



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **307028**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 31/485, 9/22

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19932661	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1992.11.25, PCT/US92/10146
(22) Inng. dag	1993.07.23	(85) Videreføringsdag	1993.07.23
(24) Løpedag	1992.11.25	(30) Prioritet	1991.11.26, US, 800549
(41) Alm. tilgj.	1993.09.24		
(45) Meddelt dato	2000.01.31		
(71) Patenthaver	Euroceltique SA, 122, boulevard de la Petrusse, LU-2330 Luxembourg, LU		
(72) Oppfinner	Benjamin Oshlack, New York, NY, US Mark Chasin, Manalapan, NJ, US John Joseph Minogue, Mount Vernon, NY, US Robert Francis Kaiko, Weston, CT, US		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo		

(54) **Benevnelse** Oksykodonformuleringer med kontrollert frigivelse

(56) **Anførte publikasjoner** US 4861598, US 4990341

(57) **Sammendrag**

Fremgangsmåte for betydelig reduksjon av variasjonsområdet for daglige doser fordret for å kontrollere smerte hos tilnærmet 90 % pasienter, hvorved en oral fast doseformulering med kontrollert frigivelse med fra 10 til 40 mg oksycodon eller et salt derav administreres til en pasient. Formuleringen tilveiebringer en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksycodon fra 6 til 60 ng/ml fra gjennomsnittlig 2 til 4,5 timer etter administrering, og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon fra 3 til 30 ng/ml fra 10 til 14 timer etter gjentatt administrering hver 12. time under likevektsbetingelser. En annen utførelsesform angår en fremgangsmåte

for betydelig reduksjon av variasjonsområdet for daglige doser fordret for å kontrollere smerte hos hovedsakelig alle pasienter, ved administrering av en oral fast doseformulering med kontrollert frigivelse omfattende opptil 160 mg oksycodon eller et salt derav, slik at det oppnås en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksycodon 240 ng/ml fra gjennomsnittlig 2 til 4,5 timer etter administrering, og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon opptil 120 ng/ml fra 10 til 14 timer etter gjentatt administrering hver 12. time under likevektsbetingelser. Oksykodonformuleringer med kontrollert frigivelse er også beskrevet.

Oppfinnelsens bakgrunn

Kartlegginger av daglige doseringer av opioidanalgetika som fordres for å kontrollere smerte, antyder at daglige doseringer i en mengde som varierer med en faktor på ca. 8 fordres for å kontrollere smerte hos tilnærmet 90 % av pasientene. Dette usedvanlig brede området for den passende dosering gjør titreringsprosessen spesielt tidkrevende og ressurskrevende, så vel som at pasienten etterlates uten akseptabel smertekontroll i en uakseptabel lang tid.

Ved behandlingen av smerte med opioidanalgetika er det vanligvis blitt observert og rapportert at det foreligger en betydelig variasjon mellom individene i responsen til en gitt dose av et gitt legemiddel, og følgelig betydelig variabilitet blant pasientene i doseringen av opioidanalgetika som fordres for å kontrollere smerte uten uakseptable bivirkninger. Dette nødvendiggjør betydelig innsats fra klinikernes side for å etablere den egnede dose for en individuell pasient gjennom den tidkrevende titreringsprosess som fordrer omhyggelig vurdering av både terapeutiske virkninger og bivirkninger i tillegg til doseringsvurderinger, i løpet av flere dager og noen ganger lenger før den egnede dosering er bestemt. The American Pain Society, 3. utgave av Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain, meddeler at man bør "være klar over at den optimale analgetiske dose varierer sterkt blant pasienter. Undersøkelser har vist at i alle aldersgrupper foreligger det enorm variabilitet i de doser av opioider som fordres for å tilveiebringe lindring, selv blant pasienter uerfarne med opioider med identiske kirurgiske lesjoner. Denne store variabilitet understreker behovet for å skrive analgetiske anvisninger som inkluderer tilveiebringelse av supplerende doser, og å anvende intravenøse konsentrerte mengder og infusjoner for å tilveiebringe hurtig lindring av alvorlige smerter (gi hvert analgetikum en adekvat utprøvnings ved dosetitrering) før overgang til et annet legemiddel".

En opioidanalgetisk behandling som tilfredsstillende kontrollerer smerte ved hjelp av et betydelig snevrere daglig

doseringsområde ville derfor i betydelig grad forbedre effektiviteten og kvaliteten av smertebehandling.

Det er tidligere kjent i teknikken at preparater av opioidanalgetika med kontrollert frigivelse, slik som morfin, hydromorfon eller salter derav, kan prepareres i en egnet matriks. US patentskrift nr. 4 990 341 (Goldie), også tilhørende søkeren til foreliggende oppfinnelse, beskriver f.eks. hydromorfonpreparater hvori doseringsformens oppløsningshastighet *in vitro*, målt ved hjelp av USP-skovlemetoden ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37 °C, er mellom 12,5 og 42,5 vekt% hydromorfon oppløst etter 1 time, mellom 25 og 55 vekt% oppløst etter 2 timer, mellom 45 og 75 vekt% oppløst etter 4 timer og mellom 55 og 85 vekt% oppløst etter 6 timer.

I US patentskrift nr. 4861598 (Oshlack) beskrives at den kontrollerte frigivelse av terapeutisk aktive midler forlenges ved anvendelse av en kombinasjon av en høyere alifatisk alkohol og en akrylresin som frigivelsesmatriks.

20 Sammendrag av oppfinnelsen

Et mål for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en opioidanalgetisk formulering som vesentlig forbedrer effektiviteten og kvaliteten av smertebehandling.

Et annet mål for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en formulering (formuleringer) som betydelig reduserer den fordrede variabilitet av de daglige doseringer med en faktor på 8 for å kontrollere smerte hos ca. 90 % av pasientene.

Et ytterligere mål for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en formulering (formuleringer) som betydelig reduserer variabiliteten i de daglige doseringer og de nødvendige formuleringsbetingelser for å kontrollere smerte hos hovedsakelig alle pasienter.

Et ytterligere mål for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe opioidformuleringer med kontrollert frigivelse som har vesentlig mindre variasjon mellom individer med hensyn til den fordrede dose opioidanalgetikum for å kontrollere smerte uten uakseptable bivirkninger.

Foreliggende oppfinnelse angår således en oksykodon-formulering med kontrollert frigivelse for oral administrering til humane pasienter kjennetegnet ved at den omfatter

5 a) fra 10 til 160 mg oksykodon eller et salt av denne;

b) en effektiv mengde av en kontrollert frigivelsesmatriks i form av akrylresinmatriks, der akrylresinmatriksen er utvalgt slik at formuleringen frembringer
10 pH-uavhengige oppløsningsegenskaper; og

c) et farmasøytisk fortynningsmiddel, der oksykodonformuleringen frembringer en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksykodon fra 6 til 240 ng/ml fra
gjennomsnittlig 2 til 4,5 timer etter administrering, og en
15 gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon fra 3 til 120 ng/ml fra gjennomsnittlig 10 til 14 timer etter gjentatt administrering hver 12. time under likevektsbetingelser.

