

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2688556

A nome PURDUE PHARMA L.P.

Con sede in STAMFORD, CT 06901-3431 / USA

Dal titolo: FORME DI DOSAGGIO FARMACEUTICHE A  
RILASCIO CONTROLLATO

### **DESCRIZIONE**

#### **CAMPO TECNICO DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione si riferisce a forme di dosaggio farmaceutiche a rilascio controllato, per esempio ad una forma di dosaggio a rilascio controllato resistente alla manomissione comprendente un analgesico oppioide, che segue essenzialmente un tasso di rilascio di ordine zero. La presente invenzione si riferisce inoltre a procedimenti per la preparazione di queste forme di dosaggio, a loro usi nonché a metodi di trattamento.

#### **SFONDO DELL'INVENZIONE**

Le formulazioni a rilascio controllato puntano ad ottenere il rilascio di un agente attivo contenuto al loro interno partendo ad un punto di tempo predeterminato e proseguendo per un periodo di tempo necessario, al fine di produrre una concentrazione preferita dell'agente attivo nel plasma di pazienti e ottenere un effetto terapeutico per un periodo di tempo prolungato. Vi sono condizioni medicali che

richiedono il rilascio dell'agente attivo ad una velocità costante per mantenere i livelli di detto agente attivo nel plasma entro il campo terapeutico, evitando in tal modo le fluttuazioni nei livelli nel plasma caratteristiche delle forme di dosaggio convenzionalmente somministrate in un regime multidose. Di conseguenza, esiste la necessità nella tecnica di forme di dosaggio farmaceutiche orali che rilascino agenti attivi essenzialmente secondo una modalità di ordine zero. Ciò è particolarmente vero per certe forme di dosaggio che comprendono un analgesico oppioide come agente attivo.

Inoltre, i prodotti farmaceutici, in particolare i prodotti farmaceutici comprendenti un analgesico oppioide, sono talvolta oggetto di abuso. Per esempio, una particolare dose di agonista degli oppioidi può essere più potente quando viene somministrata parenteralmente, rispetto alla stessa dose somministrata oralmente. Alcune formulazioni possono venire manomesse per ricavare l'agonista degli oppioidi contenuto al loro interno per l'uso illecito. Le formulazioni di agonisti degli oppioidi a rilascio controllato vengono talvolta frantumate, oppure sottoposte ad estrazione con solventi (per esempio etanolo) da coloro che fanno abuso di droghe,

allo scopo di ricavare l'oppioide contenuto al loro interno per un rilascio immediato dopo somministrazione orale oppure parenterale. Le forme di dosaggio a rilascio controllato di agonisti degli oppioidi che possono liberare una porzione dell'oppioide dopo esposizione ad etanolo possono inoltre fare sì che un paziente riceva la dose più rapidamente di quanto inteso, se il paziente ignora le istruzioni per l'uso e fa uso di alcol in concomitanza con la forma di dosaggio.

Continua ad esistere la necessità nella tecnica di forme di dosaggio farmaceutiche orali comprendenti un agente attivo, in particolare un analgesico oppioide, senza proprietà di rilascio significativamente alterate quando poste a contatto con alcol, e/oppure con resistenza alla frantumazione, e che forniscano un rilascio essenzialmente di ordine zero.

#### **SCOPI E SOMMARIO DELL'INVENZIONE**

Uno scopo della presente invenzione consiste nel provvedere forme di dosaggio farmaceutiche a rilascio prolungato solide orali comprendenti un agente attivo, in cui l'agente attivo viene rilasciato essenzialmente seguendo una modalità di ordine zero.

Un ulteriore scopo della presente invenzione consiste nel provvedere forme di dosaggio farmaceutiche a

rilascio prolungato solide orali comprendenti un agente attivo, come un analgesico oppioide, che siano resistenti alla manomissione.

Un ulteriore scopo della presente invenzione consiste nel provvedere forme di dosaggio farmaceutiche a rilascio prolungato solide orali comprendenti un agente attivo, come un analgesico oppioide, che siano resistenti alla frantumazione.

Un ulteriore scopo della presente invenzione consiste nel provvedere forme di dosaggio farmaceutiche a rilascio prolungato solide orali comprendenti un agente attivo, come un analgesico oppioide, che siano resistenti all'estrazione in alcol e al rilascio immediato e completo della dose quando utilizzate in concomitanza oppure a contatto con alcol.

I suddetti scopi ed altri scopi vengono ottenuti in virtù della presente invenzione come descritta in particolare dalle seguenti realizzazioni relative a forme di dosaggio e ai rispettivi procedimenti di preparazione, nonché ai loro usi.

In una realizzazione, l'invenzione si riferisce ad una forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale comprendente una formulazione di matrice a rilascio prolungato multi-stratificata, la formulazione di matrice a rilascio prolungato

comprendendo

(1) una prima composizione che forma un primo strato contenente agente attivo della formulazione di matrice a rilascio prolungato, comprendente:

(a) almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(b) almeno un agente attivo; e

(2) una seconda composizione che forma un secondo strato privo di agente attivo della formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno un ossido di polietilene.

In una particolare realizzazione, la seconda composizione comprende almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000.

In una particolare realizzazione, la seconda composizione comprende almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo inferiore a 1.000.000.

In una particolare realizzazione, l'agente attivo nella forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale viene scelto tra analgesici

oppioidi.

In una particolare realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato multi-stratificata è una formulazione bistrato.

In una particolare realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato multi-stratificata viene termoformata oppure sottoposta ad una fase di indurimento.

#### **BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI**

La Figura 1 è una illustrazione grafica di strutture multi-stratificate.

Le Fig. 1A) a 1E) mostrano formulazioni di matrice a rilascio prolungato tipo sandwich, che comprendono almeno tre strati, e strutture tipo semi-sandwich comprendenti due strati.

Le Fig. 1 F) e G) mostrano strutture non coperte dalla presente invenzione.

La Figura 2 è un diagramma di flusso dei periodi di trattamento dell'Esempio 7.

La Figura 3 mostra la concentrazione media nel plasma contro il tempo dopo la somministrazione degli Esempi 1A, 1B e 1C a digiuno nell'Esempio 7.

La Figura 4 mostra la concentrazione media nel plasma contro il tempo dopo la somministrazione degli Esempi 2A, 2B e 2C a digiuno nell'Esempio 7.

La Figura 5 mostra la concentrazione media nel plasma contro il tempo dopo la somministrazione dell'Esempio 1B a digiuno e a stomaco pieno nell'Esempio 7.

La Figura 6 mostra la concentrazione media nel plasma contro il tempo dopo la somministrazione dell'Esempio 2B a digiuno e a stomaco pieno nell'Esempio 7.

#### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA**

Nel seguito, la presente invenzione verrà descritta in maggiore dettaglio. Inizialmente vengono spiegati vari termini utilizzati in questa sede.

L'espressione "rilascio prolungato" è definita per gli scopi della presente invenzione come riferita a forme di dosaggio multistrato contenenti agente attivo, che vengono formulate in modo da rendere l'agente attivo disponibile per un periodo di tempo prolungato dopo l'ingestione, consentendo così una riduzione della frequenza di dosaggio rispetto ad una forma di dosaggio convenzionale (come per esempio una soluzione o una forma di dosaggio a rilascio immediato) contenente l'agente attivo.

L'espressione "rilascio immediato" è definita per gli scopi della presente invenzione come riferita a forme di dosaggio contenenti agente attivo che vengono formulate in modo da consentire che l'agente attivo venga rilasciato nel tratto gastrointestinale senza

ritardo né prolungamento della dissoluzione o dell'assorbimento dell'agente attivo.

L'espressione "tasso di rilascio di ordine zero" si riferisce ad un tasso di rilascio di agente attivo da una forma di dosaggio che è indipendente dalla quantità di agente attivo rimanente nella forma di dosaggio, cosicché il tasso è relativamente costante per un periodo di tempo. Una forma di dosaggio che presenta tasso di rilascio di ordine zero mostrerebbe una linea relativamente dritta in una rappresentazione grafica della percentuale di agente attivo rilasciato contro il tempo durante tale periodo di tempo. Secondo la presente invenzione, "un tasso di rilascio essenzialmente secondo una modalità di rilascio di ordine zero" è definito come un tasso di rilascio di agente attivo da una forma di dosaggio che è proporzionale entro il 50%, il 40% oppure il 30% al tempo trascorso da 2 a 12 ore, come misurato mediante dissoluzione in vitro in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C. In una realizzazione, il tasso di rilascio è proporzionale entro il 20% al tempo trascorso da 2 a 12 ore. In un'altra realizzazione, il rilascio è proporzionale entro il 50%, il 40% oppure il 30% al

tempo trascorso da 2 a 18 ore. In un'altra realizzazione, il tasso di rilascio è proporzionale entro il 20% al tempo trascorso da 2 a 18 ore. Proporzionale entro una certa % (per esempio il 20%) al tempo trascorso (per esempio da 2 a 12 ore) significa che tale certa differenza % (per esempio il 20%) dal tasso di rilascio orario medio, da calcolare utilizzando i tassi di rilascio durante detti tempi trascorsi (per esempio da 2 a 12 ore), è accettabile. Il termine "multistrato" significa che le formulazioni a rilascio prolungato della presente invenzione hanno strutture tipo sandwich con almeno tre strati, oppure strutture tipo semi-sandwich con due strati.

Nel presente contesto, l'espressione "struttura tipo sandwich" designa qualsiasi struttura tridimensionale comprendente più di due strati (si veda la Figura 1, A) e B)). Tuttavia, strutture "tipo sandwich" non si riferiscono a quelle in cui uno degli strati è completamente coperto, racchiuso oppure circondato da uno o più altri strati (si veda, per esempio, la Figura 1G). Inoltre, una struttura con un nucleo racchiuso da un guscio non rientra nel significato di "struttura tipo sandwich".

Una "struttura tipo semi-sandwich" è una disposizione

di due strati (si veda, per esempio la Figura 1 C ad E), a condizione che uno degli strati non sia completamente coperto oppure circondato dal secondo strato (come nella Figura 1F). Inoltre, una struttura con un nucleo racchiuso da un guscio non rientra nel significato di "struttura tipo sandwich".

Si dovrebbe notare che il termine "strato", quando utilizzato nel contesto della presente invenzione, non si riferisce soltanto a forme essenzialmente planari, ma comprende qualsiasi forma o sagoma. La Figura 1D raffigura due strati in un orientamento non planare in relazione l'uno con l'altro.

L'espressione "forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale" si riferisce alla forma somministrabile di un prodotto farmaceutico comprendente una dose unitaria di agente attivo in forma a rilascio prolungato, come una "formulazione di matrice a rilascio prolungato", e opzionalmente uno o più altri eccipienti, adiuvanti e/oppure additivi convenzionali nel settore, come un rivestimento protettivo oppure una capsula e simili, e opzionalmente qualsiasi altra ulteriore caratteristica o componente utile nella forma di dosaggio.

L'espressione "formulazione di matrice a rilascio

prolungato" è definita per gli scopi della presente invenzione come una forma solida sagomata comprendente una prima ed una seconda composizione che formano rispettivamente almeno un primo ed un secondo strato, una oppure entrambe le composizioni comprendendo almeno un ossido di polietilene ad alto peso molecolare ponderale.

La "formulazione di matrice a rilascio prolungato multi-stratificata" comprende un primo strato che comprende almeno un agente attivo (nel seguito anche indicato come "strato contenente agente attivo" oppure "strato attivo"). Il primo strato è a contatto diretto con almeno un altro strato, per esempio almeno un secondo strato non contenente l' almeno un agente attivo del primo strato (nel seguito anche indicato come "strato privo di agente attivo" oppure "strato bloccante"). Lo "strato contenente agente attivo" comprende l' almeno un agente attivo; lo "strato privo di agente attivo" è privo di detto almeno un agente attivo. Entrambi gli strati possono opzionalmente comprendere uno o più altri agenti attivi, ritardanti e/oppure altri materiali, compresi, ma senza limitarsi a questi, ossido di polietilene a basso peso molecolare e altri adiuvanti e additivi convenzionali nel settore. Lo strato

contenente agente attivo viene esposto al mezzo circostante, eccetto che per le sue aree superficiali coperte dallo strato(i) privo di agente attivo. Quando la superficie dello strato contenente agente attivo è coperta da uno strato privo di agente attivo, lo strato(i) privo di agente attivo impedisce l'accesso diretto del mezzo circostante allo strato contenente agente attivo. L'intera area superficiale dello strato contenente agente attivo verrà esposta completamente al mezzo circostante soltanto una volta che lo strato privo di agente attivo si è completamente disciolto. L'agente attivo può disciogliersi dalla superficie dello strato contenente agente attivo esposto al mezzo circostante e, una volta che lo strato privo di agente attivo si idrata, l'agente attivo può anche passare mediante diffusione attraverso lo strato privo di agente attivo dalla superficie di detto strato.

Se non diversamente indicato, tutti i valori numerici di pesi molecolari sono in Dalton.

L'espressione "ossido di polietilene ad alto peso molecolare" è definita per gli scopi della presente invenzione come avente un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000. Per lo scopo della presente invenzione, il peso molecolare

approssimativo è basato su misurazioni reologiche. L'ossido di polietilene viene considerato avere un peso molecolare approssimativo di 1.000.000 quando una soluzione acquosa al 2% (in peso) di detto ossido di polietilene, utilizzando un viscosimetro Brookfield modello RVF, mandrino n. 1, a 10 giri al minuto, a 25°C, mostra un campo di viscosità da 400 a 800 mPa s (cP). L'ossido di polietilene è considerato avere un peso molecolare approssimativo di 2.000.000 quando una soluzione acquosa al 2% (in peso) di detto ossido di polietilene, utilizzando un viscosimetro Brookfield modello RVF, mandrino n. 3, a 10 giri al minuto, a 25°C, mostra un campo di viscosità da 2.000 a 4.000 mPa s (cP). L'ossido di polietilene viene considerato avere un peso molecolare approssimativo di 4.000.000 quando una soluzione acquosa all'1% (in peso) di detto ossido di polietilene, utilizzando un viscosimetro Brookfield modello RVF, mandrino n. 2, a 2 giri al minuto, a 25°C, mostra un campo di viscosità da 1.650 a 5.500 mPa s (cP). L'ossido di polietilene viene considerato avere un peso molecolare approssimativo di 5.000.000 quando una soluzione acquosa all'1% (in peso) di detto ossido di polietilene, utilizzando un viscosimetro Brookfield modello RVF, mandrino n. 2, a 2 giri al minuto, a

25°C, mostra un campo di viscosità da 5.500 a 7.500 mPa s (cP). L'ossido di polietilene viene considerato avere un peso molecolare approssimativo di 7.000.000 quando una soluzione acquosa all'1% (in peso) di detto ossido di polietilene, utilizzando un viscosimetro Brookfield modello RVF, mandrino n. 2, a 2 giri al minuto, a 25°C, mostra un campo di viscosità da 7.500 a 10.000 mPa s (cP). L'ossido di polietilene viene considerato avere un peso molecolare approssimativo di 8.000.000 quando una soluzione acquosa all'1% (in peso) di detto ossido di polietilene, utilizzando un viscosimetro Brookfield modello RVF, mandrino n. 2, a 2 giri al minuto, a 25°C, mostra un campo di viscosità da 10.000 a 15.000 mPa s (cP).

Per quanto riguarda gli ossidi di polietilene a peso molecolare inferiore, l'ossido di polietilene viene considerato avere un peso molecolare approssimativo di 100.000 quando una soluzione acquosa al 5% (in peso) di detto ossido di polietilene, utilizzando un viscosimetro Brookfield modello RVT, mandrino n. 1, a 50 giri al minuto, a 25°C, mostra un campo di viscosità da 30 a 50 mPa s (cP). L'ossido di polietilene viene considerato avere un peso molecolare approssimativo di 900.000 quando una

soluzione acquosa al 5% (in peso) di detto ossido di polietilene, utilizzando un viscosimetro Brookfield modello RVF, mandrino n. 2, a 2 giri al minuto, a 25°C, mostra un campo di viscosità da 8.800 a 17.600 mPa s (cP).

L'espressione "ossido di polietilene a basso peso molecolare" è definita per gli scopi della presente invenzione come avente, in base alle misurazioni reologiche precedentemente evidenziate, un peso molecolare approssimativo inferiore a 1.000.000.

Il termine "indurimento" oppure "indurimento a temperatura" è definito per gli scopi della presente invenzione come riferito ad una fase di procedimento in cui una temperatura elevata viene applicata alla formulazione di matrice a rilascio prolungato sagomata, a pressione atmosferica.

Il termine "termoformatura" è definito per gli scopi della presente invenzione come riferito ad un procedimento in cui una temperatura elevata viene applicata prima e/oppure durante la sagomatura della formulazione di matrice a rilascio prolungato, per esempio pressione e calore vengono applicati simultaneamente durante fasi di procedimento quali estrusione, stampaggio ad iniezione oppure riscaldamento durante la pressatura di compresse, per

esempio utilizzando una pastigliatrice riscaldata.

L'espressione "compressione diretta" è definita per gli scopi della presente invenzione come riferita ad un procedimento di pastigliatura in cui la compressa oppure qualsiasi altra forma di dosaggio pressata viene prodotta mediante un procedimento comprendente le fasi di miscelazione a secco dei componenti della formulazione e compressione della miscela secca per formare la formulazione, per esempio utilizzando un procedimento di miscelazione con miscelazione a diffusione e/oppure convezione (per esempio Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum).

L'espressione "letto di compresse a scorrimento libero" è definita per gli scopi della presente invenzione come riferita ad un lotto di compresse che vengono mantenute in movimento l'une rispetto alle altre, come per esempio in un piatto di rivestimento impostato ad una velocità di rotazione adatta oppure in un letto fluidizzato di compresse. Preferibilmente, il letto di compresse a scorrimento libero riduce oppure previene l'adesione delle compresse l'une alle altre.

Il termine "appiattimento" e termini correlati,

quando utilizzati nel contesto dell'appiattimento di compresse o altre forme di dosaggio secondo la presente invenzione, significano che una compressa o altra forma di dosaggio viene sottoposta ad una forza applicata da una direzione sostanzialmente perpendicolare al diametro maggiore della forma di dosaggio, per esempio applicando pressione alla faccia piatta di una compressa. La forza può venire applicata con una pressa da banco stile Carver (se non espressamente menzionato diversamente) al grado necessario per ottenere la piattezza/spessore ridotto desiderati. Secondo certe realizzazioni dell'invenzione, l'appiattimento non provoca la rottura della compressa in pezzi; tuttavia, possono verificarsi sbavature lungo l'orlo e crepe. La piattezza può venire descritta in termini di spessore della compressa appiattita rispetto allo spessore della compressa non appiattita, espresso in % dello spessore in base allo spessore della compressa non appiattita. A parte le compresse, l'appiattimento può venire applicato a qualsiasi forma di una forma di dosaggio solida orale, in cui la forza viene applicata da una direzione sostanzialmente perpendicolare al diametro maggiore della forma di dosaggio quando la forma non è sferica, e applicato

da qualsiasi direzione quando la forma è sferica. La piatezza può quindi venire descritta in termini di spessore della forma appiattita rispetto allo spessore della forma non appiattita, espresso in % dello spessore in base allo spessore della forma non appiattita. Lo spessore può venire misurato utilizzando un calibro (per esempio un calibro digitale oppure misuratore di spessore digitale).

In certe realizzazioni dell'invenzione, oltre all'utilizzo di una pressa da banco, è possibile utilizzare un martello per appiattare le compresse/forme di dosaggio. In tale procedimento di appiattamento, è possibile applicare manualmente colpi di martello da una direzione sostanzialmente perpendicolare al diametro maggiore della compressa. La piatezza può quindi venire descritta in termini di spessore della forma appiattita rispetto allo spessore della forma non appiattita, espresso in % dello spessore in base allo spessore della forma non appiattita. Lo spessore viene misurato utilizzando un calibro (per esempio un calibro digitale oppure misuratore di spessore digitale).

Per contro, quando si effettua il test di resistenza alla rottura oppure di durezza della compressa come descritto in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup>

edizione, 1990, capitolo 89 "Oral Solid Dosage Forms", pagine 1633-1665, che è incorporato in questa sede per riferimento, utilizzando l'Apparecchiatura Schleuniger, la compressa/forma di dosaggio viene posta in una coppia di piastre piatte disposte in parallelo, e pressata per mezzo delle piastre piatte, in modo tale che la forza venga applicata sostanzialmente perpendicolarmente allo spessore e sostanzialmente in linea con il diametro della compressa, riducendo quindi il diametro in tale direzione. Questo diametro ridotto è descritto in termini di diametro %, in base al diametro della compressa prima di effettuare il test della resistenza alla rottura. La resistenza alla rottura o durezza della compressa è definita come la forza alla quale la compressa/forma di dosaggio testata si rompe. Compresse/forme di dosaggio che non si rompono, ma che si deformano a causa della forza applicata, vengono considerate come resistenti alla rottura a tale particolare forza.

Un ulteriore test per quantificare la resistenza di compresse/forme di dosaggio è il test di indentazione utilizzando un analizzatore di struttura, come l'analizzatore di struttura TA-XT2 (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY

10583). In questo metodo, le compresse/forme di dosaggio vengono poste su un supporto in acciaio inossidabile con superficie lievemente concava, e successivamente penetrate dalla sonda discendente dell'analizzatore di struttura, come una sonda a sfera in acciaio inossidabile TA-8A con diametro di 1/8 di pollice. Prima di iniziare la misurazione, la compressa viene allineata direttamente sotto la sonda, in modo tale che la sonda discendente penetrerà la compressa centralmente, cioè nel centro della compressa, e in modo tale che la forza della sonda discendente venga applicata sostanzialmente perpendicolarmente al diametro e sostanzialmente in linea con lo spessore della compressa. Dapprima, la sonda dell'analizzatore di struttura inizia a muoversi verso la compressa campione ad una velocità di pre-test. Quando la sonda contatta la superficie della compressa e viene raggiunta la forza d'innescio impostata, la sonda continua il suo movimento con la velocità di test e penetra la compressa. Per ciascuna profondità di penetrazione della sonda, che verrà nel seguito indicata come "distanza", viene misurata la forza corrispondente, e i dati vengono raccolti. Quando la sonda ha raggiunto la massima profondità di penetrazione desiderata, essa cambia direzione e si

muove all'indietro alla velocità di post-test, mentre possono venire raccolti ulteriori dati. La forza di incrinatura viene definita come la forza del primo massimo locale che viene raggiunto nel corrispondente diagramma forza/distanza e viene calcolata utilizzando, per esempio, il software dell'analizzatore di struttura "Texture Expert Exceed, Version 2.64 English". Senza desiderare legarsi ad alcuna teoria, si ritiene che a questo punto si verifichi un certo danno strutturale alla compressa/forma di dosaggio, in forma di incrinatura. Tuttavia, le compresse/forme di dosaggio incrinata secondo certe realizzazioni della presente invenzione rimangono coesive, come evidenziato dalla ininterrotta resistenza alla sonda discendente. La corrispondente distanza al primo massimo locale viene nel seguito indicata come distanza della "profondità di penetrazione fino ad incrinatura".

Per gli scopi di certe realizzazioni della presente invenzione, l'espressione "resistenza alla rottura" si riferisce alla durezza delle compresse/forme di dosaggio che può venire preferibilmente misurata utilizzando l'apparecchiatura Schleuniger, mentre l'espressione "forza di incrinatura" riflette la resistenza delle compresse/forme di dosaggio che può

venire preferibilmente misurata nel test di indentazione utilizzando un analizzatore di struttura.

Un ulteriore parametro delle formulazioni di matrice a rilascio prolungato che può venire ricavato dal test di indentazione come precedentemente descritto è il lavoro cui la formulazione di matrice a rilascio prolungato viene sottoposta in un test di indentazione come precedentemente descritto. Il valore di lavoro corrisponde all'integrale della forza lungo la distanza.

La frase "resistente alla frantumazione" è definita per gli scopi di certe realizzazioni della presente invenzione come riferita a forme di dosaggio che possono almeno venire appiattite con una pressa da banco come precedentemente descritta senza rottura. In certe realizzazioni, la forma di dosaggio può venire appiattita a non più di circa il 60% dello spessore, a non più di circa il 50% dello spessore, a non più di circa il 40% dello spessore, a non più di circa il 30% dello spessore, a non più di circa il 20% dello spessore, a non più di circa il 10% dello spessore, oppure a non più di circa il 5% dello spessore senza rottura.

Per lo scopo di certe realizzazioni della presente

invenzione, le forme di dosaggio della presente invenzione vengono indicate come "resistenti all'estrazione in alcol" quando la rispettiva forma di dosaggio fornisce una velocità di dissoluzione in vitro, quando misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF), comprendente il 40% etanolo, a 37°C, caratterizzata dalla quantità percentuale di agente attivo rilasciato a 0,5 ore, oppure a 0,5 e 0,75 ore, oppure a 0,5, 0,75 e 1 ora, oppure a 0,5, 0,75, 1 e 1,5 ore, oppure a 0,75, 1, 1,5 e 2 ore di dissoluzione che devia di non più di circa 30 punti percentuali, di non più di circa 20 punti percentuali oppure di non più di circa 15 punti percentuali a ciascuno di detti punti di tempo dalla corrispondente velocità di dissoluzione in vitro di una forma di dosaggio di riferimento misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF), a 37°C, senza etanolo.

