor de tornillo gemelo a temperaturas elevadas, y recolectar las hebras resultantes sobre un transportador.
4. Permitirle a las hebras enfriarse sobre el transportador.
5. Cortar las hebras en pelmazos de 1mm utilizando un peletizador.

6. Tamizar los peletizados en pelmazos finos y con sobre tamaño a un rango aceptable de aproximadamente 0,8-1,4 mm de tamaño.
7. Llenar las cápsulas con un peso de llenado de 120 mg/cápsula (llenar en tamaño 2 cápsulas).

Los pelmazos fueron entonces ensayados para disolución utilizando el siguiente procedimiento:
Disolución UV de fibra óptica utilizando un aparato USP 1 (canasta) a 100 rpm 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) y en un Fluido intestinal simulado de 900 ml. (SIF) monitoreando a 282 nm.

Los parámetros de disolución se establecen en la tabla 4A adelante:

Tabla 4A

Tiempo (hora)	% de disolución en SGF	% de disuelto en SIF
1	15	10
3	22	15
4	32	22
8	41	29
12	53	34
18	62	40
24	66	44

Ejemplo 5

Cápsulas de liberación sostenida de oxycodona 160 mg fueron preparadas con la fórmula establecida en la tabla 5 adelante:

Tabla 5

Ingrediente	Ant/Unidad
Oxycodona HCL	160
Ácido esteárico	80
Alcohol estearílico	20
Eudragit RSPO	140
Total	400

La formulación anterior se preparó de acuerdo con los siguientes procedimientos:

1. Pasar las hojuelas de alcohol estearílico a través de un molino de impacto.
2. Mezclar la oxycodona HCL, el ácido esteárico, el alcohol estearílico y el Eudragit RSPO en un combinador/mesclador adecuado.
3. Alimentar continuamente el material mezclado en un extrusor de tornillo gemelo a temperaturas elevadas recolectar las hebras resultantes en un transportador.
4. Permitirle a las hebras enfriarse sobre el transportador.
5. Cortar las hebras en pelmazos de un mm utilizando un peletizador.

733
135

6. Tamizar los pelmazos e pelmazos finos y con sobre tamaño a un rango aceptable de aproximadamente 0,8-1,4 mm. de tamaño.

7. Llenar las cápsulas con un peso de llenado de 400 mg/cápsula (llenar en tamaño 0 cápsulas).

MÉTODO DE DISOLUCIÓN:

Los pelmazos fueron entonces ensayados para disolución utilizando el siguiente procedimiento:

Disolución UV de fibra óptica utilizando aparatos USP 1 (canasta) a 100 rpm 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) en un fluido intestinal simulado de 900 ml (SIF) monitoreando a 282 nm.

Los parámetros de disolución para la formulación anterior se establecen en la tabla 5A adelante: por favor asegure de que la tabla 5A no tenga mensajes de error.

Tabla 5A

Tiempo (hora)	% disuelto en SGF	% disuelto en SIF
1	32	20
2	47	28
4	66	42
8	86	60
12	93	70

734
136

18		95		77
24		95		80

Muchas otras variacion es de la presente invención
serán evidentes para aquellos expertos en la técnica y
pretenden estar dentro del alcance de las
reivindicaciones finales.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosis oral de liberación sostenida para administración una vez al día que comprende una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad analgésicamente efectiva de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un material de liberación sostenido, dicha forma de dosis suministra un efecto analgésico para durante al menos 24 horas después de administración oral en estado constante a un pacientes humanos; y dicha forma de dosis suministra un índice de oxicodona C_{24}/C_{max} medio de 0,6 a 1,0 después de administración oral en estado permanente a dichos pacientes.

2. La forma de dosis de la reivindicación 1, la cual suministra un T_{max} medio de oxicodona en aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

3. La forma de dosis de la reivindicación 1 que suministra un T_{max} medio de oxicodona a en aproximadamente

8 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

4. La forma de dosis de la reivindicación 1, que suministra un W_{50} medio para la oxycodona de entre 4 y 24 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

5. La forma de dosis de la reivindicación 4, que suministra un W_{50} medio para la oxycodona de al menos 12 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

6. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde la matriz es sustancialmente homogénea.

7. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicha matriz está contenida dentro de una cápsula de gelatina.

8. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicha matriz es formulada en una tableta.

