



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

04-94961

54 TITULO

**Preparacion Farmaceutica que contiene
Oxicodona y Naloxona**

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE

Euro-Celtique SA

DOMICILIO

Luxemburgo

74 APODERADO

Luis Felipe Castillo Gibson

22 BOGOTA, D C,

23 Sept 2004

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación 04094961 00000000

Folios 76

Fecha (AGB): 2004-09-23 16:48:27

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA

Dependencia 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO 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

Nacionalidad o domicilio Luxemburgo

Lugar de Constitución. Luxemburgo

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Cual
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección Carrera 13 No 37-43 Piso 12

Teléfono 285 7460 Fax 28 9267

E-mail info@castillocasu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ OTRO ☐Cual Número 79.397.879 TP 68 895 del
de Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre Blanca BROGMANN Silke MUHLAU Christof SPITZLEY

Dirección Hinter dem Brot 4 Bessling 19 Ringstrasse 7a

Nacionalidad o Domicilio Ulm Ditz Eibtal-Hochelheim (Rep. Federal de Alemania)

5

PCT (88)

Solicitud Internacional No PCT/EP03/03540

Fecha 04/04/03

Publicación Internacional No WO 03/084520 A2

Fecha 18/10/03

6

Título (54) PREPARACION FARMACEUTICA QUE CONTIENE OXICODONA Y NALOXONA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/00

8

Prioridad

SI



No

(33) País de origen
ALEMANIA(32) Fecha
Abril 5 2002(31) Número de Solicitud
102 15 131.8 102 15 067.2

Comprobante de pago N°

74711

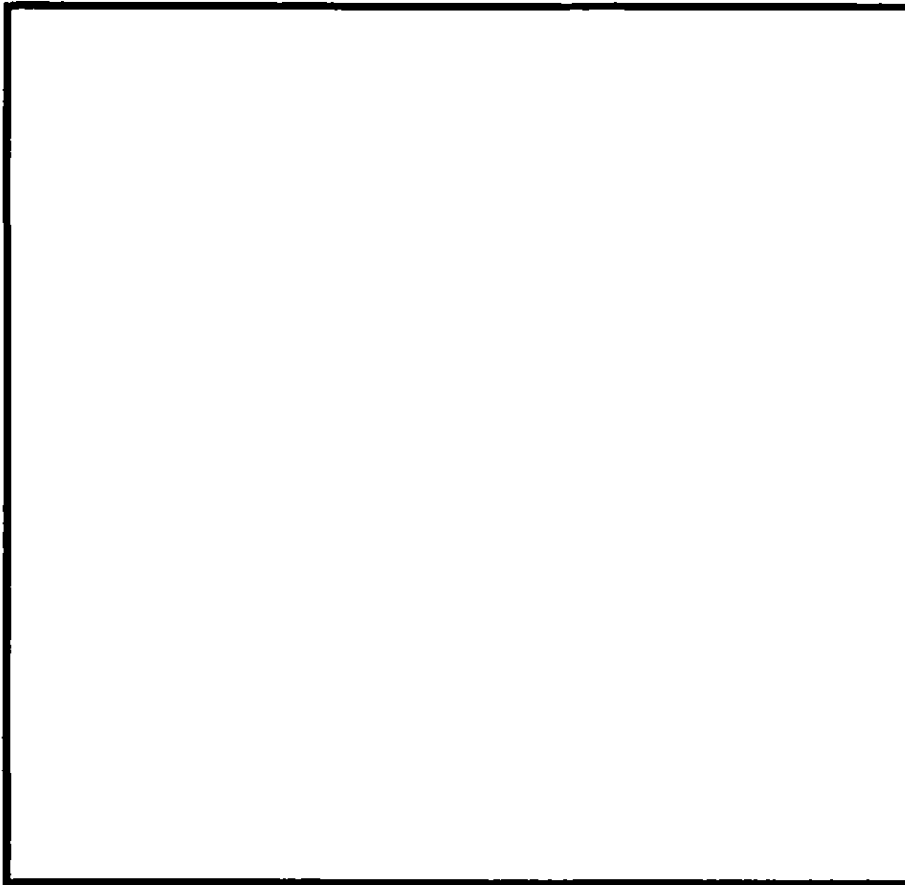
Fecha

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante 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
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del Inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 de material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ 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.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicitud de concesión de patente

NOMBRE: **LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON**

FIRMA:

C.C. 20387373

de Bogotá

Nº 68.885

del C.S. 2020

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3 /

MIT : 800176089 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04094961 00000000 Folios: 76
Fecha (AGB): 2004-09-23 16:48:27
Trámite: 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 74 711
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

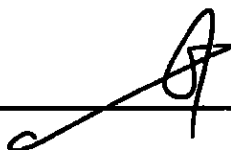
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
CASTILLO BRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030 00110-6	23470739	21/09/2004	12,090,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	SOLICITUDES	
		110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422 000 00
		TOTAL	\$ 422,000 00

SON CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

4

TITULO DE LA INVENCION Preparación farmacéutica que contiene oxicodona y naloxona

Preparación farmacéutica estable al almacenamiento que comprende oxicodona y naloxona para usar en la terapia para aliviar dolores liberando los compuestos activos de la preparación de una manera sostenida invariable e independiente

2/5

Preparación farmacéutica que contiene oxicodona y naloxona

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a una preparacion farmaceutica estable al almacenamiento que contiene oxicodona y naloxona

El tratamiento de dolores severos que resultan de enfermedades tales como cáncer reumatismo y artritis es fundamental para la terapia de estas enfermedades El rango del dolor que sienten los pacientes con tumores comprende el dolor del periostio y de los huesos en si así como dolores viscerales y dolores en los tejidos blandos Todas estas formas de dolor hacen intolerable la vida cotidiana de los pacientes y a menudo conducen a estados depresivos Por ello una terapia exitosa para aliviar el dolor que da como resultado una constante mejoría de la calidad de vida de los pacientes es igualmente importante para el éxito de una terapia comprehensiva ya que es el tratamiento de las causas reales de la enfermedad

Teniendo en cuenta la importancia de una exitosa terapia para el dolor la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló un modelo en cuatro etapas para el tratamiento de pacientes con dolores tumorales Se probó que este modelo es efectivo en la práctica de la rutina diaria y puede extenderse a pacientes que padecen de dolores crónicos o formas de dolor que surgen de otras enfermedades que no sean cáncer Segun la intensidad la calidad y la localización del

76

dolor se distinguen cuatro pasos durante esta terapia indicando el siguiente paso si el efecto del agente de alivio del dolor usado hasta entonces ya dejo de ser suficiente (Ebell H J Bayer A (Ed) Die Schmerzbehandlung von Tumorkranken Thieme 1994 (Supportive Maßnahmen in der Onkologie volumen 3) y Zech D Grond S Lynch J Hertel D Lehmann K Validation of World Health Organisation Guidelines for Cancer Pain Relief a 10-year prospective study Pain (1995) 63 65-76)

De acuerdo con este modelo de cuatro pasos de la OMS los analgésicos opioides adoptan un papel central en el tratamiento del dolor El grupo de analgésicos opioides también comprende además de la morfina que representa el prototipo de estos agentes farmacéuticamente activos oxycodona hidromorfona nicomorfina dihidrocodeína diamorfina papaveretum codeína etilmorfina fenilpiperidina y derivados de los mismos metadona dextropropoxifeno buprenorfina pentazocina tilidina tramadol e hidrocodona La clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) de la OMS indica si el agente farmacéuticamente activo representa un analgésico opioide o no El pronunciado efecto de los analgésicos opioides que alivia el dolor se debe a la imitación del efecto de sustancias endógenas que actúan como morfina (opioides endógenos) cuya función fisiológica consiste en controlar la recepción y el procesamiento de los

estímulos al dolor

Los opioides reprimen la propagación de los estímulos al dolor. Además de la inhibición inmediata de la transducción de las señales de excitación neuronal de la médula espinal causada por los opioides, también es relevante una activación de dichos tractos nerviosos cuya proyección conforma el tallo cerebral en la médula espinal. Esta activación da como resultado una inhibición de la propagación del dolor en la médula espinal. Más aún, los opioides limitan la recepción del dolor del tálamo y causando efecto sobre el sistema límbico ejercen influencia sobre la evaluación del dolor afectivo.

Los receptores opioides se hallan en diferentes lugares del organismo. Los receptores del intestino y del cerebro son particularmente importantes para la terapia del dolor con opioides, en especial porque su empleo da como resultado diversos efectos colaterales.

Se considera que los analgésicos opioides son fuertes agonistas si están unidos con gran afinidad a los receptores opioides e inducen una potente inhibición de la recepción del dolor. Las sustancias que también se unen con gran afinidad a los receptores opioides pero que no provocan una reducción de la recepción del dolor y que contrarrestan así a los agonistas opioides se denominan antagonistas. Según el comportamiento de unión y la actividad inducida los

/ 5

opioides pueden clasificarse como agonistas puros agonistas/antagonistas mixtos y antagonistas puros. Los antagonistas puros comprenden por ejemplo naltrexona, naloxona, nalmeveno, nalorfina, nalbufina, naloxonazinas, metilnaltrexona, cetilciclazocina, norbinaltorfimina, naltrindol, 6- β -naloxol y 6- β -naltrexol (Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 7 edición 1996. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford).

Debido a su buena eficacia analgésica, los compuestos como oxicodona, tilidina, buprenorfina y pentazocina fueron utilizados en forma de medicamentos para la terapia del dolor. Se probó que los medicamentos como Oxigesic® (donde la oxicodona es el compuesto activo analgésico) y Valoron® (donde la tilidina es el compuesto activo analgésico) son valiosos en la terapia para aliviar el dolor.

Sin embargo, el uso de analgésicos opioides para la terapia del dolor puede estar acompañado de efectos colaterales no deseados. De esta manera, el uso prolongado de analgésicos opioides puede producir una dependencia psicológica y física.

En especial, la dependencia física a los analgésicos opioides de los pacientes que padecen dolor conduce al desarrollo de la tolerancia, lo cual significa que con una ingesta prolongada el paciente deberá ingerir dosis de anal-

A A

gésico cada vez mayores para experimentar un alivio del dolor. El efecto euforizante de los analgésicos opioides produce frecuentemente el abuso de analgésicos. El abuso de drogas y la dependencia psicológica son un fenómeno común especialmente entre adolescentes. Estos peligrosos efectos son causados en especial por las sustancias con una fuerte capacidad analgésica y pueden variar entre el hábito no deseado hasta la completa adicción desarrollada. Sin embargo estas sustancias se usan legítimamente para fines médicos y la medicina no puede subsistir sin ellas.

Además de las desventajas mencionadas, el uso de potentes analgésicos opioides para la terapia del dolor también pueden producir efectos colaterales no deseados tales como constipación, opresión en el pecho, náuseas y sedación. Con menor frecuencia se observa la necesidad o la incapacidad de tragar agua. Se hicieron diferentes intentos para contrarrestar los procesos de hábito y demás efectos colaterales que se producen durante la terapia para aliviar el dolor. Esto puede llevarse a cabo por ejemplo por medio de métodos de tratamiento tradicionales. En el caso de adicción a las drogas, esto puede ser un tratamiento de abandono de la droga, y en el caso de la constipación, esto puede llevarse a cabo mediante la administración de laxantes.

Otros intentos pretenden minimizar el potencial adictivo y que produce hábito de los analgésicos opioides, así co-

/ 10

mo los demás efectos colaterales administrando antagonistas que contrarrestan el analgésico opioide. Estos antagonistas pueden ser naltrexona o naloxona.

Hubo numerosas propuestas y sugerencias de cómo podría usarse la aplicación de los compuestos activos anteriormente mencionados para evitar el hábito y la dependencia no deseadas o incluso la adicción.

Las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nros 3 773 955 y 3 966 940 sugirieron la formulación de analgésicos en combinación con naloxona a fin de evitar los efectos que promueven dependencia como euforia y similares con una aplicación parenteral. No se tuvo en cuenta el hecho de impedir los efectos colaterales como la constipación.

Para limitar el abuso parenteral de las formas de aplicación oral la patente de los Estados Unidos de Norteamérica N 4 457 933 sugirió la combinación de morfina con naloxona en rangos definidos. El impedimento de los efectos colaterales como la constipación tampoco se mencionó.

La patente de los Estados Unidos de Norteamérica N 4 582 835 describe nuevamente a fin de evitar el abuso una preparación que comprende una combinación de buprenorfina y naloxona para ser administrada ya sea por vía parenteral o sublingual.

La solicitud europea N° EP 0 352 361 A1 se refiere al tratamiento de la constipación durante la terapia para aliviar

/ 11

viar el dolor mediante la aplicación oral de un analgésico opioide y un antagonista siendo el antagonista una forma de prodroga de naltrexona o naloxona El impedimento del abuso del analgesico opioide no es una cuestion en esta solicitud

La solicitud de patente alemana DE 43 25 465 A1 también se refiere al tratamiento de la constipación durante la terapia del dolor usando una preparacion que comprende un analgésico opioide y un antagonista La característica de esta revelación consiste en que el antagonista que puede ser naloxona debe estar presente en mayores cantidades que el analgésico opioide que es preferentemente morfina Esto es para asegurar que el antagonista despliega su efecto anti-constipacion sin reducir la actividad analgésica del agonista El impedimento del abuso del analgésico opioide no es un tema en esta solicitud

A fin de evitar los efectos colaterales como la constipación y la opresión en el pecho durante la terapia para aliviar el dolor se lanzaron preparaciones al mercado que pueden ingerirse por via oral y que comprenden un analgésico opioide y el antagonista opioide naloxona El medicamento Talwin® de Windrop/Sterling comprende pentazocina y naloxona El medicamento Valoron® de Gödeke comprende una combinación de tilidina-naloxona

Ademas del potente efecto analgésico la reduccion del potencial adictivo y el impedimento de los efectos colatera-

12

les los medicamentos que pueden utilizarse para una terapia del dolor exitosa deberían proporcionar características adicionales

En general los medicamentos deben formularse de modo tal que los compuestos activos sean lo más estables posible durante el paso del tiempo en condiciones de almacenamiento estándar. Los medicamentos también deben formularse de un modo tal que los perfiles de liberación pretendidos de los compuestos activos no se modifiquen al estar almacenados durante un periodo prolongado.