L'espressione "resistente alla manomissione", per gli scopi della presente invenzione, si riferisce a forme di dosaggio che forniscono almeno resistenza alla frantumazione oppure resistenza all'estrazione in alcol, oppure entrambe, come precedentemente

definite, e possono avere ulteriori caratteristiche resistenti alla manomissione.

Per gli scopi della presente invenzione, l'espressione "agente attivo" è definita come sostanza farmaceuticamente attiva utile per uno scopo terapeutico. In certe realizzazioni, l'espressione "agente attivo" si riferisce ad un analgesico oppioide.

Per gli scopi della presente invenzione, l'espressione "analgesico oppioide" comprende singoli composti e combinazioni di composti scelti dal gruppo di oppioidi e che forniscono un effetto analgesico, come un singolo agonista degli oppioidi oppure una combinazione di agonisti degli oppioidi, un singolo agonista-antagonista degli oppioidi misto oppure una combinazione di agonista-antagonisti degli oppioidi misti, oppure un singolo agonista degli oppioidi parziale oppure una combinazione di agonisti degli oppioidi parziali e combinazioni di agonisti degli oppioidi, agonista-antagonisti degli oppioidi misti e agonisti degli oppioidi parziali con uno o più antagonisti degli oppioidi, loro stereoisomeri, eteri, esteri, sali, idrati e solvati, composizioni di qualsiasi dei suddetti, e simili.

La presente invenzione descritta in questa sede

intende specificamente comprendere l'uso degli agenti attivi, come per esempio analgesici oppioidi, nella loro forma base oppure in forma di qualsiasi loro sale farmaceuticamente accettabile.

Sali farmaceuticamente accettabili comprendono, ma senza limitarsi a questi, sali di acidi inorganici come cloridrato, bromidrato, solfato, fosfato e simili; sali di acidi organici come formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato e simili; solfonati come metansolfonato, benzensolfonato, p-toluensolfonato e simili; sali di amminoacidi come arginato, asparginato, glutammato e simili, e sali di metalli come sale di sodio, sale di potassio, sale di cesio e simili; metalli alcalino terrosi come sale di calcio, sale di magnesio e simili; sali di ammine organiche come sale di trietilammina, sale di piridina, sale di picolina, sale di etanolammina, sale di trietanolammina, sale di dicicloesilammina, sale di N,N'-dibenziletildiammina e simili.

Agenti attivi, come per esempio analgesici oppioidi, utilizzati secondo la presente invenzione possono contenere uno o più centri asimmetrici e possono dare luogo ad enantiomeri, diastereomeri o altre forme stereoisomere. La presente invenzione intende

comprendere l'uso di tutte tali forme possibili, come pure le loro forme racemiche e risolte e loro composizioni. Quando l'agente attivo contiene doppi legami olefinici oppure altri centri di asimmetria geometrica, ciò intende comprendere entrambi gli isomeri geometrici E e Z. Anche tutti i tautomeri sono intesi come compresi dalla presente invenzione. Quando usato in questa sede, il termine "stereoisomeri" è un termine generale per tutti gli isomeri di molecole individuali che differiscono soltanto nell'orientamento dei loro atomi nello spazio. Ciò comprende enantiomeri e isomeri di composti con più di un centro chirale che non sono immagini speculari l'uno dell'altro (diastereomeri). L'espressione "centro chirale" si riferisce ad un atomo di carbonio a cui sono attaccati quattro gruppi diversi.

Il termine "enantiomero" oppure "enantiomerico" si riferisce ad una molecola che non è sovrapponibile sulla sua immagine speculare ed è perciò otticamente attiva, in cui l'enantiomero ruota il piano di luce polarizzata in una direzione e la sua immagine speculare ruota il piano di luce polarizzata nella direzione opposta.

Il termine "racemica" si riferisce ad una miscela di

parti uguali di enantiomeri ed è otticamente inattiva.

Il termine "risoluzione" si riferisce alla separazione oppure concentrazione oppure deplezione di una delle due forme enantiomeriche di una molecola.

Parametri farmacocinetici come  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_t$ ,  $AUC_{inf}$ , ecc. che descrivono la curva della concentrazione di farmaco nel plasma contro il tempo possono venire ottenuti in prove cliniche, dapprima mediante somministrazione di una singola dose dell'agente attivo, per esempio ossicodone, a numerose persone di prova, come soggetti umani sani. Viene quindi calcolata la media dei valori dei parametri farmacocinetici delle persone di prova individuali, per esempio valori di AUC media,  $C_{max}$  media e  $T_{max}$  medio vengono ognuno ottenuti. Nel contesto della presente invenzione, se non esplicitamente indicato altrimenti, parametri farmacocinetici quali AUC,  $C_{max}$  e  $T_{max}$  si riferiscono a valori medi. Inoltre, nel contesto della presente invenzione, parametri in vivo come valori per AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  ed efficacia analgesica si riferiscono a parametri o valori ottenuti dopo somministrazione in regime stazionario oppure di una singola dose a soggetti umani.

Il valore  $C_{\max}$  indica la massima concentrazione osservata dell'agente attivo nel plasma. Il valore  $T_{\max}$  indica il punto di tempo al quale viene raggiunto il valore  $C_{\max}$ . In altre parole,  $T_{\max}$  è il punto di tempo della massima concentrazione nel plasma osservata.

Il valore AUC (area sotto la curva) corrisponde all'area della curva della concentrazione di farmaco nel plasma contro il tempo. Il valore AUC è proporzionale alla quantità di agente attivo assorbito nella circolazione sanguigna in totale e perciò è una misura della biodisponibilità.

Il valore  $AUC_t$  corrisponde all'area sotto la curva della concentrazione di farmaco nel plasma contro il tempo dal tempo di somministrazione all'ultima concentrazione di farmaco nel plasma misurabile, e viene calcolato mediante la regola trapezoidale lineare verso l'alto/logaritmica verso il basso.

$AUC_{\text{inf}}$  è l'area sotto la curva della concentrazione di farmaco nel plasma contro il tempo estrapolata all'infinito e viene calcolata utilizzando la formula:

$$AUC_{\text{inf}} = AUC_t + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

in cui  $C_t$  è l'ultima concentrazione nel plasma misurabile e  $\lambda_z$  è la costante di velocità apparente

in fase terminale.

$\lambda_z$  è la costante di velocità apparente in fase terminale, in cui  $\lambda_z$  è l'ampiezza della pendenza della regressione lineare della concentrazione log contro il profilo di tempo durante la fase terminale.

$T_{1/2z}$  è la semivita apparente nel plasma in fase terminale e viene comunemente determinata come  $T_{1/2z} = (1n2)/\lambda_z$ .

Il tempo di ritardo  $t_{ritardo}$  è stimato come il punto di tempo immediatamente prima del primo valore misurabile di concentrazione di farmaco nel plasma.

Il rapporto  $C_{24}/C_{max}$  corrisponde al rapporto tra la concentrazione di farmaco nel plasma all'ora 24 e la  $C_{max}$ .

L'espressione "soggetto umano sano" si riferisce ad un maschio o una femmina con valori medi rispetto ad altezza, peso e parametri fisiologici, come pressione sanguigna, ecc. Soggetti umani sani per gli scopi della presente invenzione vengono scelti secondo criteri di inclusione ed esclusione basati su e conformi a raccomandazioni dell'International Conference for Harmonization of Clinical Trials (ICH).

Così, criteri di inclusione comprendono maschi e femmine di età tra 18 e 50 anni compresi, un peso

corporeo variabile da 50 a 100 kg (da 110 a 220 libbre) e un indice di massa corporea (BMI)  $\geq 18$  e  $\leq 34$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), che i soggetti siano sani e privi di diagnosi anormali significative, come determinato mediante precedenti medicali, esame fisico, segni vitali ed elettrocardiogramma, che le femmine fertili debbano utilizzare un adeguato e affidabile metodo di contraccezione, come un diaframma con schiuma o gelatina spermicida aggiuntiva, un dispositivo intra-uterino, contraccezione ormonale (i soli contraccettivi ormonali non sono accettabili), che le femmine che sono postmenopausa debbano essere state postmenopausa  $\geq 1$  anno e abbiano elevato ormone follicolo-stimolante (FSH) nel siero, e che i soggetti acconsentano a mangiare tutto il cibo fornito durante lo studio.

Un ulteriore criterio di inclusione può essere che i soggetti si astengano da esercizio faticoso durante l'intero studio e che non inizino un nuovo programma di allenamento né partecipino a qualsiasi esercizio fisico insolitamente faticoso.

Criteri di esclusione comprendono femmine che sono incinte (test positivo di beta gonadotropina corionica umana) oppure allattanti, qualsiasi precedente di abuso oppure abuso attuale di droghe

oppure alcol per cinque anni, un precedente di condizioni oppure qualsiasi condizione attuale che possa interferire con l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo oppure l'escrezione di farmaci, uso di una medicazione contenente oppioidi negli ultimi trenta (30) giorni, un precedente di sensibilità nota ad idrocodone, naltrexone o composti correlati, qualsiasi precedente di nausea oppure emesi frequenti a prescindere dall'eziologia, qualsiasi precedente di attacchi oppure trauma cranico con attuale ricorrenza, partecipazione ad uno studio clinico farmacologico durante i trenta (30) giorni precedenti la dose iniziale in questo studio, qualsiasi infermità significativa durante i trenta (30) giorni precedenti la dose iniziale in questo studio, uso di qualsiasi medicazione comprendente terapia sostitutiva con ormone tiroideo (la contraccezione ormonale è consentita), vitamine, supplementi erboristici e/oppure minerali, durante i 7 giorni precedenti la dose iniziale, condizioni cardiache anormali, rifiuto di astenersi dal cibo per le 10 ore precedenti e le 4 ore successive alla somministrazione oppure per le 4 ore successive alla somministrazione dei farmaci dello studio e di astenersi interamente da caffeina oppure xantina

durante ciascun ricovero, consumo di bevande alcoliche entro quarantotto (48) ore dalla somministrazione iniziale (Giorno 1) di farmaci dello studio oppure in qualsiasi momento dopo la somministrazione iniziale di farmaci dello studio, precedente di fumo oppure uso di prodotti con nicotina entro 45 giorni dalla somministrazione di farmaci dello studio oppure test positivo di cotinina nell'urina, sangue oppure prodotti ematici donati entro 60 giorni prima della somministrazione di farmaci dello studio oppure in qualsiasi momento durante lo studio e per 30 giorni dopo il completamento dello studio, eccetto come richiesto dal protocollo di studio clinico, plasma donato nei 14 giorni prima della somministrazione di farmaci dello studio oppure in qualsiasi momento durante lo studio, eccetto come richiesto dallo studio, risultati positivi per test delle urine per le droghe, test dell'alcol all'ammissione di ciascun periodo ed antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg), anticorpo dell'epatite C (anti-HCV), un test positivo dello stimolo con naloxone HCl, presenza di sindrome di Gilbert o di qualsiasi anormalità epatobiliare nota, e che lo studioso ritenga il soggetto non adatto per una ragione(i) non

specificamente sopraindicata.

Soggetti che soddisfano tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione verranno suddivisi casualmente nello studio.

La popolazione arruolata è il gruppo di soggetti che firmano il consenso informato.

La popolazione di sicurezza casuale è il gruppo di soggetti che vengono suddivisi casualmente, ricevono il farmaco dello studio e hanno almeno una valutazione della sicurezza post-dose.

La popolazione dell'analisi intera per metriche PK sarà il gruppo di soggetti che vengono suddivisi casualmente, ricevono il farmaco dello studio e hanno almeno una metrica PK valida. I soggetti che sperimentano emesi entro 24 ore dopo il dosaggio potrebbero venire esclusi in base ad ispezione visiva dei profili PK prima della chiusura del database. Soggetti e profili/metriche esclusi dalla serie di analisi verranno documentati nel Piano di Analisi Statistica.

Per il test dello stimolo con naloxone HCl, segni vitali e ossimetria pulsata (SPO<sub>2</sub>) vengono ottenuti prima del test dello stimolo con naloxone HCl. Lo stimolo con naloxone HCl può venire somministrato per via intravenosa oppure per via sottocutanea. Per la

via intravenosa, l'ago oppure cannula dovrebbe rimanere nel braccio durante la somministrazione. 0,2 mg di naloxone HCl (0,5 ml) vengono somministrati mediante iniezione intravenosa. Il soggetto viene osservato per 30 secondi per evidenza di segni o sintomi di astinenza. Quindi 0,6 mg di naloxone HCl (1,5 ml) vengono somministrati mediante iniezione intravenosa. Il soggetto viene osservato per 20 minuti per segni e sintomi di astinenza. Per la via sottocutanea, vengono somministrati 0,8 mg di naloxone HCl (2,0 ml) e il soggetto viene osservato per 20 minuti per segni e sintomi di astinenza. Dopo l'osservazione di 20 minuti, vengono ottenuti segni vitali e SPO<sub>2</sub> post-test dello stimolo con naloxone HCl.

I segni vitali comprendono pressione sanguigna sistolica, pressione sanguigna diastolica, frequenza di pulsazioni, frequenza respiratoria e temperatura orale.

Per la domanda "Come ti senti?" ai soggetti verrà rivolta una domanda "Come Ti senti?" non forzata, quale "Vi è stato qualsiasi cambiamento nel tuo stato di salute dalla selezione/dall'ultima volta che sei stato interrogato?" a ciascuna misurazione di segni vitali. La risposta del soggetto verrà valutata per

determinare se è da riportare un evento avverso. I soggetti verranno pure incoraggiati a riportare volontariamente eventi avversi che si verificano in qualsiasi altro momento durante lo studio.

Ciascun soggetto che riceve un trattamento orale consumerà un pasto standard ad alto contenuto di grassi secondo la "Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies" (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Dicembre 2002). Il pasto verrà servito 30 minuti prima del dosaggio e verrà consumato a velocità costante in un periodo di 25 minuti, così che venga completato 5 minuti prima del dosaggio.

Valutazioni cliniche di laboratorio effettuate nel corso di studi clinici comprendono biochimica (digiuno almeno 10 ore), ematologia, serologia, urinalisi, test per droghe da abuso e ulteriori test. Valutazioni di biochimica (digiuno almeno 10 ore) comprendono la determinazione di albumina, fosfatasi alcalina, alanina amminotransferasi (alanina transaminasi, ALT), aspartato amminotransferasi (aspartato transaminasi, AST), calcio, cloruro, creatinina, glucosio, fosfato inorganico, potassio, sodio, bilirubina totale, proteina totale, urea,

lattato deidrogenasi (LDH), bilirubina diretta e CO<sub>2</sub>.

Valutazioni di ematologia comprendono la determinazione di ematocrito, emoglobina, conteggio delle piastrine, conteggio dei globuli rossi, conteggio dei globuli bianchi, differenziale dei globuli bianchi (% e assoluto): basofili, eosinofili, linfociti, monociti e neutrofilii.

Valutazioni di serologia comprendono la determinazione di antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg), anticorpo di superficie dell'epatite B (HBsAb) e anticorpo dell'epatite C (anti-HCV).

Valutazioni di urinalisi comprendono la determinazione di colore, aspetto, pH, glucosio, chetoni, urobilinogeno, nitrito, sangue occulto, proteina, esterasi di leucociti, valutazione microscopica e macroscopica, densità relativa.

Il test per droghe da abuso comprende test delle urine relativamente ad oppiacei, anfetamine, cannabinoidi, benzodiazepine, cocaina, cotinina, barbiturici, fenciclidina, metadone e propoxifene, e test dell'alcol, come alcol nel sangue ed etilometro.

Ulteriori test per sole femmine comprendono test di gravidanza del siero, test di gravidanza delle urine e test dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) del siero (soltanto per femmine postmenopausa auto-

dichiaratesi).

L'invenzione verrà ora descritta in maggiore dettaglio.

In una realizzazione, l'invenzione si riferisce ad una forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale comprendente una formulazione di matrice a rilascio prolungato multi-stratificata, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo

(1) una prima composizione che forma un primo strato contenente agente attivo della formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente:

(a) almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(b) almeno un agente attivo; e

(2) una seconda composizione che forma un secondo strato privo di agente attivo della formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno un ossido di polietilene.

In una particolare realizzazione, la seconda composizione comprende almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000.

In una particolare realizzazione, la seconda composizione comprende almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo inferiore a 1.000.000.

#### **L'AGENTE ATTIVO**

In una particolare realizzazione, l'agente attivo nella forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale viene scelto tra analgesici oppioidi. L'analgesico oppioide può comprendere oppure essere costituito da uno o più agonisti degli oppioidi.

Agonisti degli oppioidi utili nella presente invenzione comprendono, ma senza limitarsi a questi, alfentanil, allilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitrammide, buprenorfina, butorfanolo, clonitazene, codeina, desomorfina, dextromoramamide, dezocina, diampromide, diamorfone, diidrocodeina, diidromorfina, dimenoxadolo, dimepeptanolo, dimetiltiambutene, diossafetile butirrato, dipipanone, eptazocina, etoeptazina, etilmetiltiambutene, etilmorfina, etonitazene, etorfina, diidroetorfina, fentanil e derivati, idrocodone, idromorfone, idrossipetidina, isometadone, chetobemidone, levorfanolo,

levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinolo, metazocina, metadone, metopon, morfina, mirofina, narceina, nicomorfina, norlevorfanolo, normetadone, nalorfina, nalbufene, normorfina, norpipanone, oppio, ossicodone, ossimorfone, papaveretum, pentazocina, fenadoxone, fenomorfanolo, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritrammide, propeptazina, promedolo, properidina, propoxifene, sufentanil, tilidina, tramadolo, e i loro sali, idrati e solvati farmaceuticamente accettabili, miscele di qualsiasi dei suddetti, e simili.

Antagonisti degli oppioidi utili in combinazione con agonisti degli oppioidi come precedentemente descritti comprendono, per esempio, naloxone, naltrexone e nalmeffene, e i loro sali, idrati e solvati farmaceuticamente accettabili, miscele di qualsiasi dei suddetti, e simili.

In certe realizzazioni, l'analgescico oppioide viene scelto tra idrocodone, idromorfone e i loro sali, idrati e solvati farmaceuticamente accettabili, miscele di qualsiasi dei suddetti, e simili.

In certe realizzazioni, l'analgescico oppioide è idromorfone, idrocodone oppure un loro sale farmaceuticamente accettabile, come per esempio il sale cloridrato di idromorfone oppure il sale

bitartrato di idrocodone. La forma di dosaggio comprende da circa 1 mg a circa 100 mg di idromorfone cloridrato, oppure da circa 0,5 mg a circa 1250 mg di idrocodone bitartrato, oppure da circa 2 mg a circa 200 mg di idrocodone bitartrato. Se si utilizzano altri sali, derivati oppure forme, è possibile utilizzare quantità equimolari di qualsiasi altro sale o derivato o forma farmaceuticamente accettabile, compresi, ma senza limitarsi a questi, idrati e solvati, oppure la base libera. La forma di dosaggio può comprendere, per esempio 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 oppure 150 mg di idrocodone bitartrato, oppure una quantità equimolare della base libera o di qualsiasi altro suo sale, derivato oppure forma farmaceuticamente accettabile (compresi, ma senza limitarsi a questi, suoi idrati e solvati). La forma di dosaggio comprende, per esempio 2 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 32 mg oppure 64 mg di idromorfone cloridrato, oppure una quantità equimolare della base libera o di qualsiasi altro suo sale, derivato oppure forma farmaceuticamente accettabile (compresi, ma senza limitarsi a questi, suoi idrati e solvati). In certe realizzazioni, altri agenti attivi possono

venire scelti per l'uso secondo la presente invenzione come unico agente attivo oppure in combinazione con un analgesico oppioide. Esempi di tali altri agenti attivi comprendono antistaminici (per esempio dimenidrinato, difenidrammina, clorfeniramina e dexclorfeniramina maleato), agenti antinfiammatori non steroidei (per esempio naproxene, diclofenac, indometacina, ibuprofene, sulindac, inibitori di Cox-2) e acetamminofene, antiemetici (per esempio metoclopramide, metilnaltrexone), antiepilettici (per esempio fenitoina, meprobumato e nitrazepam), vasodilatatori (per esempio nifedipina, papaverina, diltiazem e nicardipina), agenti antitussivi ed espettoranti (per esempio codeina fosfato), antiasmatici (per esempio teofillina), antiacidi, antispasmodici (per esempio atropina, scopolamina), antidiabetici (per esempio insulina), diuretici (per esempio acido etacrinico, bendroflutiazide), antiipertensivi (per esempio propranololo, clonidina), antiipertensivi (per esempio clonidina, metildopa), broncodilatatori (per esempio albuterolo), steroidi (per esempio idrocortisone, triamcinolone, prednisone), antibiotici (per esempio tetraciclina), antiemorroidari, ipnotici, psicotropi, antidiarroici,

mucolitici, sedativi, decongestionanti (per esempio pseudoefedrina), lassativi, vitamine, stimolanti (compresi soppressori di appetito come fenilpropanolamina) e cannabinoidi, come pure loro sali, idrati e solvati farmaceuticamente accettabili. In certe realizzazioni, l'invenzione si riferisce all'uso di inibitori di Cox-2 come agenti attivi, da soli oppure in combinazione con analgesici oppioidi, come per esempio l'uso di inibitori di Cox-2 come meloxicam (4-idrossi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carbossamide-1,1-biossido), come descritto in U.S. n. di serie 10/056.347 e 11/825.938; nabumetone (4-(6-metossi-2-naftil)-2-butanone), come descritto in U.S. n. di serie 10/056,348; celecoxib (4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensolfonamide), come descritto in U.S. n. di serie 11/698.394; nimesulide (N-(4-nitro-2-fenossifenil)metansolfonamide), come descritto in U.S. n. di serie 10/057.630, e N-[3-(formilammino)-4-osso-6-fenossi-4H-1-benzopiran-7-il]metansolfonamide (T-614), come descritto in U.S. n. di serie 10/057,632.

La presente invenzione si riferisce anche a forme di dosaggio che utilizzano agenti attivi quali, per

esempio, benzodiazepine, barbiturici oppure anfetamine.

Il termine "benzodiazepine" si riferisce a benzodiazepine e farmaci che sono derivati di benzodiazepina che sono in grado di deprimere il sistema nervoso centrale. Benzodiazepine comprendono, ma senza limitarsi a queste, alprazolam, bromazepam, clordiazepossido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, ossazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato, nonché loro sali, idrati, solvati e miscele farmaceuticamente accettabili. Antagonisti di benzodiazepina che possono venire utilizzati nella presente invenzione comprendono, ma senza limitarsi a questo, flumazenil nonché suoi sali, idrati, solvati e miscele farmaceuticamente accettabili.

Barbiturici si riferiscono a farmaci sedativo-ipnotici derivati da acido barbiturico (2,4,6,-triossoesaidropirimidina). Barbiturici comprendono, ma senza limitarsi a questi, amobarbital, aprobarbotal, butabarbital, butalbital, metoesital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital come pure loro sali, idrati, solvati e miscele farmaceuticamente

accettabili. Antagonisti di barbiturici che possono venire utilizzati nella presente invenzione comprendono, ma senza limitarsi a queste, anfetamine nonché loro sali, idrati, solvati e miscele farmaceuticamente accettabili.

Stimolanti comprendono, ma senza limitarsi a queste, anfetamine, come anfetamina, complesso destroanfetamina-resina, destroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato, nonché loro sali, idrati, solvati e miscele farmaceuticamente accettabili. Antagonisti di stimolanti che possono venire utilizzati nella presente invenzione comprendono, ma senza limitarsi a queste, benzodiazepine, nonché loro sali, idrati, solvati e miscele farmaceuticamente accettabili.

#### **LA STRUTTURA TIPO SEMI-SANDWICH OPPURE TIPO SANDWICH**

Eccetto per le forme mostrate nelle Figure 1F e 1G, la formulazione di matrice multi-strato a rilascio prolungato dell'invenzione può avere qualsiasi forma fisica, per esempio una forma cubica, una forma rettangolare, una forma ovale, una forma globulare, ecc., a condizione che siano presenti almeno due strati distinti. I due strati possono avere le stesse dimensioni in volume (in vol. %) oppure possono avere dimensioni in volume diverse. Esempi di forme fisiche

contemplate dall'invenzione vengono raffigurati nelle Figure 1 A) ad E). Le Figure 1F e 1G rappresentano forme fisiche che non sono comprese dalla presente invenzione.