Videre angår oppfinnelsen en oksykodonformulering med kontrollert frigivelse kjennetegnet ved at den omfatter:

20 a) en analgetisk effektiv mengde sfæroider omfattende oksykodon eller et salt av denne, og enten et sfæredannende middel eller en akrylpolymer eller kopolymer, slik at den totale dose av oksykodon i doseformen er fra 10 til 160 mg;

b) et filmbelegg som kontrollerer frigivelsen av
25 oksykodon eller oksykodonsalt ved en kontrollert hastighet i et vandig medium, der formuleringen frembringer en oppløsningshastighet *in vitro* av doseformen; formuleringen frembringer en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksykodon fra 6 til 240 ng/ml fra
30 gjennomsnittlig 2 til 4,5 timer etter administrering, og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon fra 3 til 120 ng/ml fra gjennomsnittlig 10 til 14 timer etter gjentatt administrering hver 12. time under likevektsbetingelser.

Oppfinnelsen angår også en fast oral doseringsform
35 med kontrollert frigivelse, doseringsformen omfatter fra ca. 10 til 160 mg oksykodon eller et salt derav i en matriks, hvori oppløsningshastigheten *in vitro* av doseringsformen, målt ved hjelp av USP-skovlemetoden ved 100 rpm i 900 ml vandig

buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37 °C, er mellom 12,5 og 42,5 vekt% oksykodon oppløst etter 1 time, mellom 25 og 55 vekt% oksykodon oppløst etter 2 timer, mellom 45 og 75 vekt% oksykodon oppløst etter 4 timer og mellom 55 og 85 vekt% oksykodon oppløst etter 6 timer, oppløsningshastigheten *in vitro* er hovedsakelig uavhengig av pH, slik at det maksimale plasmanivå av oksykodon erholdt *in vivo* inntreffer mellom 2 og 4,5 timer etter administrering av doseringsformen.

USP-skovlemetoden er skovlemetoden beskrevet f.eks. i U.S. Pharmacopoeia XXII (1990).

I den foreliggende beskrivelse betyr "hovedsakelig uavhengig av pH" at forskjellen, ved ethvert tidspunkt, mellom mengden av frigitt oksykodon ved f.eks. pH 1,6 og mengden frigitt ved enhver annen pH, f.eks. pH 7,2 (når målt *in vitro* ved anvendelse av USP-skovlemetoden ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer), er 10 vekt% eller mindre. De frigitte mengder er i alle tilfeller et gjennomsnitt av minst tre forsøk.

Foreliggende oppfinnelse angår videre oksykodonformuleringer med kontrollert frigivelse, omfattende fra ca. 10 til 160 mg oksykodon eller et salt derav, formuleringene tilveiebringer en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksykodon fra ca. 6 til 240 ng/ml fra gjennomsnittlig ca. 2 til 4,5 timer etter administrering, og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon fra ca. 3 til 120 ng/ml fra ca. 10 til 14 timer etter gjentatt administrering hver 12. time under likevektsbetingelser.

Foreliggende oppfinnelse angår videre oksykodonformuleringer med kontrollert frigivelse omfattende opptil ca. 160 mg oksykodon eller et salt derav, formuleringene tilveiebringer en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksykodon opptil ca. 240 ng/ml fra gjennomsnittlig ca. 2 til 4,5 timer etter administrering, og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon opptil ca. 120 ng/ml fra ca. 10 til 14 timer etter gjentatt administrering hver 12. time under likevektsbetingelser.

Kort beskrivelse av figurene

De medfølgende figurer er illustrerende for utførel-

sesformer av foreliggende oppfinnelse og er ikke ment å begrense oppfinnelsens ramme som omfattet av kravene.

Figurene 1-4 er diagrammer som viser tidseffektkurvene for smerteintensitetsforskjeller og smertelindring for eksempel 17;

Figur 5 er et diagram som viser den gjennomsnittlige oksykodonkonsentrasjon i plasma for en 10 mg oksykodonformulering med kontrollert frigivelse fremstilt i overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse, og en referansestandard for undersøkelsen.

Detaljert beskrivelse

Det er nå overraskende funnet at oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse gir akseptabel kontroll av smerte i et betydelig smalere (variasjon med en faktor på ca. 4) doseområde (10-40 mg hver 12. time hele døgnet) hos tilnærmet 90 % av pasientene. Dette står i skarp motsetning til det fordrede doseområde for opioidanalgetika generelt, variasjon med en faktor på ca. 8, for ca. 90 % av pasientene.

Anvendelse av fra ca. 10 til 40 mg doser hver 12. time av oksykodon med kontrollert frigivelse for å kontrollere smerte hos tilnærmet 90 % av pasientene, i forhold til et bredere doseringsområde for andre μ -agonistanalgetika, påkrevd for moderat til alvorlig smerte, er et eksempel på foreliggende oppfinnelles enestående karakteristika. Det er også underforstått at de resterende 10 % av pasientene også vil bli vellykket behandlet med oksykodon med kontrollert frigivelse hver 12. time i et forholdsvis smalere doseringsområde enn med anvendelse av andre lignende analgetika. Hovedsakelig alle av de resterende 10 % av pasienter som ikke kan behandles med oksykodon med kontrollert frigivelse, 10 mg til 40 mg hver 12. time, vil kunne behandles ved anvendelse av doser fra 40 mg til 160 mg hver 12. time, ved anvendelse av enhver av et antall, eller mangfoldige, formuleringsstyrker, slik som 10, 20, 40, 80 og 160 mg enhetsdoser eller kombinasjoner derav. I motsetning til dette vil anvendelse av andre lignende analgetika fordre et bredere område av doseringer for å behan-

dle de resterende 10 % pasienter. Daglige doser av orale morfinekvivalenter i området 1 til mer enn 20 g er f.eks. observert. Brede doseområder av oralt hydromorfon ville likeledes også være påkrevd.

5 Morfin, som betraktes som det prototypiske opioid-analgetikum, er blitt formulert til 12 timers formuleringer med kontrollert frigivelse (dvs. MS "Contin"-tabletter, kommersielt tilgjengelig fra Purdue Pharma, L.P.). Til tross for det faktum at både oksykodon med kontrollert frigivelse og
10 morfin med kontrollert frigivelse, administrert hver 12. time hele døgnet, besitter kvalitativt sammenlignbare, klinisk farmakokinetiske karakteristika, kan oksykodonformuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i ca. halvparten av doseringsområdet sammenlignet med kommersielt tilgjengelige
15 morfinformuleringer med kontrollert frigivelse (slik som MS "Contin") for å kontrollere 90 % av pasienter med betydelig smerte.

Gjentatte doseundersøkelser med oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse, administrert hver 12. time,
20 sammenlignet med oralt oksykodon med umiddelbar frigivelse, administrert hver 6. time i den samme totale daglige dose, fører til sammenlignbart absorpsjonsomfang, så vel som sammenlignbare maksimums- og minimumskonsentrasjoner. Tiden for maksimal konsentrasjon forekommer tilnærmet 2-4,5 timer etter
25 oral administrering med produktet med kontrollert frigivelse, sammenlignet med tilnærmet 1 time med produktet med umiddelbar frigivelse. Lignende gjentatte doseundersøkelser med MS "Contin"-tabletter, sammenlignet med morfin med umiddelbar frigivelse, gir sammenlignbare relative resultater, som med
30 oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

Det foreligger ikke noe betydelig avvik fra parallelitet av dose-responskurvene for oksykodon, verken i form av oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse ifølge
35 foreliggende oppfinnelse, oralt oksykodon med umiddelbar frigivelse eller parenteralt oksykodon, sammenlignet med orale og parenterale opioider med hvilke oksykodon er sammenlignet, i form av dose-responsundersøkelser og relative analgetiske

potensundersøkelser. Beaver et al., "Analgesic Studies of Codeine and Oxycodone in Patients with Cancer. II. Comparisons of Intramuscular Oxycodone with Intramuscular Morphine and Codeine", J. Pharmacol. and Exp. Ther., vol. 207, nr. 1, s. 101-108, rapporterte sammenlignbare dose-responskurvehellinger for parenteralt oksykodon og parenteralt morfin, og sammenlignbare dose-responskurvehellinger for oralt og parenteralt oksykodon.