Adicionalmente (también en el caso de las combinaciones de agonistas/antagonistas) el perfil de liberación de cada compuesto activo aislado debería poderse seleccionar tal como se requirió. Las acciones aplicadas a fin de lograr esto no deberían dificultar ni tampoco impedir que los perfiles de liberación de los compuestos activos adicionales (por ejemplo en el caso de combinaciones de diferentes compuestos activos) puedan elegirse tal como se requiere. En consecuencia no debería haber una dependencia mutua de los perfiles de liberación.

Los medicamentos apropiados para la terapia del dolor deberían contener los compuestos activos en cantidades tales o ser formulados de modo tal que deban ser ingeridos por pacientes sólo en raras ocasiones. Cuanto más fácil sea el esquema de aplicación para un analgésico y cuanto más eviden-

te sea para el paciente por qué y cuántas veces debería ingerir cual comprimido tanto más precisamente acatará las órdenes del médico tratante La necesidad de ingerir el analgésico sólo en raras ocasiones dará como resultado la buena voluntad del paciente a ingerir el analgésico (*compliance*)

Con el uso de las llamadas formulaciones de liberación sostenida es decir formulaciones de medicamentos a partir de los cuales los compuestos activos son liberados durante un periodo de tiempo prolongado se intento reducir la frecuencia con la cual deben ingerirse medicamentos analgésicos aumentado así el cumplimiento de los pacientes Estas formulaciones de liberación sostenida también permiten que la liberación sostenida de un analgésico opioide reduzca el potencial de adicción de este compuesto activo

Esto se debe al hecho de que el potencial de adicción de un compuesto activo no esta definido por el compuesto en si mismo sino más bien por la ruta en que se administra y las características farmacodinámicas resultantes Además del efecto psicotrópico de un opioide la velocidad en la cual el cerebro encuentra un opioide es un criterio más decisivo para el riesgo de una dependencia que el compuesto activo en si (Nolte T STK-Zeitschrift für angewandte Schmerztherapie 2001 Vol 2)

El medicamento Oxigesic® de Purdue es una preparación a

partir de la cual se libera el analgésico opioide oxycodona de una manera sostenida Debido a esta formulación se reduce la frecuencia en la que el medicamento debe ser ingerido así como el potencial adictivo sin embargo los efectos colaterales permanecen y no puede excluirse el peligro de desarrollar una adicción ya que Oxigesic® no contiene antagonistas de opioides

De acuerdo con la solicitud de patente europea recién mencionada N° EP 0 352 361 A ni el analgésico opioide ni el antagonista se formulan como para ser liberados de una manera sostenida Conforme a ello el periodo durante el cual tales preparaciones son efectivas es limitado y las preparaciones deben ingerirse varias veces por día No se logra el cumplimiento deseado del paciente Esta solicitud tampoco revela las ventajas de las formulaciones de preparaciones que se caracterizan por una estabilidad en el tiempo y una liberación independiente de los compuestos activos La estabilidad durante el almacenamiento de tales preparaciones tampoco es mencionada en esta revelación

La solicitud de patente alemana N DE 43 25 465 A1 revela formulaciones de acuerdo con las cuales se evita la constipacion que se produce durante la terapia del dolor por medio de la liberacion sostenida del agonista opioide mientras que el antagonista que está presente en exceso no debe ser liberado de una forma sostenida Debido al elevado

11 10

efecto de la primera ingesta de naloxona deben usarse por ello grandes cantidades de este compuesto. Esta solicitud no revela ni las ventajas ni las formulaciones de estas preparaciones que se caracterizan por la liberación independiente y estable en el tiempo de los compuestos activos. La estabilidad durante el almacenamiento de estas preparaciones tampoco es una cuestión de esta revelación. En consecuencia un médico que usa preparaciones de acuerdo con esta revelación debe llevar a cabo exhaustivos experimentos de titulación cada vez que pretende aumentar la dosis.

La empresa Godeke ofrece bajo la marca registrada Valoron® un analgésico que comprende una combinación de tilidina-naloxona. De acuerdo con la bibliografía del producto se utiliza una formulación a partir de la cual se liberan ambos compuestos activos de un modo sostenido. La matriz usada comprende una parte relevante de material hinchable en agua (HPMC) y por ello debe considerarse como una matriz de difusión hinchable (y posiblemente erosiva en parte). Una desventaja de esta formulación conocida consiste en que la tilidina y la naloxona con relaciones de masa idénticas pero diferentes cantidades absolutas presentan distintos perfiles de liberación. Las velocidades de liberación del agonista y del antagonista no son independientes entre sí lo cual se deba probablemente a la formulación de liberación sostenida usada. Conforme a ello es necesario que el médico

tratante lleve a cabo experimentos de titulación exhaustivos para cada paciente en particular si pretende aumentar la dosis aun cuando no modifique la relación de masa de tilidina naloxona ya que no puede presuponer que los perfiles de liberación de ambos componentes quedará constante En consecuencia el rango de cantidades de uso terapéutico del analgesico que el doctor tiene a disposición es limitado

Uno de los objetos de la presente invención consiste en proveer una preparación farmacéutica para la terapia del dolor que se caracteriza dada una actividad analgésica elevada por un potencial de abuso reducido y efectos colaterales reducidos estando caracterizada dicha preparación también por una frecuencia de administración reducida brindando por ende un mayor cumplimiento así como la capacidad para adaptar individualmente la dosis a cada paciente Otro objeto de la presente invención consiste en proveer formulaciones para las preparaciones farmacéuticas utiles en la terapia para aliviar el dolor que aseguran que los compuestos activos de dichas preparaciones farmaceuticas son estables durante un periodo prolongado y que la liberación de los compuestos activos permanecen invariables e independientes entre si de modo reproducible incluso luego de un almacenamiento de tiempo prolongado

La combinacion de características de la reivindicacion independiente sirve para lograr esta finalidad y otros obje-

tos que pueden observarse al seguir la descripción de la invención Las realizaciones de preferencia de la invención están definidas en las subreivindicaciones

De acuerdo con la invención se logran los objetos proveyendo una preparación farmacéutica estable durante el almacenamiento que comprende oxycodona y naloxona donde dicha preparación está formulada de modo tal que los compuestos activos se liberen de una manera sostenida invariable e independiente

Al combinar la oxycodona (en una cantidad analgésicamente efectiva) y naloxona se asegura que las preparaciones de acuerdo con la invención presenten una actividad analgésica eficiente y que al mismo tiempo se supriman los efectos colaterales como ser constipación opresión en el pecho y desarrollo de una adicción o que el menos se reduzcan en forma significativa La formación de matriz que es estable durante periodos prolongados asegura en forma permanente que tanto el agonista como el antagonista se liberan siempre en porcentajes determinados y que sus velocidades de liberación no ejercen influencia entre sí Así se evita el abuso del medicamento que requiere que la oxycodona pueda extraerse selectivamente de la formulación La formulación de la invención inhabilita la extracción selectiva del agonista de la preparación sin la correspondiente cantidad de antagonista independientemente de las cantidades absolutas y relati-

74 18

vas de agonista y antagonista elegidas

Más aun la formulación de un medicamento de acuerdo con la invención asegura que dadas idénticas cantidades relativas los compuestos activos muestran iguales perfiles de liberación independientemente de la cantidad absoluta presente Este comportamiento de liberación independiente provee un amplio rango de cantidades absolutas utiles de sustancia activa analgésica para el médico teniendo en cuenta que se conoce la relación optima de agonista/antagonista De este modo es posible ajustar cómodamente la dosis para cada uno de los pacientes ya sea con un aumento gradual de la dosis o de ser necesario una reducción gradual de la dosis Esta capacidad de poder ajustar la dosis a cada paciente en particular es extremadamente util desde un punto de vista médico

Las características de la presente invención que comprenden la liberacion sostenida invariable e independiente de los compuestos activos asegura adicionalmente que las preparaciones farmaceuticas producidas de acuerdo con la invención se caracterizan por una baja frecuencia de administración de modo que se logra un alto cumplimiento del paciente Por otra parte las preparaciones segun la invención permiten al médico ajustar la dosis para cada uno de los pacientes Las preparaciones de acuerdo con la invención permiten el uso durante un amplio rango respecto de las canti-

dades absolutas utiles de los compuestos activos y aseguran que los compuestos activos incluso luego de un prolongado periodo de almacenamiento se hacen efectivos con los mismos perfiles de liberación

De acuerdo con la presente invencion la liberación sostenida de los compuestos activos significa que las sustancias farmacéuticamente activas se liberan de un medicamento durante un periodo de tiempo más prolongado que de las formulaciones conocidas para una liberación inmediata Con preferencia la liberación tiene lugar durante un periodo de 2 a 24 horas de 2 a 20 horas de especial preferencia durante un periodo de 2 a 16 horas o de 2 a 12 horas con las especificaciones que satisfacen los requerimientos legales y de regulacion

De acuerdo con la invención las formulaciones de los medicamentos que aseguran tal liberación sostenida de los compuestos activos de la preparación se denominan formulaciones de liberación retardada formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de liberación prolongada En el contexto de la presente invención liberación sostenida no significa que los compuestos activos se liberan de la formulacion o del medicamento en función del pH Segun la invención la liberación de los compuestos activos se produce más bien independientemente del pH Según la invencion el término liberación sostenida se refiere a la liberación de

16 70

los compuestos activos de un medicamento durante un período prolongado No implica la liberación controlada en un lugar definido en consecuencia no significa que los compuestos activos se liberen sólo en el estómago o solo en el intestino (De hecho esta liberación en un sitio definido podría lograrse en forma individual por ejemplo mediante el recubrimiento enterico del medicamento Sin embargo esto parece no ser ventajoso en la actualidad)

De acuerdo con la invención liberación independiente significa que dada la presencia de por lo menos dos compuestos activos un cambio en la cantidad absoluta de un compuesto no tiene influencia sobre los perfiles de liberación de los demás compuestos de manera tal que los perfiles de liberación de los otros compuestos no cambian Para formulaciones de acuerdo con la invención dicho comportamiento de liberación independiente es independiente del valor de pH para el cual se mide la liberación o del proceso de producción La independencia del pH en particular se aplica al rango ácido es decir para valores de $\text{pH} < 7$ El perfil de liberación (o comportamiento de liberación) se define como el cambio en la liberación del compuesto activo de una formulación en el tiempo con la cantidad de la liberación de cada compuesto activo suministrada como un porcentaje de la cantidad total del compuesto activo El perfil de liberación se determina mediante los ensayos conocidos

1/ 2/

Específicamente esto significa que por ejemplo el perfil de liberación de la oxicodona como se observa para una combinación de oxicodona/naloxona con 12 miligramos de oxicodona y 4 miligramos de naloxona no cambia si una correspondiente preparación con la misma formulación contiene 12 miligramos de oxicodona pero 6 miligramos de naloxona

Con preferencia la característica de liberación independiente se refiere a aquella situación en la que se comparan preparaciones combinadas sustancialmente igual en cuanto a su perfil de liberación. Las preparaciones con una composición sustancialmente igual tienen diferentes cantidades de los compuestos activos pero además de eso son básicamente iguales con respecto a los componentes de la composición que esencialmente influyen sobre el comportamiento de liberación

Si se comparan por ejemplo las preparaciones anteriormente mencionadas (en donde la primera preparación incluye 12 mg de oxicodona y 4 mg de naloxona y la segunda preparación incluye 12 mg de oxicodona y 6 mg de naloxona) siempre y cuando tengan el mismo peso total ambas preparaciones mostrarán el mismo perfil de liberación para la oxicodona y la naloxona si la diferencia en la cantidad de naloxona se reemplaza por un componente en la formulación que por lo general no ejerce influencia sobre el comportamiento de liberación. Como se muestra en la sección de ejemplos la

diferencia en la cantidad de naloxona puede reemplazarse por un típico relleno farmacéuticamente inerte como ser lactosa si cambiar los perfiles de liberación

El experto en el arte sabe bien que si la cantidad de compuesto activo en que difieren dos preparaciones se reemplaza por una sustancia que es esencial para el comportamiento de liberación de la formulación tales como etilcelulosa o un alcohol graso pueden producirse dichas diferencias en el comportamiento de liberación. Por ende la característica de liberación independiente con preferencia se aplica a formulaciones que tienen cantidades diferentes de los compuestos activos pero de lo contrario son idénticas o por lo menos muy similares con respecto a los componentes que influyen esencialmente sobre el comportamiento de liberación (siempre que se comparen formulaciones de un mismo peso total)

De acuerdo con la invención el comportamiento de liberación invariable o el perfil de liberación invariable se define de manera tal que el porcentaje de la cantidad absoluta de cada compuesto activo liberada por unidad de tiempo no cambie significativamente y permanezca lo suficientemente constante (y por ende que no cambie sustancialmente) si cambian las cantidades absolutas. Que los porcentajes sean lo suficientemente constantes quiere decir que el porcentaje liberado por unidad de tiempo se desvía de un valor

promedio en no más del 20 % con preferencia en no más del 15 % y con mayor preferencia aun en no más del 10 % El valor promedio se calcula a partir de seis mediciones del perfil de liberación Por supuesto la cantidad liberada por unidad de tiempo debe satisfacer los requisitos legales y regulatorios

Específicamente esto significa por ejemplo que dada una combinación de oxicodona/naloxona de 12 mg de oxicodona y 4 mg de naloxona durante las primeras 4 horas se libera el 25 % de oxicodona y el 20 % de naloxona Si la combinación de oxicodona/naloxona contiene en cambio 24 mg de oxicodona y 8 mg de naloxona durante las primeras 4 horas se liberará también un 25 % de oxicodona y un 20 % de naloxona En ambos casos la desviación no será de mas de un 20 % del valor promedio (que en este caso es el 25 % de oxicodona y el 20 % de naloxona)

Como se describió para el comportamiento de liberación independiente la característica de liberación invariable también se refiere con preferencia a una situación en la que se comparan preparaciones de composición sustancialmente igual Dichas preparaciones difieren con respecto a la cantidad de los compuestos activos pero tienen una composición igual o por lo menos muy similar a los componentes que ejercen influencia sobre la liberación de la preparación Típicamente la diferencia en la cantidad de un compuesto activo

se reemplaza por una cantidad de un excipiente farmacéutico inerte que no ejerce sustancial influencia sobre el comportamiento de liberación de la preparación. Dicho excipiente farmacéutico puede ser lactosa que es un típico relleno en las preparaciones farmacéuticas. El experto en el arte sabe bien que la característica de liberación invariable puede no aplicarse a preparaciones en las que la diferencia en la cantidad de un compuesto activo se reemplaza con sustancias que es sabido que influyen esencialmente el comportamiento de liberación de la preparación como ser etilcelulosa o alcoholes grasos.