In certe realizzazioni dell'invenzione, lo strato contenente agente attivo e lo strato privo di agente attivo sono visivamente indistinguibili l'uno dall'altro, presentando in tal modo un ostacolo all'abuso dell'agente attivo. Una misurazione che può venire utilizzata al fine di valutare l'indistinguibilità visiva dello strato contenente agente attivo e dello strato privo di agente attivo consiste nel determinare il colore dei due strati mediante il valore CIE L\*A\*B\*. Preferibilmente, i valori CIE L\*A\*B\* dei due strati sono entro il 10% l'uno dall'altro. Un'altra misurazione per valutare il colore è l'uso di una ruota colorimetrica RYB oppure RGB, in cui i due strati corrispondono preferibilmente alla stessa tonalità oppure a tonalità adiacenti.

Il rapporto ponderale strato contenente agente attivo:strato privo di agente attivo o strato bloccante può variare da circa 1 a circa 5, oppure da circa 1,5 a circa 3, oppure è circa 2, oppure è circa 2,5.

## **LE COMPOSIZIONI**

La composizione dello strato contenente agente attivo comprende almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000, e almeno un agente attivo.

La composizione dello strato privo di agente attivo non comprende alcun agente attivo presente nello strato contenente agente attivo. La composizione dello strato privo di agente attivo comprende almeno un ossido di polietilene. In certe realizzazioni, l'ossido di polietilene, in base a misurazioni reologiche, ha un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000. In certe altre realizzazioni, l'ossido di polietilene, in base a misurazioni reologiche, ha un peso molecolare approssimativo inferiore a 1.000.000.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la composizione di ciascuno dello strato contenente agente attivo e dello strato privo di agente attivo comprende meno del 25% di lattosio.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la composizione di ciascuno dello strato contenente agente attivo e dello strato privo di agente attivo non comprende essenzialmente lattosio.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la composizione di ciascuno dello strato contenente agente attivo e dello strato privo di agente attivo non comprende essenzialmente olio di ricino idrogenato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la composizione di ciascuno dello strato contenente agente attivo e dello strato privo di agente attivo della formulazione di matrice a rilascio prolungato non comprende essenzialmente idrossipropilmetilcellulosa.

In certe realizzazioni, un antiossidante, per esempio BHT (idrossitoluene butilato), viene aggiunto alla composizione.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la prima composizione (dello strato contenente agente attivo) comprende almeno circa il 60% (in peso), oppure il 70% (in peso), oppure l'80% (in peso), oppure il 90% (in peso) di ossido di polietilene.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la seconda composizione (dello strato privo di agente attivo) comprende almeno circa il 90% (in peso) di polietilene.

In certe realizzazioni della realizzazione precedente, la composizione che forma lo strato privo

di agente attivo comprende almeno circa il 91% (in peso), almeno circa il 92% (in peso), almeno circa il 95% (in peso), almeno circa il 97% (in peso) oppure almeno circa il 99% (in peso) di ossido di polietilene.

Secondo certe realizzazioni, la composizione che forma lo strato privo di agente attivo non contiene alcun agente attivo. Secondo altre realizzazioni, la composizione che forma lo strato privo di agente attivo non contiene alcun antagonista degli oppioidi, emetico oppure sostanza amara.

Secondo certe realizzazioni, gli strati delle forme di dosaggio multi- oppure bistrato sono macroscopicamente indistinguibili, impedendo così la separazione degli almeno due strati sulla base del loro aspetto visivo.

In certe realizzazioni, gli strati della forma di dosaggio multi- oppure bistrato si legano fortemente l'uno all'altro, impedendo così una facile separazione degli strati l'uno dall'altro, e ostacolando l'abuso dell'analgescico oppioide presente nello strato contenente agente attivo della forma di dosaggio.

In certe realizzazioni dell'invenzione, le composizioni comprendono almeno circa il 60% (in

peso) di ossido di polietilene nello strato contenente agente attivo, e almeno circa il 90% (in peso) di ossido di polietilene nello strato privo di agente attivo.

In ulteriori particolari realizzazioni, l'ossido di polietilene ad alto peso molecolare ha, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo da 2.000.000 a 8.000.000.

In ulteriori particolari realizzazioni, l'ossido di polietilene ad alto peso molecolare ha, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di 2.000.000, 4.000.000, 7.000.000 oppure 8.000.000.

In certe realizzazioni dell'invenzione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato stratificata come descritta in questa sede può venire sovra-rivestita con uno strato di polvere di ossido di polietilene applicando alla formulazione indurita oppure non indurita uno strato di polvere di ossido di polietilene che circonda il nucleo stratificato e opzionalmente indurendo la formulazione stratificata a polvere come descritto in questa sede. Tale strato esterno di ossido di polietilene può fornire un ritardo di tempo prima dell'inizio del rilascio dell'agente attivo e/oppure un minore tasso di

rilascio complessivo. Tale strato esterno può o meno comprendere una certa quantità dell'agente attivo dello strato contenente agente attivo.

Secondo un ulteriore aspetto dell'invenzione, la densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato nella forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale, preferibilmente in una forma di dosaggio contenente idromorfone HCl oppure idrocodone bitartrato come agente attivo, è uguale o minore a circa  $1,20 \text{ g/cm}^3$ . Preferibilmente, la densità è uguale o minore a circa  $1,19 \text{ g/cm}^3$ , uguale o minore a circa  $1,18 \text{ g/cm}^3$ , oppure uguale o minore a circa  $1,17 \text{ g/cm}^3$ . Per esempio, la densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato può essere nel campo da circa  $1,10 \text{ g/cm}^3$  a circa  $1,20 \text{ g/cm}^3$ , oppure da circa  $1,11 \text{ g/cm}^3$  a circa  $1,20 \text{ g/cm}^3$ , oppure da circa  $1,11 \text{ g/cm}^3$  a circa  $1,19 \text{ g/cm}^3$ . Preferibilmente, essa è nel campo da circa  $1,12 \text{ g/cm}^3$  a circa  $1,19 \text{ g/cm}^3$ , oppure da circa  $1,13 \text{ g/cm}^3$  a circa  $1,19 \text{ g/cm}^3$ , più preferibilmente da circa  $1,13 \text{ g/cm}^3$  a circa  $1,18 \text{ g/cm}^3$ .

La densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato viene preferibilmente determinata mediante il Principio di Archimede utilizzando un liquido di densità nota ( $\rho_0$ ). La formulazione di matrice a

rilascio prolungato viene dapprima pesata in aria e quindi immersa in un liquido e pesata. Da questi due pesi, la densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato  $\rho$  può venire determinata mediante l'equazione:

$$\rho = \frac{A}{A - B} \cdot \rho_0$$

in cui  $\rho$  è la densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato, A è il peso della formulazione di matrice a rilascio prolungato in aria, B è il peso della formulazione di matrice a rilascio prolungato immersa in un liquido e  $\rho_0$  è la densità del liquido ad una data temperatura. Un liquido adatto di densità nota  $\rho_0$  è per esempio esano.

Preferibilmente, la densità di una formulazione di matrice a rilascio prolungato viene misurata utilizzando un Top-loading Mettler Toledo Balance modello # AB 135-S/FACT, numero di serie # 1127430072, ed un kit per la determinazione della densità 33360. Preferibilmente, si utilizza esano come liquido di densità nota  $\rho_0$ .

I valori della densità in tutto il presente documento corrispondono alla densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato a temperatura ambiente. In quelle realizzazioni in cui la forma di dosaggio comprende la formulazione di matrice a rilascio

prolungato rivestita con un rivestimento estetico, la densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato viene preferibilmente misurata prima di effettuare la fase di rivestimento, oppure rimuovendo il rivestimento da una formulazione di matrice a rilascio prolungato rivestita e successivamente misurando la densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato non rivestita.

#### **IL PROFILO DI DISSOLUZIONE**

In una particolare realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato solida orale fornisce una velocità di dissoluzione che, quando misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, rilascia l'agente attivo essenzialmente secondo una modalità di ordine zero.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato solida orale fornisce una velocità di dissoluzione che, quando misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, varia da circa il 5% a circa il 15% (in peso) di agente attivo rilasciato dopo 1 ora e può inoltre rilasciare l'agente attivo essenzialmente secondo una modalità

di ordine zero.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato solida orale fornisce una velocità di dissoluzione che, quando misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, varia da circa il 10% a circa il 30% (in peso) di agente attivo rilasciato dopo 2 ore e può inoltre rilasciare l'agente attivo essenzialmente secondo una modalità di ordine zero.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato solida orale fornisce una velocità di dissoluzione che, quando misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, varia da circa il 20% a circa il 60% (in peso) di agente attivo rilasciato dopo 4 ore e può inoltre rilasciare l'agente attivo essenzialmente secondo una modalità di ordine zero.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato solida orale fornisce una velocità di dissoluzione che, quando misurata in una Apparecchiatura USP 1

(cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, varia da circa il 40% a circa il 100% (in peso) di agente attivo rilasciato dopo 8 ore e può inoltre rilasciare l'agente attivo essenzialmente secondo una modalità di ordine zero.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato solida orale fornisce una velocità di dissoluzione che, quando misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, varia da circa il 5% a circa il 15% (in peso) di agente attivo rilasciato per ora e può inoltre rilasciare l'agente attivo essenzialmente secondo una modalità di ordine zero.

#### **COMPOSIZIONI SPECIFICHE DI IDROCODONE E IDROMORFONE**

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale comprende l'analgesico oppioide idrocodone bitartrato oppure idromorfone cloridrato, e la prima composizione comprende almeno circa il 5% (in peso) di idrocodone bitartrato oppure almeno circa il 2% (in peso) di idromorfone cloridrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la prima

composizione comprende almeno circa il 65% (in peso) di ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale della presente invenzione comprende una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

- (1) una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 65% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e
- (2) circa 5 mg di idrocodone bitartrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale della presente invenzione comprende una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

- (1) una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo di detta formulazione di

matrice a rilascio prolungato comprendendo almeno il 90% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) circa 5 mg di idrocodone bitartrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale della presente invenzione comprende una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

(1) una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 65% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) circa 10 mg di idrocodone bitartrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale della presente invenzione comprende una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

(1) una prima composizione che forma uno strato

contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 65% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) circa 15 mg oppure 20 mg di idrocodone bitartrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale della presente invenzione comprende una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

(1) una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 65% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) circa 40 mg di idrocodone bitartrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale della presente invenzione comprende una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato

comprendendo:

(1) una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 65% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) circa 60 mg, 80 mg, 100 mg oppure 120 mg di idrocodone bitartrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale della presente invenzione comprende una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

(1) una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 90% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) circa 5 mg di idromorfone cloridrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale della presente invenzione comprende una

formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

(1) una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 90% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) circa 6 mg oppure 7 mg di idromorfone cloridrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale della presente invenzione comprende una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

(1) una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 90% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) circa 8 mg oppure 10 mg di idromorfone cloridrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma

di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale della presente invenzione comprende una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

- (1) una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 90% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e
- (2) circa 12 mg di idromorfone cloridrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale della presente invenzione comprende una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

- (1) una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 90% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e
- (2) circa 15 mg oppure 20 mg di idromorfone

cloridrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale della presente invenzione comprende una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

(1) una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 90% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) circa 25 mg oppure 30 mg di idromorfone cloridrato.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo l'invenzione comprende una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

(1) una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 90% (in peso) di almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso

molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) 32 mg di idromorfone cloridrato.

#### **TERMOFORMATURA E INDURIMENTO**

Questa sezione descrive la termoformatura o indurimento della formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente le suddette composizioni.

In certe realizzazioni dell'invenzione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato viene termoformata oppure sottoposta ad una fase di indurimento a temperatura.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato viene indurita ad una temperatura che è almeno la temperatura di rammollimento di almeno un ossido di polietilene incluso nella formulazione.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato viene indurita ad una temperatura di almeno circa 60°C per un periodo di tempo di almeno circa 1 minuto.

In un'ulteriore particolare realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato viene indurita secondo qualsiasi procedura, come descritto relativamente al procedimento di preparazione descritto in questa sede.

#### **PROCEDIMENTO DI PREPARAZIONE**

In un'ulteriore realizzazione, la presente invenzione si riferisce ad un procedimento di preparazione di una forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale comprendente una formulazione di matrice a rilascio prolungato secondo qualsiasi delle realizzazioni precedenti, comprendente almeno le fasi di:

(a) combinare almeno

(1) un agente attivo, e

(2) almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000,

per ottenere una prima composizione che forma uno strato contenente agente attivo;

(b) fornire almeno un'ulteriore composizione comprendente almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000 oppure inferiore a 1.000.000,

per ottenere un'ulteriore composizione che forma almeno uno strato privo di agente attivo,

(c) sagomare le composizioni ottenute in (a) e (b) per formare una formulazione a rilascio prolungato almeno bistrato; e

(d) indurire detta formulazione di matrice a rilascio

prolungato, comprendendo almeno una fase di indurimento ad una temperatura che è almeno la temperatura di rammollimento di detto almeno un ossido di polietilene.

La fase di indurimento viene generalmente effettuata a pressione atmosferica. Detta fase di indurimento può venire effettuata alla temperatura di rammollimento di detto almeno un ossido di polietilene, per esempio per un periodo di tempo appropriato, come, per esempio, per almeno circa 1, circa 2, circa 3, circa 4, circa 5, circa 6, circa 7, circa 8, circa 9, circa 10, circa 11, circa 12, circa 13, circa 14 oppure circa 15 minuti.

In un'ulteriore particolare realizzazione, detta fase di indurimento viene effettuata per un periodo di tempo di almeno circa 5 minuti.

In un'ulteriore particolare realizzazione, detta fase di indurimento viene effettuata per un periodo di tempo di almeno circa 15 minuti.

In ulteriori particolari realizzazioni dei procedimenti di una qualsiasi delle realizzazioni precedenti, la fase di indurimento (d) ha luogo in un letto di formulazioni di matrice a rilascio prolungato a scorrimento libero.

In ulteriori particolari realizzazioni dei

procedimenti di una qualsiasi delle realizzazioni precedenti, la fase di indurimento ha luogo in un piatto di rivestimento. Il piatto di rivestimento consente un efficiente fase di indurimento a lotti che consente di effettuare una fase di rivestimento prima dell'indurimento ed una successiva fase di rivestimento senza la necessità di trasferire le forme di dosaggio, per esempio le compresse.

In un'ulteriore particolare realizzazione dei procedimenti precedentemente indicati, le composizioni nella fase (c) vengono sagomate in forma di compressa.

In un'ulteriore particolare realizzazione dei procedimenti precedentemente indicati, le fasi (a) a (c) forniscono la formulazione di matrice a rilascio prolungato mediante compressione diretta.

In ulteriori realizzazioni dei procedimenti di una qualsiasi delle realizzazioni precedenti, la fase di indurimento (d) comprende rivestimento e indurimento. Le formulazioni di matrice a rilascio prolungato, per esempio in forma di compresse, vengono inizialmente rivestite fino ad un primo guadagno di peso desiderato, quindi indurite ad una temperatura da circa 60°C a circa 90°C per un periodo di tempo di almeno circa 1 minuto, raffreddate ad una temperatura

al di sotto di circa 50°C, e rivestite fino ad un secondo guadagno di peso desiderato. La fase di indurimento (d) viene preferibilmente effettuata in un piatto di rivestimento. In particolari realizzazioni, il primo guadagno di peso desiderato è il guadagno di peso ottenuto in una prima fase di rivestimento, per esempio il primo guadagno di peso desiderato può essere almeno lo 0,5%, almeno l'1,0% oppure almeno l'1,5% del peso finale della compressa. Nella seconda fase di guadagno di peso desiderato, il rivestimento porta ad un guadagno di peso desiderato finale di almeno il 2,0%, di almeno il 2,5%, di almeno il 3,0%, di almeno il 3,5%, di almeno il 4,0%, di almeno il 4,5% oppure di almeno il 5,0% del peso della compressa.

In ulteriori particolari realizzazioni dei procedimenti dell'invenzione, la fase (d) viene effettuata ad una temperatura di almeno circa 60°C oppure di almeno circa 62°C, preferibilmente di almeno circa 68°C, di almeno circa 70°C, di almeno circa 72°C oppure di almeno circa 75°C.

In ulteriori particolari realizzazioni dei procedimenti dell'invenzione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato nella fase (d) viene sottoposta ad una temperatura di indurimento da circa

60°C a circa 90°C, oppure da circa 65°C a circa 90°C, oppure da circa 68°C a circa 90°C.

In ulteriori particolari realizzazioni dei procedimenti dell'invenzione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato nella fase (d) viene sottoposta ad una temperatura di almeno circa 62°C oppure di almeno circa 68°C per un periodo di tempo da circa 1 minuto a circa 5 ore, oppure da circa 5 minuti a circa 3 ore.

In ulteriori particolari realizzazioni dei procedimenti dell'invenzione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato nella fase (d) viene sottoposta ad una temperatura di indurimento di almeno circa 62°C oppure di almeno circa 68°C per un periodo di tempo di almeno circa 15 minuti.

In ulteriori particolari realizzazioni dei procedimenti dell'invenzione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato nella fase (d) viene sottoposta ad una temperatura di indurimento di almeno circa 60°C, oppure di almeno circa 62°C, oppure di almeno circa 68°C, oppure di almeno circa 70°C, oppure di almeno circa 72°C, oppure di almeno circa 75°C, oppure da circa 62°C a circa 85°C, per un periodo di tempo di almeno circa 15 minuti, di almeno circa 30 minuti, di almeno circa 60 minuti oppure di

almeno circa 90 minuti.

In ulteriori particolari realizzazioni dei procedimenti di una qualsiasi delle realizzazioni precedenti, la formulazione di matrice a rilascio prolungato nella fase (d) viene sottoposta ad una temperatura di indurimento di almeno circa 60°C oppure almeno circa 62°C, ma minore di circa 90°C o minore di circa 80°C.

In particolari realizzazioni dei suddetti procedimenti dell'invenzione, l'indurimento della formulazione di matrice a rilascio prolungato nella fase d) comprende almeno una fase di indurimento in cui l'ossido di polietilene ad alto peso molecolare nella formulazione di matrice a rilascio prolungato fonde almeno parzialmente. Per esempio, almeno circa il 20%, oppure almeno circa il 30%, oppure almeno circa il 40%, oppure almeno circa il 50%, oppure almeno circa il 60%, oppure almeno circa il 75%, oppure almeno circa il 90%, oppure circa il 100% dell'ossido di polietilene ad alto peso molecolare fonde.

In altre realizzazioni, l'indurimento della formulazione di matrice a rilascio prolungato comprende almeno una fase di indurimento in cui la formulazione di matrice a rilascio prolungato viene

sottoposta ad una temperatura elevata per un certo periodo di tempo. In tali realizzazioni, la temperatura di indurimento è alta almeno quanto la temperatura di rammollimento dell'ossido di polietilene ad alto peso molecolare. Senza desiderare legarsi ad alcuna teoria, si ritiene che l'indurimento ad una temperatura che è alta almeno quanto la temperatura di rammollimento dell'ossido di polietilene ad alto peso molecolare faccia sì che le particelle di ossido di polietilene almeno aderiscano l'una all'altra o addirittura si fondano insieme. Secondo alcune realizzazioni, la temperatura di indurimento è almeno circa 60°C, oppure almeno circa 62°C, oppure varia da circa 62°C a circa 90°C, oppure da circa 62°C a circa 85°C, oppure da circa 62°C a circa 80°C, oppure da circa 65°C a circa 90°C, oppure da circa 65°C a circa 85°C, oppure da circa 65°C a circa 80°C. La temperatura di indurimento varia preferibilmente da circa 68°C a circa 90°C, oppure da circa 68°C a circa 85°C, oppure da circa 68°C a circa 80°C, oppure da circa 70°C a circa 90°C, oppure da circa 70°C a circa 85°C, oppure da circa 70°C a circa 80°C, oppure da circa 72°C a circa 90°C, oppure da circa 72°C a circa 85°C, oppure da circa 72°C a circa 80°C. La temperatura di indurimento può essere almeno

circa 60°C, oppure almeno circa 62°C, ma minore di circa 90°C oppure minore di circa 80°C. Preferibilmente, essa è nel campo da circa 62°C a circa 72°C, in particolare da circa 68°C a circa 72°C. Preferibilmente, la temperatura di indurimento è alta almeno quanto il limite inferiore del campo di temperature di rammollimento dell'ossido di polietilene ad alto peso molecolare, oppure almeno circa 62°C, oppure almeno circa 68°C. Più preferibilmente, la temperatura di indurimento è entro il campo di temperature di rammollimento dell'ossido di polietilene ad alto peso molecolare, oppure almeno circa 70°C. Ancora più preferibilmente, la temperatura di indurimento è alta almeno quanto il limite superiore del campo di temperature di rammollimento dell'ossido di polietilene ad alto peso molecolare, oppure almeno circa 72°C. In un'ulteriore realizzazione, la temperatura di indurimento è più alta del limite superiore del campo di temperature di rammollimento dell'ossido di polietilene ad alto peso molecolare, per esempio la temperatura di indurimento è almeno circa 75°C oppure almeno circa 80°C.

In quelle realizzazioni in cui l'indurimento della formulazione di matrice a rilascio prolungato comprende almeno una fase di indurimento in cui la

formulazione di matrice a rilascio prolungato viene sottoposta ad una temperatura elevata per un certo periodo di tempo, questo periodo di tempo viene nel seguito indicato come "tempo di indurimento". Per la misurazione del tempo di indurimento, vengono definiti un punto iniziale ed un punto finale della fase di indurimento. Per gli scopi della presente invenzione, il punto iniziale della fase di indurimento è definito come il punto di tempo in cui viene raggiunta la temperatura di indurimento.

In certe realizzazioni, il profilo di temperatura durante la fase di indurimento mostra una forma tipo plateau tra il punto iniziale e il punto finale dell'indurimento. In tali realizzazioni, il punto finale della fase di indurimento è definito come il punto di tempo in cui il riscaldamento viene interrotto oppure almeno ridotto, per esempio terminando oppure riducendo il riscaldamento e/oppure iniziando una successiva fase di raffreddamento, e la temperatura scende successivamente al di sotto della temperatura di indurimento di più di circa 10°C e/oppure al di sotto del limite inferiore del campo di temperature di rammollimento di ossido di polietilene ad alto peso molecolare, per esempio al di sotto di circa 62°C. Quando la temperatura di

indurimento viene raggiunta e la fase di indurimento viene quindi iniziata, possono avere luogo deviazioni dalla temperatura di indurimento nel corso della fase di indurimento. Tali deviazioni sono tollerate, a patto che non eccedano un valore di circa  $\pm 10^{\circ}\text{C}$ , preferibilmente circa  $\pm 6^{\circ}\text{C}$  e più preferibilmente circa  $\pm 3^{\circ}\text{C}$ . Per esempio, se si deve mantenere una temperatura di indurimento di almeno circa  $75^{\circ}\text{C}$ , la temperatura misurata può temporaneamente aumentare ad un valore di circa  $85^{\circ}\text{C}$ , preferibilmente circa  $81^{\circ}\text{C}$  e più preferibilmente circa  $78^{\circ}\text{C}$ , e la temperatura misurata può anche temporaneamente calare ad un valore di circa  $65^{\circ}\text{C}$ , preferibilmente circa  $69^{\circ}\text{C}$  e più preferibilmente circa  $72^{\circ}\text{C}$ . Nei casi di una maggiore diminuzione della temperatura e/oppure nel caso che la temperatura scenda al di sotto del limite inferiore del campo di temperature di rammollimento di ossido di polietilene ad alto peso molecolare, per esempio al di sotto di circa  $62^{\circ}\text{C}$ , la fase di indurimento viene interrotta, cioè viene raggiunto un punto finale. L'indurimento può venire ricominciato raggiungendo nuovamente la temperatura di indurimento.

In altre realizzazioni, il profilo di temperatura durante la fase di indurimento mostra una forma

parabolica oppure triangolare tra il punto iniziale e il punto finale dell'indurimento. Ciò significa che dopo il punto iniziale, cioè il punto di tempo in cui viene raggiunta la temperatura di indurimento, la temperatura aumenta ulteriormente fino a raggiungere un massimo e quindi diminuisce. In tali realizzazioni, il punto finale della fase di indurimento è definito come il punto di tempo in cui la temperatura scende al di sotto della temperatura di indurimento.

In questo contesto, si deve notare che a seconda dell'apparecchiatura utilizzata per l'indurimento, che verrà nel seguito denominata dispositivo indurente, diversi tipi di temperature all'interno del dispositivo indurente possono venire misurati per caratterizzare la temperatura di indurimento.