9. La forma de dosis de la reivindicación 1, que suministra un T_{max} medio en aproximadamente 12 a

aproximadamente 16 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

10. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicha oxycodona o sal farmacéuticamente aceptable de esta es una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 640 mg.

11. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de oxycodona es clorhidrato de oxycodona.

12. La forma de dosis de la reivindicación 1, que suministra un índice C_{24}/C_{max} medio de 0,7 a 0,99 después de administración en estado permanente a dichos pacientes.

13. La forma de dosis de la reivindicación 1, que suministra un índice C_{24}/C_{max} medio de 0,8 a 0,95 después de administración en estado permanente a dichos pacientes.

14. La forma de dosis de la reivindicación 1, que suministra un índice de liberación in-vitro, de oxycodona

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, cuando se mide mediante un Método USP Basket a 100 rpm en 900 ml de amortiguador acuoso a un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37°C desde 0% a aproximadamente 40% en una hora, desde aproximadamente 8% a aproximadamente 70% en 4 horas, desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% en 8 horas, desde aproximadamente 30% a aproximadamente 95% en 12 horas, desde aproximadamente 35% a aproximadamente 95% en 18 horas, y más de aproximadamente 50% en 24 horas.

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

Administrar oralmente a pacientes humanos sobre la base de 1 vez al día, una forma de dosis de liberación sostenida que comprende una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un material de liberación sostenido, para suministrar un efecto analgésico durante al menos aproximadamente 24 horas y un índice de oxycodona C_{24}/C_{maximo} medio de 0,6 a 1,0 después de administración en estado permanente a dichos pacientes.

139
141

16. El método de la reivindicación 15 que suministra un T_{max} medio de oxicodona de aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

17. El método de la reivindicación 15, que suministra un T_{max} medio de oxicodona a en aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

18. el método De la reivindicación 15, que suministra un W_{30} medio de la oxicodona de entre 4 y 24 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

19. el método De la reivindicación 18, que suministra un W_{30} medio de oxicodona de al menos 112 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

20. el método De la reivindicación 15, que suministra un índice C_{24}/C_{max} medio de 0,7 a 0,99 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

240
142

21. el método De la reivindicación 15, que suministra un índice C_{24}/C_{max} medio de 0,8 a 0,95 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

22. el método De la reivindicación 15, en donde dicha forma de dosis suministra un índice de liberación in vitro, de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, cuando se mide mediante el Método USP Basket a 100 rpm en 500 ml de amortiguador acuoso a un pH entre 1,6 y 7,2 A 37°C desde 0% a aproximadamente 40% en 1 hora, desde aproximadamente 6% a aproximadamente 70% en 4 horas, desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% en 8 horas, desde aproximadamente 30% a aproximadamente 95% en 12 horas, desde aproximadamente 35% a aproximadamente 95% en 18 horas, y mayor de aproximadamente 50% en 24 horas.

23. Una forma de dosis oral de liberación sostenida que comprende:

(a) un núcleo y capa que comprende:

(i) una capa de droga que comprende una cantidad analgésicamente efectiva de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta;

791
143

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

(b) una pared semipermeable que circunda el núcleo y capa que tiene un paso dispuesto allí para la liberación de dicha oxícodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta;

dicha forma de dosis suministra un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de administración oral en estado permanente a pacientes humanos; y

dicha forma de dosis suministra un índice de oxícodona C_{24}/C_{max} medio de 0,6 a 1,0 después de administración oral y en estado permanente a dichos pacientes.

24. La forma de dosis d e la reivindicación 23, que suministra un T_{max} medio de oxícodona en aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

25. La forma de dosis d e la reivindicación 23, qu e suministra un T_{max} medio de oxícodona en aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

26. La forma de dosis de la reivindicación 23, que suministra un W_{50} medio de oxycodona de entre 4 y 24 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

27. La forma de dosis de la reivindicación 23, que suministra un W_{50} de oxycodona de al menos 12 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

28. La forma de dosis de la reivindicación 23, en donde dicha capa de desplazamiento comprende además un osmoagente.

29. La forma de dosis de la reivindicación 28, en donde dicho osmoagente se selecciona del grupo que consiste de sales osmóticas y carbohidratos osmóticos.

30. La forma de dosis de la reivindicación 23, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de oxycodona es clorhidrato de oxycodona.