En la sección de ejemplos se señala que si una preparación contiene 20 mg de oxycodona y 1 mg de naloxona o 20 mg de oxycodona y 10 mg de naloxona y la diferencia de naloxona se reemplaza por lactosa esas dos preparaciones de peso idéntico muestran los mismos perfiles de liberación así que exhiben un comportamiento de liberación sostenida invariable e independiente.

De acuerdo con la invención estable durante el almacenamiento o estabilidad durante el almacenamiento significa que durante el almacenamiento en condiciones estándar (por lo menos dos años a temperatura ambiente y humedad usual) las cantidades de los compuestos activos de la formulación de un medicamento no se desvían de las cantidades iniciales en más de los valores dados en la especificación o

21 5

en los lineamientos de las farmacopeas corrientes De acuerdo con la invención la estabilidad durante el almacenamiento también significa que una preparación producida de acuerdo con la invención puede almacenarse en condiciones estándar (60 % de humedad relativa 25 C) como se requiere para ser admitido en el mercado

De acuerdo con la invención estable durante el almacenamiento" o estable en el tiempo también significa que luego del almacenamiento en condiciones estándar los compuestos activos muestran los perfiles de liberación que tendrían si se usaran de inmediato y no hubieran sido almacenados De acuerdo con la invención las fluctuaciones aceptables con respecto al perfil de liberación se caracterizan porque la cantidad liberada por unidad de tiempo fluctúa en no más de un 20 % con preferencia en no más de un 15 % y con mayor preferencia en no más de un 10 % con respecto al valor promedio El valor promedio se calcula a partir de seis mediciones del perfil de liberación

Con preferencia la liberación de los compuestos activos de una formulación de liberación sostenida se determina mediante el método basket de acuerdo con USP a un pH = 1.2 o pH = 6.5 con HPLC

La estabilidad durante el almacenamiento con preferencia se determina mediante el método basket de acuerdo con USP a un pH = 1.2 con HPLC

22 46

De acuerdo con la invención una matriz de difusión no hinchable o sustancialmente no hinchable es una formulación de matriz en la cual la liberación de los compuestos activos no se ve influenciada (o al menos no en grado significativo) porque la matriz se hincha (en particular en los fluidos fisiológicos de los sitios blanco relevantes del cuerpo del paciente)

De acuerdo con la invención el término matriz de difusión sustancialmente no hinchable también se refiere a una matriz cuyo volumen aumentará en aproximadamente un 300 % con preferencia en aproximadamente un 200 % con mayor preferencia en aproximadamente un 100 % en aproximadamente un 75 % o en aproximadamente un 50 % con mayor preferencia aun en aproximadamente un 30 % o en aproximadamente un 20 % y con incluso mayor preferencia en aproximadamente un 15 % en aproximadamente un 10 % en aproximadamente un 5 % o en aproximadamente un 1 % en soluciones acuosas (y en particular en los fluidos fisiológicos de los sitios blanco relevantes del cuerpo del paciente)

En el contexto de la presente invención agonista o analgésico siempre se refiere a la oxycodona En el contexto de la presente invención antagonista siempre se refiere a la naloxona

Las preparaciones producidas de acuerdo con la invención pueden aplicarse por vía oral nasal rectal y/o por

inhalación para usar en la terapia para aliviar el dolor De acuerdo con la invención no se contempla la aplicación parenteral Se prefiere especialmente una formulación para aplicación oral

Aunque esto no se establezca en forma expresa el término agonista o antagonista siempre comprende derivados sales y similares de aceptación farmacéutica e igual acción Si se menciona por ejemplo la oxycodona o la naloxona esto también comprende además de la base libre su clorhidrato sulfato bisulfato tartrato nitrato citrato bitartrato fosfato malato maleato bromhidrato yodhidrato fumarato succinato y similares

De acuerdo con la invención los agonistas y antagonistas se formulan de modo tal que se liberen de la preparación farmacéutica resultante de un modo sostenido independiente e invariable Esto no significa que el antagonista esté presente en exceso en comparación con el agonista Por el contrario se prefiere que en las formulaciones que comprenden una combinación de agonista/antagonista que indica un perfil de liberación de acuerdo con la invención el agonista esté presente en exceso en comparación con el antagonista

El exceso del agonista se define en base a la cantidad de la unidad de dosis de antagonista presente en la preparación combinada La extensión del exceso del agonista opioide se da usualmente en términos de la relación en peso de ago-

nista respecto de antagonista

En el caso de oxicodona y naloxona las relaciones de peso preferidas de agonista respecto de antagonista oscilan en un rango de relaciones de peso de 25 1 como máximo son de especial preferencia los rangos de relaciones de peso 15 1 10 1 5 1 4 1 3 1 2 1 y 1 1

Las cantidades absolutas de agonista y antagonista a usar dependen de la elección de los compuestos activos De acuerdo con la invención debe cuidarse que el agonista y el antagonista se liberen de la preparación farmacéutica que fue formulada para una liberación sostenida sólo de un modo independiente e invariable

Si se usan oxicodona y naloxona para una preparación combinada se emplean con preferencia entre 10 y 150 mg de especial preferencia entre 10 y 80 mg de oxicodona (cantidades normales de uso) y con preferencia entre 1 y 50 mg de naloxona por unidad de dosis

En otras formas de realización preferidas de la invención las preparaciones pueden comprender entre 5 y 50 mg de oxicodona entre 10 y 40 mg de oxicodona entre 10 y 30 mg de oxicodona o aproximadamente 20 mg de oxicodona Las realizaciones de la invención de preferencia también pueden comprender preparaciones con entre 1 y 40 mg de naloxona 1 y 30 mg de naloxona 1 y 20 mg de naloxona o entre 1 y 10 mg de naloxona por unidad de dosis

25

De acuerdo con la invencion la relación entre oxicodona y naloxona debe seleccionarse de modo tal que queden asegurados los perfiles de liberación para ambas sustancias activas de acuerdo con la invención y que el agonista pueda desplegar su efecto analgesico mientras que la cantidad de antagonista se selecciona de modo tal que se reduzcan o se supriman los efectos que promueven hábito o adicción y los efectos colaterales del agonista sin afectar (sustancialmente) el efecto analgésico del agonista Según la invencion el desarrollo del hábito y la adicción así como la constipación y la opresion en el pecho deben considerarse efectos colaterales de los agonistas opioides de acción analgesica

De acuerdo con la invencion las formulaciones comunes pueden usarse en general con la condicion de que estas formulaciones aseguren que los compuestos activos sean liberados de la preparación de un modo sostenido independiente e invariable Según la invención aquellas formulaciones deben seleccionarse de modo tal que los compuestos activos sean estables al almacenamiento

Las formulaciones de liberación prolongada basadas en la matriz pueden usarse con preferencia como formulaciones que provean una liberacion del agonista y del antagonista de acuerdo con la invencion Según esta se prefieren especialmente las formulaciones basadas en una matriz de difusión

24 37

sustancialmente no hinchable Por el momento no se prefieren las formulaciones con una matriz erosiva o una matriz de difusión hinchable

De acuerdo con la invención la matriz que provee la liberación sostenida de los compuestos activos debe seleccionarse de tal que la liberación de los compuestos activos se produzca en una manera sostenida independiente e invariable De preferencia tales matrices comprenden polímeros a base de etilcelulosa prefiriéndose especialmente la etilcelulosa como polímero Tienen preferencia específica las matrices que comprenden polímeros tal como se obtienen en el mercado bajo la marca registrada Surelease® Se prefiere en particular el uso de Surelease® E-7-7050

Las formulaciones con un comportamiento de liberación de acuerdo con la invención comprenden en particular matrices que tienen etilcelulosa y al menos un alcohol graso como componentes que actúan esencialmente sobre las características de liberación de la matriz Las cantidades de etilcelulosa y de al menos un alcohol graso puede variar significativamente de modo que pueden lograrse preparaciones con diferentes perfiles de liberación Aun cuando las preparaciones de la invención comprendan usualmente los dos componentes antes mencionados en algunos casos se preferirá que las preparaciones comprendan únicamente etilcelulosa o alcohol(es) graso(s) como componentes que determinan la libera-

ción

De acuerdo con la invención se prefieren evitar en la actualidad las matrices basadas en polimetacrilato (como por ejemplo Eudragit® RS30D y Eudragit® RL30D) o matrices que comprendan cantidades relevantes de material que puede hincharse en agua en especial derivados de hidroxialquilcelulosa como HPMC

Las matrices de acuerdo con la invención pueden usarse para producir preparaciones que liberan compuestos activos de manera sostenida independiente e invariable y que liberan cantidades iguales de los compuestos activos por unidad de tiempo. Específicamente esto significa que en el caso de una combinación de oxycodona/naloxona que contiene 12 mg de oxycodona y 4 mg de naloxona se libera un 25 % de oxycodona y un 25 % de naloxona dentro de las primeras 4 horas. De igual manera en el caso de una combinación de oxycodona/naloxona que contiene 24 mg de oxycodona y 8 mg de naloxona se libera el 25 % de oxycodona y el 25 % de naloxona durante las primeras 4 horas con una desviación en ambos casos de no más de un 20 % del valor promedio (que en este caso es de 25 % de oxycodona o naloxona).

Dicha similitud en el comportamiento de liberación de ambos compuestos activos puede ser deseable desde el punto de vista médico.

Una realización preferida de la invención está relacio-

28 2/25

nada con preparaciones que liberan de 1 % a 40 % con preferencia de 5 % a 35 % con mayor preferencia entre 10 % y 30 % y con mayor preferencia aun entre 15 % y 25 % de oxicodona y/o naloxona luego de 15 minutos En otras realizaciones preferidas de la invencion se liberan de 15 % a 20 % de 20 % a 25 % aproximadamente 15 % aproximadamente 20 % o aproximadamente 25 % de oxicodona y/o naloxona luego de 15 minutos

Otra realización preferida de la invención está relacionada con preparaciones que liberan entre 25 % y 65 % con preferencia entre 30 % y 60 % con mayor preferencia entre 35 % y 55 % y con mayor preferencia aun entre 40 % y 50 % de oxicodona y/o naloxona luego de una hora Las realizaciones preferidas de la invención también se relacionan con preparaciones que liberan entre 40 % y 45 % entre 45 % y 50 % aproximadamente 40 % aproximadamente 45 % o aproximadamente 50 % de oxicodona y/o naloxona luego de una hora

Otra realización preferida de la invención está relacionada con preparaciones que liberan entre 40 % y 80 % con preferencia entre 45 % y 75 % con mayor preferencia entre 45 % y 70 % y con mayor preferencia aun entre 45 % y 50 % entre 50 % y 55 % entre 55 % y 60 % entre 60 % y 65 % o entre 65 % y 75 % de oxicodona y/o naloxona luego de 2 horas Las realizaciones preferidas también incluyen preparaciones que liberan aproximadamente 45 % aproximadamente

29

50 % aproximadamente 55 % aproximadamente 60 % aproximadamente 65 % o aproximadamente 70 % de oxicodona y/o naloxona luego de 2 horas

Una realización preferida de la invención está relacionada con preparaciones que liberan entre 70 % y 100 % con preferencia entre 75 % y 95 % con mayor preferencia entre 80 % y 95 % y con mayor preferencia aun entre 80 % y 90 % de oxicodona y/o naloxona luego de 4 horas Las realizaciones preferidas de la invención también están relacionadas con preparaciones que liberan entre 80 % y 85 % entre 85 % y 90 % aproximadamente 80 % aproximadamente 85 % o aproximadamente 90 % de oxicodona y/o naloxona luego de 4 horas