In certe realizzazioni, la fase di indurimento può avere luogo in un forno. In tali realizzazioni, la temperatura all'interno del forno viene misurata. Su questa base, quando la fase di indurimento ha luogo in un forno, la temperatura di indurimento è definita come la temperatura interna desiderata del forno e il punto iniziale della fase di indurimento è definito come il punto di tempo in cui la temperatura interna del forno raggiunge la temperatura di indurimento. Il

punto finale della fase di indurimento è definito come (1) il punto di tempo in cui il riscaldamento viene interrotto oppure almeno ridotto e la temperatura all'interno del forno scende successivamente al di sotto della temperatura di indurimento di più di circa 10°C e/oppure al di sotto del limite inferiore del campo di temperature di rammollimento di ossido di polietilene ad alto peso molecolare, per esempio al di sotto di circa 62°C, in un profilo di temperatura tipo plateau, oppure (2) il punto di tempo in cui la temperatura all'interno del forno scende al di sotto della temperatura di indurimento, in un profilo di temperatura parabolico oppure triangolare. Preferibilmente, la fase di indurimento inizia quando la temperatura all'interno del forno raggiunge una temperatura di indurimento di almeno circa 62°C, di almeno circa 68°C oppure di almeno circa 70°C, più preferibilmente di almeno circa 72°C oppure di almeno circa 75°C. In realizzazioni preferite, il profilo di temperatura durante la fase di indurimento mostra una forma tipo plateau, in cui la temperatura di indurimento, cioè la temperatura interna del forno, è preferibilmente almeno circa 68°C, oppure circa 70°C, oppure circa 72°C, oppure circa 73°C, oppure ricade in un campo da

circa 70°C a circa 75°C, e il tempo di indurimento è preferibilmente nel campo da circa 30 minuti a circa 20 ore, più preferibilmente da circa 30 minuti a circa 15 ore, oppure da circa 30 minuti a circa 4 ore, oppure da circa 30 minuti a circa 2 ore. Molto preferibilmente, il tempo di indurimento è nel campo da circa 30 minuti a circa 90 minuti.

In certe altre realizzazioni, l'indurimento ha luogo in dispositivi indurenti che vengono riscaldati con un flusso d'aria e comprendono un'alimentazione di aria riscaldata (ingresso) ed uno scarico, come per esempio un piatto di rivestimento oppure un letto fluidizzato. Tali dispositivi indurenti verranno nel seguito denominati dispositivi indurenti a convezione. In tali dispositivi indurenti, è possibile misurare la temperatura dell'aria in ingresso, cioè la temperatura dell'aria riscaldata che entra nel dispositivo indurente a convezione, e la temperatura dell'aria di scarico, cioè la temperatura dell'aria che abbandona il dispositivo indurente a convezione. È anche possibile determinare o almeno stimare la temperatura delle formulazioni all'interno del dispositivo indurente a convezione durante la fase di indurimento, per esempio utilizzando strumenti di misurazione della

temperatura ad infrarossi, come una pistola IR, oppure misurando la temperatura con l'uso di una sonda di temperatura che viene posta all'interno del dispositivo indurente vicino alle formulazioni di matrice a rilascio prolungato. Su questa base, quando la fase di indurimento ha luogo in un dispositivo indurente a convezione, la temperatura di indurimento può venire definita e il tempo di indurimento può venire successivamente misurato.

In una realizzazione, in cui il tempo di indurimento viene misurato secondo il metodo 1, la temperatura di indurimento è definita come la temperatura desiderata dell'aria in ingresso e il punto iniziale della fase di indurimento è definito come il punto di tempo in cui la temperatura dell'aria in ingresso raggiunge la temperatura di indurimento. Il punto finale della fase di indurimento è definito come (1) il punto di tempo in cui il riscaldamento viene interrotto oppure almeno ridotto e la temperatura dell'aria in ingresso scende successivamente al di sotto della temperatura di indurimento di più di circa 10°C oppure al di sotto del limite inferiore del campo di temperature di rammollimento di ossido di polietilene ad alto peso molecolare, per esempio al di sotto di circa 62°C, in un profilo di temperatura tipo plateau,

oppure (2) il punto di tempo in cui la temperatura dell'aria in ingresso scende al di sotto della temperatura di indurimento, in un profilo di temperatura parabolico oppure triangolare. Preferibilmente, la fase di indurimento inizia secondo il metodo 1, quando la temperatura dell'aria in ingresso raggiunge una temperatura di indurimento di almeno circa 62°C, di almeno circa 68°C, di almeno circa 70°C, di almeno circa 72°C oppure di almeno circa 75°C. In una realizzazione preferita, il profilo di temperatura durante la fase di indurimento mostra una forma tipo plateau, in cui la temperatura di indurimento, cioè la temperatura desiderata dell'aria in ingresso, è preferibilmente almeno circa 72°C, per esempio circa 75°C, e il tempo di indurimento che viene misurato secondo il metodo 1 è preferibilmente nel campo da circa 15 minuti a circa 2 ore, per esempio circa 30 minuti oppure circa 1 ora.

In un'altra realizzazione, in cui il tempo di indurimento viene misurato in relazione all'aria di scarico desiderata, la temperatura di indurimento è definita come la temperatura desiderata dell'aria di scarico e il punto iniziale della fase di indurimento è definito come il punto di tempo in cui la

temperatura dell'aria di scarico raggiunge la temperatura di indurimento. Il punto finale della fase di indurimento è definito come (1) il punto di tempo in cui il riscaldamento viene interrotto oppure almeno ridotto e la temperatura dell'aria di scarico scende successivamente al di sotto della temperatura di indurimento di più di circa 10°C e/oppure al di sotto del limite inferiore del campo di temperature di rammollimento di ossido di polietilene ad alto peso molecolare, per esempio al di sotto di circa 62°C, in un profilo di temperatura tipo plateau, oppure (2) il punto di tempo in cui la temperatura dell'aria di scarico scende al di sotto della temperatura di indurimento, in un profilo di temperatura parabolico oppure triangolare. Preferibilmente, la fase di indurimento inizia secondo il metodo 2, quando la temperatura dell'aria di scarico raggiunge una temperatura di indurimento di almeno circa 62°C, di almeno circa 68°C, di almeno circa 70°C, di almeno circa 72°C oppure di almeno circa 75°C. In realizzazioni preferite, il profilo di temperatura durante la fase di indurimento mostra una forma tipo plateau, in cui la temperatura di indurimento, cioè la temperatura desiderata dell'aria di scarico, è almeno circa 68°C, almeno circa 70°C

oppure almeno circa 72°C. Per esempio, la temperatura desiderata dell'aria di scarico è circa 68°C, circa 70°C, circa 72°C, circa 75°C oppure circa 78°C, e il tempo di indurimento che viene misurato secondo il metodo 2 è preferibilmente nel campo da circa 1 minuto a circa 2 ore, oppure da circa 5 minuti a circa 90 minuti. Per esempio, il tempo di indurimento è circa 5 minuti, circa 10 minuti, circa 15 minuti, circa 30 minuti, circa 60 minuti, circa 70 minuti, circa 75 minuti oppure circa 90 minuti. In una realizzazione più preferita, il tempo di indurimento, che viene misurato secondo il metodo 2, è nel campo da circa 15 minuti a circa 1 ora.

In un'ulteriore realizzazione, in cui il tempo di indurimento viene misurato secondo il metodo 3, la temperatura di indurimento è definita come la temperatura desiderata delle formulazioni di matrice a rilascio prolungato e il punto iniziale della fase di indurimento è definito come il punto di tempo in cui la temperatura delle formulazioni di matrice a rilascio prolungato, che può venire misurato per esempio mediante una pistola IR, raggiunge la temperatura di indurimento. Il punto finale della fase di indurimento è definito come (1) il punto di tempo in cui il riscaldamento viene interrotto oppure

almeno ridotto e la temperatura delle formulazioni di matrice a rilascio prolungato scende successivamente al di sotto della temperatura di indurimento di più di circa 10°C e/oppure al di sotto del limite inferiore del campo di temperature di rammollimento di ossido di polietilene ad alto peso molecolare, per esempio al di sotto di circa 62°C, in un profilo di temperatura tipo plateau, oppure (2) il punto di tempo in cui la temperatura delle formulazioni di matrice a rilascio prolungato scende al di sotto della temperatura di indurimento in un profilo di temperatura parabolico oppure triangolare. Preferibilmente, la fase di indurimento inizia secondo il metodo 3, quando la temperatura delle formulazioni di matrice a rilascio prolungato raggiunge una temperatura di indurimento di almeno circa 62°C, almeno circa 68°C, almeno circa 70°C, almeno circa 72°C oppure almeno circa 75°C.

In ancora un'altra realizzazione, in cui il tempo di indurimento viene misurato secondo il metodo 4, la temperatura di indurimento è definita come la temperatura desiderata misurata utilizzando una sonda di temperatura, come una termocoppia a filo, che è stata posta all'interno del dispositivo indurente vicino alle formulazioni di matrice a rilascio

prolungato, e il punto iniziale della fase di indurimento è definito come il punto di tempo in cui la temperatura misurata utilizzando una sonda di temperatura che è stata posta all'interno del dispositivo indurente vicino alle formulazioni di matrice a rilascio prolungato raggiunge la temperatura di indurimento. Il punto finale della fase di indurimento è definito come (1) il punto di tempo in cui il riscaldamento viene interrotto oppure almeno ridotto e la temperatura misurata utilizzando la sonda di temperatura scende successivamente al di sotto della temperatura di indurimento di più di circa 10°C e/oppure al di sotto del limite inferiore del campo di temperature di rammollimento di ossido di polietilene ad alto peso molecolare, per esempio al di sotto di circa 62°C, in un profilo di temperatura tipo plateau, oppure (2) il punto di tempo in cui la temperatura misurata utilizzando la sonda di temperatura scende al di sotto della temperatura di indurimento in un profilo di temperatura parabolico oppure triangolare. Preferibilmente, la fase di indurimento inizia secondo il metodo 4, quando la temperatura misurata utilizzando una sonda di temperatura che è stata posta all'interno del dispositivo indurente vicino

alle formulazioni di matrice a rilascio prolungato raggiunge una temperatura di indurimento di almeno circa 62°C, di almeno circa 68°C, di almeno circa 70°C, di almeno circa 72°C oppure di almeno circa 75°C. In una realizzazione preferita, il profilo di temperatura durante la fase di indurimento mostra una forma tipo plateau, in cui la temperatura di indurimento, cioè la temperatura desiderata misurata utilizzando una sonda di temperatura che è stata posta all'interno del dispositivo indurente vicino alle formulazioni di matrice a rilascio prolungato, è preferibilmente almeno circa 68°C, per esempio è circa 70°C, e il tempo di indurimento che viene misurato secondo il metodo 4 è preferibilmente nel campo da circa 15 minuti a circa 2 ore, per esempio il tempo di indurimento è circa 60 minuti oppure circa 90 minuti.

Se l'indurimento ha luogo in un dispositivo indurente a convezione, il tempo di indurimento può essere misurato mediante uno qualsiasi dei metodi 1, 2, 3 oppure 4. In una realizzazione preferita, il tempo di indurimento viene misurato secondo il metodo 2.

In certe realizzazioni, la temperatura di indurimento è definita come un campo di temperature desiderate, per esempio la temperatura di indurimento è definita

come un campo di temperature desiderate dell'aria in ingresso oppure un campo di temperature desiderate dell'aria di scarico. In tali realizzazioni, il punto iniziale della fase di indurimento è definito come il punto di tempo in cui viene raggiunto il limite inferiore del campo di temperature desiderate, e il punto finale della fase di indurimento è definito come il punto di tempo in cui il riscaldamento viene interrotto oppure almeno ridotto, e la temperatura scende successivamente al di sotto del limite inferiore del campo di temperature desiderate di più di circa 10°C e/oppure al di sotto del limite inferiore del campo di temperature di rammollimento di ossido di polietilene ad alto peso molecolare, per esempio al di sotto di circa 62°C.

Il tempo di indurimento, cioè il periodo di tempo in cui la formulazione di matrice a rilascio prolungato viene sottoposta alla temperatura di indurimento, che può per esempio venire misurato secondo il metodo 1, 2, 3 oppure 4, come precedentemente descritto, è almeno circa 1 minuto oppure almeno circa 5 minuti. Il tempo di indurimento può variare da circa 1 minuto a circa 24 ore, oppure da circa 5 minuti a circa 20 ore, oppure da circa 10 minuti a circa 15 ore, oppure da circa 15 minuti a circa 10 ore, oppure da circa 30

minuti a circa 5 ore, a seconda della specifica composizione, della formulazione e della temperatura di indurimento. I parametri della composizione, il tempo di indurimento e la temperatura di indurimento vengono scelti in modo da ottenere la resistenza alla manomissione descritta in questa sede. Secondo certe realizzazioni, il tempo di indurimento varia da circa 15 minuti a circa 30 minuti. Secondo ulteriori realizzazioni in cui la temperatura di indurimento è almeno circa 60°C, almeno circa 62°C, almeno circa 68°C, almeno circa 70°C, almeno circa 72°C oppure almeno circa 75°C, oppure varia da circa 62°C a circa 85°C, oppure da circa 65°C a circa 85°C, il tempo di indurimento è preferibilmente almeno circa 15 minuti, almeno circa 30 minuti, almeno circa 60 minuti, almeno circa 75 minuti, almeno circa 90 minuti oppure circa 120 minuti. In realizzazioni preferite, in cui la temperatura di indurimento è, per esempio, almeno circa 62°C, almeno circa 68°C, almeno circa 70°C, almeno circa 72°C oppure almeno circa 75°C, oppure varia da circa 62°C a circa 80°C, da circa 65°C a circa 80°C, da circa 68°C a circa 80°C, da circa 70°C a circa 80°C oppure da circa 72°C a circa 80°C, il tempo di indurimento è preferibilmente almeno circa 1 minuto oppure almeno circa 5 minuti. Più

preferibilmente, il tempo di indurimento è almeno circa 10 minuti, almeno circa 15 minuti, oppure almeno circa 30 minuti. In certe realizzazioni, il tempo di indurimento può venire scelto in modo da essere il più breve possibile al contempo ancora ottenendo la resistenza alla manomissione desiderata. Per esempio, il tempo di indurimento preferibilmente non supera circa 5 ore, oppure non supera circa 3 ore, oppure non supera circa 2 ore. Preferibilmente, il tempo di indurimento è nel campo da circa 1 minuto a circa 5 ore, da circa 5 minuti a circa 3 ore, da circa 15 minuti a circa 2 ore, oppure da circa 15 minuti a circa 1 ora. Qualsiasi combinazione di temperatura di indurimento e tempo di indurimento come descritti in questa sede rientra nell'ambito della presente invenzione.

In certe realizzazioni, la composizione viene sottoposta alla temperatura di indurimento soltanto fino a quando l'ossido di polietilene ad alto peso molecolare presente nella formulazione di matrice a rilascio prolungato ha raggiunto la sua temperatura di rammollimento e/oppure fonde almeno parzialmente. In certe di tali realizzazioni, il tempo di indurimento può essere inferiore a circa 5 minuti, per esempio il tempo di indurimento può variare da

circa 0 minuti a circa 3 ore, oppure da circa 1 minuto a circa 2 ore, oppure da circa 2 minuti a circa 1 ora. L'indurimento istantaneo è possibile scegliendo un dispositivo indurente che consenta il riscaldamento istantaneo dell'ossido di polietilene ad alto peso molecolare nella formulazione di matrice a rilascio prolungato ad almeno la sua temperatura di rammollimento, in modo che l'ossido di polietilene ad alto peso molecolare fonda almeno parzialmente. Tali dispositivi indurenti sono, per esempio, forni a microonde, dispositivi ad ultrasuoni, un'apparecchiatura ad irradiazione luminosa come un'apparecchiatura ad irradiazione UV, campi di frequenze ultra-alte (UHF) oppure qualsiasi metodo noto alla persona esperta del settore.

La persona esperta è consapevole che la dimensione della formulazione di matrice a rilascio prolungato può determinare il tempo di indurimento e la temperatura di indurimento richiesti per ottenere la resistenza alla manomissione desiderata. Senza desiderare legarsi ad alcuna teoria, si ritiene che nel caso di una formulazione di matrice a rilascio prolungato grande, come una compressa grande, sarà necessario un tempo di indurimento per condurre il calore all'interno della formulazione più lungo che

nel caso di una corrispondente formulazione con dimensione minore. Una temperatura più elevata incrementa il grado di conduttività termica e diminuisce così il tempo di indurimento richiesto.

In certe realizzazioni, dopo l'indurimento, la forma di dosaggio può venire rivestita. Dopo il rivestimento della forma di dosaggio, può seguire una fase di indurimento aggiuntiva, e detta fase di indurimento aggiuntiva può venire effettuata come precedentemente descritto. In certe di tali realizzazioni, la temperatura di indurimento della fase di indurimento aggiuntiva è preferibilmente almeno circa 70°C, almeno circa 72°C oppure almeno circa 75°C, e il tempo di indurimento è preferibilmente nel campo da circa 15 minuti a circa 1 ora, per esempio circa 30 minuti.

In certe realizzazioni, la fase di indurimento porta ad una diminuzione nella densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato tale che la densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato indurita è inferiore alla densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato prima della fase di indurimento. Preferibilmente, la densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato indurita rispetto alla densità della formulazione di

matrice a rilascio prolungato non indurita diminuisce di circa lo 0,5%. Più preferibilmente, la densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato indurita rispetto alla densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato non indurita diminuisce di almeno circa lo 0,7%, di almeno circa lo 0,8%, di almeno circa l'1,0%, di almeno circa il 2,0% oppure di almeno circa il 2,5%. Senza desiderare legarsi ad alcuna teoria, si ritiene che la formulazione di matrice a rilascio prolungato, a causa dell'assenza di pressione elevata durante la fase di indurimento, si espanda, portando ad una diminuzione della densità.

Secondo un ulteriore aspetto dell'invenzione, la densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato nella forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale, preferibilmente in una forma di dosaggio contenente idromorfone HCl oppure idrocodone bitartrato come agente attivo, è uguale o inferiore a circa  $1,20 \text{ g/cm}^3$ . Preferibilmente, essa è uguale o inferiore a circa  $1,19 \text{ g/cm}^3$ , uguale o inferiore a circa  $1,18 \text{ g/cm}^3$  oppure uguale o inferiore a circa  $1,17 \text{ g/cm}^3$ . Per esempio, la densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato è nel campo da circa  $1,10 \text{ g/cm}^3$  a

circa 1,20 g/cm<sup>3</sup>, da circa 1,11 g/cm<sup>3</sup> a circa 1,20 g/cm<sup>3</sup>, oppure da circa 1,11 g/cm<sup>3</sup> a circa 1,19 g/cm<sup>3</sup>. Preferibilmente, essa è nel campo da circa 1,12 g/cm<sup>3</sup> a circa 1,19 g/cm<sup>3</sup>, oppure da circa 1,13 g/cm<sup>3</sup> a circa 1,19 g/cm<sup>3</sup>, più preferibilmente da circa 1,13 g/cm<sup>3</sup> a circa 1,18 g/cm<sup>3</sup>.

La densità della formulazione di matrice a rilascio prolungato viene preferibilmente determinata come precedentemente definito.

In certe realizzazioni dell'invenzione, la sagomatura della formulazione di matrice a rilascio prolungato viene effettuata in una pressa per compresse, per esempio una pressa per compresse bistrato. Tuttavia, può venire utilizzato qualsiasi altro procedimento per produrre compresse noto nella tecnica.

In certe realizzazioni, la presente invenzione si riferisce ad un procedimento di preparazione di una forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale, in cui la fase (a) precedente può comprendere la granulazione ad umido dell'agente attivo e opzionalmente di altri additivi farmaceutici o componenti della prima composizione, come cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, ma non ossido di polietilene, in un granulatore, per esempio un granulatore ad alto taglio. Dopo granulazione ad

umido di questi componenti, il materiale della granulazione ad umido può venire fatto passare attraverso il vaglio di un dispositivo di macinazione. Successivamente, il materiale vagliato può venire essiccato, per esempio utilizzando un essiccatore a letto fluido. Il prodotto della granulazione essiccato può opzionalmente venire ulteriormente vagliato attraverso il vaglio fine di un dispositivo di macinazione. Successivamente, il materiale viene combinato con l' almeno un ossido di polietilene della prima composizione utilizzando un miscelatore convenzionale (per esempio un miscelatore a "V", Gemco 2 CU. FT.), ottenendo la prima composizione. Successivamente, ulteriori additivi della composizione del primo strato, per esempio stearato di magnesio, possono venire aggiunti alla miscela mescolata.

In certe realizzazioni, la presente invenzione si riferisce inoltre ad un procedimento di preparazione di una forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale, in cui una ulteriore (in caso di una forma di dosaggio bistrato, una seconda) composizione per l'uso nella preparazione di uno "strato privo di agente attivo" o "strato bloccante" della forma di dosaggio farmaceutica multi- oppure

bistrato della fase (b) nel suddetto procedimento dell'invenzione. Questa fase può comprendere un procedimento di miscelazione di ossido di polietilene e opzionalmente altri componenti dello strato bloccante, per esempio stearato di magnesio, per esempio utilizzando un miscelatore a "V" convenzionale (per esempio un miscelatore a "V", Gemco 2 CU. FT.).

In certe realizzazioni, la presente invenzione si riferisce ad un procedimento di preparazione di una forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale, in cui le composizioni rispettivamente ottenute nelle fasi (a) e (b) vengono combinate per formare un multi- oppure bistrato. Le composizioni possono venire pressate in una pressa, per esempio una pressa per compresse (per esempio una pressa per compresse bistrato Karnavati), in cui le composizioni che formano rispettivamente lo strato attivo e lo strato bloccante possono venire caricate nei rispettivi siti della tramoggia e la compressione viene quindi effettuata. Successivamente, le compresse ottenute possono venire rivestite fino ad un primo guadagno di peso desiderato, per esempio utilizzando rivestimento a spruzzo con sospensioni di rivestimento Opadry®. Dopo rivestimento fino ad un

primo guadagno di peso desiderato, le compresse possono venire indurite, per esempio utilizzando un rivestitore a piatto. Dopo l'indurimento, i prodotti vengono sufficientemente raffreddati per il rivestimento a spruzzo con una sospensione di rivestimento, per esempio in un rivestitore a piatto, per ottenere un secondo guadagno di peso desiderato. Nelle realizzazioni dei procedimenti dell'invenzione precedentemente descritte, si può utilizzare ossido di polietilene ad alto peso molecolare avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo da 2.000.000 a 15.000.000 oppure da 2.000.000 a 8.000.000. In particolare, si possono utilizzare ossidi di polietilene aventi, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di 2.000.000, 4.000.000, 7.000.000 oppure 8.000.000. In particolare, si possono utilizzare ossidi di polietilene aventi, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di 7.000.000 oppure 4.000.000. Inoltre, è possibile utilizzare anche almeno un ossido di polietilene a basso peso molecolare avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo inferiore a 1.000.000, come ossidi di polietilene aventi, in base a misurazioni reologiche,

un peso molecolare approssimativo da 100.000 a 900.000. L'aggiunta di tali ossidi di polietilene a basso peso molecolare può venire utilizzata per adattare specificamente il tasso di rilascio, come aumentare il tasso di rilascio di una formulazione che fornisce altrimenti un tasso di rilascio troppo basso per lo specifico scopo. In tali realizzazioni, si può utilizzare almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di 100.000. Per esempio, in certe realizzazioni dei procedimenti dell'invenzione, è possibile preparare composizioni che comprendono almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000 e almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo inferiore a 1.000.000, in cui la composizione comprende almeno circa il 10% (in peso) oppure almeno circa il 20% (in peso) dell'ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo inferiore a 1.000.000. In certe di tali realizzazioni, la temperatura di indurimento è inferiore a circa 80°C o addirittura inferiore a circa 77°C.

In certe realizzazioni, il contenuto complessivo di ossido di polietilene nella composizione del primo strato "contenente agente attivo" preparato nei procedimenti dell'invenzione è almeno circa il 60% (in peso). Senza desiderare legarsi ad alcuna teoria, si ritiene che elevati contenuti di ossido di polietilene forniscano la resistenza alla manomissione descritta in questa sede, come alta resistenza alla rottura e la resistenza ad estrazione in alcol. Secondo certe di tali realizzazioni, l'agente attivo è idrocodone bitartrato oppure idromorfone cloridrato, e la composizione comprende più di circa il 5% (in peso) dell'idrocodone bitartrato o più di circa il 2% (in peso) dell'idromorfone cloridrato.

In certe di tali realizzazioni, nella composizione preparata nei procedimenti dell'invenzione, il contenuto dell'almeno un ossido di polietilene nello strato "contenente agente attivo" avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000, è almeno circa il 60% (in peso). In certe realizzazioni, il contenuto nella composizione dell'almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000

è almeno circa il 65%, il 70%, il 75%, l'80%, l'85% oppure almeno circa il 90% (in peso). In tali realizzazioni, è possibile impiegare un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 4.000.000 oppure di almeno 7.000.000. In certe di tali realizzazioni, l'agente attivo è idrocodone bitartrato oppure idromorfone cloridrato, sebbene altri agenti attivi possano pure venire utilizzati secondo questo aspetto dell'invenzione, e la composizione comprende più di circa il 5% (in peso) di idrocodone bitartrato oppure idromorfone cloridrato.