En oversikt over dose-responsundersøkelser og relative analgetiske undersøkelser av μ -agonistopioidanalgetika, som inkluderer oksykodon, morfin, hydromorfon, levorfanol, metadon, meperidin, heroin, indikerer alle ingen signifikante avvik fra parallellitet i deres dose-responsforhold. Dette er så veletablert at det er blitt en hovedrettesnor som sikrer etablering av relative analgesipotensfaktorer og doseforhold som vanligvis anvendes når pasienter omstilles fra et μ -agonistanalgetikum til et annet, uten hensyn til doseringen av det første. Dersom dose-responskurvene ikke er parallelle, ville omdannelsesfaktorer ikke gjelde gjennom det brede området av doseringer involvert når ett legemiddel erstattes med et annet.

Den kliniske signifikans tilveiebrakt av oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse, i et doseringsområde fra ca. 10 til 40 mg hver 12. time, for akseptabel smertebehandling hos ca. 90 % av pasienter med moderat til alvorlig smerte, sammenlignet med andre opioidanalgetika som fordrer ca. dobbelt så stort doseringsområde, gir den mest effektive og humane metode for behandling av smerte som fordrer gjentatt dosering. Sakkunnskapen og tiden til leger og sykepleiere, så vel som varigheten av uakseptabel smerte som pasienter må utstå under titreringsprosessen for opioidanalgetikumet, reduseres betydelig gjennom effektiviteten av oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

Det er videre klinisk signifikant at en dose på ca. 80 mg oksykodon med kontrollert frigivelse, administrert hver 12. time, vil tilveiebringe akseptabel smertelindrende behandling hos f.eks. ca. 95 % av pasienter med moderat til alvorlig

smerte, og at ca. 160 mg oksykodon med kontrollert frigivelse, administrert hver 12. time, vil tilveiebringe akseptabel smertelindrende behandling hos f.eks. tilnærmet alle pasienter med moderat til alvorlig smerte.

5 For å oppnå en legemiddeldoseringsform med kontrollert frigivelse som har minst 12 timers terapeutisk effekt er det vanlig i den farmasøytiske teknikk å fremstille en formulering som gir et maksimalt plasmanivå av legemidlet mellom ca. 4 og 8 timer etter administrering (i en enkelt doseundersøkelse). Ved foreliggende oppfinnelse er det overraskende
10 funnet at, i tilfellet med oksykodon, et maksimalt plasmanivå mellom 2 og 4,5 timer etter administrering gir minst 12 timers smertelindring, og mest overraskende at den erholdte smertelindring med en slik formulering er høyere enn den oppnådd med
15 formuleringer som gir maksimale plasmanivåer (av oksykodon) i den normale periode på opptil 2 timer etter administrering.

En ytterligere fordel ved preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse, som frigir oksykodon ved en hastighet som hovedsakelig er uavhengig av pH, er at det unngås hurtig-
20 frigivelse av dosen ved oral administrering. Med andre ord frigis oksykodonet gjennom mage-tarmkanalen.

Den foreliggende orale doseringsform kan f.eks. foreligge som granuler, kuler eller pelleter i en kapsel, eller i enhver annen egnet fast form. Den orale doseringsform er imidlertid
25 lertid fortrinnsvis en tablett.

Den foreliggende orale doseringsform inneholder mellom 10 og 160 mg oksykodon-hydroklorid. Alternativt kan doseringsformen inneholde molarekvivalente mengder av andre oksykodonsalter eller av oksykodonbasen.

30 Den foreliggende matriks kan være enhver akrylresinmatriks som gir oppløsningshastigheter av oksykodon *in vitro* innen de fordrede smale områder, og som frigir oksykodonet på en pH-uavhengig måte. Fortrinnsvis er matriksen en matriks med kontrollert frigivelse, selv om matrikser med normal frigivelse,
35 se, med et belegg som kontrollerer frigivelsen av legemidlet, kan anvendes.

I én foretrukket utførelsesform omfatter preparatet med kontrollert frigivelse fra ca. 5 til 25 vekt% akrylharpiks

og fra ca. 8 til 40 vekt% alifatisk alkohol. En spesielt foretrukket akrylharpiks omfatter "Eudragit" RS PM, kommersielt tilgjengelig fra Rohm Pharma.

I den foreliggende foretrukne doseringsform vil forholdet mellom hydroksyalkylcellulose eller akrylharpiks og alifatisk alkohol/polyalkylenglykol i en betydelig grad bestemme frigivelseshastigheten av oksykodon fra formuleringen. Et forhold mellom hydroksyalkylcellulose og alifatisk alkohol/polyalkylenglykol på mellom 1:2 og 1:4 er foretrukket, med et forhold mellom 1:3 og 1:4 som spesielt foretrukket.

Den minst ene polyalkylenglykol kan f.eks. være polypropylenglykol eller mest foretrukket polyetylenglykol. Den tallmidlere molekylvekt av polyalkylenglykolen er fortrinnsvis mellom 1000 og 15 000 og spesielt mellom 1500 og 12 000.

En annen egnet matriks med kontrollert frigivelse vil omfatte en alkylcellulose (spesielt etylcellulose), en C_{12} - C_{36} -alifatisk alkohol og eventuelt en polyalkylenglykol.

I tillegg til de ovenfor angitte bestanddeler kan en matriks med kontrollert frigivelse også inneholde egnede mengder av andre materialer, f.eks. fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, granuleringsmidler, fargestoffer, smaksstoffer og glidemidler som er konvensjonelle i den farmasøytiske teknikk.

Som et alternativ til en matriks med kontrollert frigivelse kan den foreliggende matriks være en matriks med normal frigivelse med et belegg som kontrollerer frigivelsen av legemidlet. I spesielt foretrukne utførelsesformer av dette aspekt av foreliggende oppfinnelse omfatter den foreliggende doseringsform filmbelagte sfæroider inneholdende aktiv bestanddel og et ikke-vannoppløselig sfæredannende middel. Begrepet sfæroid er kjent i den farmasøytiske teknikk og betyr et sfærisk granul med en diameter mellom 0,5 og 2,5 mm, spesielt mellom 0,5 og 2 mm.

Det sfæredannende middel kan være ethvert farmasøytisk akseptabelt materiale som sammen med den aktive bestanddel kan danne sfæroider. Mikrokrystallinsk cellulose er foretrukket.

En egnet mikrokrystallinsk cellulose er f.eks.

materialet solgt som "Avicel" PH 101 (FMC Corporation). I overensstemmelse med et foretrukket aspekt av foreliggende oppfinnelse inneholder de filmbelagte sfæroider mellom 70 og 99 vekt%, spesielt mellom 80 og 95 vekt%, av det sfæredannende middel, spesielt mikrokrySTALLINSK cellulose.

I tillegg til den aktive bestanddel og det sfæredannende middel kan sfæroidene også inneholde et bindemiddel. Egnede bindemidler, slik som lavviskøse, vannoppløselige polymerer, er vel kjent for fagfolk i den farmasøytiske teknikk.

10 Vannoppløselig hydroksy-lavere-alkylcellulose, slik som hydroksypropylcellulose, er imidlertid foretrukket. I tillegg (eller alternativt) kan sfæroidene inneholde en vannoppløselig polymer, spesielt en akrylpolymer, en akrylkopolymer, slik som en metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, eller etylcellulose.