Una realización preferida de la invención también está relacionada con preparaciones que liberan entre 70 % y 100 % con preferencia entre 75 % y 100 % con mayor preferencia entre 80 % y 95 % y con mayor preferencia aun entre 80 % y 85 % entre 85 % y 90 % o entre 90 % y 95 % de oxicodona y/o naloxona luego de 7 horas Las realizaciones preferidas de la invención también se relacionan con preparaciones que liberan aproximadamente 80 % aproximadamente 85 % aproximadamente 90 % o aproximadamente 95 % de oxicodona y/o naloxona luego de 7 horas

Incluso otra realización preferida de la invención está relacionada con preparaciones que liberan entre 85% y 100% con preferencia entre 90% y 100% con mayor preferencia en-

tre 95% y 100% y con mayor preferencia aun aproximadamente 95% o 100% de oxicodona y/o naloxona luego de 12 horas

De acuerdo con la invencion las formulaciones que proveen una liberación de los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden comprender además de los polímeros formadores de matriz rellenos y sustancias adicionales como auxiliares para granulación lubricantes colorantes agentes de fluidez y plastificantes

Como rellenos pueden usarse lactosa glucosa o sacarosa almidones y sus hidrolizados celulosa microcristalina Cellatose alcoholes de azucar como sorbitol o manitol sales de calcio polisolubles como fosfato ácido de calcio fosfato dicálcico o tricálcico

La povidona puede utilizarse como auxiliar de granulación

El sílice en alta dispersión (Aerosil®) el talco el almidón de maiz el oxido de magnesio y el estearato de magnesio o de calcio pueden usarse con preferencia como agentes de fluidez o lubricantes

El estearato de magnesio y/o el estearato de calcio pueden usarse preferentemente como lubricantes También pueden emplearse con preferencia acidos grasos como ácido esteárico o grasas como aceite de castor hidratado

También pueden emplearse polietilenglicoles y alcoholes grasos como alcohol cetílico y/o alcohol estearílico y/o al-

cohol cetoestearílico como sustancias adicionales que influyen sobre la liberación prolongada

Si se usan rellenos y sustancias adicionales como los colorantes y los lubricantes agentes de fluidez y plastificantes mencionados debe tenerse cuidado de que según la invención sólo se usen combinaciones junto con la sustancia formadora de matriz y/o las sustancias formadoras de matriz que aseguran los perfiles de liberación de los compuestos activos según la invención

Todos estos componentes adicionales de las formulaciones se seleccionarán de modo tal que la matriz de liberación reciba el carácter de una matriz de difusión sustancialmente no hinchable en agua o no hinchable en buffer y no erosiva

De acuerdo con la invención se prefiere en especial una formulación que comprenda etilcelulosa o Surelease® E-7-7050 como una sustancia formadora de matriz alcohol estearílico como alcohol graso estearato de magnesio como lubricante lactosa como relleno y povidona como auxiliar de granulación

Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden producirse como cualquier forma de aplicación convencional que en principio sean apropiadas para las formulaciones de liberación prolongada y que aseguren que los compuestos activos se liberan de un modo conforme a la invención Son especialmente apropiados los comprimidos los comprimidos mul-

ticapas y las cápsulas Pueden usarse formas adicionales de aplicación como gránulos o polvos siendo admisibles únicamente aquellas formas de aplicación que provean una liberación suficientemente prolongada y un comportamiento de liberación según la invención

Las preparaciones farmacéuticas también pueden comprender recubrimientos de película Sin embargo debe asegurarse que los recubrimientos de película no afecten negativamente las propiedades de liberación de los compuestos activos de la matriz y la estabilidad al almacenamiento de los compuestos activos dentro de la matriz Estos recubrimientos de película pueden colorearse o pueden comprender una dosis inicial de los compuestos activos en caso de requerirse Los compuestos activos de esta dosis inicial se liberarán en forma inmediata de modo que se alcanza muy rápidamente el nivel de plasma en sangre terapéuticamente efectivo

Las preparaciones farmacéuticas o las etapas preliminares de las mismas que estén de acuerdo con la invención pueden producirse mediante granulación por acumulación o por degradación Una realización que se prefiere es la producción por granulación de rocío con posterior secado de los gránulos Otra realización preferida es la producción de granulos mediante granulación por acumulación en un tambor o disco de granulación Los gránulos pueden luego prensarse para formar por ejemplo comprimidos usando sustancias y

33 A
M

procedimientos adicionales adecuados

El experto en el arte conoce la tecnología de la granulación segun se aplica a la tecnología farmacéutica Los ejemplos de realizaciones (ver a continuacion) revelan realizaciones especificas de la invencion Sin embargo queda dentro del campo de la persona capacitada en el arte adaptar los parametros del proceso de manera de alcanzar objetivos específicos

La producción de preparaciones farmacéuticas o las etapas preliminares de las mismas de acuerdo con la invención mediante tecnología de extrusion es especialmente provechosa En una realización preferida las preparaciones farmaceuticas o las etapas preliminares de las mismas se producen por extrusión de fusión con extrusores de corrotación o contrarrotación que consisten en dos hélices Otra realización preferida es la producción por medio de extrusión con extrusores que consisten en una o mas hélices Estos extrusores también pueden incluir elementos de moldeado

La extrusión también es un proceso de producción bien establecido dentro de la tecnologia farmacéutica y es bien conocido por aquella persona con experiencia en el arte La persona con experiencia en el arte sabe bien que durante el proceso de extrusion pueden variarse diversos parámetros tales como la velocidad de alimentación la velocidad de las helices la temperatura de calentamiento de las diferentes

34 35

zonas de extrusión (si las hay) el contenido de agua etc de manera de obtener productos con las características deseadas La seccion de ejemplos proporciona numerosos ejemplos de preparaciones de acuerdo con la invención que han sido producidas por extrusión

Los parámetros arriba mencionados dependeran del tipo especifico de extrusor utilizado Durante la extrusión la temperatura de las zonas de calentamiento en las que los componentes de la formulación de la invención se funden puede ser de entre 40 y 120 C con preferencia entre 50 y 100 C con mayor preferencia entre 50 y 90 C con mayor preferencia aun entre 50 y 70 C e incluso con mayor preferencia entre 50 y 65 C en particular si se usan extrusores de helices gemelas contrarrotantes (como ser Leistritz Micro 18 GGL) La persona que tenga experiencia en el arte sabe bien que no es necesario calentar todas las zonas de calentamiento En particular detrás del alimentador donde los componentes se mezclan puede ser necesario enfriar a alrededor de 25 C La velocidad de las hélices puede variar entre 100 y 500 revoluciones por minuto (rpm) con preferencia entre 100 y 250 rpm con mayor preferencia entre 100 y 200 rpm y con mayor preferencia aun alrededor de 150 rpm en particular si se usan extrusores de hélices gemelas contrarrotantes (como ser Leistritz Micro 18 GGL) La geometria y el diámetro de la boquilla puede seleccionarse segun se ne-

cesite El diametro de la boquilla de los extrusores que comunmente se usan por lo general es de entre 1 y 10 mm con preferencia entre 2 y 8 mm y con mayor preferencia entre 3 y 5 mm La relación entre longitud y diametro de la hélice de los extrusores que pueden usarse para la producción de preparaciones de la invencion generalmente es de alrededor de 40 1

Por lo general las temperaturas de las zonas de calentamiento tienen que ser seleccionadas de manera tal de que no se desarrollen temperaturas que puedan destruir los compuestos farmacéuticamente activos La velocidad de alimentacion y la velocidad de las hélices se seleccionarán para que los compuestos farmacéuticamente activos sean liberados de las preparaciones producidas por extrusión de manera sostenida independiente e invariable y sean estables durante el almacenamiento dentro de la matriz Si por ejemplo la velocidad de alimentación aumenta la velocidad de las hélices quizá deba aumentarse de manera acorde para asegurar el mismo atraso

La persona con experiencia en el arte sabe que todos los parámetros anteriormente mencionados dependen de las condiciones de produccion específicas (tipo de extrusor geometría de las helices cantidad de componentes etc) y tal vez haya que adaptarlos para que las preparaciones producidas por extrusión logren una liberación sostenida inde-

pendiente e invariable al igual que la estabilidad durante el almacenamiento arriba mencionada

La persona con experiencia en el arte puede inferir a partir de los ejemplos (ver a continuación) que cambiando los parametros durante la extrusión y cambiando la composición con respecto a los compuestos que son sustancialmente responsables del comportamiento de liberación de las preparaciones pueden obtenerse preparaciones con diferentes perfiles de liberación. Por ende la presente invención permite primero producir una preparación con un perfil de liberación deseado para oxicodona y naloxona o naloxona variando por ejemplo la cantidad de alcoholes grasos o la etilcelulosa polimérica que forma la matriz como así también los parámetros de producción como ser la temperatura la velocidad de las helices (durante la extrusion) o la presión durante la producción de comprimidos

Una vez que se ha obtenido una preparación con el perfil de liberación deseado las preparaciones de acuerdo con la invención le permiten a la persona con experiencia en el arte cambiar las cantidades de las preparaciones con respecto a los compuestos activos como se delineó anteriormente. Las preparaciones que incluyen diferentes cantidades de los compuestos activos pero que de lo contrario tienen una composición sustancialmente igual proporcionarán sin embargo las características de una liberación sostenida invariable

3/ 
e independiente

La seccion de ejemplos por lo tanto muestra numerosos casos de las preparaciones con diferentes perfiles de liberacion que pueden obtenerse cambiando la cantidad de por ejemplo etilcelulosa Otros ejemplos muestran que un vez que se ha establecido una preparaci3n con perfiles de liberaci3n deseados el cambio en la cantidad de naloxona no tendr3 efecto sobre el comportamiento de liberaci3n de dichas preparaciones si la diferencia en la cantidad del compuesto activo se reemplaza por excipientes farmac3uticamente inertes como ser lactosa

A continuaci3n se indican los ejemplos que ilustran realizaciones de la invenci3n altamente ventajosas Se brindan ejemplos adicionales que enfatizan las ventajas de las preparaciones de acuerdo con la invenci3n en comparaci3n con las formulaciones comunes Los ejemplos no deben interpretarse como limitativos de las posibles realizaciones de la invencion

Ejemplo 1 - Producci3n de comprimidos con diferentes cantidades de oxycodona/naloxona en una matriz de difusi3n no hinchable mediante granulaci3n por pulverizaci3n

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la produccion de comprimidos de oxycodona/naloxona conforme a la invenci3n

Preparacion (denomina- cion)	Oxy/Nal-0	Oxy/Nal-5	Oxy/Nal-10
Oxicodona HCl	20 0 mg	20 0 mg	20 0 mg
naloxona HCl	-	5 0 mg	10 0 mg
Lactosa Flow Lac 100	59 25 mg	54 25 mg	49 25 mg
Povidona 30	5 0 mg	5 0 mg	5 0 mg
Surelease®	10 0 mg de material sólido	10 0 mg de material sólido	10 0 mg de material sólido
Alcohol es- tearílico	25 0 mg	25 0 mg	25 0 mg
Talco	2 5 mg	2 5 mg	2 5 mg
Estearato de Mg	1 25 mg	1 25 mg	1 25 mg

La mezcla polimérica Surelease® E-7-7050 utilizada te-
nia la siguiente composición

Surelease®
Etilcelulosa 20 cps
Dibutilsebacato
Hidróxido de amonio
Ácido oleico
Dioxido de silicio
Agua

Para la producción de comprimidos de oxicodona HCl na-
loxona HCl Povidona 30 y lactosa Flow Lac 100 se mezclaron
en un mezclador volteador (Bohle) y luego se granularon por
pulverizacion con Surelease® E-7-7050 en un dispositivo de

29/ 5

granulado por baño fluidizado (GPCG3) El material se tamizó a través de una criba Comill de 1 4 mm Se llevo a cabo un paso adicional de granulado con alcohol graso fusionado en un mezclador de hoja alta (Collette) Todos los nucleos de comprimidos producidos por esta vía presentaron un peso de 123 mg basado en sustancia seca

Ejemplo 2 - Producción de comprimidos con oxicodona y naloxona en una matriz de difusión no hinchable por extrusión

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de comprimidos de oxicodona/naloxona conforme a la invención

Preparacion (denominación)	Oxy/Nal-Extr
Oxicodona HCl	20 mg
naloxona HCl	10 mg
Kollidon 30	6 mg
Lactosa Flow Lac 100	49 25 m
Etilcelulosa 45 cpi	10 mg
Alcohol estearílico	24 mg
Talco	2 5 mg
Estearato de Mg	1 25 mg

Las cantidades indicadas de oxicodona HCl naloxona HCl etilcelulosa 45 cpi povidona 30 alcohol estearílico y lactosa Flow Lac 100 se mezclaron en un mezclador volteador (Bohle) Esta mezcla se extrusionó a continuación con un extrusionador de hélices gemelas contrarrotantes del tipo M1-

20 54

cro 18 GGL (Leistritz AG Nuremberg Alemania) La temperatura de la zona de calentamiento 1 fue de 25 C de la zona de calentamiento 2 de 50 C de las zonas de calentamiento 3 a 5 de 60 C de las zonas de calentamiento 6 a 8 de 55 C de la zona de calentamiento 9 de 60 C y de la zona de calentamiento 10 de 65 C La velocidad de rotacion de la hélice fue de 150 revoluciones por minuto (rpm) la temperatura de fusion resultante fue de 87 C la velocidad de alimentación fue de 1.5 kg/h y el diámetro de la boquilla de 3 mm El material extrusionado se tamizó con una criba Frewitt de 0.68 x 1.00 mm El extrudado molido luego se mezcló con talco y estearato de magnesio que se agregó a través de una criba manual de 1 mm y luego se presionó formando comprimidos El extrusionador presenta una forma de tornillo como se muestra en la Fig 1

En comparacion con los comprimidos de oxicodona/naloxona que también poseen una matriz de difusión no hinchable a base de Surelease® y son producidos mediante granulación por pulverización (véase el ejemplo 1) las preparaciones extrusionadas comprenden menor cantidad de componentes

Ejemplo 3 - Perfil de liberación de los comprimidos de oxicodona/naloxona del ejemplo 1

La liberación de los principios activos se midió en un período de tiempo de 12 horas aplicando el método basket

42 45

conforme a USP a un valor de pH 1.2 empleando HPLC. Se estudiaron los comprimidos Ox/Nal-0, Ox/Nal-5 y Ox/Nal-10.