31. La forma de dosis de la reivindicación 23, en donde dicha oxycodona o sal farmacéuticamente aceptable de esta

243
145

está en una cantidad de desde aproximadamente 5 a aproximadamente 640 mg.

32. La forma de dosis de la reivindicación 23, que suministra un C_{max} medio de oxycodona que ocurre en aproximadamente 12 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

33. La forma de dosis de la reivindicación 23, que suministra un índice C_{24}/C_{max} medio de 0,7 a 0,99 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

34. La forma de dosis de la reivindicación 23, que suministra un índice C_{24}/C_{max} medio de 0,8 a 0,95 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

35. La forma de dosis de la reivindicación 23, que suministra un índice de liberación in vitro, de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, cuando se mide mediante el Método USP Basket a 100 rpm de 900 ml de amortiguador acuoso en un pH de 1,6 y 7,2 a 37°C desde 0% a aproximadamente 40% en 1 hora, desde 8% a

HIT
446

aproximadamente 70% en 4 horas, desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% en 8 horas, desde aproximadamente 30% a aproximadamente 95% en 12 horas, desde aproximadamente 35% a aproximadamente 95% en 18 horas, y más de aproximadamente 50% en 24 horas.

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

administrar oralmente a pacientes humanos una forma de dosis oral de liberación sostenida que comprende

(a) un núcleo bicapa que comprende:

(i) una capa de droga que comprende una cantidad analgésicamente efectiva de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta;

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

(b) una pared semipermeable que circunda el núcleo bicapa que tiene un paso dispuesto allí para liberación de dicha oxycodona o sal farmacéuticamente aceptable de esta;

suministrar un efecto analgésico al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral en estado permanente a pacientes humanos;

24/5
147

suministrar un índice de oxycodona C_{24}/C_{max} medio de 0,6 a 1,0 después de administración oral en estado permanente a dichos pacientes.

37. El método de la reivindicación 36, que suministra un T_{max} medio de oxycodona en aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

38. El método de la reivindicación 36, que suministra un T_{max} medio de oxycodona en aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

39. El método de la reivindicación 36, que suministra un W_{50} de oxycodona de entre 4 y 24 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

40. El método de la reivindicación 39, que suministra un W_{50} de oxycodona en al menos 12 horas de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

41. El método de la reivindicación 36, que suministra un índice C_{24}/C_{max} medio de 0,7 a 0,99 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

42. El método de la reivindicación 36, que suministra un índice C_{24}/C_{max} medio de 0,8 a 0,95 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

43. El método de la reivindicación 36, en donde dicha forma de dosis suministra un índice de liberación in vitro de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, cuando se mide por medio del método USP Basket a 100 rpm en 900 ml de amortiguador acuoso a un pH de entre 1,6 y 7,2 a 37°C desde 0% a aproximadamente 40% en 1 hora, desde aproximadamente 8% a aproximadamente 70% en 4 horas, desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% en 8 horas, desde aproximadamente 30% a aproximadamente 95% en 12 horas, desde aproximadamente 35% a aproximadamente 95% en 18 horas, y más de aproximadamente 50% en 24 horas.

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

749
149

una pluralidad de matrices farmacéuticamente aceptables que comprende una cantidad analgésicamente efectiva de oxycodona una sal de esta y un material de liberación sostenido,

dicha forma de dosis que suministra a un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración oral en estado permanente a pacientes humanos;

dicha forma de dosis suministra un índice de oxycodona C_{12}/C_{max} medio de 0,6 a 1,0 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

45. La forma de dosis de la reivindicación 44, que suministra un T_{max} medio de oxycodona en aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

46. La forma de dosis de la reivindicación 44, que suministra un T_{max} medio de oxycodona en aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

47. La forma de dosis de la reivindicación 44, que suministra un W_{50} de la oxycodona de entre 4 y 24 horas

después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

48. La forma de dosis de la reivindicación 47, que suministra un W_{50} de oxiconona en al menos 12 horas después de la administración e estado permanente a dichos pacientes.

49. La forma de dosis de la reivindicación 44, en donde dicha pluralidad de matrices está contenida dentro de una cápsula de gelatina.

50. La forma de dosis de la reivindicación 44, en donde dicha pluralidad de matrices se formula en una tableta.

51. La forma de dosis de la reivindicación 44, que suministra un T_{max} medio en aproximadamente 12 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

52. La forma de dosis de la reivindicación 44, en donde dicha oxiconona o sal farmacéuticamente aceptable de esta es una cantidad desde aproximadamente 5 a aproximadamente 640 mg.