15 Sfæroidene er fortrinnsvis filmbelagte med et materiale som tillater frigivelse av oksykodonet (eller salt) ved en kontrollert hastighet i et vandig medium. Filmbelegget er utvalgt for å oppnå, i kombinasjon med de andre bestanddeler, den ovenfor angitte frigivelseshastighet *in vitro*

20 (mellom 12,5 og 42,5 vekt% frigivelse etter 1 time etc.).

Filmbelegget ville vanligvis inkludere et vannoppløselig materiale, slik som

- (a) en voks, enten alene eller i blanding med en fettalkohol,
- 25 (b) skjellakk eller zein,
- (c) en vannoppløselig cellulose, spesielt etylcellulose,
- (d) et polymetakrylat, spesielt "Eudragit".

Filmbelegget omfatter fortrinnsvis en blanding av det

30 vannoppløselige materialet og et vannoppløselig materiale. Forholdet mellom vannoppløselig og vannoppløselig materiale bestemmes blant andre faktorer av den fordrede frigivelseshastighet og oppløselighetskarakteristika for de utvalgte materialer.

35 Det vannoppløselige materialet kan f.eks. være polyvinylpyrrolidon eller, som foretrukket, en vannoppløselig cellulose, spesielt hydroksypropylmetylcellulose.

Egnede kombinasjoner av vannoppløselige og vannopp-

løselige materialer for filmbelegget inkluderer skjellakk og polyvinylpyrrolidon eller, som foretrukket, etylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose.

Den faste orale doseringsform med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved

(a) dannelse av granuler omfattende minst én vann-oppløselig hydroksyalkylcellulose og oksykodon eller et oksykodonsalt,

(b) blanding av de hydroksyalkylcelluloseinnholdende granuler med minst én C_{12} - C_{36} -alifatisk alkohol, og

(c) eventuelt sammenpressing og forming av granulene.

Fortrinnsvis dannes granulene ved våtgranulering av hydroksyalkylcellulose/oksykodon med vann. I en spesielt foretrukket utførelsesform av denne fremgangsmåten er mengden av tilsatt vann under våtgranuleringstrinnet fortrinnsvis mellom 1,5 og 5, spesielt mellom 1,75 og 3,5 ganger tørrvekten av oksykodonet.

Den foreliggende faste orale doseringsform med kontrollert frigivelse kan også fremstilles i form av filmbelagte sfæroider ved

(a) blanding av en blanding omfattende oksykodon eller et oksykodonsalt og et vannuoppløselig, sfæredannende middel,

(b) ekstrudering av blandingen for å gi et ekstrudat,

(c) behandling av ekstrudatet inntil det dannes sfæroider, og

(d) belegging av sfæroidene med et filmbelegg.

Den faste orale doseringsform med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse vil i det etterfølgende beskrives ved hjelp av eksempler.

Detaljert beskrivelse av de foretrukne utførelsesformer

De følgende eksempler illustrerer forskjellige aspekter av foreliggende oppfinnelse. Eksempelene skal ikke på noen måte oppfattes som begrensende for kravene.

Eksempel 1

Oksykodon-HCl med kontrollert frigivelse, 30 mg tabletter

- Fremstilling ved anvendelse av vann

De fordrede mengder av oksykodon-hydroklorid, sprøytetørket laktose og "Eudragit" RS PM overføres til en mikser med passende størrelse og blandes i tilnærmet 5 minutter. Under blanding av pulverne granuleres blandingen med tilstrekkelig vann til å gi en fuktig granulær masse. Granulene tørkes deretter i et fluidisert sjikttørkeapparat ved 60 °C, og passerer deretter gjennom en sikt med maskevidde 8. Deretter tørkes granulene på nytt og presses gjennom en sikt med maskevidde 12. Den fordrede mengde stearylalkohol smeltes ved ca. 60-70 °C, og den smeltede stearylalkohol tilsettes under blandingen av granulene. De varme granuler helles tilbake i mikseren.

De belagte granuler fjernes fra mikseren og avkjøles. Granulene passerer deretter gjennom en sikt med maskevidde 12. Granulatet smøres deretter ved å blande den fordrede mengde talkum og magnesiumstearat i en egnet blander. Tabletter sammenpresses til en vekt på 375 mg i en egnet tablettmaskin. Resepten for tablettene ifølge eksempel 1 er oppført i tabell 1 nedenfor:

Tabell 1

Resept for oksykodon-HCl-tabletter, vekt 30 mg

25	<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>	<u>vekt%</u>
	Oksykodon-hydroklorid	30,0	8
	Laktose (sprøytetørket)	213,75	57
	"Eudragit" RS PM	45,0	12
	Renset vann	q.s.*	--
30	Stearylalkohol	75,0	20
	Talkum	7,5	2
	Magnesiumstearat	<u>3,75</u>	<u>1</u>
	Totalt:	375,0	100

35

*Anvendt ved fremstilling og forblir i sluttproduktet kun som restmengde.

Tablettene ifølge eksempel 1 testes deretter på oppløsning via USP-kurvmetoden, 37 °C, 100 rpm, 1. time 700 ml magesaft ved pH 1,2, deretter endret til 900 ml ved pH 7,5. Resultatene er oppført i tabell 2 nedenfor:

5

Tabell 2

Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 30 mg

10	<u>Tid (h)</u>	<u>% oksykodon oppløst</u>
	1	33,1
	2	43,5
	4	58,2
	8	73,2
15	12	81,8
	18	85,8
	24	89,2

Eksempel 2

20 Oksykodon-HCl-tabletter med kontrollert frigivelse, vekt 10 mg
- Fremstilling ved hjelp av organiske forbindelser

De fordrede mengder oksykodon-hydroklorid og sprøyte-
tørket laktose overføres til en mikser med passende størrelse
og blandes i ca. 6 minutter. Cirka 40 % av det fordrede
25 "Eudragit" RS PM-pulver dispergeres i etanol. Under blanding
av pulverne granuleres pulverne med dispersjonen, og blan-
dingen fortsettes inntil det dannes en fuktig granulær masse.
Om nødvendig tilsettes ytterligere etanol for å nå granuler-
ingssluttpunktet. Granulatet overføres til et fluidisert
30 sjikttørkeapparat og tørkes ved 30 °C, og passerer deretter
gjennom en sikt med maskevidde 12. Det resterende "Eudragit"
RS PM dispergeres i et oppløsningsmiddel av 90 deler etanol og
10 deler rensset vann, og sprøytes på granulene i det fluidi-
serte sjiktgranulerings-/tørkeapparatet ved 30 °C. Granulatet
35 passerer deretter gjennom en sikt med maskevidde 12. Den ford-
rede mengde stearylalkohol smeltes ved ca. 60-70 °C. De varme
granuler helles tilbake i mikseren. Under blanding tilsettes
den smeltede stearylalkohol. De belagte granuler fjernes fra

mikseren og avkjøles. Granulene passerer deretter gjennom en sikt med maskevidde 12.

Granulatet smøres deretter ved å blande de fordrede mengder talkum og magnesiumstearat i en egnet blander. Granulatet sammenpresses deretter til tabletter med vekt 125 mg i en egnet tablettmaskin.