Se observa a partir de la Fig. 2 y de los valores indicados en la tabla que en el caso de la matriz por difusión no hinchable basada en Surelease® los índices de liberación de diferentes cantidades de oxycodona se mantienen sin alteraciones (invariable) independientemente de la cantidad de naloxona. De modo concordante se observaron perfiles de liberación invariables para naloxona con diferentes cantidades de oxycodona.

Tiempo (min)	Ox/Nal-0	Ox/Nal-5-0	Ox/Nal-5-N	Ox/Nal-10-0	Ox/Nal-10-N
	Oxy	Oxy	Nal	Oxy	Nal
0	0	0	0	0	0
15	26.1	24.9	23.5	22.8	24.1
120	62.1	63	61	57.5	60.2
420	91.7	94.5	91.9	89.4	93.5
720	98.1	99.6	96.6	95.7	100.6

Los valores de liberación se refieren a oxycodona o naloxona (línea 2) y se indican en porcentajes. El valor principal para la liberación de naloxona, por ejemplo, a 420 min es de 92.7 %. La desviación máxima en 420 min es del 1 %. Oxy y Nal equivalen a oxycodona y naloxona e indican el compuesto activo medido.

Ejemplo 4 - Perfil de liberación de comprimidos de oxycodona/naloxona del ejemplo 2 a diferentes valores de pH

La liberación de los principios activos de los compri-

42 kb

midos fue medida en un periodo de 12 horas a un pH 1 2 o durante una hora a 1 2 y a continuacion durante 11 horas a pH 6 5 Se determinaron las velocidades de liberación mediante el metodo basket conforme a USP usando HPLC

Se midieron las siguientes velocidades de liberación durante 12 horas a pH 1 2

Tiempo (min)	Oxy/Nal-Extr-1 2-O	Oxy/Nal-Extr-1 2-N
	Oxy	Nal
0	0	0
15	24 1	24 0
120	62 9	63 5
420	92 9	93 9
720	96 9	98 1

Se midieron las siguientes velocidades de liberación durante 1 hora a pH 1 2 y durante 11 horas a pH 6 5

Tiempo (min)	Oxy/Nal-Extr-6 5-O	Oxy/Nal-Extr-6 5-N
	Oxy	Nal
0	0	0
60	48 1	49 2
120	65 0	64 7
240	83 3	81 8
420	94 1	92 3

Las velocidades de liberación se refieren a oxycodona o naloxona (linea 2) y se indican en porcentajes Oxy y Nal

43 57

equivalen a oxycodona y naloxona e indican el compuesto activo medido

De la comparacion de los valores dados en las tablas del Ejemplo 4 y en la tabla del Ejemplo 3 resulta que independientemente del proceso de producción los compuestos activos son liberados de las preparaciones en cantidades iguales. Por ejemplo es liberado el 89.4 % de oxycodona de comprimidos granulados por pulverización (comprimidos Ox/Nal-10 véase el ejemplo 3) a 420 minutos mientras que el 92.9 % es liberado de comprimidos extrusionados (Ox1/Nal-Extr-1.2-0 ejemplo 4) a 420 minutos. La liberacion de oxycodona de comprimidos extrusionados así se desvía en un 1.1 % del valor medio de la liberación de oxycodona de comprimidos granulados por pulverización (91.9 % a 420 minutos). El 93.5 % de naloxona es liberado de comprimidos granulados por pulverización (comprimidos Ox/Nal-10 véase el ejemplo 3) a los 420 minutos mientras que el 93.9 % es liberado de comprimidos extrusionados (Oxy/Nal-Extr -1.2-0 ejemplo 4) a los 420 minutos. La liberación de naloxona de comprimidos extrusionados se desvía así en un 1.3 % del valor medio de liberación de naloxona de comprimidos granulados por pulverización (92.7 % a 420 minutos).

Más aun a partir de una comparación de los valores de las tablas del ejemplo 4 y de las figuras 3A y 3B puede inferirse que independientemente del valor de pH a los que

94
αβ

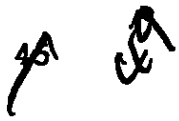
se midieron las velocidades de liberación la liberación de oxycodona y naloxona se mantiene igual y sin variantes

Ejemplo 5 - Ejemplo comparativo comportamiento de liberación de comprimidos Valoron®

La liberacion de las sustancias activas de comprimidos se monitoreo por un período de tiempo de 7 horas Se estudiaron los comprimidos Valoron® con 50 mg de tilidina y 4 mg de naloxona (T1/Nal-50/4) o 100 mg de tilidina y 8 mg de naloxona (T1/Nal-100/8) o 150 mg de tilidina y 12 mg de naloxona (T1/Nal-150/12) por el método basket conforme a USP durante 1 hora a pH 1.2 y luego durante 6 horas adicionales a pH 6.5 usando HPLC

A partir de las figuras 4A y 4B y los valores indicados en la tabla que en caso de un matriz de difusión hinchable (y probablemente erosiva) con cantidades relevantes de HPMC la liberación de diferentes cantidades de tilidina varía significativamente y no es invariable para diferentes cantidades de naloxona Esto también se aplica respecto de la naloxona Ello significa que para este pH la liberacion de los compuestos activos no es independiente de cualquier otro

Tiempo (min)	T1/Nal-50/4-T	T1/Nal-50/4-N	T1/Nal-100/8-T	T1/Nal-100/8-N	T1/Nal-150/12-T	T1/Nal-150/12-N
	Til	Nal	Til	Nal	Til	Nal
0	0	0	0	0	0	0
60	37.2	27.6	33.9	27.3	29.9	23.3



120	47 6	31 7	46 5	33 4	41 5	28 5
180	54 7	37 4	55	41 2	48 2	35
240	59 7	44	68 2	59 5	54 5	40 1
300	65 2	50 6	82 6	72 9	60 5	47 5
360	70 3	58	85 7	82 7	67 2	56 4
420	74 2	60 8	93 1	90 9	84 9	78 9

Los valores de liberación se refieren a tilidina o naloxona (línea 2) y se indican en porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona por ejemplo a 420 min es de 78.87 %. La máxima desviación a los 420 min es de 20.4 %. Til y Nal equivalen a tilidina y naloxona e indican el compuesto activo medido.

Ejemplo 6 - Comparación de estructuras de comprimidos de los ejemplos 1 y 2 con comprimidos Valoron® N mediante microscopía por electrones

Para microscopía por electrones se usaron comprimidos que contenían 20 mg de oxicodona y 10 mg de naloxona y se obtuvieron ya sea por granulación por pulverización de acuerdo con el ejemplo 1 (Ox/Nal-10) o mediante extrusión conforme al ejemplo 2 (Oxy/Nal-Extr). Adicionalmente se usó un comprimido Valoron® N con 100 mg de tilidina y 8 mg de naloxona. Las Figuras 5A y 5B muestran diferentes ampliaciones de imágenes de microscopía por electrones de un comprimido Ox/Nal-10 con una formulación conforme a la invención que se obtuvo mediante granulación por pulverización. Las figuras 6A y 6B muestran diferentes ampliaciones de imágenes

40 50

escaneadas de microscopia por electrones de comprimidos Oxy/Nal-Extr con una formulacion conforme a la invencion que se obtuvo por extrusion Las figuras 7A y 7B muestran imagenes escaneadas de microscopia por electrones del comprimido de Valoron® N

A partir de una comparación de las figuras puede reconocerse claramente que los comprimidos con una formulación conforme a la invención presentan una superficie que es sustancialmente mas fina y de estructura más homogénea y que muestra menor cantidad de fisuras que los comprimidos de Valoron® sin importar si los comprimidos se obtuvieron por el método de granulacion por pulverizacion o extrusion La diferencia estructural es posiblemente la razón de los distintos comportamientos de liberación de las diferentes preparaciones

Ejemplo 7 - Producción de comprimidos con diferentes cantidades de oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusion

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de comprimidos de oxycodona/naloxona conforme a la invención

Preparación (denominacion)	OxN20/1- Extr-A	OxN20/1- Extr-B	OxN20/1- Extr-C	OxN20/10- Extr-A
Oxycodona HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Naloxona HCl	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg

41 5

Lactosa Flow Lac 100	58 25 mg	58 25 mg	58 25 mg	49 25 mg
Kollidon® 30	6 mg	6 mg	6 mg	6 mg
Etilcelulosa	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Alcohol estearilico	24 mg	24 mg	24 mg	24 mg
Talco	1 25 mg	1 25 mg	1 25 mg	1 25 mg
Estearato de Mg	2 5 mg	2 5 mg	2 5 mg	2 5 mg

Se realizó la extrusión tal como se describió precedentemente (ejemplo 2) con los siguientes parámetros

OxN20/1-Extr-A	temperatura	55-63 C
	rpm (hélice)	150 rpm
	velocidad de alimentación	1 5 kg/h
OxN20/1-Extr-B	temperatura	55-63 C
	rpm (hélice)	155 rpm
	velocidad de alimentación	1 5 kg/h
OxN20/1-Extr-C	temperatura	55-63 C
	rpm (hélice)	1505 rpm
	velocidad de alimentación	1 5 kg/h
OxN20/10-Extr-A	temperatura	55-63 C
	rpm (hélice)	160 rpm
	velocidad de alimentación	1 75 kg/h

La producción de comprimidos se efectuó con un dispositivo comun para fabricar comprimidos con los siguientes parámetros

48 52

OxN20/1-Extr-A	rpm	40 rpm
	Potencia de presión	9 kN
OxN20/1-Extr-B	rpm	42 rpm
	Potencia de presión	8 9 kN
OxN20/1-Extr-C	rpm	36 rpm
	Potencia de presión	9 kN
OxN20/10-Extr-A	rpm	36 rpm
	Potencia de presión	7 5 kN

La liberación de los principios activos se midió en un periodo de tiempo de 12 horas aplicando el método basket" conforme a USP a pH 1 3 usando HPLC Se estudiaron los comprimidos OxN20/1-Extr-A OxN20/1-Extr-B OxN20/1-Extr-C y OxN20/10-Extr-A

Se observa en base a los valores indicados en la tabla que en el caso de la matriz por difusión no hinchable en base a etilcelulosa las velocidades de liberación de diferentes cantidades de naxolona en esencia se mantiene igual independientemente de la cantidad de oxicodona De modo correspondiente las preparaciones ofrecen una liberación independiente e invariable de los compuestos activos

Tiempo (min)	OxN20/1- Extr-A		OXN20/1- Extr-B		OxN20/1- Extr-C		OxN20/10- Extr-A	
	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	21 2	25 8	21 7	21 1	19 7	19 3	23 3	24 3

45 

120	56 6	53 8	58 8	57 3	57 7	56 2	64 5	66 9
420	87 2	84 5	94 2	92 6	93 7	91 5	92 7	96 3
720	99 7	96 8	100 1	98	100 6	97 5	93 6	97 4

Los valores de liberación se refieren a oxycodona o naloxona (línea 2) y se indican en porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona por ejemplo a los 420 min es de 92.3 %. La desviación máxima a los 420 min es de 7.4 %. Oxy y Nal equivalen a oxycodona y naloxona e indican el principio activo medido.

Así, luego de haber desarrollado una preparación con el perfil de liberación deseado, puede alterarse la cantidad de los compuestos activos sin modificar de modo significativo los perfiles de liberación de los compuestos activos. Las preparaciones que comprenden diferentes cantidades de los compuestos activos continúan proveyendo una liberación sostenida independiente e invariable de dichos compuestos activos.

Ejemplo 8 - Producción de comprimidos con oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión

En el siguiente ejemplo se demuestra que usando formulaciones conforme a la presente invención pueden obtenerse preparaciones que comprenden oxycodona y naloxona con comportamientos de liberación particulares.