In certe realizzazioni dell'invenzione, viene aggiunto stearato di magnesio durante oppure dopo la fase di indurimento, al fine di evitare l'adesione delle compresse le une alle altre. In certe di tali realizzazioni, lo stearato di magnesio viene aggiunto al termine del procedimento di indurimento prima oppure durante il raffreddamento delle compresse. Altri agenti anti-adesione che potrebbero venire utilizzati sarebbero talco, silice, silice pirogena, biossido di silice colloidale, stearato di calcio, cera carnauba, alcoli grassi a catena lunga e cere, come acido stearico e alcol stearilico, olio

minerale, paraffina, cellulosa microcristallina, glicerina, glicole propilenico e glicole polietilenico. Inoltre oppure in alternativa, il rivestimento può venire iniziato a temperatura elevata per evitare l'adesione.

In certe realizzazioni, in cui la fase di indurimento viene effettuata in un piatto di rivestimento, l'adesione delle compresse può venire evitata (oppure le compresse aderite possono venire separate) aumentando la velocità del piatto durante oppure dopo la fase di indurimento, nell'ultimo caso per esempio prima oppure durante il raffreddamento delle compresse. La velocità del piatto può venire aumentata fino ad una velocità in cui tutte le compresse vengono separate oppure non si verifica adesione.

In certe realizzazioni dell'invenzione, un rivestimento con pellicola iniziale o frazione di rivestimento con pellicola viene applicato prima di effettuare la fase di indurimento d come precedentemente descritta. Questo rivestimento con pellicola fornisce un "cappotto" per le formulazioni o compresse di matrice a rilascio prolungato, che funge come agente anti-adesione, cioè è finalizzato ad evitare che le formulazioni o compresse aderiscano

le une alle altre. In certe di tali realizzazioni, il rivestimento con pellicola che viene applicato prima della fase di indurimento è un rivestimento con pellicola Opadry. Dopo la fase di indurimento d), è possibile effettuare un'ulteriore fase di rivestimento con pellicola.

La presente invenzione comprende anche qualsiasi formulazione a rilascio prolungato solida orale multi- oppure bistrato ottenibile mediante un procedimento secondo qualsiasi procedimento come precedentemente descritto.

In ulteriori particolari realizzazioni dell'invenzione, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo una qualsiasi delle realizzazioni precedenti viene somministrata ad un paziente che ne abbisogna per il trattamento del dolore, detta forma di dosaggio comprendendo un analgesico oppioide.

In ulteriori particolari realizzazioni, l'invenzione si riferisce a metodi di trattamento che utilizzano le suddescritte forme di dosaggio farmaceutiche a rilascio prolungato solide orali comprendenti la formulazione di matrice a rilascio prolungato descritta in qualsiasi delle realizzazioni precedenti.

In un'ulteriore particolare realizzazione, le formulazioni di matrice a rilascio prolungato dell'invenzione vengono utilizzate nella produzione di un medicinale per il trattamento del dolore, in cui la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprende un analgesico oppioide.

#### **RESISTENZA ALLA MANOMISSIONE**

In certe particolari realizzazioni, la presente invenzione si riferisce ad una forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale comprendente una formulazione di matrice a rilascio prolungato in forma di compressa multi- oppure bistrato come descritta in questa sede, in cui la compressa può venire almeno appiattita senza rottura, caratterizzata da uno spessore della compressa dopo l'appiattimento che corrisponde a non più di circa il 60% dello spessore della compressa prima dell'appiattimento, e in cui detta compressa appiattita fornisce una velocità di dissoluzione in vitro, quando misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, caratterizzata dalla quantità percentuale di agente attivo rilasciato a 0,5 ore di dissoluzione che devia di non più di circa 30 punti percentuali dalla

corrispondente velocità di dissoluzione in vitro di una compressa di riferimento non appiattita.

In certe realizzazioni, la presente invenzione si riferisce ad una forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale comprendente una formulazione di matrice a rilascio prolungato in forma di compressa multi- oppure bistrato come descritta in questa sede, in cui la compressa può venire almeno appiattita senza rottura, caratterizzata da uno spessore della compressa dopo l'appiattimento che corrisponde a non più di circa il 60% dello spessore della compressa prima dell'appiattimento, e in cui la compressa appiattita oppure non appiattita fornisce una velocità di dissoluzione in vitro, quando misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) comprendente il 40% di etanolo a 37°C, caratterizzata dalla quantità percentuale di agente attivo rilasciato a 0,5 ore di dissoluzione che devia di non più di circa 30 punti percentuali dalla corrispondente velocità di dissoluzione in vitro misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C senza etanolo,

utilizzando compresse di riferimento rispettivamente appiattite e non appiattite.

In certe realizzazioni, l'invenzione si riferisce a forme di dosaggio farmaceutiche a rilascio prolungato solide orali comprendenti una formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendenti un agente attivo, dette forme di dosaggio essendo in forma di compressa multi- oppure bistrato, in cui la compressa può venire almeno appiattita senza rottura, caratterizzate da uno spessore della compressa dopo l'appiattimento che corrisponde a non più di circa il 60% dello spessore della compressa prima dell'appiattimento, e in cui detta compressa appiattita fornisce una velocità di dissoluzione in vitro, quando misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, caratterizzata dalla quantità percentuale di agente attivo rilasciato a 1, 8 e 24 ore di dissoluzione che devia di non più di circa 30 punti percentuali a ciascuno di detti punti di tempo dalla corrispondente velocità di dissoluzione in vitro di una compressa di riferimento non appiattita.

In certe di tali realizzazioni, la compressa può venire almeno appiattita senza rottura,

caratterizzata da uno spessore della compressa dopo l'appiattimento che corrisponde a non più di circa il 50%, oppure a non più di circa il 40%, oppure a non più di circa il 30%, oppure a non più di circa il 20%, oppure a non più di circa il 16% dello spessore della compressa prima dell'appiattimento, e in cui detta compressa appiattita fornisce una velocità di dissoluzione in vitro, quando misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, caratterizzata dalla quantità percentuale di agente attivo rilasciato a 1, 8 e 24 ore di dissoluzione che devia di non più di circa 30 punti percentuali, oppure di non più di circa 20 punti percentuali, oppure di non più di circa 15 punti percentuali, oppure di non più di circa 10 punti percentuali a ciascuno di detti punti di tempo dalla corrispondente velocità di dissoluzione in vitro di una compressa di riferimento non appiattita. In un'ulteriore realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato solida orale secondo qualsiasi delle realizzazioni precedenti ha, quando sottoposta ad un test di indentazione, una forza di incrinatura di almeno circa 110 N.

In certe realizzazioni dell'invenzione la

formulazione di matrice a rilascio prolungato ha una forza di incrinatura di almeno circa 110 N, oppure di almeno circa 120 N, oppure di almeno circa 130 N, oppure di almeno circa 140 N, oppure di almeno circa 150 N, oppure di almeno circa 160 N, oppure di almeno circa 170 N, oppure di almeno circa 180 N, oppure di almeno circa 190 N, oppure di almeno circa 200 N.

In un'ulteriore realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato solida orale, quando sottoposta ad un test di indentazione, ha una "distanza della profondità di penetrazione fino ad incrinatura" di almeno circa 1,0 mm.

In certe realizzazioni dell'invenzione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato ha una distanza della "profondità di penetrazione fino ad incrinatura" di almeno circa 1,0 mm, oppure di almeno circa 1,2 mm, oppure di almeno circa 1,4 mm, oppure di almeno circa 1,5 mm, oppure di almeno circa 1,6 mm, oppure di almeno circa 1,8 mm, oppure di almeno circa 1,9 mm, oppure di almeno circa 2,0 mm, oppure di almeno circa 2,2 mm, oppure di almeno circa 2,4 mm, oppure di almeno circa 2,6 mm.

In un'ulteriore realizzazione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato solida orale ha una forza di incrinatura di almeno circa 120 N, oppure di

almeno circa 130 N, oppure di almeno circa 140 N, e/oppure una distanza della "profondità di penetrazione fino ad incrinatura" di almeno circa 1,2 mm, oppure di almeno circa 1,4 mm, oppure di almeno circa 1,5 mm, oppure di almeno circa 1,6 mm.

In certe di tali realizzazioni dell'invenzione, la formulazione di matrice a rilascio prolungato ha una forza di incrinatura di almeno circa 110 N, oppure di almeno circa 120 N, oppure di almeno circa 130 N, oppure di almeno circa 140 N, oppure di almeno circa 150 N, oppure di almeno circa 160 N, oppure di almeno circa 170 N, oppure di almeno circa 180 N, oppure di almeno circa 190 N, oppure di almeno circa 200 N, e/oppure una distanza della "profondità di penetrazione fino ad incrinatura" di almeno circa 1,0 mm, oppure di almeno circa 1,2 mm, oppure di almeno circa 1,4 mm, oppure di almeno circa 1,5 mm, oppure di almeno circa 1,6 mm, oppure di almeno circa 1,8 mm, oppure di almeno circa 1,9 mm, oppure di almeno circa 2,0 mm, oppure di almeno circa 2,2 mm, oppure di almeno circa 2,4 mm, oppure di almeno circa 2,6 mm. Una combinazione di qualsiasi dei summenzionati valori di forza di incrinatura e distanza della "profondità di penetrazione fino ad incrinatura" è inclusa nell'ambito della presente invenzione.

In un'ulteriore realizzazione, le formulazioni di matrice a rilascio prolungato solide orali dell'invenzione resistono ad un lavoro di almeno circa 0,06 J senza incrinatura.

In certe di tali realizzazioni, la formulazione di matrice a rilascio prolungato, quando sottoposta ad un test di indentazione, resiste ad un lavoro di almeno circa 0,06 J, oppure di almeno circa 0,08 J, oppure di almeno circa 0,09 J, oppure di almeno circa 0,11 J, oppure di almeno circa 0,13 J, oppure di almeno circa 0,15 J, oppure di almeno circa 0,17 J, oppure di almeno circa 0,19 J, oppure di almeno circa 0,21 J, oppure di almeno circa 0,23 J, oppure di almeno circa 0,25 J, senza incrinatura.

I parametri "forza di incrinatura", "distanza della profondità di penetrazione fino ad incrinatura" e "lavoro" possono venire determinati in un test di indentazione come precedentemente descritto, utilizzando un analizzatore di struttura come l'analizzatore di struttura TA-XT2 (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583). La forza di incrinatura e/oppure distanza della "profondità di penetrazione fino ad incrinatura" può venire determinata utilizzando una formulazione di matrice a rilascio prolungato non

rivestita oppure rivestita.

In certe realizzazioni, la formulazione di matrice a rilascio prolungato è in forma di compressa multi-oppure bistrato oppure di multiparticolati multi-oppure bistrato, e la compressa può venire almeno appiattita senza rottura, caratterizzata da uno spessore della compressa dopo l'appiattimento che corrisponde a non più di circa il 60% dello spessore della compressa oppure dei singoli multiparticolati prima dell'appiattimento. Preferibilmente, la compressa può venire almeno appiattita senza rottura, caratterizzata da uno spessore della compressa dopo l'appiattimento che corrisponde a non più di circa il 50%, oppure a non più di circa il 40%, oppure a non più di circa il 30%, oppure a non più di circa il 20%, oppure a non più di circa il 16% dello spessore della compressa prima dell'appiattimento.

Preferibilmente, l'appiattimento delle compresse viene effettuato con una pressa da banco, come una pressa da banco stile Carver, oppure con un martello, come precedentemente descritto.

In certe di tali realizzazioni, la formulazione di matrice a rilascio prolungato è in forma di compressa multi-oppure bistrato, e la compressa può venire almeno appiattita senza rottura, caratterizzata da

uno spessore della compressa dopo l'appiattimento che corrisponde a non più di circa il 60% dello spessore della compressa prima dell'appiattimento, e in cui detta compressa appiattita fornisce una velocità di dissoluzione in vitro, quando misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, caratterizzata dalla quantità percentuale di agente attivo rilasciato a 0,5 ore oppure a 0,5 e 0,75 ore, oppure a 0,5, 0,75 e 1 ora, oppure a 0,5, 0,75, 1 e 1,5 ore, oppure a 0,5, 0,75, 1, 1,5 e 2 ore di dissoluzione che devia di non più di circa 30 punti percentuali a ciascuno di detti punti di tempo dalla corrispondente velocità di dissoluzione in vitro di una compressa di riferimento non appiattita. Preferibilmente, la compressa può venire almeno appiattita senza rottura, caratterizzata da uno spessore della compressa dopo l'appiattimento che corrisponde a non più di circa il 50%, oppure a non più di circa il 40%, oppure a non più di circa il 30%, oppure a non più di circa il 20%, oppure a non più di circa il 16% dello spessore della compressa prima dell'appiattimento, e in cui detta compressa appiattita fornisce una velocità di dissoluzione in vitro, quando misurata in una

Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, caratterizzata dalla quantità percentuale di agente attivo rilasciato a 0,5 ore, oppure a 0,5 e 0,75 ore, oppure a 0,5, 0,75 e 1 ora, oppure a 0,5, 0,75, 1 e 1,5 ore, oppure a 0,5, 0,75, 1, 1,5 e 2 ore di dissoluzione che devia di non più di circa 30 punti percentuali, oppure di non più di circa 20 punti percentuali, oppure di non più di circa 15 punti percentuali in ciascuno di detti punti di tempo dalla corrispondente velocità di dissoluzione in vitro di una compressa di riferimento non appiattita.

Preferibilmente, il test di durezza della compressa per determinare la resistenza alla rottura di formulazioni di matrice a rilascio prolungato viene effettuato in una apparecchiatura Schleuniger come precedentemente descritto. Per esempio, la resistenza alla rottura viene determinata utilizzando una apparecchiatura Schleuniger 2E/106 e applicando una forza massima di circa 196 N, oppure una apparecchiatura Schleuniger Modello 6D e applicando una forza massima di circa 439 N.

È stato osservato che le formulazioni di matrice a rilascio prolungato della presente invenzione

comprendenti un ossido di polietilene ad alto peso molecolare possono venire appiattite ad uno spessore da circa il 15 a circa il 18% dello spessore non appiattito, e che la compressa bistrato appiattita riprende in parte oppure riprende sostanzialmente la sua forma non appiattita iniziale oppure un sua porzione durante la dissoluzione, tralasciando il rigonfiamento che pure ha luogo durante la dissoluzione, cioè lo spessore della compressa bistrato aumenta e il diametro diminuisce considerevolmente durante la dissoluzione. Senza desiderare legarsi ad alcuna teoria, si ritiene che l'ossido di polietilene ad alto peso molecolare abbia una "memoria di forma" che fornisce la capacità di ripristinare la forma iniziale oppure una sua porzione dopo deformazione, per esempio dopo appiattimento, in un ambiente che consente tale ripristino, come un ambiente acquoso utilizzato in test di dissoluzione. Si ritiene che questa capacità contribuisca alla resistenza alla manomissione, in particolare alla resistenza all'alcol, delle forme di dosaggio della presente invenzione.

#### **STUDI CLINICI**

La forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo l'invenzione

comprendente idrocodone oppure un suo sale, idrato o solvato farmaceuticamente accettabile, oppure miscele di qualsiasi dei suddetti, può fornire i seguenti parametri in vivo.

Tale forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale può fornire un rapporto  $C_{24}/C_{max}$  di idrocodone da circa 0,40 a circa 1,0 dopo somministrazione di una singola dose, oppure dopo somministrazione in regime stazionario. Il rapporto  $C_{24}/C_{max}$  può essere da circa 0,40 a circa 0,85, oppure da circa 0,40 a circa 0,75, oppure da circa 0,45 a circa 0,70, oppure da circa 0,2 a circa 0,8, da circa 0,3 a circa 0,7, oppure da circa 0,4 a circa 0,6.

Tale forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale può fornire un  $T_{max}$  (ore) di idrocodone da circa 4 a circa 20 ore, oppure da circa 6 a circa 12 ore, oppure da circa 4 a circa 10 ore dopo somministrazione di una singola dose, oppure dopo somministrazione in regime stazionario.

Tale forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale può fornire una AUC media (ng\*ora/ml) dopo somministrazione da circa 250 a 400 per ogni 20 mg di idrocodone inclusi nella forma di dosaggio, e può anche fornire una  $C_{max}$  media (ng/ml) dopo somministrazione da circa 10 a circa 30 per ogni

20 mg di idrocodone inclusi nella forma di dosaggio. Se tale forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale contiene circa 20 mg di idrocodone oppure di un suo sale farmaceuticamente accettabile, essa può fornire una AUC media (ng\*ora/ml) dopo somministrazione da circa 250 a circa 400, oppure da circa 270 a circa 350, e una  $C_{max}$  media (ng/ml) dopo somministrazione da circa 10 a circa 30, da circa 12 a circa 25, da circa 14 a circa 18, oppure da circa 12 a circa 17.

Se tale forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale contiene circa 120 mg di idrocodone oppure di un suo sale farmaceuticamente accettabile, essa può fornire una AUC media (ng\*ora/ml) dopo somministrazione da circa 1500 a circa 2400, da circa 1700 a circa 2200, da circa 1800 a circa 2100, oppure da circa 1900 a circa 2100, e una  $C_{max}$  media (ng/ml) dopo somministrazione da circa 60 a circa 180, oppure da circa 80 a circa 160.

Tale forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale può anche fornire un  $T_{1/2}$  medio (ore) dopo somministrazione da circa 5 a circa 10 ore, da circa 6 a circa 9 ore, di circa 7 oppure di circa 8 ore, e un  $T_{ritardo}$  medio (ore) dopo somministrazione da circa 0,01 a circa 0,2.

In generale, la forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale dell'invenzione viene somministrata ad un paziente a digiuno. La AUC media (ng\*ora/ml) dopo somministrazione a stomaco pieno è preferibilmente superiore di meno del 20%, oppure superiore di meno del 16% oppure superiore di meno del 12% rispetto alla AUC (ng\*ora/ml) dopo somministrazione a digiuno. Analogamente, la  $C_{max}$  media (ng/ml) dopo somministrazione a stomaco pieno è preferibilmente superiore di meno dell'80%, superiore di meno del 70% oppure superiore di meno del 60% rispetto alla  $C_{max}$  dopo somministrazione a digiuno. Inoltre, il  $T_{max}$  medio (ore) dopo somministrazione a stomaco pieno può essere entro il 35% oppure entro il 30% del  $T_{max}$  (ore) dopo somministrazione a digiuno; il  $T_{1/2}$  medio (ore) dopo somministrazione a stomaco pieno può essere entro il 15% del  $T_{1/2}$  dopo somministrazione a digiuno; e il  $T_{ritardo}$  medio (ore) dopo somministrazione a stomaco pieno può essere superiore di meno del 150% rispetto al  $T_{1/2}$  dopo somministrazione a digiuno.

L'invenzione comprende anche la forma di dosaggio per l'uso nel metodo di trattamento in cui viene somministrata una forma di dosaggio bistrato oppure multistrato per il trattamento di una malattia o

condizione di un paziente che richiede trattamento, in particolare dolore, e l'uso di una forma di dosaggio multi- oppure bistrato secondo l'invenzione per la produzione di un medicinale per il trattamento di una malattia o di una certa condizione di un paziente che richiede trattamento, in particolare dolore.

L'invenzione comprende anche l'uso di una forma di dosaggio bistrato oppure multistrato dell'invenzione nella produzione di un medicinale per trattare una malattia o condizione di un paziente che richiede tale trattamento. In una realizzazione, la condizione è il dolore.

#### **ESEMPIO 1**

Compresse bistrato di idrocodone bitartrato.

Sono state preparate tre diverse compresse bistrato comprendenti 20 mg di idrocodone bitartrato, ciascuna possedendo uno strato attivo da 400 mg e uno strato bloccante di ossido di polietilene rispettivamente di 100 (Esempio 1A), 200 (Esempio 1B) e 300 mg (Esempio 1C).

Le composizioni di queste compresse vengono mostrate nella Tabella 1:

Tabella 1

	Es. 1A	Es. 1B	Es. 1C		
Componente	mg/ compressa	mg/ compressa	mg/ compressa	Funzione	Rif. a standard
<b>Strato attivo</b>					
Idrocodone bitartrato	20.0	20.0	20.0	Ingrediente attivo	USP
Cellulosa microcristallina	1.36	1.36	1.36	Diluente	NF
Idrossipropilcellulosa	1.36	1.36	1.36	Legante	NF
Acqua purificata <sup>1</sup>	N/A	N/A	N/A	Solvente	USP
Ossido di polietilene (WSR-303)	375.28	375.28	375.28	Polimero per il controllo del rilascio	NF
Stearato di magnesio	2.0	2.0	2.0	Lubrificante	NF
<b>Subtotale strato attivo</b>	<b>400.0</b>	<b>400.0</b>	<b>400.0</b>		
<b>Strato bloccante</b>					
Ossido di polietilene (WSR-303)	99.5	199.0	298.5	Polimero per il controllo del rilascio	NF
Stearato di magnesio	0.5	1.0	1.5	Lubrificante	NF
<b>Subtotale strato bloccante</b>	<b>100.0</b>	<b>200.0</b>	<b>300.0</b>		
<b>Rivestimento</b>					
Opadry <sup>®</sup> White Y-5- 18024-A	20.0	24.0	28.0	Rivesti- mento estetico	HSE <sup>2</sup>
Acqua purificata <sup>1</sup>	N/A	N/A	N/A	Solvente	USP
<b>Totale</b>	<b>520.0</b>	<b>624.0</b>	<b>728.0</b>		

<sup>1</sup> L'acqua purificata viene utilizzata per preparare la granulazione di idrocodone bitartrato e la sospensione di rivestimento. Essa non è presente nel prodotto finale.

<sup>2</sup> HSE = standard interno

Tabella 2A

<b>Componenti dello strato attivo in peso percentuale:</b>			
	<b>Es. 1A</b>	<b>Es. 1B</b>	<b>Es. 1C</b>
<b>Componente</b>	<b>% (in peso)</b>	<b>% (in peso)</b>	<b>% (in peso)</b>
Idrocodone bitartrato	5.00	5.00	5.00
Cellulosa microcristallina	0.34	0.34	0.34
Idrossipropilcellulosa	0.34	0.34	0.34
Ossido di polietilene (WSR-303)	93.82	93.82	93.82
Stearato di magnesio	0.50	0.50	0.50
<b>Totale</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

Tabella 2B

<b>Strato bloccante della composizione in percentuale:</b>			
	<b>Es. 1A</b>	<b>Es. 1B</b>	<b>Es. 1C</b>
<b>Componente</b>	<b>% (in peso)</b>	<b>% (in peso)</b>	<b>% (in peso)</b>
Ossido di polietilene (WSR-303)	99.50	99.50	99.50
Stearato di magnesio	0.50	0.50	0.50
<b>Totale</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

Tabella 2C

<b>Rapporto strato attivo/strato bloccante:</b>			
	<b>Es. 1A</b>	<b>Es. 1B</b>	<b>Es. 1C</b>
Rapporto ponderale strato attivo/strato bloccante	4.00	2.00	1.33

Preparazione della miscela degli strati bloccanti:

1. Un miscelatore a "V" (miscelatore a "V" Gemco - 2 CU. FT.) con barra di miscelazione supplementare è stato caricato con l'ossido di polietilene WSR 303 e lo stearato di magnesio.
2. I materiali della fase 1 sono stati miscelati per

un minuto con la barra di miscelazione supplementare disattivata.

3. La miscela della fase 2 è stata caricata in un contenitore pulito, tarato, in acciaio inossidabile oppure foderato in polietilene.

Preparazione della miscela dello strato attivo:

4. Un granulatore ad alto taglio (Collette 75 L) è stato caricato con l'idrocodone bitartrato, la cellulosa microcristallina e l'idrossipropilcellulosa.

5. È stata aggiunta acqua alla miscela, con l'elica e la trinciatrice attivati.

6. La granulazione ad umido ottenuta nella fase 5 è stata fatta passare attraverso il vaglio grossolano di un dispositivo di macinazione Quadro Comil.

7. La granulazione ottenuta nella fase 6 vagliata è stata essiccata in un essiccatore a letto fluido Vector VFC-3.

8. La granulazione essiccata ottenuta nella fase 7 è stata fatta passare attraverso il vaglio fine del Quadro Comil.

9. Un miscelatore a "V" (Gemco 2 CU. FT.) con barra di miscelazione supplementare è stato caricato con l'ossido di polietilene WSR 303 e la granulazione macinata ottenuta nella fase 8.

10. I materiali della fase 9 sono stati miscelati per 7,5 minuti con la barra di miscelazione supplementare disattivata.

11. È stato aggiunto stearato di magnesio alla miscela ottenuta nella fase 10.

12. I materiali della fase 11 sono stati miscelati per 1 minuto con la barra di miscelazione supplementare disattivata.

13. La miscela della fase 12 è stata caricata in un contenitore pulito, tarato, in acciaio inossidabile oppure foderato in polietilene.