Resepten for tablettene ifølge eksempel 2 (oksykodon med kontrollert frigivelse, vekt 10 mg) er oppført i tabell 3 nedenfor:

10

Tabell 3

Resept for oksykodon-HCl-tabletter med kontrollert frigivelse, vekt 10 mg

15	<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>	<u>vekt%</u>
	Oksykodon-hydroklorid	10,0	8
	Laktose (sprøytetørket)	71,25	57
	"Eudragit" RS PM	15,00	12
	Etanol	q.s.*	--
20	Renset vann	q.s.*	--
	Stearylalkohol	25,0	20
	Talkum	2,50	2
	Magnesiumstearat	<u>1,25</u>	<u>1</u>
	Totalt:	125,00 mg	100

25

*Anvendt kun ved fremstilling og forblir i sluttproduktet kun som en restmengde.

Tablettene ifølge eksempel 2 testes deretter for oppløsning via USP-kurvmetoden ved 37 °C, 100 rpm, 1. time 700 ml simulert magesaft (pH 1,2), deretter endret til 900 ml ved pH 7,5. Resultatene er oppført i tabell 4 nedenfor:

30

Tabell 4

Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse,
vekt 10 mg

5	<u>Tid (h)</u>	<u>% oksykodon oppløst</u>
	1	35,9
	2	47,7
	4	58,5
	8	67,7
10	12	74,5
	18	76,9
	24	81,2

Eksempler 3-4

- 15 Oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 10 og
20 mg (fremstilling ved hjelp av vann)

"Eudragit" RS 30D og "Triacetin" kombineres mens de
passeres gjennom en sikt med maskevidde 60, og blandes under
lav skjærkraft i ca. 5 minutter eller inntil det observeres en
20 ensartet dispersjon.

Egnede mengder av oksykodon-HCl, laktose og povidon
plasseres deretter i en fluidisert sjiktgranulerings-/tørke-
bolle (FBD), og suspensjonen sprayes på pulveret i fluid-
sjiktet. Etter spraying passerer granulatet om nødvendig
25 gjennom en sikt nr. 12 for å fjerne klumper. Det tørre granu-
latet plasseres i en mikser.

I mellomtiden smeltes den fordrede mengde stearyl-
alkohol ved en temperatur på ca. 70 °C. Den smeltede stearyl-
alkohol inkorporeres i granulatet under blanding. Det voksede
30 granulat overføres til et fluidisert sjiktgranulerings-/tørke-
apparat eller -brett og avkjøles til romtemperatur eller
lavere. Det avkjølte granulat passerer deretter gjennom en
sikt nr. 12. Det voksede granulat plasseres deretter i en
mikser og smøres med den fordrede mengde talkum og magnesium-
35 stearat i ca. 3 minutter, og deretter sammenpresses granulatet
til tabletter med vekt 125 mg i en egnet tablettmaskin.

Resepten for tablettene ifølge eksempel 3 er oppført
i tabell 5 nedenfor:

Tabell 5

Resept for oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 10 mg

5			
	<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>	<u>vekt%</u>
	Oksykodon-hydroklorid	10,0	8,0
	Laktose (sprøytetørket)	69,25	55,4
	Povidon	5,0	4,0
10	"Eudragit" RS 30D (fast stoff)	10,00*	8,0
	"Triacetin"	2,0	1,6
	Stearylalkohol	25,0	20,0
	Talkum	2,5	2,0
	Magnesiumstearat	<u>1,25</u>	<u>1,0</u>
15	Totalt:	125,0	100,0

*Cirka 33,33 mg "Eudragit" RS 30D, vandig dispersjon, er ekvivalent med 10 mg "Eudragit" RS 30D, tørrstoff.

20 Tablettene ifølge eksempel 3 testes deretter på oppløsning via USP-kurvmetoden ved 37 °C, 100 rpm, 1. time 700 ml simulert magesaft ved pH 1,2, deretter endret til 900 ml ved pH 7,5. Resultatene er oppført i tabell 6 nedenfor:

25 Tabell 6

Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, 10 mg

	<u>Tid (h)</u>	<u>% oksykodon oppløst</u>
30	1	38,0
	2	47,5
	4	62,0
	8	79,8
	12	91,1
35	18	94,9
	24	98,7

Resepten for tablettene ifølge eksempel 4 er oppført

i tabell 7 nedenfor:

Tabell 7

Resept for oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt

5 20 mg

<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>
Oksykodon-hydroklorid	20,0
Laktose (sprøytetørket)	59,25
10 Povidon	5,0
"Eudragit" RS 30D (fast stoff)	10,0*
"Triacetin"	2,0
Stearylalkohol	25,0
Talkum	2,5
15 Magnesiumstearat	<u>1,25</u>
Totalt:	125,0

Tablettene ifølge eksempel 4 testes deretter på oppløsning via USP-kurvmetoden ved 37 °C, 100 rpm, 1. time 700 ml
 20 simulert magesaft ved pH 1,2, deretter endret til 900 ml ved pH 7,5. Resultatene er oppført i tabell 8 nedenfor:

Tabell 8

Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse,

25 vekt 20 mg

	<u>Tid (h)</u>	<u>% oksykodon oppløst</u>
	1	31
	2	44
30	4	57
	8	71
	12	79
	18	86
	24	89
35		

Eksempler 5-6

I eksempel 5 fremstilles oksykodon-hydroklorid-tabletter med kontrollert frigivelse med vekt 30 mg i overens-

stemmelse med fremgangsmåten ifølge eksempel 1.

I eksempel 6 fremstilles oksykodon-hydroklorid-tabletter med vekt 10 mg i overensstemmelse med fremgangsmåten ifølge eksempel 2.

- 5 Oppløselighetsundersøkelser på tablettene ifølge eksemplene 5 og 6 utføres deretter ved forskjellige pH-nivåer, nemlig pH 1,3, 4,56, 6,88 og 7,5.

Resultatene er oppført i tabellene 9 og 10 nedenfor:

10 Tabell 9 - eksempel 5

Oppløsning over tid av oksykodon-HCl-tabletter med vekt 30 mg

		Timer						
pH		1	2	4	8	12	18	24
15	1,3	29,5	43,7	61,8	78,9	91,0	97,0	97,1
	4,56	34,4	49,1	66,4	82,0	95,6	99,4	101,1
	6,88	33,8	47,1	64,4	81,9	92,8	100,5	105,0
	7,5	27,0	38,6	53,5	70,0	81,8	89,7	96,6

20 Tabell 10 - eksempel 6

Oppløsning over tid av oksykodon-HCl-tabletter med vekt 10 mg

		Timer						
pH		1	2	4	8	12	18	24
25	1,3	25,9	41,5	58,5	73,5	85,3	90,7	94,2
	4,56	37,8	44,2	59,4	78,6	88,2	91,2	93,7
	6,88	34,7	45,2	60,0	75,5	81,4	90,3	93,9
	7,5	33,2	40,1	51,5	66,3	75,2	81,7	86,8

30 Eksempler 7-12

I eksemplene 7-12 ble oksykodon-HCl-tabletter med vekt 4 og 10 mg fremstilt i overensstemmelse med reseptene og fremgangsmåtene beskrevet i søkerens US patent nr. 4 990 341.

- 35 I eksempel 7 ble oksykodon-hydroklorid (10,00 g) våt-granulert med laktosemonohydrat (417,5 g) og hydroksyetylcellulose (100,00 g), og granulene ble silt gjennom en sikt med maskevidde 12. Granulene ble deretter tørket i et fluidisert sjikttørkeapparat ved 50 °C og silt gjennom en sikt med

maskevidde 16.

Smeltet cetostearylalkohol (300,0 g) ble tilsatt til de oppvarmede oksykodoninneholdende granuler, og alt ble grundig blandet. Blandingen ble avkjølt, granulert på nytt og
5 silt gjennom en sikt med maskevidde 16.