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes indicados para la producción de comprimidos de oxycodo-

50 54

na/naloxona conforme a la invención

Preparación (denomina- ción)	OxN20/1- Extr-D	OxN20/1- Extr-E	OxN20/10 -Extr-B	OxN20/10 -Extr-C	OxN20/10 -Extr-D	OxN20/10 -Extr-E
oxycodona HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
naloxona HCl	1 mg	1 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Lactosa Flow Lac 100	56 25 mg	56 25 mg	54 25 mg	65 25 mg	60 25 mg	55 25 mg
Kollidon ^o 30	7 mg	6 mg	6 mg	7 25 mg	7 25 mg	7 25 mg
Etil- celulosa	11 mg	12 mg	10 mg	12 mg	12 mg	12 mg
Alcohol es- tearílico	24 mg	24 mg	24 mg	28 75 mg	28 75 mg	28 75 mg
Talco	1 25 mg	1 25 mg	1 25 mg	1 25 mg	1 25 mg	1 25 mg
Estearato de Mg	2 5 mg	2 5 mg	2 5 mg	2 5 mg	2 5 mg	2 5 mg

La extrusion se llevó a cabo tal como se describió pre-
cedentemente (ejemplo 2) con los siguientes parámetros

OxN20/1-Extr-D	temperatura	55-63 C
	rpm (hélice)	150 rpm
	velocidad de alimentación	1 5 kg/h
OxN20/1-Extr-E	temperatura	55-63 C
	rpm (hélice)	150 rpm
	velocidad de alimentacion	1 5 kg/h
OxN20/10-Extr-B	temperatura	55-63 C
	rpm (hélice)	160 rpm
	velocidad de alimentación	1 75 kg/h
OxN20/10-Exlr-C	temperatura	55-63 C

	rpm (hélice)	160 rpm
	velocidad de alimentacion	1 75 kg/h
OxN20/10-Extr-D	temperatura	55-63 C
	rpm (hélice)	150 rpm
	velocidad de alimentacion	1 5 kg/h
OxN20/10-Extr-E	temperatura	55-63 C
	rpm (hélice)	150 rpm
	velocidad de alimentación	1 5 kg/h

La producción de comprimidos se efectuó con un dispositivo comun para fabricar comprimidos con los siguientes parámetros

OxN20/1-Extr-D	rpm	39 rpm
	Fuerza de presión	11 kN
OxN20/1-Extr-E	rpm	39 rpm
	Fuerza de presión	10 5 kN
OxN20/10-Extr-B	rpm	36 rpm
	Fuerza de presión	9 5 kN
OxN20/10-Extr-C	rpm	36 rpm
	Fuerza de presión	7 8 kN
OxN20/10-Extr-D	rpm	39 rpm
	Fuerza de presión	9 kN
OxN20/10-Extr-E	rpm	39 rpm
	Fuerza de presión	7 5 kN

La liberación de los compuestos activos se midió durante un periodo de tiempo de 12 horas aplicando el metodo basket de acuerdo con USP a pH 1 2 mediante HPLC Se evaluaron los comprimidos OxN20/1-Extr-D OxN20/1-Extr-E

56

OxN20/10-Extr-B OxN20/10-Extr-C OxN20/10-Extr-D y
OxN20/10-Extr-E

Tiempo (min)	OxN20/1- Extr-D		OxN20/1- Extr-E		OxN20/10- Extr-B		OxN20/10- Extr-C		OxN20/10- Extr-D		OxN20/10- Extr-E	
	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	16 6	16 2	17 4	17 2	26 1	26 8	21 8	21 9	18 5	18 2	18 4	18 2
120	47 6	46 9	49 6	49 7	71 1	73 0	61 2	61 8	52 8	52 8	53 3	53 3
420	82 7	84 5	84 6	85 7	94 3	96 6	93 2	94 7	86 3	86 3	87 2	88 2
720	95	97	95 2	95 8	94 9	97 9	96 4	97 9	94 8	94 8	95 7	96 5

Los valores de liberacion se refieren a oxicodona o naloxona (linea 2) y se expresan como porcentajes Oxy y Nal representan oxicodona y naloxona e indican el compuesto activo medido

El ejemplo muestra que es posible producir preparaciones con perfiles de liberación particulares si se usa etilcelulosa y alcoholes grasos como componentes de la matriz que afectan esencialmente las características de liberación de las preparaciones Una vez que se obtuvo una preparación con las características de liberación deseadas se puede cambiar la cantidad de los compuestos activos Las preparaciones aun proveeran un comportamiento de liberación sostenido independiente e invariable (véase el ejemplo 7)

Siguen las reivindicaciones en la hoja numero cincuenta y tres

25

REIVINDICACIONES

1 Una preparación farmacéutica estable en almacenamiento que comprende oxycodona y naloxona en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable que comprende etilcelulosa **caracterizada en que** los compuestos activos son liberados de la preparación de una manera sostenida invariable e independiente

2 Una preparación segun la reivindicación 1 **caracterizada en que** oxycodona y/o naloxona están presentes en la forma de derivados farmacéuticamente aceptables e igualmente activos tales como la base libre sales y similares

3 Una preparación segun la reivindicación 2 **caracterizada en que** oxycodona y/o naloxona estan presentes como su clorhidrato sulfato bisulfato tetrato nitrato citrato bitrato fosfato malato maleato hidrobromuro hidroyoduro fumarato o succinato

4 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado en que** oxycodona está presente en exceso con referencia a la cantidad de dosis unitaria de naloxona

5 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada en que** naloxona está presente en una cantidad entre 1 y 50 mg

6 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada en que** oxycodona está presente en una cantidad entre 10 y 150 mg preferiblemente entre 10 y 80 mg

7 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada en que** oxycodona y naloxona están presentes en rangos de relación de peso de maximal de 25:1 preferiblemente de maximal 20:1 15:1 especialmente preferiblemente de 5:1 4:1 3:1 2:1 o 1:1

8 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada en que** la preparación comprende una matriz de difusión sustancialmente no erosiva

9 Una preparación segun la reivindicación 1 u 8 **caracterizado en que** la matriz de difusión comprende al menos etilcelulosa y al menos un alcohol graso

como los componentes que influyen esencialmente el comportamiento de liberación de los compuestos activos

10 Una preparación según la reivindicación 1 8 ó 9 **caracterizado en que** la preparación no comprende partes relevantes de sustancias alcalinas y/o hinchables en agua especialmente de derivados de ácido acrílico y/o celulosas hidroxialquilo

11 Una preparación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada en que** la preparación contiene rellenos usuales y sustancias adicionales especialmente lubricantes agentes de flujo plastificantes y similares

12 Una preparación según la reivindicación 11 **caracterizada en que** comprende estearato de magnesio estearato cálcico y/o laureato cálcico y/o ácidos grasos preferiblemente ácido esteárico como lubricante

13 Una preparación según la reivindicación 11 **caracterizada en que** comprende sílica altamente dispersa preferiblemente Aerosol® Talco almidón de maíz óxido de magnesio y estearato de magnesio y/o calcio como agente de flujo

14 Una preparación farmacéutica estable en almacenamiento que comprende oxycodona y naloxona en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable **caracterizada en que** la matriz es influenciada con respecto a sus características de liberación sustancial por etilcelulosa y al menos un alcohol graso y en que la preparación comprende oxycodona y naloxona en una relación de peso de maximal 25:1 preferiblemente maximal 20:1 15:1 especialmente preferiblemente de 5:1 4:1 3:1 2:1 ó 1:1

15 Una preparación según la reivindicación 14 **caracterizada en que** oxycodona y naloxona están presentes en forma de derivados farmacéuticamente aceptables e igualmente activos tales como la base libre sales y similares

16 Una preparación según la reivindicación 15 **caracterizada en que** oxycodona y naloxona están presentes como clorhidrato sulfato bisulfato tetrato nitrato citrato bitrato fosfato malato maleato hidrobromuro hidroyoduro fumarato o succinato

17 Una preparación según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 **caracterizada en que** oxycodona está presente en exceso con referencia a la cantidad de dosis unitaria de naloxona

18 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17 **caracterizada en que** naloxona está presente en un rango de cantidad entre 1 y 50 mg

19 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18 **caracterizada en que** oxycodona está presente en un rango de cantidad entre 10 y 150 mg preferiblemente 10 a 80 mg

20 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19 **caracterizada en que** la preparación comprende una matriz de difusión sustancialmente no hinchable y no erosiva

21 Una preparación segun la reivindicación 20 **caracterizada en que** la matriz de difusión comprende al menos etilcelulosa y al menos un alcohol graso como los componentes que influyen esencialmente el comportamiento de liberación de los compuestos activos

22 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones 20 ó 21 **caracterizada en que** la preparación no comprende partes relevantes de sustancias alcalinas y/o hinchables en agua especialmente de derivados de ácido acrílico y/o hidroxialquil celulosas

23 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22 **caracterizada en que** los alcoholes grasos comprenden laurilo mirestilo estearilo cetostearilo cerilo y/o alcohol cetílico especialmente preferiblemente alcohol estearílico

24 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones 14 a 23 **caracterizada en que** la preparación comprende rellenos usuales y sustancias adicionales especialmente lubricantes agentes de flujo plastificantes y similares

25 Una preparación segun la reivindicación 24 **caracterizada en que** comprende estearato de magnesio estearato cálcico y/o laureato cálcico y/o ácidos grasos preferiblemente ácido esteárico como lubricante

26 Una preparación la reivindicación 24 **caracterizada en que** comprende sílica altamente dispersa preferiblemente Aerosol® talco almidón de maíz óxido de magnesio estearato de magnesio y/o estearato de calcio como agente de flujo

27 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada en que** en lugar de etilcelulosa se usan mezclas de polímero

comercialmente disponibles que comprende etilcelulosa preferiblemente Surelease® E 7 7050

28 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada en que** la preparación ha sido formulada para aplicación oral nasal rectal o para aplicación por inhalación

29 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada en que** la preparación es una tableta una píldora cápsula gránulo y/o polvo

30 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada en que** la preparación o precursores de la misma son producidos por granulación de integración y/o desintegración

31 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada en que** la preparación o precursores de la misma son producidos por extrusion

32 Una preparación segun cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada en que** la preparación puede almacenarse por un periodo de al menos 2 años bajo condiciones normales (60% humedad relativa 25 C) de acuerdo con las pautas de admisión