Preparazione di compresse bistrato:

14. Le miscele ottenute nella fase 3 e nella fase 13 sono state pressate in concomitanza in compresse ovali bistrato su una pressa per compresse bistrato Karnavati (Karnavati UNIK-I) ad una velocità di rotazione di 10 giri al minuto. La miscela attiva è stata caricata nella tramoggia del lato uno e il peso dello strato attivo è stato regolato ai 400 mg desiderati. Quindi la miscela di strati bloccanti è stata caricata nella tramoggia del lato due e il peso totale della compressa è stato regolato al peso desiderato. Dopo regolazione del peso, la compressione è stata avviata e la pressa è stata azionata a 10 giri al minuto.

15. La sospensione di rivestimento acquosa Opadry® è stata preparata aggiungendo Opadry® bianco nel vortice. Una volta che l'Opadry® è stato incorporato nell'acqua purificata, la miscelazione è stata proseguita per circa un'ora prima dell'uso.

16. Approssimativamente 10 kg delle compresse per nucleo ottenute nella fase 14 sono stati pesati e rivestiti a spruzzo con la sospensione di rivestimento fino ad un guadagno di peso desiderato di circa l'1,0% (in peso) in un rivestitore a piatto perforato da 24 pollici Compu-Lab (COMP-U-LAB 24). Il letto di compresse è stato riscaldato impostando la temperatura dell'aria in ingresso a 55°C. Una volta che la temperatura di scarico ha raggiunto 39°C, il rivestimento con pellicola è cominciato ad una velocità del piatto di 15 giri al minuto e ad una velocità di spruzzatura di approssimativamente 45 ml/min. Il rivestimento con pellicola è stato proseguito fino al raggiungimento del guadagno di peso desiderato dell'1%.

17. Le compresse parzialmente rivestite ottenute nella fase 16 sono state indurite nel rivestitore a piatto perforato. La temperatura di ingresso è stata impostata a 85°C, ad una velocità del piatto di approssimativamente 10 giri al minuto. Le compresse

sono state indurite ad una temperatura di scarico di 72°C per approssimativamente 30 minuti.

18. Dopo l'indurimento, le compresse sono state raffreddate nel piatto rotante impostando la temperatura di ingresso a 22°C. Il raffreddamento è stato proseguito fino a quando la temperatura di scarico era inferiore a 28°C.

19. Le compresse indurite ottenute nella fase 18 sono state rivestite a spruzzo con la sospensione di rivestimento fino ad un guadagno di peso finale desiderato del 4,0% (in peso) nel rivestitore a piatto perforato, ad una velocità del piatto di 15 giri al minuto e ad una velocità di spruzzatura di approssimativamente 50 ml/min.

20. Le compresse rivestite con pellicola sono state trasferite in un tamburo tarato foderato in polietilene.

## **ESEMPIO 2**

Comprese bistrato di idrocodone bitartrato rivestite con pellicola, 120 mg.

Nell'Esempio 2, sono state preparate tre diverse compresse bistrato comprendenti 120 mg di idrocodone bitartrato, ciascuna possedendo uno strato attivo da 400 mg e uno strato bloccante di ossido di polietilene rispettivamente di 100 mg (Esempio 2A),

200 mg (Esempio 2B) e 300 mg (Esempio 2C).

Le composizioni degli Esempi 2A, 2B e 2C vengono rispettivamente mostrate nella Tabella 3.

Le composizioni degli Esempi 2A, 2B e 2C vengono rispettivamente mostrate nella Tabella 3.

Tabella 3

	Es. 2A	Es. 2B	Es. 2C		
Componente	mg/ compressa	mg/ compressa	mg/ compressa	Funzione	Rif. a standard
<b>Strato attivo</b>					
Idrocodone bitartrato	120.0	120.0	120.0	Ingrediente attivo	USP
Cellulosa microcristallina	8.16	8.16	8.16	Diluente	NF
Idrossipropilcellulosa	8.16	8.16	8.16	Legante	NF
Acqua purificata <sup>1</sup>	N/A	N/A	N/A	Solvente	USP
Ossido di polietilene (WSR-303)	261.68	261.68	261.68	Polimero per il controllo del rilascio	NF
Stearato di magnesio	2.0	2.0	2.0	Lubrificante	NF
<b>Subtotale strato attivo</b>	<b>400.0</b>	<b>400.0</b>	<b>400.0</b>		
<b>Strato bloccante</b>					
Ossido di polietilene (WSR-303)	99.5	199.0	298.5	Polimero per il controllo del rilascio	NF
Stearato di magnesio	0.5	1.0	1.5	Lubrificante	NF
<b>Subtotale strato bloccante</b>	<b>100.0</b>	<b>200.0</b>	<b>300.0</b>		
<b>Rivestimento</b>					
Opadry <sup>®</sup> White Y-5- 18024-A	20.0	24.0	28.0	Rivesti- mento estetico	HSE <sup>2</sup>
Acqua purificata <sup>1</sup>	N/A	N/A	N/A	Solvente	USP
<b>Totale</b>	<b>520.0</b>	<b>624.0</b>	<b>728.0</b>		

<sup>1</sup> L'acqua purificata viene utilizzata per preparare la granulazione di idrocodone bitartrato e la sospensione di rivestimento. Essa non è presente nel prodotto finale.

<sup>2</sup> HSE = standard interno

Dalla composizione globale degli Esempi 2A, 2B e 2C, è possibile calcolare la quantità dei componenti dello strato attivo in peso percentuale e dello strato bloccante in peso percentuale, come pure il rapporto percentuale strato attivo/strato bloccante. Ciò viene mostrato rispettivamente nelle Tabelle 3A, 3B e 3C.

Tabella 3A

<b>Componenti dello strato attivo in peso percentuale:</b>			
	<b>Es. 2A</b>	<b>Es. 2B</b>	<b>Es. 2C</b>
<b>Componente</b>	<b>% (in peso)</b>	<b>% (in peso)</b>	<b>% (in peso)</b>
Idrocodone bitartrato	30.00	30.00	30.00
Cellulosa microcristallina	2.04	2.04	2.04
Idrossipropilcellulosa	2.04	2.04	2.04
Ossido di polietilene (WSR-303)	65.42	65.42	65.42
Stearato di magnesio	0.50	0.50	0.50
<b>Totale</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

Tabella 3B

Componenti dello strato bloccante in peso percentuale:			
	Es. 2A	Es. 2B	Es. 2C
Componente	% (in peso)	% (in peso)	% (in peso)
Ossido di polietilene (WSR-303)	99.50	99.50	99.50
Stearato di magnesio	0.50	0.50	0.50
<b>Totale</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

Tabella 3C

Rapporto strato attivo/strato bloccante:			
	Es. 2A	Es. 2B	Es. 2C
Rapporto ponderale strato attivo/strato bloccante	4.00	2.00	1.33

Le fasi di lavorazione per produrre le compresse negli Esempi 2A, 2B e 2C sono state come segue:

Dimensioni delle cariche

2A: 13 kg, 25.000 compresse

2B: 15,6 kg, 25.000 compresse

2C: 18,2 kg, 25.000 compresse

Le condizioni di procedimento per la preparazione delle suddette cariche corrispondono a quelle utilizzate nell'Esempio 1.

**ESEMPIO 3**

Compresses di idromorfone cloridrato rivestite con pellicola, 12 mg.

Nell'Esempio 3, sono state preparate due diverse compresse bistrato comprendenti 12 mg di idromorfone cloridrato, ciascuna possedendo uno strato attivo

rispettivamente di 500 mg (Esempio 3A) e 400 mg (Esempio 3B), e uno strato bloccante di ossido di polietilene di 200 mg.

Le composizioni delle composizioni negli Esempi 3A e 3B vengono rispettivamente mostrate nella Tabella 4.

Tabella 4

	Es. 3A	Es. 3B		
Componente	mg/ compressa	mg/ compressa	Funzione	Rif. a standard
<b>Strato attivo</b>				
Idromorfone cloridrato	12.0	12.0	Ingrediente attivo	USP
Ossido di polietilene (WSR-303)	485.5	386.0	Polimero per il controllo del rilascio	NF
Stearato di magnesio	2.5	2.0	Lubrificante	NF
<b>Subtotale strato attivo</b>	<b>500.0</b>	<b>400.0</b>		
<b>Strato bloccante</b>				
Ossido di polietilene (WSR-303)	199.0	199.0	Polimero per il controllo del rilascio	NF
Stearato di magnesio	1.0	1.0	Lubrificante	NF
<b>Subtotale strato bloccante</b>	<b>200.0</b>	<b>200.0</b>		
<b>Rivestimento</b>				
Opadry II Beige 33G97231	28.0	24.0	Rivestimento estetico	HSE <sup>1</sup>
Acqua purificata <sup>2</sup>	N/A	N/A	Solvente	USP
<b>Totale</b>	<b>728.0</b>	<b>624.0</b>		

<sup>1</sup> HSE - standard interno; <sup>2</sup> Non presente nel prodotto finale

Dalla composizione globale degli Esempi 3A e 3B, è possibile calcolare il peso percentuale della

composizione rispettivamente dello strato attivo e dello strato bloccante, e il rapporto strato attivo/strato bloccante. Ciò viene mostrato rispettivamente nelle Tabelle 5A, 5B e 5C.

Tabella 5A

<b>Composizione dello strato attivo in peso percentuale:</b>		
	<b>Es. 3A</b>	<b>Es. 3B</b>
<b>Componente</b>	<b>% (in peso)</b>	<b>% (in peso)</b>
Idromorfone cloridrato	2.40	3.00
Ossido di polietilene (WSR-303)	97.10	96.50
Stearato di magnesio	0.50	0.50
<b>Totale</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

Tabella 5B

<b>Composizione dello strato bloccante in peso percentuale:</b>		
	<b>Es. 3A</b>	<b>Es. 3B</b>
<b>Componente</b>	<b>% (in peso)</b>	<b>% (in peso)</b>
Ossido di polietilene (WSR-303)	99.50	99.50
Stearato di magnesio	0.50	0.50
<b>Totale</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

Tabella 5C

<b>Rapporto strato attivo/strato bloccante:</b>		
	<b>Es. 3A</b>	<b>Es. 3B</b>
<b>Rapporto strato attivo/strato bloccante</b>	<b>2.50</b>	<b>2.00</b>

Le fasi di lavorazione per produrre le compresse negli Esempi rispettivamente 3A e 3B sono state come segue:

Dimensioni delle cariche:

3A: 14,560 kg, 20.000 compresse

3B: 13,728 kg, 22.000 compresse

Preparazione della miscela degli strati bloccanti:

1. Un miscelatore a "V" Gemco - 2 CU. FT. con barra di miscelazione supplementare è stato caricato con l'ossido di polietilene WSR 303 e lo stearato di magnesio.

2. I materiali della fase 1 sono stati miscelati per un minuto con la barra di miscelazione supplementare disattivata.

3. La miscela della fase 2 è stata caricata in un contenitore pulito, tarato, in acciaio inossidabile oppure foderato in polietilene.

Preparazione della miscela dello strato attivo:

4. Un miscelatore a "V" PK - 16 QT. con barra di miscelazione supplementare è stato caricato con l'ossido di polietilene WSR 303 e l'idromorfone cloridrato.

5. I materiali della fase 4 sono stati miscelati per 10 minuti con la barra di miscelazione supplementare attivata.

6. È stato aggiunto stearato di magnesio alla miscela ottenuta nella fase 5.

7. I materiali della fase 6 sono stati miscelati per

un minuto con la barra di miscelazione supplementare disattivata.

8. La miscela della fase 7 è stata caricata in un contenitore pulito, tarato, in acciaio inossidabile oppure foderato in polietilene.

Preparazione di compresse bistrato:

9. Le miscele ottenute nella fase 3 e nella fase 8 sono state pressate in concomitanza in compresse ovali bistrato su una pressa bistrato Karnavati (Karnavati UNIK-I) ad una velocità di 10 giri al minuto. La miscela attiva è stata caricata nella tramoggia del lato uno e il peso dello strato attivo è stato regolato al peso desiderato. Quindi la miscela di strati bloccanti è stata caricata nelle tramogge del lato due e il peso totale della compressa è stato regolato al peso desiderato. Dopo regolazione del peso, la compressione è stata avviata e la pressa è stata azionata a 10 giri al minuto.

10. La sospensione di rivestimento acquosa Opadry® è stata preparata aggiungendo Opadry® Beige nel vortice. Una volta che l'Opadry® è stato incorporato nell'acqua purificata, la miscelazione è stata proseguita per circa un'ora prima dell'uso.

11. Approssimativamente 10 kg delle compresse del nucleo ottenute nella fase 9 sono stati pesati e

rivestiti a spruzzo con la sospensione di rivestimento fino ad un guadagno di peso desiderato di circa l'1,0% (in peso) in un rivestitore a piatto perforato da 24 pollici Compu-Lab (COMP-U-LAB 24). Il letto di compresse è stato riscaldato impostando la temperatura dell'aria in ingresso a 55°C. Una volta che la temperatura di scarico ha raggiunto 39°C, il rivestimento con pellicola è cominciato ad una velocità del piatto di 12 giri al minuto e ad una velocità di spruzzatura di approssimativamente 45 ml/min. Il rivestimento con pellicola è stato proseguito fino al raggiungimento del guadagno di peso desiderato dell'1%.

12. Le compresse parzialmente rivestite ottenute nella fase 11 sono state indurite nel rivestitore a piatto perforato. La temperatura di ingresso è stata impostata a 85°C ad una velocità del piatto di approssimativamente 12 giri al minuto. Le compresse sono state indurite ad una temperatura di scarico di 72°C per approssimativamente 30 minuti.

13. Dopo l'indurimento, le compresse sono state raffreddate nel piatto rotante impostando la temperatura di ingresso a 22°C. Il raffreddamento è stato proseguito fino a quando la temperatura di scarico era inferiore a 28°C.

14. Le compresse indurite ottenute nella fase 13 sono state rivestite a spruzzo con la sospensione di rivestimento fino ad un guadagno di peso finale desiderato del 4,0% (in peso) nel rivestitore a piatto perforato, ad una velocità del piatto di 12 giri al minuto e ad una velocità di spruzzatura di approssimativamente 45 ml/min.

15. Le compresse sono state scaricate.

#### **ESEMPIO 4**

Comprese bistrato di idromorfone cloridrato rivestite con pellicola, 32 mg.

Nell'Esempio 4, sono state preparate due diverse compresse bistrato comprendenti 32 mg di idromorfone cloridrato, ciascuna possedendo uno strato attivo rispettivamente di 500 mg e 400 mg, e uno strato bloccante di ossido di polietilene di 200 mg.

Le composizioni delle compresse negli Esempi rispettivamente 4A e 4B, vengono mostrate nella Tabella 6.

Tabella 6

	Es. 4A	Es. 4B		
Componente	mg/ compressa	mg/ compressa	Funzione	Rif. a standard
<b>Strato attivo</b>				
Idromorfone cloridrato	32.0	32.0	Ingrediente attivo	USP
Ossido di polietilene (WSR-303)	465.5	366.0	Polimero per il controllo del rilascio	NF
Stearato di magnesio	2.5	2.0	Lubrificante	NF
<b>Subtotale strato attivo</b>	<b>500.0</b>	<b>400.0</b>		
<b>Strato bloccante</b>				
Ossido di polietilene (WSR-303)	199.0	199.0	Polimero per il controllo del rilascio	NF
Stearato di magnesio	1.0	1.0	Lubrificante	NF
<b>Subtotale strato bloccante</b>	<b>200.0</b>	<b>200.0</b>		
<b>Rivestimento</b>				
Opadry II Beige 33G97430	28.0	24.0	Rivestimento estetico	HSE <sup>1</sup>
Acqua purificata <sup>2</sup>	N/A	N/A	<b>Solvente</b>	USP
<b>Totale</b>	<b>728.0</b>	<b>624.0</b>		

<sup>1</sup> HSE - standard interno; <sup>2</sup> Non presente nel prodotto finale

In base alle informazioni presentate nella Tabella 6, è possibile calcolare le quantità dei componenti individuali della composizione dello strato attivo e della composizione dello strato bloccante degli Esempi 4A e 4B in peso percentuale, come pure il rapporto strato attivo/strato bloccante. Queste informazioni vengono mostrate rispettivamente nelle

Tabelle 7A, 7B e 7C.

Tabella 7A

<b>Componenti dello strato attivo in peso percentuale:</b>		
	<b>Es. 4A</b>	<b>Es. 4B</b>
<b>Componente</b>	<b>% (in peso)</b>	<b>% (in peso)</b>
Idromorfone cloridrato	6.40	8.00
Ossido di polietilene (WSR-303)	93.10	91.50
Stearato di magnesio	0.50	0.50
<b>Totale</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

Tabella 7B

<b>Componenti dello strato bloccante in peso percentuale:</b>		
	<b>Es. 4A</b>	<b>Es. 4B</b>
<b>Componente</b>	<b>% (in peso)</b>	<b>% (in peso)</b>
Ossido di polietilene (WSR-303)	99.50	99.50
Stearato di magnesio	0.50	0.50
<b>Totale</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

Tabella 7C

<b>Rapporto strato attivo/strato bloccante:</b>		
	<b>Es. 4A</b>	<b>Es. 4B</b>
<b>Rapporto strato attivo/strato bloccante</b>	<b>2.50</b>	<b>2.00</b>

Le fasi di lavorazione per produrre le compresse vengono descritte nel seguito.

Le dimensioni delle cariche per gli Esempi 4A e 4B erano:

4A: 14,560 kg, 20.000 compresse

4B: 13,728 kg, 22.000 compresse

Le condizioni di processo per gli Esempi 4A e 4B erano essenzialmente simili a quelle utilizzate nell'Esempio 3.

#### **ESEMPIO 5**

Dissoluzione di compresse bistrato comprendenti 20 mg oppure 120 mg di idrocodone bitartrato.

La dissoluzione di compresse di idrocodone bitartrato è stata realizzata utilizzando una Apparecchiatura USP I (per esempio l'apparecchiatura di dissoluzione I della Hanson Research dotata di cestelli USP da 10 mesh) con cestelli da 10 mesh. Una molla in acciaio inossidabile (per esempio una molla in acciaio inossidabile passivato, diametro esterno 1 cm e lunghezza 2 cm, Lee Spring Co. (P/N LC 036G 04 S316) è stata inserita in ciascun cestello contenente una compressa. Il cestello è stato quindi ruotato a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF), con una temperatura mantenuta a 37°C. I campioni (campionati per esempio da un dispositivo automatizzato di campionamento per dissoluzione dotato di sonde di campionamento residenti, e MinisartCA in linea, 28 mm, filtri da 1,2 µm (P/N 17593 Q) sono stati analizzati mediante cromatografia liquida ad alta prestazione a fase inversa (HPLC; per esempio utilizzando un sistema

Waters Alliance™ 2690/2695 HPLC con rivelatore di assorbanza 2487 UV-Vis oppure rivelatore a gruppo di 996 fotodiodi (PDA) su una colonna Waters SymmetryShield RP 18 (4,6 x 100 mm, 3,5 µm) mantenuta a 60°C, utilizzando una fase mobile costituita da 31:69 acetonitrile:pH 2,1 di dodecilsolfato di sodio 10 mM e tampone monoidrato monobasico di fosfato di sodio 20 mM, portata 1,0 ml/min, con rivelazione UV a 230 nm.

La procedura di prova comprende le fasi seguenti:

1. Assemblare l'apparecchiatura di dissoluzione. Regolare l'altezza di tutti i cestelli a  $25 \pm 2$  mm dal fondo di ciascun contenitore di dissoluzione.
2. Trasferire 900 ml di mezzo di dissoluzione in ciascun contenitore. Riscaldare il bagno d'acqua in modo che la temperatura del mezzo di dissoluzione in tutti i contenitori sia entro  $37,0^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ .
3. Controllare la temperatura del mezzo di dissoluzione in ciascun contenitore con un termometro prima di iniziare il test. La temperatura del mezzo di dissoluzione in ciascun contenitore deve essere  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .
4. Porre una compressa in ciascun cestello USP da 10 mesh e inserire orizzontalmente una molla in acciaio inossidabile nella parte superiore del cestello.

5. Attaccare i cestelli contenenti le compresse agli alberi regolati in altezza.

6. Ruotare gli alberi a 100 giri al minuto e abbassare gli alberi all'altezza predeterminata in modo che il fondo del cestello sia a  $25 \pm 2$  mm dal fondo del contenitore.

7. Ai tempi specificati nelle istruzioni, oppure come richiesto, prelevare e filtrare una sufficiente quantità di aliquota di campione da ciascun contenitore. Trasferire circa 1 ml dei campioni in ciascuna fiala per HPLC.

8. Iniettare 10  $\mu$ l per tutte le soluzioni. Non più di 12 soluzioni campione dovrebbero venire iniettate tra iniezione di soluzione standard.

9. Calcolare la % di idrocodone bitartrato disciolto per ciascuna compressa a ciascun punto di tempo come segue:

$$\% \text{ Idrocodone bitartrato disciolto} = \frac{A_U}{A_{STD}} \times C_{STD} \times \frac{900mL}{1 \text{ compressa}} \times \frac{100}{LC}$$

in cui

$A_U$  = Area del picco di idrocodone nel cromatogramma del campione

$A_{STD}$  = Area del picco di idrocodone nel cromatogramma dello standard

$L_C$  = Valore dichiarato in etichetta per la particolare potenza (20 oppure 120 mg)

$C_{STD}$  = Concentrazione di idrocodone bitartrato corretta per purezza nella soluzione di lavorazione standard, mg/ml,

Quando si utilizza idrocodone bitartrato WRS:

$$C_{STD} = \frac{W_{std}}{100mL} \times \frac{12 mL}{100mL} \times \frac{\%P_{WRS}}{100}$$

Quando si utilizza l'idrocodone bitartrato essiccato USP RS:

$$C_{STD} = \frac{W_{std}}{100mL} \times \frac{12 mL}{100mL} \times \frac{\%P_{USP}}{100} \times 1.1002$$

$W_{std}$  = Peso di idrocodone bitartrato RS in mg

$\%P_{WRS}$  = Purezza percentuale di idrocodone bitartrato • 2 ½ H<sub>2</sub>O WRS (come tale)

$\%P_{USP}$  = Purezza Percentuale di idrocodone bitartrato anidro USP RS (su base secca)

1,1002 = Fattore di conversione da idrocodone bitartrato a idrogeno bitartrato • 2 ½ H<sub>2</sub>O

Quando una aliquota totale di più di 10 ml viene prelevata da ciascun contenitore durante la dissoluzione, si dovrebbe applicare nel calcolo la correzione del volume.

I risultati dei test di dissoluzione vengono mostrati nelle Tabelle 8 A e 8 B (per compresse comprendenti 20 mg di idrocodone bitartrato) e nella Tabella 9 (per compresse comprendenti 120 mg di idrocodone bitartrato) seguenti.

Il tempo della misurazione e la dissoluzione percentuale (media nonché valori minimo oppure massimo) vengono mostrati per le compresse prodotte negli Esempi 1A-1C nonché negli Esempi 2A-2C.