Renset talkum (15,0 g) og magnesiumstearat (7,5 g) ble deretter tilsatt og blandet med granulene. Granulene ble deretter sammenpresset til tabletter.

Tablettene ifølge eksempel 8 ble fremstilt på samme
10 måte som beskrevet for eksempel 7; imidlertid inkluderte preparatet 10 mg oksykodon-HCl pr. tablett. Reseptene for eksemplene 7 og 8 er oppført i henholdsvis tabell 11 og 12.

Tabell 11

15 Preparat ifølge eksempel 7

	<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>	<u>g/porsjon</u>
	Oksykodon-hydroklorid	4,0	10,0
	Laktosemonohydrat	167,0	417,5
20	Hydroksyetylcellulose	40,0	100,0
	Cetostearylalkohol	120,0	300,0
	Renset talkum	6,0	15,0
	Magnesiumstearat	3,0	7,5

25 Tabell 12

Preparat ifølge eksempel 8

	<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>	<u>g/porsjon</u>
	Oksykodon-hydroklorid	10,0	25,0
30	Laktosemonohydrat	167,0	417,5
	Hydroksyetylcellulose	40,0	100,0
	Cetostearylalkohol	120,0	300,0
	Talkum	6,0	15,0
	Magnesiumstearat	3,0	7,5

35

I eksempel 9 ble oksykodon-HCl-tabletter med kontrollert frigivelse, vekt 4 mg, fremstilt i overensstemmelse med resepten angitt i eksempel 2 ifølge US patent nr. 4 990 341.

Fremstillingsmåten er den samme som beskrevet i eksemplene 7 og 8 ovenfor. Tablettene ifølge eksempel 10 ble fremstilt i overensstemmelse med eksempel 9, med unntak av at 10 mg oksykodon-HCl ble inkludert pr. tablett. Reseptene for eksemplene 9 og 10 er oppført i henholdsvis tabell 13 og 14.

Tabell 13

Preparat ifølge eksempel 9

10	<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>	<u>g/porsjon</u>
	Oksykodon-hydroklorid	4,0	10,0
	Vannfri laktose	167,0	417,5
	Hydroksyetylcellulose	30,0	75,0
	Cetostearylalkohol	90,0	225,0
15	Talkum	6,0	15,0
	Magnesiumstearat	3,0	7,5

Tabell 14

Preparat ifølge eksempel 10

20	<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>	<u>g/porsjon</u>
	Oksykodon-hydroklorid	10,0	25,0
	Vannholdig laktose	167,0	417,5
	Hydroksyetylcellulose	30,0	75,0
25	Cetostearylalkohol	90,0	225,0
	Talkum	6,0	15,0
	Magnesiumstearat	3,0	7,5

I eksempel 11 ble oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 4 mg, fremstilt etter den samme resept som angitt i eksempel 3 ifølge US patent nr. 4 990 341. Oksykodon-hydroklorid (32,0 g) ble våtgranulert med laktosemonohydrat (240,0 g), hydroksyetylcellulose (80,0 g) og metakrylsyrekopolymer (240,0 g "Eudragit" L-100-55), og granulene ble silt gjennom en sikt med maskevidde 12. Granulene ble deretter tørket i et fluidisert sjikttørkeapparat ved 50 °C og passert gjennom en sikt med maskevidde 16.

De oppvarmede oksykodoninnholdende granuler ble til-

satt smeltet cetostearylalkohol (240,0 g), og alt ble blandet grundig. Blandingen ble avkjølt, granulert på nytt og silt gjennom en sikt med maskevidde 16. Granulene ble deretter sammenpresset til tabletter.

- 5 Tablettene ifølge eksempel 12 ble fremstilt på samme måte som eksempel 11, med unntak av at 10 mg oksykodon-HCl ble inkludert pr. tablett. Reseptene for eksemplene 11 og 12 er oppført i henholdsvis tabell 15 og 16.

10

Tabell 15Preparat ifølge eksempel 11

	<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>	<u>g/porsjon</u>
	Oksykodon-hydroklorid	4,0	32,0
15	Laktosemonohydrat	30,0	240,5
	Hydroksyetylcellulose	10,0	80,0
	Metakrylsyrekopolymer	30,0	240,0
	Cetostearylalkohol	30,0	240,0

20

Tabell 16Preparat ifølge eksempel 12

	<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>	<u>g/porsjon</u>
	Oksykodon-hydroklorid	10,0	80,0
25	Laktosemonohydrat	30,0	240,5
	Hydroksyetylcellulose	10,0	80,0
	Metakrylsyrekopolymer	30,0	240,0
	Cetostearylalkohol	30,0	240,0

30

Oppløsningsundersøkelser ble deretter utført med tablettene ifølge eksemplene 7-12 ved anvendelse av USP-kurvmetoden, som beskrevet i U.S. Pharmacopoeia XXII (1990).

Hastigheten var 100 rpm, mediet var simulert magesaft i den første timen, etterfulgt av simulert tarmsaft, ved en tempera-

35

tur på 37 °C. Resultatene er oppført i tabell 17.

Tabell 17

Oppløsningsundersøkelser for eksemplene 7-12

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

Eksempler 13-16Kliniske undersøkelser

I eksemplene 13-16 ble randomiserte crossover-biotilgjengelighetsundersøkelser utført ved anvendelse av preparatet ifølge eksemplene 2 (organisk fremstilling) og 3 (vandig fremstilling).

I eksempel 13 ble en enkeltdose-"fast/fed"-undersøkelse utført på 24 pasienter med oksykodontabletter fremstilt i overensstemmelse med eksempel 3.

I eksempel 14 ble en likevektsundersøkelse utført på 23 pasienter etter 12 timer med oksykodontabletter fremstilt i overensstemmelse med eksempel 2, og sammenlignet med en 5 mg oksykodonoppløsning med umiddelbar frigivelse.

I eksempel 15 ble en enkeltdoseundersøkelse utført på 22 pasienter ved anvendelse av oksykodontabletter fremstilt i overensstemmelse med eksempel 3, og sammenlignet med en 20 mg oksykodonoppløsning med umiddelbar frigivelse.

I eksempel 16 ble en enkeltdoseundersøkelse på 12 pasienter utført ved anvendelse av 3 x 10 mg oksykodontabletter fremstilt i overensstemmelse med eksempel 3, og sammenlignet med en 30 mg oksykodonoppløsning med umiddelbar frigivelse.

Resultatene for eksempler 13-16 er oppført i tabell 18.

Tabell 18

Eks.	Dose	AUC (ng/ml/h)	C _{maks} ng/ml	T _{maks} h
5	13 10 mg CR "Fast"	63	6,1	3,8
	10 mg CR "Fed"	68	7,1	3,6
	14 5 mg IR q6h	121	17	1,2
	10 mg CR q12h	130	17	3,2
	15 20 mg IR	188	40	1,4
10	2 x 10 mg CR	197	18	2,6
	16 30 mg IR	306	53	1,2
	3 x 10 mg CR	350	35	2,6
	30 mg CR	352	36	2,9

IR angir oksykodonoppløsning med umiddelbar frigivelse.

CR angir tabletter med kontrollert frigivelse.