53. La forma de dosis de la reivindicación 44, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de oxicodona es clorhidrato de oxicodona.

54. La forma de dosis de la reivindicación 44, que suministra un índice C24/C ^{máximo} medio de 0,7 a 0,99 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

55. La forma de dosis de la reivindicación 44, que suministra un índice de C24/C ^{max} medio de 0,8 a 0,95 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

56. La forma de dosis de la reivindicación 44, que suministra un índice de liberación in vitro, de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, cuando se mide mediante el Método USP Basket a 100 rpm en 900 ml de amortiguador acuoso en un Ph de entre 1,6 y 7,2 a 37°C desde 0% a aproximadamente 40% en 1 hora desde aproximadamente 8% a aproximadamente 70% en 4 horas, desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% en 8 horas, desde aproximadamente 30% a aproximadamente 95% en

12 horas, desde aproximadamente 35% a aproximadamente 95% en 18 horas, y más de aproximadamente 50% en 24 horas.

57. Un método para tratar dolor en un paciente que comprende:

administrar oralmente a un paciente sobre la base de 1 vez al día una forma de dosis de liberación sostenida que comprende una pluralidad de matrices de liberación sostenida que comprenden oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un material de liberación sostenido,

suministrar un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración oral en estado permanente a los pacientes humanos; y

suministrar un índice de oxycodona C_{24}/C_{max} medio de 0,6 a 1,0 después de la administración oral en estado permanente a dichos pacientes.

58. El método de la reivindicación 57, que suministra un T_{max} medio de oxycodona en aproximadamente 2 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

751
153

59. El método de la reivindicación 57, que suministra un T_{max} medio de oxycodona en aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

60. El método de la reivindicación 57, que suministra un W_{50} de la oxycodona de entre 4 y 24 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

61. El método de la reivindicación 57, que suministra un W_{10} de la oxycodona de al menos 12 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

62. El método de la reivindicación 57, que suministra un índice de C_{24}/C_{max} medio de 0,7 a 0,99 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

63. El método de la reivindicación 57, que suministra un índice de C_{24}/C_{max} medio de 0,8 a 0,95 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

64. El método de la reivindicación 57, en donde dicha forma de dosificación suministra un índice de liberación in vitro de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable

de esta, cuando se mide mediante el Método USP Basket a 100 rpm 900 ml de amortiguador acuoso a un pH de entre 1.6 y 7.2 a 37°C desde 0% a aproximadamente 40% en 1 hora, desde aproximadamente 8% a aproximadamente 70% en 4 horas, desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% en 8 horas, desde aproximadamente 30% a aproximadamente 95% en 12 horas, desde aproximadamente 35% a aproximadamente 95% en 18 horas, y más de aproximadamente 50% en 24 horas.

65. Una forma de dosis oral de liberación sostenida para administrar solo 1 vez al día que comprende:

una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad analgésicamente efectiva de oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un material de liberación sostenido,

dicha forma de dosis suministra un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración oral en estado permanente a pacientes humanos; y

dicha forma de dosis suministra un índice de oxycodona C_{24}/C_{max12h} medio de 0,5 a 1,0 y un T_{max} de oxycodona en más de 6 a aproximadamente 17 horas después de la administración oral en estado permanente a dichos pacientes.

66. Una forma de dosis oral de liberación sostenida para administración 1 vez al día que comprende:

una matriz farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad analgésicamente efectiva de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un material de liberación sostenido,

dicha forma de dosis suministra un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración oral en estado permanente a pacientes humanos;

dicha forma de dosis suministra un índice de oxicodona C_{14}/C_{max} medio de 0,7 a 1,0 después de la administración oral en estado permanente a dichos pacientes.

67. Una forma de dosis oral de liberación sostenida para administración 1 vez al día que comprende:

una pluralidad de matrices farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad analgésicamente efectiva de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un material de liberación sostenido,

dicha forma de dosificación suministra un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la

administración oral en estado permanente a pacientes humanos;

dicha forma de dosis suministra un índice de oxicodona $C_{24}/C_{\text{máximo}}$ medio de 0,6 a 1,0 y un T_{max} de oxicodona de más de 6 a aproximadamente 17 horas después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

68. Una forma de dosis oral de liberación sostenida para administración 1 vez al día que comprende:

una pluralidad de matrices farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad analgésicamente efectiva de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un material de liberación sostenido, dicha forma de dosis suministra un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración oral en estado permanente a pacientes humanos; y

dicha forma de dosis suministra un índice de oxicodona $C_{24}/C_{\text{máximo}}$ medio de 0,7 a 1,0 después de la administración oral en estado permanente a dichos pacientes.