Tabella 8 A)

Tempo (ore)	Esempio 1A Media (Min/Max)
0.5	12 (12/13)
1.5	21 (21/22)
3.5	37 (36/38)
7.5	65 (63/68)
11.5	83 (80/88)
17.5	97 (94/103)
23.5	101 (92/109)

Tempo (ore)	Esempio 1B Media (Min/Max)	rilascio non cumulativo	rilascio non cumulativo/ ore dall'ora 2 alla 12
1	12 (11/13)		
2	20 (19/21)		
4	35 (33/37)	15	7.5 (ore da 2 a 4)
8	59 (56/63)	24	6 (ore da 4 a 8)
12	78 (74/82)	19	4.75 (ore da 8 a 12)
18	93 (87/98)		
24	100 (95/105)		
Rilascio orario medio tra l'ora 2 e la 12 e corri- spondente campo di ordine zero			5.8 (30% = ± 1.7) 4.1 - 7.5

Tabella 8 B)

Tempo (ore)	Esempio 1C Media (Min/Max)	rilascio non cumulativo	rilascio non cumulativo/ ore dall'ora 2 alla 12
1	12 (11/12)		
2	20 (19/20)		
4	33 (33/13)	13	6.5 (ore da 2 a 4)
8	55 (54/56)	22	5.5 (ore da 4 a 8)
12	72 (71/73)	17	4.25 (ore da 8 a 12)
18	88 (85/90)		
24	101 (98/103)		
Rilascio orario medio tra l'ora 2 e la 12 e corri- spondente campo di ordine zero			5.2 (30% = ± 1.6) 3.6 – 6.8

Tabella 9

Tempo (ore)	Esempio 2A Media (Min/Max)	rilascio non cumulativo	rilascio non cumulativo/ ore dall'ora 2 alla 12
1	13 (12/13)		
2	21 (21/22)		
4	37 (36/39)	16	8 (ore da 2 a 4)
8	64 (63/67)	27	6.75 (ore da 4 a 8)
12	82 (81/85)	18	4.5 (ore da 8 a 12)
18	95 (93/96)		
24	98 (97/100)		
Rilascio orario medio tra l'ora 2 e la 12 e corri- spondente campo di ordine zero			6.1 (40% = ± 2.4) 3.7 – 8.5

Tempo (ore)	Esempio 2B Media (Min/Max)	rilascio non cumulativo	rilascio non cumulativo/ ore dall'ora 2 alla 12
1	13 (13/15)		
2	22 (21/24)		
4	36 (34/38)	14	7 (ore da 2 a 4)
8	59 (57/63)	23	5.75 (ore da 4 a 8)
12	78 (75/82)	19	4.75 (ore da 8 a 12)
18	94 (91/99)		
24	102 (98/107)		
Rilascio orario medio tra l'ora 2 e la 12 e corri- spondente campo di ordine zero			5.6 (30% = ± 1.7) 3.9 - 7.3

Tempo (ore)	Esempio 2C Media (Min/Max)	rilascio non cumulativo	rilascio non cumulativo/ ore dall'ora 2 alla 12
1	13 (12/14)	13	
2	21 (20/22)	8	
4	34 (33/35)	13	7.5 (ore da 2 a 4)
8	55 (12/13)	21	5.25 (ore da 4 a 8)
12	71 (69/72)	16	4 (ore da 8 a 12)
18	86 (84/88)		
24	94 (93/96)		
Rilascio orario medio tra l'ora 2 e la 12 e corri- spondente campo di ordine zero			5 (50% = ± 2.5) 2.5 - 7.5

#### ESEMPIO 6

Dissoluzione di compresse bistrato comprendenti 12 mg e 32 mg di idromorfone HCl

La dissoluzione di compresse di idromorfone cloridrato è stata effettuata utilizzando una

Apparecchiatura USP I modificata (per esempio l'apparecchiatura di dissoluzione I della Hanson Research dotata di cestelli USP da 10 mesh) con cestelli da 10 mesh. La modifica all'apparecchiatura USP I consisteva nell'inserimento di una molla in acciaio inossidabile sulla sommità dei cestelli USP da 10 mesh. La molla in acciaio inossidabile (per esempio una molla in acciaio inossidabile passivato, diametro esterno 1 cm e lunghezza 2 cm, Lee Spring Co. (P/N LC 036G 04 S316) è stata inserita in ciascun cestello contenente una compressa. Il cestello è stato quindi ruotato a 75 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) con una temperatura mantenuta a 37°C. I campioni (campionati per esempio da un dispositivo automatizzato di campionamento per dissoluzione dotato di sonde di campionamento residenti, e filtri in linea da 1,0  $\mu\text{m}$  in fibra di vetro da 25 mm (Waters P/N WAT200818) oppure filtro a 10 cannuce (QLA P/N FIL010-01) sono stati analizzati mediante cromatografia liquida ad alta prestazione a fase inversa (HPLC; per esempio utilizzando un sistema Waters Alliance™ 2690/2695 HPLC con rivelatore di assorbanza UV-Vis 2487 oppure 2489 oppure rivelatore a gruppo di 996 fotodiodi (PDA)) su una colonna Waters Novapak C18 da 4  $\mu\text{m}$ , 3,9

x 150 mm, mantenuta a 30°C utilizzando una fase mobile costituita da una miscela di acetonitrile, dodecilsolfato di sodio, tampone di fosfato di sodio monobasico ed acqua, con un pH finale di 2,9, ad una portata di 1,5 ml/min, con rivelazione UV a 220 nm.

La procedura di prova comprende le fasi seguenti:

1. Assemblare l'apparecchiatura di dissoluzione. Regolare l'altezza di tutti i cestelli a  $25 \pm 2$  mm dal fondo di ciascun contenitore di dissoluzione.
2. Trasferire 900 ml di mezzo di dissoluzione in ciascun contenitore. Riscaldare il bagno d'acqua in modo che la temperatura del mezzo di dissoluzione in tutti i contenitori sia entro  $37,0^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ .
3. Controllare la temperatura del mezzo di dissoluzione in ciascun contenitore con un termometro prima di iniziare il test. La temperatura del mezzo di dissoluzione in ciascun contenitore deve essere  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .
4. Porre una compressa in ciascun cestello USP da 10 mesh e inserire orizzontalmente una molla in acciaio inossidabile sulla parte superiore del cestello.
5. Attaccare i cestelli contenenti le compresse agli alberi regolati in altezza.
6. Ruotare gli alberi a 100 giri al minuto e abbassare gli alberi all'altezza predeterminata in

modo che il fondo del cestello sia a  $25 \pm 2$  mm dal fondo del contenitore.

7. Ai tempi specificati nelle istruzioni, oppure come richiesto, prelevare e filtrare una sufficiente quantità di aliquota di campione da ciascun contenitore. Trasferire circa 1 ml dei campioni in ciascuna fiala per HPLC. Tappare le fiale prima di effettuare l'analisi HPLC. Durante il campionamento, assicurarsi che l'apparecchiatura di campionamento abbia un ciclo di pre-lavaggio di almeno 3 ml prima della raccolta del campione.

8. Iniettare 10  $\mu$ l per tutti le soluzioni. Non più di 12 soluzioni campione dovrebbero venire iniettate tra iniezione di soluzione standard.

9. Calcolare la % di idromorfone cloridrato disciolto per ciascuna compressa a ciascun punto di tempo come segue:

La % di idromorfone HCl disciolto per ciascuna compressa a ciascun punto di tempo è stata calcolata secondo l'equazione seguente:

$$\% \text{ Idromorfone cloridrato disciolto} = \frac{A_U}{A_{STD}} \times C_{STD} \times \frac{900\text{mL}}{1 \text{ compressa}} \times \frac{100}{LC}$$

in cui:

$A_U$  = Area del picco di idromorfone nel cromatogramma del campione

$A_{STD}$  = Area del picco di idromorfone nel cromatogramma

dello standard

LC = Valore dichiarato in etichetta per la particolare potenza (12, 16, 24 oppure 32 mg)

C<sub>STD</sub> = Concentrazione di idrocodone bitartrato corretta per purezza nella soluzione di lavorazione standard, mg/ml

$$C_{STD} = \frac{WtStd}{100mL} \times \frac{15 mL}{200mL} \times \frac{\%purezza}{100}$$

Quando una aliquota totale di più di 10 ml viene prelevata da ciascun contenitore, si dovrebbe applicare nel calcolo un metodo di correzione del volume.

I risultati vengono mostrati nelle Tabelle 10 e 11 seguenti. Il tempo della misurazione e la dissoluzione percentuale (media nonché valori minimo oppure massimo) vengono mostrati rispettivamente per le compresse prodotte negli Esempi 3A e 3B e per le compresse prodotte negli Esempi 4A e 4B.

Tabella 10

Tempo (ore)	Esempio 3A Media (Min/Max)	rilascio non cumulativo	rilascio non cumulativo/ ore dall'ora 2 alla 12
1	8.46 (7.94/8.80)		
2	14.17 (13.53/14.90)		
4	24.12 (23.37/25.06)	10.0	5.0 (ore da 2 a 4)
8	43.63 (43.03/44.24)	19.5	4.9 (ore da 4 a 8)
12	60.93 (59.85/62.28)	17.3	4.3 (ore da 8 a 12)
18	76.61 (78.09/81.43)		
24	90.75 (88.60/92.69)		
36	98.40 (96.03/100.80)		
Rilascio orario medio tra l'ora 2 e la 12 e corrispondente campo di ordine zero			4.7 (20% = ± 0.9) 3.8 - 5.6

Tempo (ore)	Esempio 3B Media (Min/Max)	rilascio non cumulativo	rilascio non cumulativo/ ore dall'ora 2 alla 12
1	9.45 (8.93/9.77)		
2	16.22 (15.49/17.25)		
4	27.32 (25.56/28.82)	11.1	5.6 (ore da 2 a 4)
8	47.53 (45.03/49.28)	20.2	5.1 (ore da 4 a 8)
12	64.96 (62.76/67.21)	17.4	4.4 (ore da 8 a 12)
18	82.51 (80.50/84.70)		
24	91.94 (88.98/94.54)		
36	97.54 (95.12/99.78)		
Rilascio orario medio tra l'ora 2 e la 12 e corrispondente campo di ordine zero			4.9 (20% = ± 1) 3.9 - 5.9

Tabella 11

Tempo (ore)	Esempio 4A Media (Min/Max)	rilascio non cumulativo	rilascio non cumulativo/ ore dall'ora 2 alla 12
1	9.00 (8.67/9.45)		
2	15.27 (14.72/15.73)		
4	26.13 (25.15/26.66)	10.9	5.6 (ore da 2 a 4)
8	45.71 (44.73/46.49)	19.6	4.9 (ore da 4 a 8)
12	63.47 (62.37/64.33)	17.8	4.6 (ore da 8 a 12)
18	83.01 (82.16/84.25)		
24	94.37 (93.41/94.96)		
36	103.12 (101.99/104.69)		
Rilascio orario medio tra l'ora 2 e la 12 e corrispon- dente campo di ordine zero			4.8 (20% = ± 1) 3.8 – 5.8

Tempo (ore)	Esempio 4B Media (Min/Max)	rilascio non cumulativo	rilascio non cumulativo/ ore dall'ora 2 alla 12
1	10.03 (9.68/10.44)		
2	16.80 (16.35/17.61)		
4	28.07 (27.38/29.11)	11.3	5.7 (ore da 2 a 4)
8	48.10 (47.00/47.79)	20.0	5 (ore da 4 a 8)
12	65.80 (65.00/67.83)	17.7	4.4 (ore da 8 a 12)
18	84.17 83.14/86.08)(		
24	94.44 (93.06/96.67)		
36	101.09 (99.73/103.29)		
Rilascio orario medio tra l'ora 2 e la 12 e corrispon- dente campo di ordine zero			4.9 (20% = ± 1) 3.9 – 5.9

#### ESEMPIO 7

Farmacocinetiche di compresse bistrato comprendenti  
20 mg e 120 mg di idrocodone bitartrato

Nell'Esempio 7, è stato effettuato uno studio  
incrociato randomizzato, in aperto, a dose singola, a

quattro trattamenti, a quattro periodi, in soggetti maschi e femmine adulti sani per valutare le caratteristiche farmacocinetiche di sei formulazioni di idrocodone (20 mg di idrocodone bitartrato, formulazioni degli Esempi 1A, 1B e 1C, nonché 120 mg di idrocodone bitartrato, formulazioni degli Esempi 2A, 2B e 2C) a digiuno (tutti gli Esempi) e a stomaco pieno (1B e 2B).

Le formulazioni sono state ognuna somministrata oralmente con 8 oz. (240 ml) d'acqua come dose singola, a digiuno oppure a stomaco pieno.

Poiché questo studio è stato effettuato in soggetti umani sani, è stato somministrato l'antagonista degli oppioidi naltrexone cloridrato per minimizzare gli eventi avversi correlati agli oppioidi.

### **Selezione dei soggetti**

#### *Procedure di selezione*

Le procedure di selezione seguenti sono state effettuate per tutti i potenziali soggetti ad una visita di selezione effettuata entro 28 giorni prima della somministrazione della prima dose:

- Consenso informato.
- Consenso informato per campionamento farmacogenomico opzionale.
- Consenso informato per campionamento del capello

opzionale.

- Peso, altezza, indice di massa corporea (BMI) e dati demografici.

- Valutazione dei criteri di inclusione/esclusione.

- Precedenti medicali e di medicazioni, compresa medicazione concomitante.

- Segni vitali (pressione sanguigna sistolica/diastolica, frequenza di pulsazioni, frequenza di respirazione, temperatura orale) dopo essere stati seduti per approssimativamente 5 minuti e SpO<sub>2</sub>

- Segni vitali aggiuntivi (pressione sanguigna sistolica/diastolica e frequenza di pulsazioni) dopo essere stati in piedi per approssimativamente 2 minuti.

- Come ti senti? La domanda è stata effettuata nello stesso momento in cui vengono misurati i segni vitali.

- Esame fisico di routine.

- Valutazioni cliniche di laboratorio dopo un digiuno di almeno 4 ore (comprese biochimica, ematologia e urinalisi).

- ECG a 12 derivazioni. QTcF non oltre 450 msec.

- Test per epatite (compresi antigene di superficie dell'epatite B [HBsAg], anticorpo dell'epatite C

[anti-HCV]).

- Test per alcol, cotinina e droghe da abuso selezionate.
- Test di gravidanza sul siero, solo soggetti femmina; ormone follicolo-stimolante (FSH) nel siero, solo femmine postmenopausa.
- Test di gravidanza sul siero (solo soggetti femmina).
- Test dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) nel siero (solo femmine postmenopausa)

#### *Criteri di inclusione*

I soggetti che soddisfacevano i seguenti criteri sono stati inclusi nello studio.

- Consegna di consenso informato scritto.
- Maschi e femmine di età da 18 a 50 compresi.
- Peso corporeo variabile da 50 a 100 kg (da 110 a 220 libbre) e BMI da 18 a 34 ( $\text{kg/m}^2$ ) compresi.
- Sani e privi di diagnosi anormali significative come determinato mediante precedenti medicali, esame fisico, segni vitali ed ECG.
- Le femmine fertili devono utilizzare un metodo di contraccezione adeguato ed affidabile (cioè diaframma con schiuma oppure gelatina spermicida aggiuntiva, dispositivo intra-uterino, contraccezione ormonale).  
Le femmine post-menopausa devono essere in

postmenopausa  $\geq 1$  anno e avere elevato FSH nel siero.

- Disponibili a mangiare il cibo fornito durante lo studio.

- Si asterranno da esercizio faticoso durante l'intero studio. I soggetti non inizieranno nuovo programma di allenamento né parteciperanno a qualsiasi esercizio fisico insolitamente faticoso.

#### *Criteri di esclusione*

I criteri seguenti escludevano i potenziali soggetti dallo studio.

- Femmine incinte (test positivo della beta gonadotropina corionica umana) oppure allattanti.

- Attuale oppure recente (entro 5 anni) precedente di abuso di droghe oppure d'alcol.

- Un precedente oppure qualsiasi attuale condizione che possa interferire con l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo oppure l'escrezione di farmaci.

- Uso di una medicazione contenente oppioidi negli ultimi 30 giorni precedenti la dose iniziale in questo studio.

- Precedente di sensibilità nota ad idrocodone, naltrexone o composti correlati.

- Qualsiasi precedente di nausea oppure emesi frequenti, a prescindere dall'eziologia.

- Qualsiasi precedente di attacchi oppure trauma cranico con ricorrenza.
- Partecipazione ad uno studio clinico farmacologico durante i 30 giorni precedenti la dose iniziale in questo studio.
- Qualsiasi infermità significativa durante i 30 giorni precedenti la dose iniziale in questo studio.
- Uso di qualsiasi medicazione comprendente terapia ormonale tiroidea (la contraccezione ormonale è consentita), supplementi vitaminici, erboristici e/oppure minerali durante i 7 giorni precedenti la dose iniziale.
- Condizioni cardiache anormali, comprese qualsiasi delle seguenti:
  - Intervallo QTc  $\geq$  450 msec (calcolato utilizzando la correzione di Fridericia) alla selezione.
  - Intervallo QTc  $\geq$  480 msec (calcolato utilizzando la correzione di Fridericia) durante il periodo di trattamento.
- Rifiuto di astenersi dal cibo per le 10 ore precedenti e le 4 ore successive alla somministrazione del farmaco dello studio e di astenersi completamente da bevande contenenti caffeina oppure xantina durante ciascun ricovero.
- Rifiuto di astenersi dal consumo di bevande

alcoliche per le 48 ore prima della somministrazione iniziale di farmaco dello studio (giorno 1) e in qualsiasi momento durante lo studio.

- Precedente di fumo oppure uso di prodotti nicotinici entro 45 giorni di somministrazione di farmaco dello studio oppure test positivo di cotinina nelle urine.

- Sangue oppure prodotti ematici donati entro 60 giorni prima della somministrazione di farmaco dello studio oppure in qualsiasi momento durante lo studio e per i 30 giorni successivi al completamento dello studio, eccetto come richiesto da questo protocollo.

- Plasma donato entro 14 giorni prima della somministrazione di farmaco dello studio oppure in qualsiasi momento durante lo studio, eccetto come richiesto da questo protocollo.

- Risultati positivi del test delle droghe nelle urine oppure dell'alcol test.

- Risultati positivi di HBsAg, anti-HCV.

- Test positivo dello stimolo con naloxone HCl.

- Presenza di Sindrome di Gilbert, oppure di qualsiasi anormalità epatobiliare nota.

- Per la sola porzione opzionale dello studio costituita dal campionamento del capello, una quantità di capelli insufficiente a fornire un

campione adeguato.

- L'esaminatore ritiene che il soggetto sia inadatto per una ragione(i) non specificamente indicata nei criteri di esclusione.

I soggetti che soddisfacevano tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione sono stati suddivisi casualmente nello studio.

A ciascun soggetto è stato assegnato un numero di soggetto unico al momento della selezione. L'assegnazione dei numeri di soggetto è avvenuta in ordine ascendente e non è stato omesso alcun numero. I numeri di soggetto sono stati utilizzati in tutta la documentazione dello studio.

#### **Procedure di accettazione**

Il Giorno -1 del solo Periodo 1, i soggetti sono stati ammessi nell'unità di studio e hanno ricevuto un test dello stimolo con naloxone HCl. I risultati del test dovevano essere negativi affinché i soggetti proseguissero nello studio. Segni vitali e SPO<sub>2</sub> sono stati misurati prima e dopo il naloxone HCl.

Sono state pure effettuate le procedure seguenti per tutti i soggetti all'accettazione per ciascun periodo:

- Verifica dei criteri di inclusione/esclusione, compresa verifica della volontà di attenersi ai

criteri di restrizione su caffeina e xantina.

- Segni vitali (dopo essere stati seduti per approssimativamente 5 minuti) e SpO<sub>2</sub>.

- Come ti senti? La domanda è stata effettuata nello stesso momento in cui vengono misurati i segni vitali.

- Valutazioni cliniche di laboratorio (giorno -1, solo periodo 1) comprese biochimica (digiuno per almeno 4 ore), ematologia e urinalisi; Appendice A) sono state raccolte dopo che sono stati misurati segni vitali e SpO<sub>2</sub>.

- Test per alcol (tramite alcol nelle urine o nel sangue oppure test dell'etilometro), cotinina e droghe da abuso selezionate (tramite test delle urine). Si veda l'Appendice A.

- Test di gravidanza sulle urine (per tutti i soggetti femmina; Appendice A).

- Monitoraggio e registrazione di medicazioni concomitanti.

- Monitoraggio e registrazione di AE.

Affinché i soggetti proseguissero la loro partecipazione allo studio, i risultati del test delle droghe (compresi alcol e cotinina) dovevano essere disponibili e negativi prima del dosaggio. Inoltre, l'ininterrotto rispetto del protocollo di

medicazione concomitante e altre restrizioni sono stati verificati all'accettazione e per tutto lo studio nella documentazione delle fonti appropriate.

### **Procedure del periodo di trattamento**

I trattamenti da studiare erano predeterminati per ciascuna Iterazione. All'interno di una Iterazione, quando i dati divenivano disponibili, i trattamenti sono stati abbandonati tra i gruppi. I trattamenti abbandonati sono stati sostituiti con ripetizioni dei trattamenti rimanenti.

-Prima della prima dose nel periodo 1, i soggetti sono stati assegnati casualmente ad una sequenza di trattamento.

- I soggetti riceveranno naltrexone HCl compresse (50 mg) con 240 ml di acqua all'ora -12 prima della somministrazione del farmaco dello studio.

- Prima della somministrazione del farmaco dello studio (eccetto il periodo 1), i soggetti hanno effettuato test di chimica (digiuno per almeno 4 ore), ematologia e urinalisi.

- Ai soggetti è stato somministrato il farmaco dello studio con 240 ml di acqua come segue:

- Per il trattamento a digiuno:

Dopo digiuno di 10 ore per tutta la notte, ai soggetti è stato somministrato il farmaco dello

studio con 240 ml di acqua. I soggetti che ricevevano il trattamento a digiuno hanno proseguito il digiuno per 4 ore dopo la somministrazione.

- Per i trattamenti a stomaco pieno:

Dopo digiuno di 10 ore per tutta la notte, ai soggetti è stato servito un pasto standard (colazione ad alto contenuto di grassi secondo FDA, Appendice E) 30 minuti prima della somministrazione del farmaco dello studio con 240 ml di acqua. Nessun cibo è stato consentito per almeno 4 ore post-dose. È stato reso molto chiaro ai soggetti che l'intero pasto doveva venire consumato entro la cornice temporale designata.

- I soggetti stavano in piedi oppure erano seduti in posizione verticale mentre ricevevano la loro dose di farmaco dello studio.

- Non è stato richiesto digiuno per i giorni dello studio senza somministrazione.

- I soggetti riceveranno compresse da 50 mg di naltrexone HCl con 240 ml di acqua a -12, 0, 12, 24, e 36 ore rispetto a ciascuna somministrazione del farmaco dello studio.

- Per soggetti che ricevono dosi di idrocodone di 60 mg o più, l'SpO<sub>2</sub> è stata monitorata in modo continuo iniziando prima della somministrazione e proseguendo

per le 24 ore post-dose.

- Segni vitali (dopo essere stati seduti per approssimativamente 5 minuti) e SpO<sub>2</sub> sono stati ottenuti pre-dose e 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 e 72 ore post-dose per ciascun periodo.

- Come ti senti? La domanda è stata effettuata nello stesso momento in cui sono stati misurati i segni vitali.

- I soggetti effettueranno test di biochimica (digiuno per almeno 4 ore), ematologia e urinalisi 24 ore post-dose.

- Inoltre, sono stati effettuati ECG a 12 derivazioni per ciascun soggetto pre-dose e approssimativamente 12, 24 e 48 ore post-dose. Se il QTcF superava 480 msec, il soggetto è stato dimesso con la motivazione dell'Evento Avverso.

- Sono stati ottenuti campioni di sangue per determinare le concentrazioni di ossicodone nel plasma per ciascun soggetto pre-dose e 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 24, 36, 48 e 72 ore post-dose per ciascun periodo.

- I soggetti sono stati confinati all'unità a partire dall'ammissione all'unità il giorno prima della somministrazione fino al momento in cui le loro procedure di 48 ore erano state completate. I

soggetti ritornavano all'unità per le procedure di 72 ore.

- Durante lo studio, AE e medicazioni concomitanti sono stati registrati.

Inoltre, i soggetti sono stati informati che è molto importante riportare immediatamente allo staff dello studio qualsiasi episodio/tutti gli episodi di emesi e che questa informazione è cruciale per la corretta condotta e l'esito della prova. I soggetti sono stati informati che non sarebbero stati penalizzati in alcun modo in seguito alla segnalazione di casi di emesi. Lo staff dello studio è stato istruito a documentare con cura qualsiasi caso/tutti i casi di emesi.

Le sequenze di trattamento per questo studio vengono presentate di seguito:

Iterazione 1

- HYD 20 mg, compressa a rilascio lento (Es. 1A), a digiuno
- HYD 20 mg, compressa a rilascio medio (Es. 1B), a digiuno
- HYD 20 mg, compresse a rilascio rapido (Es. 1C), a digiuno
- HYD 20 mg, compressa a rilascio medio (Es. 1B), a stomaco pieno

Iterazione 2

- HYD 120 mg, compressa a rilascio lento (Es. 2A), a digiuno
- HYD 120 mg, compressa a rilascio medio (Es. 2B), a digiuno
- HYD 120 mg, compressa a rilascio rapido (Es. 2C), a digiuno
- HYD 120 mg, compressa a rilascio medio (Es. 2B), a stomaco pieno

Dopo una disamina dei dati farmacocinetici dei soggetti del Gruppo 1 nelle Iterazioni 1 e 2, è stato determinato che due dei quattro trattamenti studiati nel Gruppo 1 di ciascuna Iterazione non sarebbero stati ulteriormente studiati nel Gruppo 2: rilascio medio a stomaco pieno e rilascio rapido a digiuno. Questi trattamenti abbandonati sono stati sostituiti con ripetizioni dei due trattamenti rimanenti: rilascio lento a digiuno e rilascio medio a digiuno. Si veda la Figura 2.

#### **Procedure di completamento dello studio**

Le procedure seguenti sono state effettuate nel sito dello studio per tutti i soggetti al termine dello studio (completamento dello studio), da 7 a 10 giorni dopo che avevano ricevuto la loro ultima dose di farmaco dello studio oppure dopo interruzione

prematura dello studio.

- Valutazione delle medicazioni concomitanti.
- Segni vitali (dopo essere stati seduti per approssimativamente 5 minuti) e SpO<sub>2</sub>.
- Come ti senti? La domanda è stata effettuata nello stesso momento in cui venivano misurati i segni vitali.
- Esame fisico.
- ECG a 12 derivazioni.
- Valutazioni cliniche di laboratorio (compresi biochimica [digiuno almeno 4 ore], ematologia, e urinalisi).
- Valutazioni AE.
- Test di gravidanza sul siero (per i soli soggetti femmina).

I risultati farmacocinetici di questo studio vengono mostrati nella Tabella 12 nonché nelle Figure da 3 a 6.