15 Eksempel 17

Kliniske undersøkelser

I eksempel 17 ble det ved hjelp av en randomisert enkeltdoseundersøkelse, dobbeltblindprøve, bestemt den relative analgetiske virkningsfullhet, akseptabilitet og relative varighet av virkningen av en oral administrering av oksykodon med kontrollert frigivelse, 10, 20 og 30 mg, fremstilt i overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse (CR OKSY) sammenlignet med oksykodon med umiddelbar frigivelse, 15 mg (IR OKSY), oksykodon med umiddelbar frigivelse, 10 mg, i kombinasjon med acetaminofen, 650 mg (IR OKSY/APAP), og placebo, hos 180 pasienter med moderat til alvorlig smerte etter abdominal eller gynekologisk kirurgi. Pasienter vurderte sin smerteintensitet og smertelindring hver time i opptil 12 timer etter dosering. Behandlinger ble sammenlignet ved anvendelse av standard skalaer for smerteintensitet og lindring, og inntreden og varighet av smertelindring.

Alle aktive behandlinger gav betydelig bedre resultater enn placebo for mange av målingene hver time, og for samlede smerteintensitetsforskjeller (SPID) og total smertelindring (TOTPAR). En doserespons ble observert blant de tre dosenivåer av CR OKSY for smertelindring og maksimal smerteintensitetsforskjell (PID), med CR OKSY, 20 mg og 30 mg, som betydelig bedre enn 10 mg-dosen. IR OKSY var betydelig bedre

enn CR OKSY, 10 mg, ved time 1 og time 2. IR OKSY/APAP var betydelig bedre enn de tre doser av CR OKSY ved time 1, og en CR OKSY, 10 mg, ved timer 2-5. Tidspunktet for inntreden var betydelig kortere for IR OKSY- og IR OKSY/APAP-behandlings-

5 gruppene sammenlignet med de tre behandlinger med CR OKSY. Fordelingsfunksjonene for lindringsvarighet avslørte betydelig lengre lindringsvarighet for de tre CR OKSY-doser enn for IR OKSY og IR OKSY/APAP. Ingen alvorlige ugunstige erfaringer ble rapportert. Resultatene er nærmere angitt i tabell 19 neden-

10 for.

Tabell 19
Pasientdisposisjon
Behandlingsgruppe

5	IR OKSY 15 mg	Pla- cebo	- - 10 mg	CR OKSY - - 20 mg	30 mg	2 "Perc"	
	Total						
	Listeført og						
10	randomisert for						
	testbehandling	31	31	30	30	30	182
	Påbegynt test-						
	behandlingsfasen	31	31	30	30	30	182
15							
	Fullført testen	31	30	30	30	30	181
	Sløyfet fra						
20	testen	0	1	0	0	0	1
	Ekskludert fra						
	virkningsanalyser						
	- brekninger før						
25	etterdosen						
	etter 1 time	0	1	0	0	0	1
	- Mottok util-						
30	siktet hjelp						
	under testen	1	0	0	0	0	1
	Analysepopulasjon:						
35	- Kan vurderes for						
	sikkerhet og virk-						
	ningsfullhet	30	30	30	30	30	180

Tabell 19 forts.

- Kan vurderes for							
5	sikkerhet	31	31	30	30	30	182

*2 tabletter av "Percocet"

10 Tid-effektkurvene for smerteintensitet, smerteintensitetsforskjeller og smertelindring er vist i figurene 1-4. CR OKSY, 10 mg, gav signifikant ($p < 0,05$) lavere smerteintensitetspoeng enn de placebobehandlede pasienter ved timer 3-11 og lavere smertepoeng enn IR OKSY, 15 mg, og "Percocet" ved time 10. CR OKSY, 20 mg, gav signifikant ($p < 0,05$) lavere smerteintensitetspoeng sammenlignet med placebo ved timer 2-11, og signifikant ($p < 0,05$) lavere smertepoeng enn CR OKSY, 10 mg, IR OKSY, 15 mg, og "Percocet" ved timer 9-11. CR OKSY, 30 mg, gav signifikant ($p < 0,05$) lavere smertepoeng enn placebo ved 20 timer 2-11 og lavere smertepoeng enn CR OKSY, 10 mg, ved timer 2, 3 og 5 og lavere poeng enn "Percocet" ved time 10.

I de kategoriske og visuelle analoge skalaer (CAT og VAS) for smertelindringspoeng hver time gav CR OKSY, 10 mg, signifikant ($p < 0,05$) høyere smertelindringspoeng enn placebo 25 ved timer 3-11 og høyere lindringspoeng enn IR OKSY og "Percocet" ved time 10 (og "Percocet" ved time 11). CR OKSY, 20 mg, gav signifikant ($p < 0,05$) høyere lindringspoeng enn placebo ved timer 2-12 og høyere lindringspoeng enn "Percocet" ved timer 9-12. I tillegg gav CR OKSY signifikant ($p < 0,05$) 30 høyere smertelindring enn IR OKSY ved timer 10-12. CR OKSY, 30 mg, gav signifikant ($p < 0,05$) høyere smertelindringspoeng enn placebo ved timer 2-12 og høyere poeng enn "Percocet" ved timer 9-12 og IR OKSY, 15 mg, ved time 10.

Hver behandlingsgruppe var signifikant ($p < 0,05$) 35 bedre enn placebo med hensyn til summen av smerteintensitetsforskjellene (SPID) og total smertelindring (TOTPAR).

Varigheten av smertelindring som målt av pasientene med stoppeklokkemetoden viste at CR OKSY, 10 mg, 20 mg og 30

mg, gav signifikant ($p < 0,05$) lengre varighet av virkningen sammenlignet med IR OKSY, 15 mg, og 2 tabletter "Percocet". De tre formuleringer med kontrollert frigivelse gav i tillegg signifikant ($p < 0,05$) lengre tidsrom mellom remedisinering

5 sammenlignet med "Percocet".

Før remedisinering rapporterte totalt 104 (57 %) av pasientene om 120 ugunstige erfaringer. De mest vanlige var døsighet, feber, svimmelhet og hodepine.

Basert på resultatene av denne undersøkelsen konkluderer det med at oksykodonformuleringene ifølge foreliggende

10 oppfinnelse gir lindring av moderat til alvorlig postoperativ smerte, f.eks. på grunn av abdominal eller gynekologisk kirurgisk behandling av kvinner. Det er notert en doserespons hvori placebo < 10 mg < 20 mg < 30 mg CR OKSY etter en enkeltdose.

15 Virkningsinntreden forekom i løpet av 1 time med anførte maksimaleffekter fra 2 til 5 timer og en effektvarighet fra 10 til 12 timer. I den kroniske smertesituasjon kan likevektsdoseringsforlengelse denne effekten. Bivirkninger er forventet, og behandles lett. Hodepine kan stå i forbindelse med dosen.

20 Svimmelhet og døsighet ble rapportert.

IR OKSY, 15 mg, hadde en mellomliggende maksimal-effekt sammenlignet med oksykodon med kontrollert frigivelse. Dets virkningsvarighet er kortere (6-8 timer). "Percocet" er ganske effektiv uttrykt ved virkningsinntreden, maksimaleffekt

25 og sikkerhet. Virkningsvarigheten er 6-8 timer.

Sammenfattet er CR OKSY tydelig et effektivt oralt analgetikum med en langsommere virkningsinntreden, men en lengre virkningsvarighet enn både IR OKSY og IR OKSY/APAP.

30 Eksempel 18

Kliniske undersøkelser

I eksempel 18 ble det utført en likevektskrysstest på 21 normale mannlige pasienter med sammenligning av

- a. CR OKSY, 10 mg, administrert hver 12. time (q12h);
- 35 og
- b. "Roxicodone" oral oppløsning, 5 mg (ROX), administrert hver 6 time (q6h).

Behandling (b) var testens referansestandard. Den

gjennomsnittlige alder var 34 år, høyde 176 cm og vekt 75 kg. Ingen uvanlige trekk ble observert hos gruppen.