Figure 2

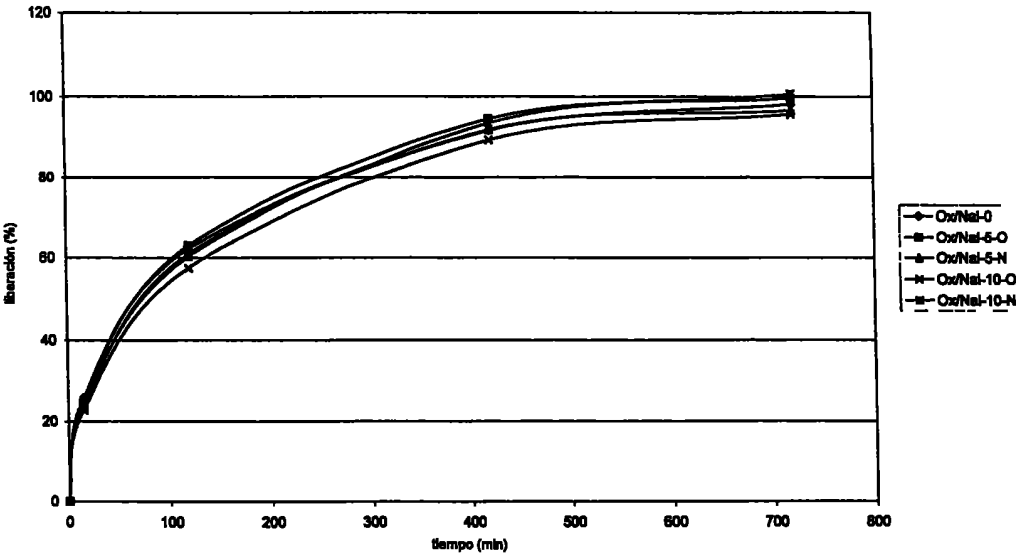


Figure 3A

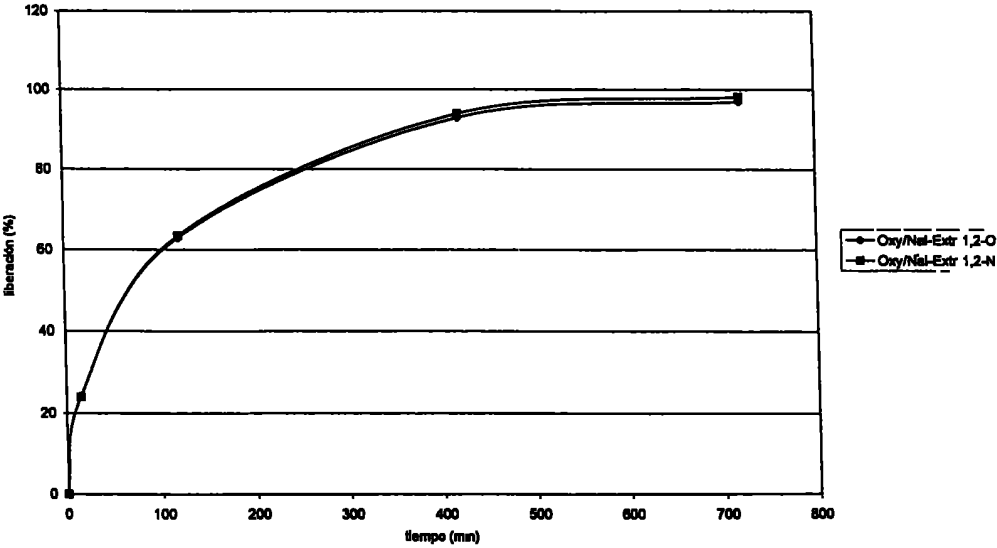


Figure 3B

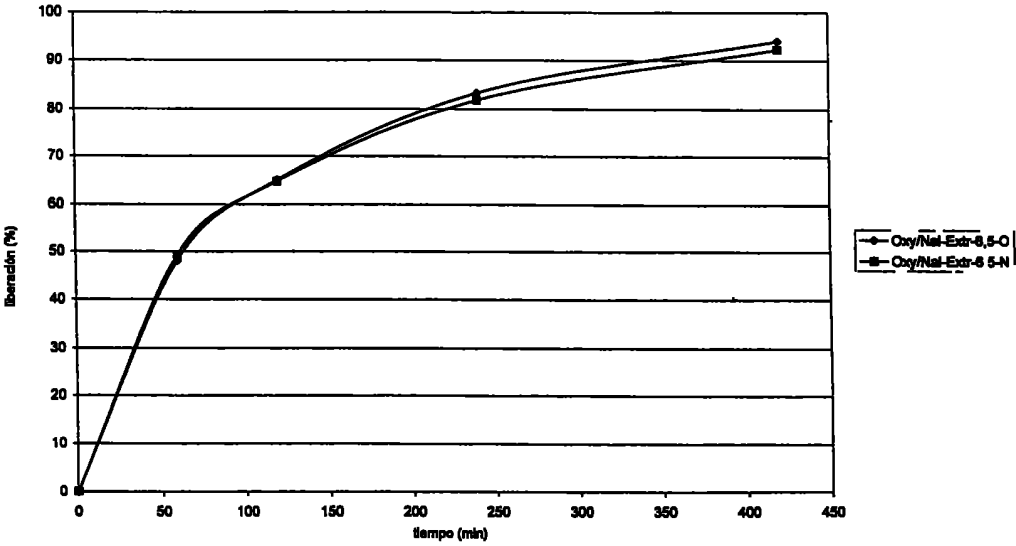


Figura 4A

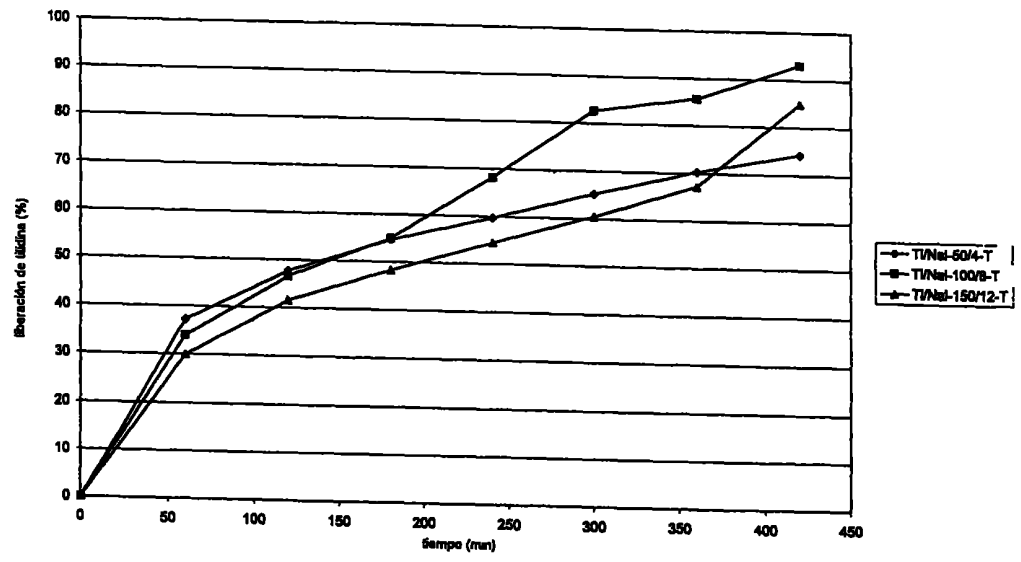
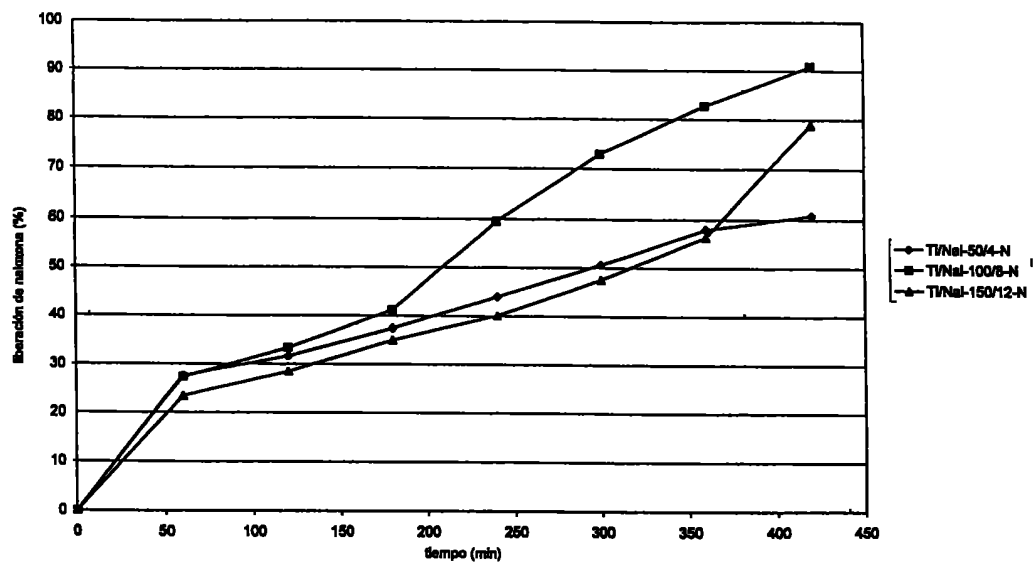


Figura 4B



55

Figura 5A Superficie de un comprimido de Ox/Nal-10 ampliada 25 veces La tensión fue de 10 kV La longitud de la barra corresponde a 2 mm

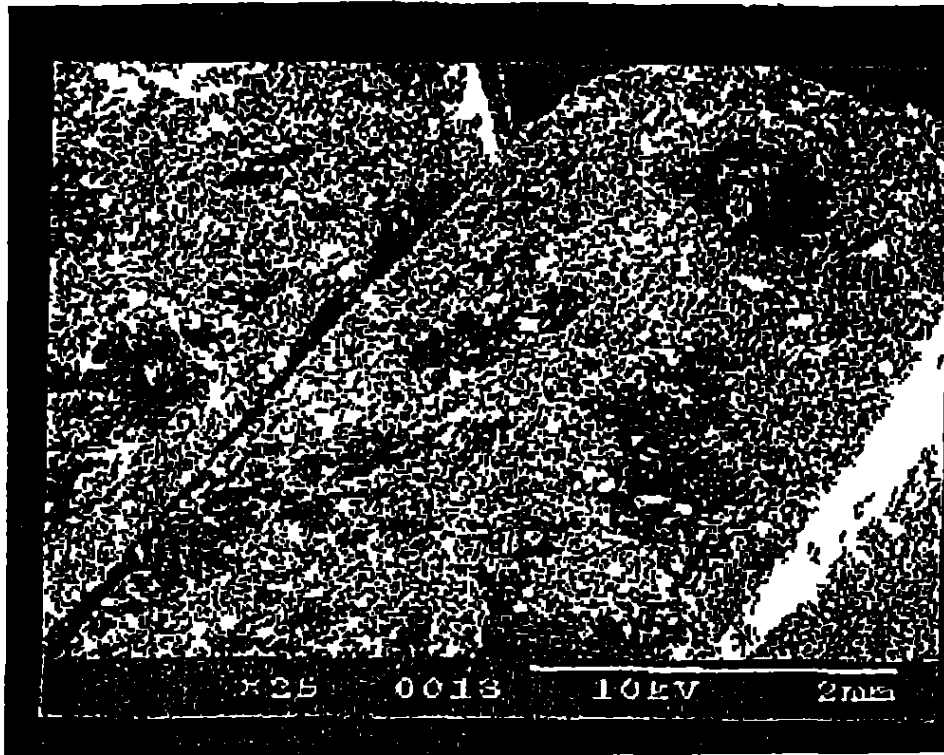


Figura 5B Superficie de un comprimido de Ox/Nal-10 ampliada 200 veces La tensión fue de 10 kV La longitud de la barra corresponde a 200 μ m

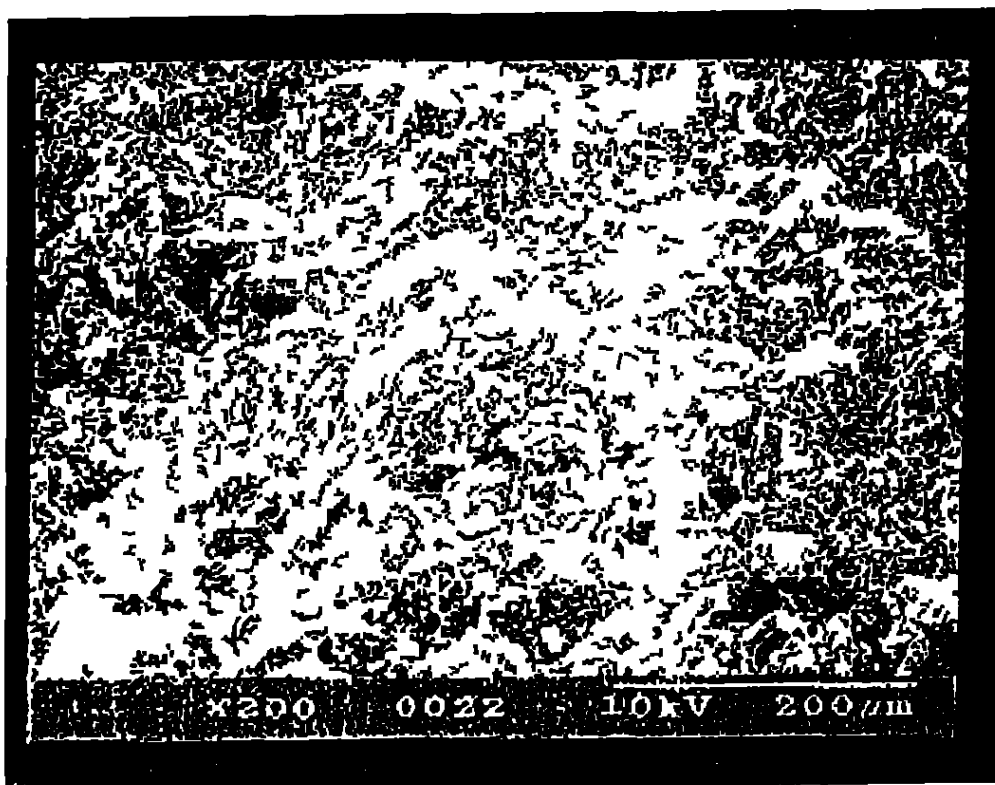


Figura 6A Superficie de un comprimido de Oxy/Nal-Extr ampliada 40 veces La tensión fue de 10 kV La longitud de la barra corresponde a 700 μm

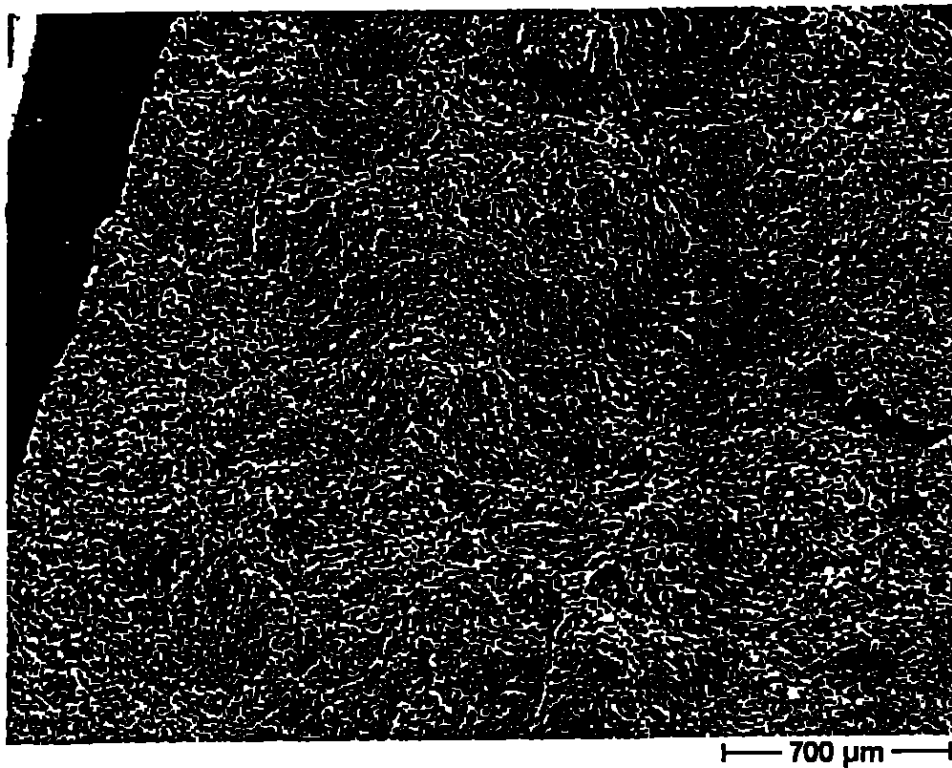


Figura 6B Superficie de un comprimido de Oxy/Nal-Extr ampliada 100 veces La tensión fue de 10 kV La longitud de la barra corresponde a 300 μm