**Tabella 12:** Sommario dei primi parametri farmacocinetici di idrocodone nel plasma

Parametro (unità)	Statistica	Iterazione 1: 20 mg			Iterazione 2: 120 mg			20 mg	120 mg
		Lento	Medio	Rapido	Lento	Medio	Rapido	Medio	Medio
		A digiuno	A digiuno	A digiuno	A digiuno	A digiuno	A digiuno	A stomaco pieno	A stomaco pieno
		(N=51)	(N=51)	(N=16)	(N=49)	(N=53)	(N=18)	(N=15)	(N=15)
AUCt (ng*ora/ml)	MEDIA	270	274	279	1762	1898	1962	312	2073
	SD	82	86	65	547	502	464	75	454
	MIN	73	66	183	705	781	1335	183	1398
	MAX	449	452	421	2950	3095	2748	460	2872
AUCinf (ng*ora/ml)	Media	279	278	283	1773	1910	1971	316	2082
	SD	81	87	65	550	506	468	76	461
	Min	76	70	186	711	783	1337	185	1398
	Max	451	462	423	2968	3106	2784	467	2905
Cmax (ng/ml)	Media	12.2	12.8	14.9	82.6	90.0	95.8	18.8	120.2
	SD	3.7	3.9	4.1	22.1	22.9	24.8	4.6	26.0
	Min	4.8	6.8	7.2	46.4	55.7	61.8	11.9	66.6
	Max	22.3	23.4	23.4	158.0	168.0	162.0	26.9	150.0
Tmax (ore)	Media	7.4	7.8	7.5	6.3	8.0	8.2	10.1	10.7
	SD	3.6	3.4	2.8	2.0	3.1	3.1	1.8	3.5
	Min	2	4	5	3	5	5	6	5
	Mediana	6	6	7	6	8	8	10	10
	Max	18	18	14	14	18	14	12	18
T1/2 (ore)	Media	9.7	7.7	7.6	8.4	8.1	8.1	8.8	8.9
	SD	6.3	2.5	2.3	3.3	2.8	3.4	4.5	3.5
	Min	4.6	4.6	4.4	4.1	3.9	3.9	4.4	4.7
	Max	46.1	15.5	10.9	19.9	15.5	15.9	17.2	14.6
Tritardo (ore)	Media	0.04	0.04	0.19	0.00	0.03	0.00	0.20	0.07
	SD	0.13	0.13	0.40	0.00	0.11	0.00	0.25	0.17
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0
	Max	0.5	0.5	1.5	0	0.5	0	0.5	0.5
C24/Cmax	Media	0.49	0.45	0.38	0.45	0.46	0.44	ND	ND
	SD	0.20	0.21	0.17	0.20	0.19	0.14	ND	ND
	Min	0.05	0.05	0.12	0.06	0.04	0.12	ND	ND
	Max	0.92	0.82	0.65	0.81	0.92	0.63	ND	ND

ND = Non effettuato

I risultati nella Tabella 12 mostrano che le formulazioni esemplificate forniscono le caratteristiche farmacocinetiche come descritte e rivendicate in questa sede.

La presente invenzione non deve venire limitata nell'ambito dalle specifiche realizzazioni descritte negli esempi, che sono intese come illustrazioni di alcuni aspetti dell'invenzione, e qualsiasi realizzazione che sia funzionalmente equivalente rientra nell'ambito della presente invenzione. Inoltre, varie modificazioni dell'invenzione in aggiunta a quelle mostrate e descritte in questa sede diverranno evidenti agli esperti del settore e sono intese come rientranti nell'ambito delle rivendicazioni allegate.

La presente domanda rivendica priorità della richiesta provvisoria U.S. n. di serie 61/467.824, depositata il 25 marzo 2011.

## **RIVENDICAZIONI**

1. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale comprendente una formulazione di matrice a rilascio prolungato multi-stratificata con strutture tipo sandwich oppure tipo semi-sandwich, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo

(1) una prima composizione che forma un primo strato contenente agente attivo della formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente:

(a) almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(b) almeno un agente attivo; e

(2) una seconda composizione che forma un secondo strato privo di agente attivo della formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno un ossido di polietilene.

2. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo la rivendicazione 1, in cui la seconda composizione comprende almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000.

3. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio

prolungato solida orale secondo la rivendicazione 1, in cui la seconda composizione comprende almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo inferiore a 1.000.000.

4. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 3, in cui l'agente attivo viene scelto tra analgesici oppioidi.

5. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 4, in cui la formulazione di matrice a rilascio prolungato multi-stratificata è una formulazione di matrice a rilascio prolungato bistrato.

6. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo la rivendicazione 5, in cui il rapporto ponderale strato contenente agente attivo/strato privo di agente attivo varia da circa 1 a circa 5, oppure da circa 1,5 a circa 3, oppure è circa 2, oppure è circa 2,5.

7. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 6, in cui la formulazione di matrice a rilascio prolungato viene termoformata

oppure sottoposta ad una fase di indurimento.

8. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo la rivendicazione 7, in cui la formulazione di matrice a rilascio prolungato viene sottoposta ad una fase di indurimento ad una temperatura di almeno circa 60°C per un periodo di tempo di almeno circa 1 minuto.

9. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 8, in cui lo strato contenente agente attivo e lo strato privo di agente attivo comprendono meno del 25% di lattosio, oppure un contenuto di lattosio essenzialmente nullo.

10. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9, in cui lo strato contenente agente attivo e lo strato privo di agente attivo non comprendono essenzialmente olio di ricino idrogenato e/oppure non comprendono essenzialmente idrossipropilmetilcellulosa.

11. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 10, in cui il dosaggio fornisce una velocità di dissoluzione che, quando viene misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a

100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, rilascia l'agente attivo essenzialmente secondo una modalità di ordine zero.

12. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 11, in cui il dosaggio fornisce una velocità di dissoluzione che, quando viene misurata in una Apparecchiatura USP 1 (cestello) a 100 giri al minuto in 900 ml di fluido gastrico simulato senza enzimi (SGF) a 37°C, è da circa il 5% a circa il 15% (in peso) di agente attivo rilasciato per ora, e/oppure è da circa il 5% a circa il 15% (in peso) di agente attivo rilasciato dopo 1 ora, e/oppure è da circa il 10% a circa il 30% (in peso) di agente attivo rilasciato dopo 2 ore, e/oppure è da circa il 20% a circa il 60% (in peso) di agente attivo rilasciato dopo 4 ore, e/oppure è da circa il 40% a circa il 100% (in peso) di agente attivo rilasciato dopo 8 ore.

13. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 12, in cui la prima composizione comprende almeno circa il 60% (in peso), almeno circa il 70% (in peso), almeno circa l'80% (in peso),

almeno circa il 90% (in peso) di detto ossido di polietilene.

14. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 13, in cui l'analgésico oppioide viene scelto dal gruppo di alfentanil, allilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitrammide, buprenorfina, butorfanolo, clonitazene, codeina, desomorfina, dextromoramamide, dezocina, diampromide, diamorfone, diidrocodeina, diidromorfina, dimenoxadolo, dimepeptanolo, dimetiltiambutene, diossafetile butirrato, dipipanone, eptazocina, etoeptazina, etilmetiltiambutene, etilmorfina, etonitazene, etorfina, diidroetorfina, fentanil e derivati, idrocodone, idromorfone, idrossipetidina, isometadone, chetobemidone, levorfanolo, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinolo, metazocina, metadone, metopon, morfina, mirofina, narceina, nicomorfina, norlevorfanolo, normetadone, nalorfina, nalbufene, normorfina, norpipanone, oppio, ossicodone, ossimorfone, papaveretum, pentazocina, fenadoxone, fenomorfanolo, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritrammide, propeptazina, promedolo, properidina, propossifene,

sufentanil, tilidina, tramadolo, loro sali, idrati e solvati farmaceuticamente accettabili, miscele di qualsiasi dei suddetti.

15. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 14, in cui l'analgésico oppioide viene scelto dal gruppo di idrocodone e idromorfone oppure loro sali, idrati e solvati farmaceuticamente accettabili, miscele di qualsiasi dei suddetti.

16. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 15, in cui l'analgésico oppioide è idrocodone bitartrato oppure idromorfone cloridrato.

17. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 16, in cui la forma di dosaggio comprende da circa 5 mg a circa 250 mg di idrocodone bitartrato, oppure da 1 mg a 100 mg di idromorfone cloridrato, e/oppure in cui la forma di dosaggio comprende 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg oppure 160 mg di idrocodone bitartrato, oppure 2 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 32 mg oppure 64 mg di idromorfone cloridrato.

18. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio

prolungato solida orale secondo le rivendicazioni 16 oppure 17, in cui la prima composizione comprende almeno circa il 65% (in peso) di ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000.

19. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo la rivendicazione 1, comprendente una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

(1) una prima composizione che forma un primo strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 65% (in peso) di un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) circa 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg oppure 120 mg di idrocodone bitartrato.

20. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo la rivendicazione 1, comprendente una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

(1) una prima composizione che forma un primo strato

contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 90% (in peso) di un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) circa 5 mg di idrocodone bitartrato.

21. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo la rivendicazione 1, comprendente una formulazione di matrice a rilascio prolungato, la formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendendo:

(1) una prima composizione che forma un primo strato di strato contenente agente attivo di detta formulazione di matrice a rilascio prolungato comprendente almeno il 90% (in peso) di un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000; e

(2) circa 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg oppure 32 mg di idromorfone cloridrato.

22. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo le rivendicazioni 1 a 21, comprendente una seconda composizione che forma un secondo strato di strato privo di agente attivo

della forma di dosaggio farmaceutica comprendente almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000, in cui detta seconda composizione comprende almeno circa il 90% (in peso) di ossido di polietilene.

23. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo le rivendicazioni 1 a 22, in cui la formulazione di matrice a rilascio prolungato, quando sottoposta ad un test di indentazione, ha una forza di incrinatura di almeno circa 110 N.

24. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo le rivendicazioni 1 a 23, in cui la formulazione di matrice a rilascio prolungato, quando sottoposta ad un test di indentazione, ha una "distanza della profondità di penetrazione fino ad incrinatura" di almeno circa 1,0 mm.

25. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo la rivendicazione 23, in cui la formulazione di matrice a rilascio prolungato ha una forza di incrinatura di almeno circa 120 N, di almeno circa 130 N oppure di almeno circa 140 N, e/oppure una distanza della "profondità

di penetrazione fino ad incrinatura" di almeno circa 1,2 mm, preferibilmente di almeno circa 1,4 mm, di almeno circa 1,5 mm oppure di almeno circa 1,6 mm, e/oppure resiste ad un lavoro di almeno circa 0,06 J senza incrinatura.

26. Forma di dosaggio solida a rilascio controllato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente idrocodone oppure un suo sale, idrato o solvato farmaceuticamente accettabile, oppure miscele di qualsiasi dei suddetti.

27. Procedimento di preparazione di una forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 26, comprendente almeno le fasi di:

(a) combinare

(1) almeno un agente attivo, e

(2) almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000,

per ottenere una prima composizione per un primo strato di strato contenente agente attivo;

(b) fornire una seconda composizione comprendente almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000 oppure inferiore a

1.000.000, per ottenere una seconda composizione per un secondo strato di strato privo di agente attivo, (c) sagomare le composizioni di (a) e (b) per formare almeno una formulazione bistrato di matrice a rilascio prolungato; e

(d) indurire detta formulazione di matrice a rilascio prolungato, comprendendo almeno una fase di indurimento ad una temperatura che è almeno la temperatura di rammollimento di detto almeno un ossido di polietilene.

28. Procedimento di preparazione di una forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale secondo la rivendicazione 27, in cui detta fase di indurimento (d) viene effettuata per un periodo di tempo di almeno circa 1 minuto.

29. Procedimento secondo la rivendicazione 27, in cui detta fase di indurimento (d) viene effettuata per un periodo di tempo di almeno circa 5 minuti oppure di almeno 15 minuti.

30. Procedimento secondo le rivendicazioni 27 a 29, in cui nella fase (c) la composizione viene sagomata per formare una formulazione di matrice a rilascio prolungato in forma di compressa, e opzionalmente viene sagomata mediante compressione diretta.

31. Procedimento secondo una qualsiasi delle

rivendicazioni 27 a 30, in cui nella fase (d) la formulazione di matrice a rilascio prolungato viene sottoposta ad una temperatura di almeno circa 60°C, oppure di almeno circa 62°C, preferibilmente di almeno circa 68°C, di almeno circa 70°C, di almeno circa 72°C oppure di almeno circa 75°C.

32. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 27 a 31, in cui la formulazione di matrice a rilascio prolungato viene sottoposta ad una temperatura da circa 60°C a circa 90°C, da circa 65°C a circa 90°C oppure da circa 68°C a circa 90°C.

33. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 27 a 32, in cui la formulazione di matrice a rilascio prolungato viene sottoposta ad una temperatura di almeno circa 62°C oppure di almeno circa 68°C per un periodo di tempo da circa 1 minuto a circa 5 ore, oppure da circa 5 minuti a circa 3 ore, oppure per un periodo di tempo di almeno circa 15 minuti.

34. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 27 a 33, in cui la fase di indurimento comprende fasi di rivestimento della formulazione di matrice a rilascio prolungato.

35. Procedimento di preparazione di una forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida

orale secondo qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta forma di dosaggio farmaceutica è una compressa bistrato, comprendente almeno le fasi di:

(a) combinare

(1) almeno un agente attivo, e

(2) almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000, per formare una prima composizione per un primo strato contenente agente attivo;

(b) fornire una seconda composizione per un secondo strato di strato privo di agente attivo, comprendente almeno un ossido di polietilene avente, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo di almeno 1.000.000, oppure inferiore a 1.000.000,

(c) sagomare le composizioni di (a) e (b) mediante compressione diretta per formare una compressa bistrato; e

(d) - trasferire dette compresse ad un piatto di rivestimento;

- rivestire dette compresse fino ad un primo guadagno di peso;

- indurire dette compresse ad una temperatura da

circa 62°C a circa 90°C, per un periodo di tempo di almeno circa 1 minuto;

- raffreddare ad una temperatura al di sotto di circa 50°C; e

- rivestire dette compresse indurite fino ad un secondo guadagno di peso finale.

36. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 27 a 35, in cui l'agente attivo è un analgesico oppioide.

37. Procedimento secondo la rivendicazione 36, in cui l'analgesico oppioide viene scelto dal gruppo di alfentanil, allilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfinina, bezitrammide, buprenorfina, butorfanolo, clonitazene, codeina, desomorfina, dextromorammiide, dezocina, diampromide, diamorfone, diidrocodeina, diidromorfina, dimenoxadolo, dimepeptanolo, dimetiltiambutene, diossafetile butirrato, dipipanone, eptazocina, etoeptazina, etilmetiltiambutene, etilmorfina, etonitazene, etorfina, diidroetorfina, fentanil e derivati, idrocodone, idromorfone, idrossipetidina, isometadone, chetobemidone, levorfanolo, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinolo, metazocina, metadone, metopon, morfina, mirofina, narceina, nicomorfina, norlevorfanolo,

normetadone, nalorfina, nalbufene, normorfina, norpipanone, oppio, ossicodone, ossimorfone, papaveretum, pentazocina, fenadoxone, fenomorfanio, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritrammide, propeptazina, promedolo, properidina, propossifene, sufentanil, tilidina, tramadolo, loro sali, idrati e solvati farmaceuticamente accettabili, miscele di qualsiasi dei suddetti.

38. Procedimento secondo la rivendicazione 37, in cui l'analgésico oppioide viene scelto dal gruppo di idrocodone e idromorfone oppure loro sali, idrati e solvati farmaceuticamente accettabili, miscele di qualsiasi dei suddetti.

39. Procedimento secondo la rivendicazione 37, in cui l'analgésico oppioide è idrocodone bitartrato oppure idromorfone cloridrato.

40. Procedimento secondo la rivendicazione 39, in cui la forma di dosaggio comprende da circa 0,5 mg a circa 1250 mg di idrocodone bitartrato, oppure da circa 1 mg a 100 mg di idromorfone cloridrato, oppure almeno circa 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 120 mg oppure 160 mg di idrocodone bitartrato, oppure almeno circa 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg oppure 64 mg di idromorfone cloridrato.

41. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 27 a 40, in cui l' almeno un ossido di polietilene ha, in base a misurazioni reologiche, un peso molecolare approssimativo da 2.000.000 a 8.000.000, oppure un peso molecolare approssimativo di 2.000.000, 4.000.000, 7.000.000 oppure 8.000.000.

42. Forma di dosaggio farmaceutica a rilascio prolungato solida orale ottenibile mediante un procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 27 a 41.

43. Forma di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 26 e 42 per l'uso nel trattamento del dolore, in cui la forma di dosaggio comprende un analgesico oppioide.

Traduzione conforme.

Figura 1

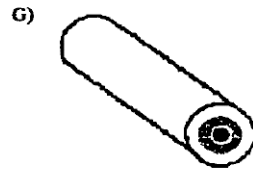
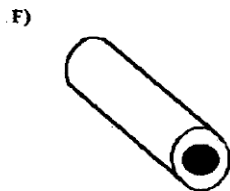
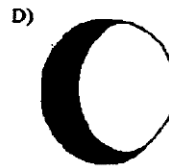
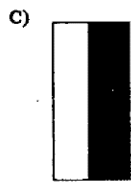
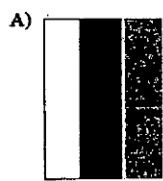
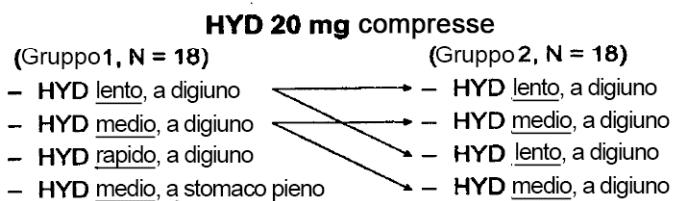


Figura 2

Iterazione 1: (4 trattamenti, 4 periodi, incrociato a 4 vie)



Iterazione 2: (4 trattamenti, 4 periodi, incrociato a 4 vie)

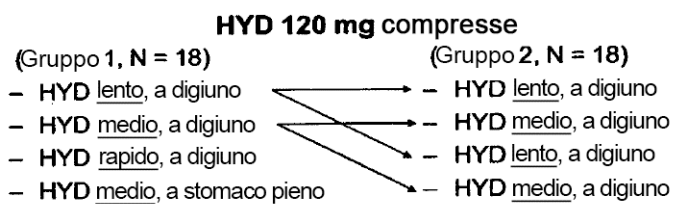


Figura 3

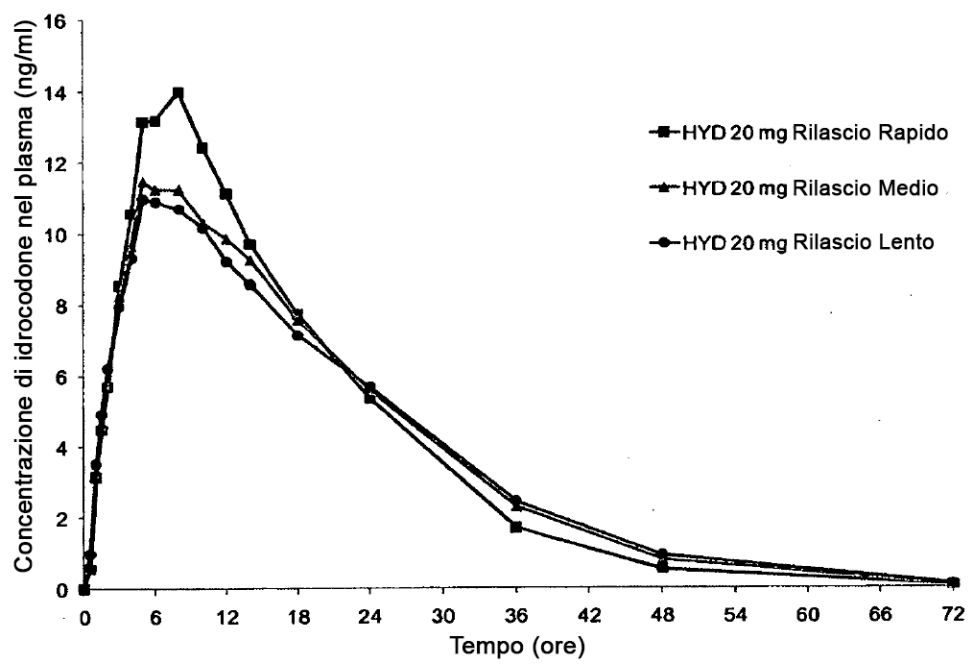


Figura 4

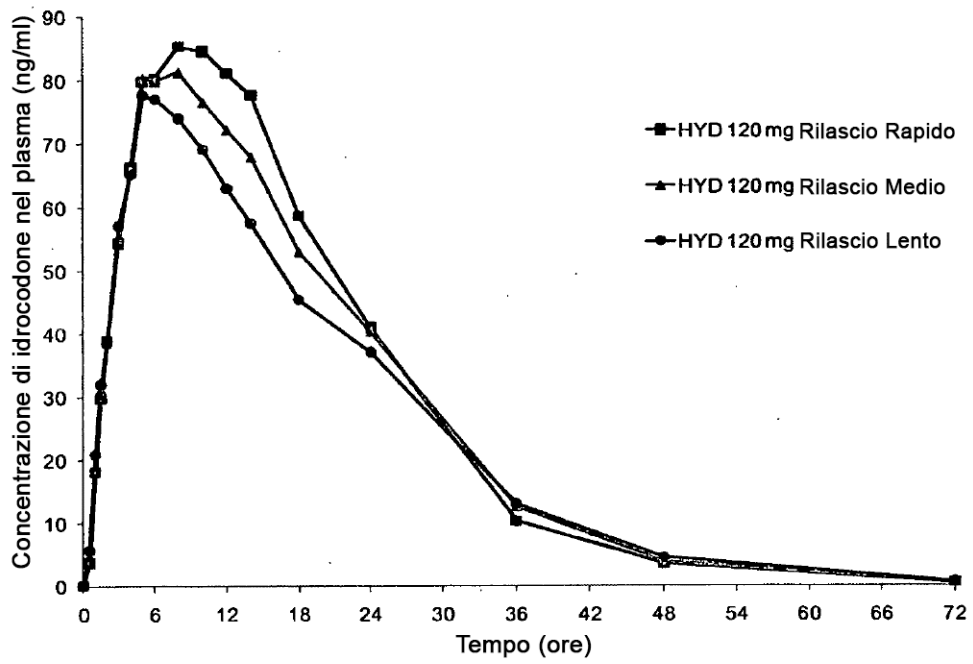


Figura 5

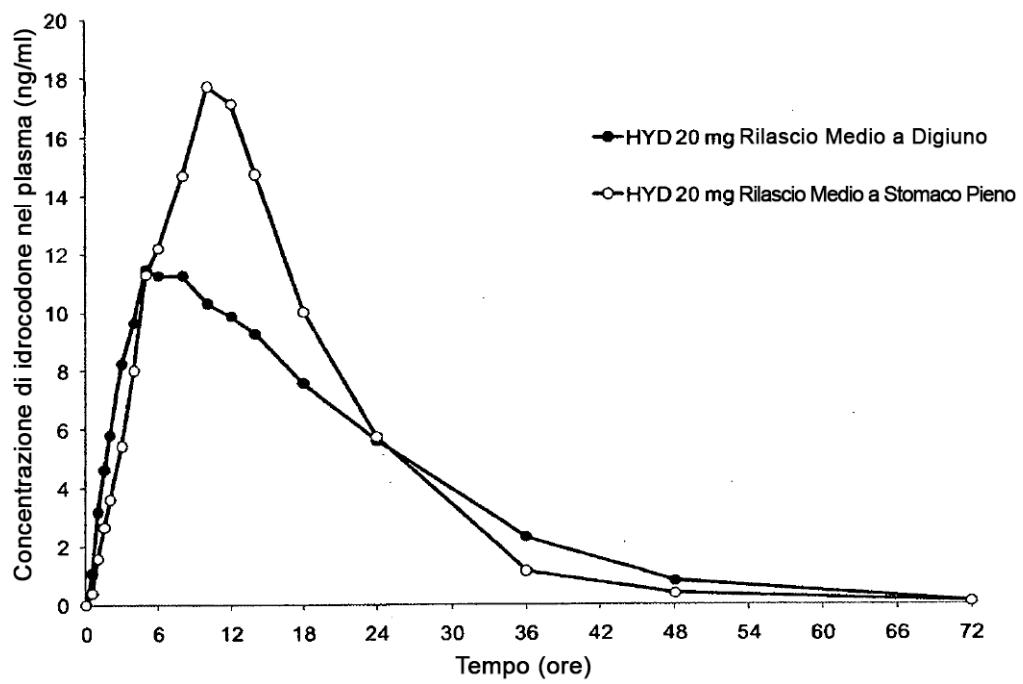


Figura 6