69. El uso de una forma de dosis de liberación que comprende una matriz farmacéuticamente aceptable que

155
157

comprende oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un material de liberación sostenido en la producción de una preparación analgésica para administración oral a pacientes humanos sobre la base de una vez al día, para suministrar un efecto analgésico durante al menos 24 horas y un índice de oxycodona C_{24}/C_{max} medio de 0,6 a 1,0 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

70. El uso de la forma de dosis oral de liberación sostenida que comprende

(a) un núcleo bicapa que comprende:

(i) una capa de droga que comprende una cantidad analgésicamente efectiva de oxycodona o una sal farmacéuticamente efectiva de esta; y

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

(b) una pared semipermeable que circunda el núcleo bicapa que tiene un paso dispuesto allí para la liberación de dicha oxycodona o sal farmacéuticamente aceptable de esta;

en la producción de una preparación analgésica para la administración oral a pacientes humanos para suministrar un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de

156
AB

la administración oral en estado permanente a pacientes humanos; y suministrar un índice de oxicodona C_{24}/C_{max} medio de 0,6 a 1,0 después de la administración en estado permanente a dichos pacientes.

71. El uso de una forma de dosis de liberación sostenida que comprende una pluralidad de matrices de liberación sostenida que comprende oxicodona a una sal farmacéuticamente aceptable de esta y un material de liberación sostenido, en la producción de una preparación analgésica para la administración oral a un paciente sobre la base de una vez al día, para suministrar un efecto analgésico durante al menos 24 horas después de la administración oral en estado permanente a pacientes humanos; y suministrar un índice de oxicodona C_{24}/C_{max} medio de 0,6 a 1,0 después de la administración oral en estado permanente a dichos pacientes.

20
154 154

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 03057827 00000000
Fecha (HR): 2003-11-04 16:19:12
Trámite: 021 PCT-PRIENT 274 SOE UNCT 411 PRESENTA
Bravidad: 2000 DIVISION DE NUEVOS DISEÑOS

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	(X)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(X)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:
Edgardo Navarro

Fecha: 4-11-2003

2003-11-04 16:19:12

Français ☐ ☐ ☐
1 of 1**Images Description and Claims (178 Kb)****(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)****(11) WO 02/087512****(13) A2****(21) PCT/US02/14024****(22) 02 May 2002 (02.05.2002)****(25) English****(26) English****(30) 60/288,211****02 May 2001****US****(02.05.2001)****(43) 07 November 2002 (07.11.2002)****(51)⁷ A61K31/435****(54) ONCE-A-DAY OXYCODONE FORMULATIONS****(71) EURO-CELTIQUE, S.A. [LU/LU]; 122 Boulevard de la Petrusse, L-2330 Luxembourg (LU).****(72) OSHLACK, Benjamin [US/US]; 351 East 84th Street, New York, NY 10028****(75) (US). WRIGHT, Curtis [US/US]; 1 Jarvis Street, Norwalk, CT 06851 (US).****PRATER, Derek [GB/GB]; 28 Pearson Close, Milton, Cambridge (GB).****(74) DAVIDSON, Clifford, M., et al; Davidson, Davidson & Kappel, LLC, 14th floor., 485 Seventh Avenue, New York, NY 10018 (US).****(81) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW****(84) ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)****For information on time limits for entry into the national phase please click here****Published****— without international search report and to be republished upon receipt of that report****(57) The invention is directed to sustained release formulations containing oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof which provide a mean C₂₄/C_{max} oxycodone ratio of 0.6 to 1.0 or 0.7 to 1 after oral administration at steady state to patients and methods thereof.**

Expects publication
Feb 1953 154, 160



161

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
LUZ HELENA ADARVE GOMEZ
Apoderado
EURO-CELTIQUE S.A

Oficio N° 11184

ASUNTO:	Radicación N°	03-87627
	Sociedad Internacional	PCT/US02/14024
	Fecha inicio fase nacional	02/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.



En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

19 DIC. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.