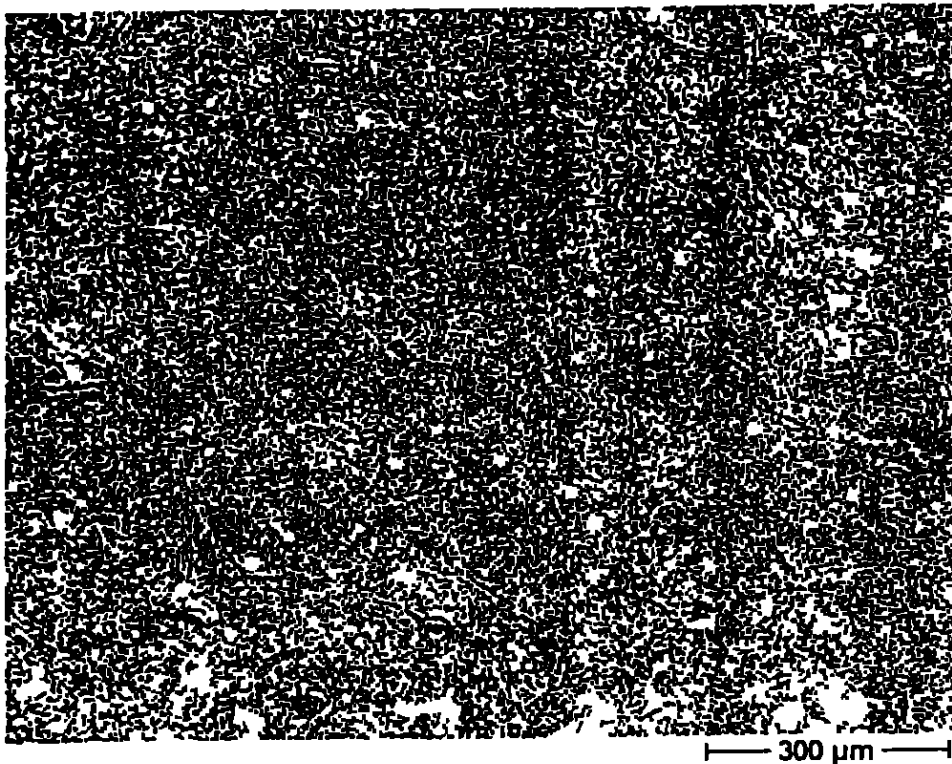


Figura 7A Superficie de un comprimido de Valoron® ampliada 25 veces La tensión fue de 10 kV La longitud de la barra corresponde a 2 mm

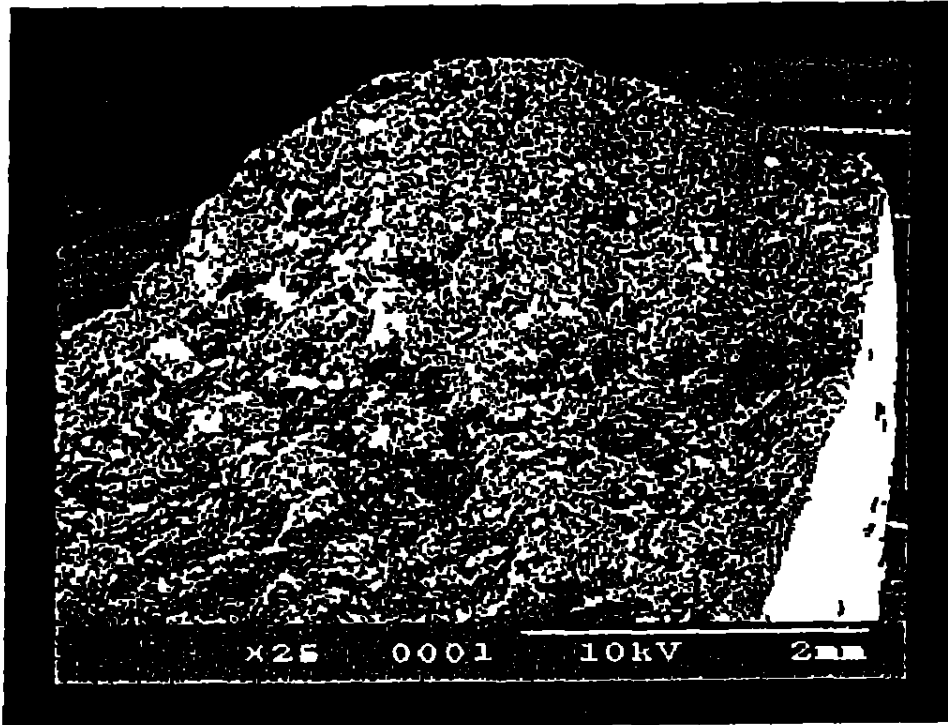
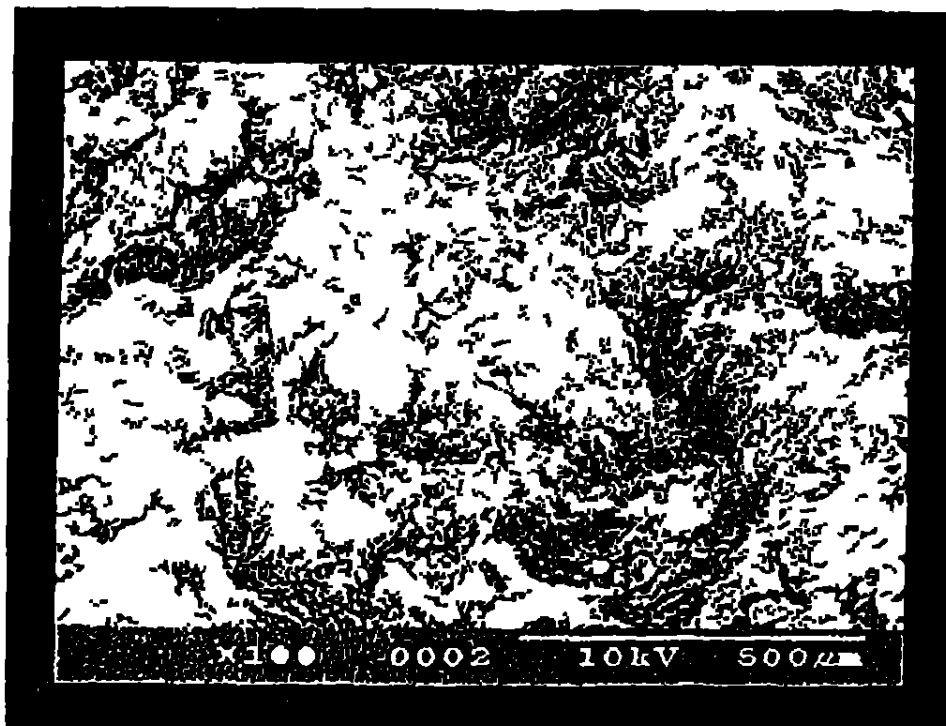


Figura 7B Superficie de un comprimido de Valoron® ampliada 100 veces (tilidina, abajo izquierda) La tensión fue de 10 kV La longitud de la barra corresponde a 500 μ m



PATENT COOPERATION TREATY

69

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To

MAIWALD Walter
MAIWALD PATENTANWALTS GMBH
Elisenhof
Elisenstrasse 3
80335 Munchen
ALLEMAGNE

MAIWALD
Patentanwalts GmbH

18 Aug 2004

MÜNCHEN

CRIST 05.10.11 14.02.11

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing

(day/month/year)

17 08 2004

Applicant's or agent's file reference
E 7823WM

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/EP 03/03540

International filing date (day/month/year)
04 04 2003

Priority date (day/month/year)
05 04 2002

Applicant
EURO CELTIQUE S A et al

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes if any established on the international application
- 2 A copy of the report and its annexes if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices
- 3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices
- 4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5) which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether in that State the claimed inventions are patentable or not (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel: +49 89 2399-0 Fax: +49 89 2399-4465
Telex: 523656 epmu d

Authorized Officer

Longo E
Tel: +49 89 2399-8141



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

20

Applicant's or agent's file reference E 7823WM	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No PCT/EP 03/03540	International filing date (day/month/year) 04 04 2003	Priority date (day/month/year) 05 04 2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/16		
Applicant EURO CELTIQUE S A et al		

- 1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36
- 2 This REPORT consists of a total of 6 sheets including this cover sheet
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES i.e. sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT)
- These annexes consist of a total of sheets

- 3 This report contains indications relating to the following items
- I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26 08 2003	Date of completion of this report 17 08 2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 0 Tx 523050 apmu d Fax +49 89 2399 4465	Authorized Officer Felder C Telephone No +49 89 2399-7652 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/EP 03/03540**

I Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as originally filed and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)*)

Description Pages

1-40 as originally filed

Claims Numbers

1 32 filed with telefax on 28 07 2004

Drawings Sheets

1 9 as originally filed

- 2 With regard to the language all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the International search (under Rule 23 1(b))
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
☐ filed together with the international application in computer readable form
☐ furnished subsequently to this Authority in written form
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
☐ the claims Nos
☐ the drawings sheets

22

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/EP 03/03540**

5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

6 Additional observations if necessary

**V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability
citations and explanations supporting such statement**

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	
	No	Claims	1 32
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-32
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 32
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66 2(a)(ii) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents

- D1 WO 99 32119 A (EURO CELTIQUE SA KAIKO ROBERT F (US) COLUCCI ROBERT D (US)) 1 July 1999 (1999 07 01)
- D2 WO 99 32120 A (EURO CELTIQUE SA PALERMO PHILIP (US)) 1 July 1999 (1999 07 01)
- D3 WO 03 007802 A (EURO CELTIQUE SA WRIGHT CURTIS (US) BREDER CHRISTOPHER D (US) C) 30 January 2003 (2003 01 30)
- D4 US A-4 457 933 (GORDON MAXWELL ET AL) 3 July 1984 (1984 07 03)
- D5 GB A 1 390 772 (ENDO LAB) 16 April 1975 (1975-04 16)

The present invention discloses storage stable pharmaceutical dosage forms comprising oxycodone and naloxone characterized in that the active compounds are released from the preparation in a sustained invariant and independent manner and methods of preparations thereof Particularly the invention relates to storage stable pharmaceutical dosage forms which comprise oxycodone and naloxone in a (non swellable) diffusion matrix comprising ethyl cellulose wherein the matrix is determined with respect to its essential release characteristics by ethylcellulose or an ethylcellulose based polymer and at least one fatty alcohol and wherein the active compounds are released from the matrix in a sustained invariant independent manner

1 Novelty

Document D1 (citations see ISR) discloses a pharmaceutical dosage form which comprises an orally therapeutically effective amount of an opioid agonist (oxycodone) and an opioid antagonist (naloxone) in a controlled release matrix wherein the matrix comprises alkylcellulose (preferred ethylcellulose) at least one fatty alcohol (e.g. lauryl alcohol cetyl alcohol etc.) Furthermore said dosage may comprises further ingredients such as diluents fillers binders glidants (e.g.

dibutyl sebacate) etc Said matrix comprises as already said preferred ethylcellulose and therefore should show at least similar characteristics as long as the production process is comparable One of the (preferred) production process claimed in D1 is comparable to the claimed production processes (granulation extrusion) in the present application

Therefore present claims 1-32 seem to be not novel over the prior art D1

Document D2 (citations see ISR) discloses a pharmaceutical dosage form which comprises an orally therapeutically effective amount of an opioid analgesic (oxycodone) together with an opioid antagonist (naloxone) in a controlled release matrix wherein the matrix comprises alkylcellulose (preferred ethylcellulose) at least one fatty alcohol (e.g. lauryl alcohol cetyl alcohol etc.) Furthermore said dosage may comprise further ingredients such as diluents fillers binders glidants (e.g. dibutyl sebacate) etc Said matrix comprises as already said preferred ethylcellulose and therefore should show at least similar characteristics as long as the production process is comparable One of the (preferred) production process claimed in D1 is comparable to the claimed production processes (granulation extrusion) in the present application

Therefore present claims 1-32 seem to be not novel over the prior art D2

2 Inventive step

A person skilled in the art with the problem to develop a sustained release matrix dosage form of a combination of oxycodone with naloxone would find especially the teaching document D1 and D2 very helpful since they are dealing with sustained release dosage forms of opioids (D1 and D2) Furthermore document D4 and D5 (citations see ISR) both disclose a pharmaceutical dosage form which comprises an orally therapeutically effective amount of a strong opioid analgesic (oxycodone) together with an opioid antagonist (naloxone) in a controlled release matrix

The person skilled in the art would combine the teaching D4 and/or D5 and the teaching from D1 and/or D2 for developing a sustained release dosage form according to the present application (storage stable pharmaceutical dosage forms which comprise oxycodone and naloxone in a (non swellable) diffusion matrix wherein the matrix is determined with respect to its essential release

characteristics by ethylcellulose or an ethylcellulose based polymer and at least one fatty alcohol and wherein the active compounds are released from the matrix in a sustained invarant independent manner) Therefore the subject matter of present claims 1-32 seems to not involve an inventive step

3 Industrial applicability

All claims 1-32 of the present application are industrial applicable

5076
76

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripcion de la invencion	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

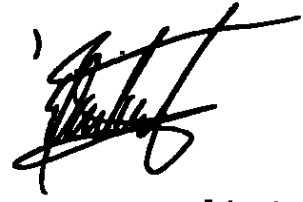
DISEÑO INDUSTRIAL	()	()
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante 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



Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 04094961 00000000 Folios. 76
Fecha (REC): 2004-09-23 16:48:27
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTAR
Dependencia: ENCO DIVISION DE NUEVOS CALIBRES

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
Apoderado
EURO CELTIQUE

Oficio N
63331

ASUNTO

Radicación N	04-94961
Solicitud internacional	PCT/EP03/03540
Fecha inicio fase nacional	2004 11-05
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 Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

- La solicitud no contiene el documento en que consta la cesión del derecho de 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 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 éste fuere una 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 Unica N 10 de 2001

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

202063 08 OCT 2004