Figur 5 viser de gjennomsnittlige oksykodonkonsentrasjoner i plasma for de to formuleringer i løpet av doseringsintervallet på 2 timer. Resultatene er oppsummert i tabell 18, uttrykt ved gjennomsnittsverdier, forhold mellom gjennomsnittsverdier og 90 % pålitelighetsintervaller.

Som vist i tabell 18, ble med ett unntak ingen signifikante forskjeller påvist mellom de to formuleringer. Det eneste unntak er den gjennomsnittlige t_{maks} på 3,18 timer for CR OKSY, som, som forventet for en formulering med kontrollert frigivelse, var signifikant høyere enn ROX-gjennomsnittet på 1,38 timer.

Gjennomsnittlig AUC-basert biotilgjengelighet (ROX = 100 %) var 104,4 %, med 90 % pålitelighetsintervaller fra 90,9 til 117,9 %. FDA-spesifikasjonen på ± 20 % er således tilfredsstilt, slik at testresultatene understøtter en påstand om lik oksykodontilgjengelighet.

20

25

30

35

Tabell 20

Sammendrag av farmakokinetiske parametere for oksykodon etter en enkelt dose av CR OKSY (10 mg q12h) og "Roxicodone" oral oppløsning (5 mg q6h)

5	Para- meter	CR OKSY	"Roxicodone"- oppløsning	OKSY/ ROXI (%)	90 %	CI*
10	C _{maks} (ng/ml) Aritm. middel (SD)	15,11 (4,69)	15,57 (4,41)	97,08	85,59-108,50	
15	Geom. middel	14,43	15,01	95,14		
20	C _{min} (ng/ml) Aritm. middel (SD)	6,24 (2,64)	6,47 (3,07)	96,41	80,15-112,74	
25	Geom. middel	5,62	5,83	96,48		
30	t _{maks} (h) Aritm. middel (SD)	3,18 (2,21)	1,38 (0,71) *	230,17	160,71-298,71	
35	AUC (0-12 h) Aritm. middel (SD)	103,50 (40,03)	99,10 (35,04)	104,44	90,92-117,94	
	Geom. middel	97,06	93,97	103,29		

Tabell 20 forts.

	Para-	CR OKSY	"Roxicodone"-	OKSY/	90 %	CI*
5	meter		oppløsning	ROXI		
				(%)		
	% svingning					
	Aritm.					
10	middel (SD)	176,36	179,0	98,53	62,06-134,92	
		(139,0)	(124,25)			
	% fluktuasjon					
	Aritm.					
15	middel (SD)	108,69	117,75	92,22	76,81-107,57	
		(38,77)	(52,47)			
	Sluttpunkt					
	Aritm.					
20	middel (SD)	-1,86	-1,86	99,97	117,77-22,23	
		(2,78)	(2,19)			

*90 % pålitelighetsintervall
 --Signifikant forskjell $p < 0,05$

25

Eksempel 19Kliniske undersøkelser

I eksempel 19 ble 24 normale, friske mannlige pasienter innlemmet i en randomisert enkeltdose-toveis-tverrundersøkelse for å sammenligne oksykodonkonsentrasjonene i plasma 30 erholdt etter dosering med to 10 mg tabletter oksykodon med kontrollert frigivelse, sammenlignet med 20 mg (20 ml med 5 mg/5 ml) oksykodon-hydrokloridoppløsning med umiddelbar frigivelse (IR). 23 pasienter fullførte undersøkelsen og var 35 egnede for analyse.

Oksykodonkonsentrasjoner i plasma ble bestemt ved hjelp av en høytytelsesvæskerkromatografisk prosedyre. Data som

viser aritmetiske middelerverdier for C_{maks} , t_{maks} , AUC og halveringstider beregnet fra individuelle plasmaoksykodonkonsentrasjoner mot tiden, er oppført i tabell 21:

Tabell 21

	Farmakokinetisk parameter	Referanse- produkt IR oksykodon 20 mg	Testprodukt CR oksykodon 2 x 10 mg	F. (%)	90 % på- litelig- hets- intervall
10	C_{maks} (ng/ml)	41,60	18,62	44,75	32,5-57,0
	t_{maks} (h)	1,30	2,62	200,83	169,8- 232,6
15	AUC (0-36) (mg x h/ml)	194,35	199,62	102,71	89,5- 115,9
	AUC (0- ∞) (ng x h/ml)	194,38	208,93	107,49	92,9- 121,9
20	$t_{1/2 (elim)}$ (h)	3,21	7,98*	249,15	219,0- 278,8
25	$t_{1/2 (abs)}$ (h)	0,35	0,92*	264,17	216,0- 310,7

F. % = oral biotilgjengelighet (CR oksykodon 2 x 10 mg/IR oksykodon 20 mg)

30 *Statistisk signifikant (p = 0,0001)

For C_{maks} , t_{maks} , $t_{1/2}$ (elim) og $t_{1/2}$ (abs) var det signifikante forskjeller mellom CR OKSY og IR OKSY. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de to behandlinger i graden av absorpsjon [AUC (0,36), AUC (0, ∞)]. 90 %-pålitelighetsintervallet for CR OKSY i forhold til IR OKSY var 89,5-115,9 % for AUC (0,36) og 92,9-121,9 % for AUC (0, ∞). Basert

på 90 %-pålitelighetsintervallanalysen var oksykodontablettene med kontrollert frigivelse ekvivalente i grad av absorpsjon (AUC 0,36) med oksykodonoppløsningen med umiddelbar frigivelse. Absorpsjonen av oksykodon med kontrollert frigivelse var tilnærmet 1,3 timer langsommere. Det ble ikke observert noen statistisk signifikante forskjeller mellom de to behandlinger med hensyn til ugunstige erfaringer, ingen av hvilke ble betraktet som klinisk uvanlige for opiater til denne type undersøkelse.

10 De ovenfor beskrevne undersøkelser demonstrerer et signifikant dose-responsforhold ved anvendelse av oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse ved doser på 10, 20 og 30 mg, hvilke ikke avviker fra parallellitet med dose-responskurver for MS "Contin" i
15 lignende utformede analgesieffektundersøkelser på MS "Contin" rapportert av Kaiko, R.S., Van Wagoner, D., Brown, J. et al., "Controlled-Release Oral Morphine (MS Contin® Tablets, MSC) in Postoperative Pain", Pain Suppl., 5:S149, 1990, som sammenlignet 30, 60, 90 og 120 mg MS "Contin" med 10 mg intramuskulært
20 morfin og placebo, og Bloomfield et al., "Analgesic Efficacy and Potency of Two Oral Controlled-Release Morphine Preparations", Clinical Pharmacology & Therapeutics (under trykking), som sammenlignet 30 og 90 mg MS "Contin" med 30 og 90 mg av et annet oralt morfinpreparat med kontrollert frigivelse,
25 "Oramorph" SR, 30 mg tabletter.

P a t e n t k r a v

5 1. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse for
oral administrering til humane pasienter,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter

a) fra 10 til 160 mg oksykodon eller et salt av
10 denne;

b) en effektiv mengde av en kontrollert
frigivelsesmatriks i form av akrylresinmatriks, der akryl-
resinmatriksen er utvalgt slik at formuleringen frembringer
15 pH-uavhengige oppløsningsegenskaper; og

c) et farmasøytisk fortynningsmiddel, der
oksykodonformuleringen frembringer en gjennomsnittlig maksimal
plasmakonsentrasjon av oksykodon fra 6 til 240 ng/ml fra
20 gjennomsnittlig 2 til 4,5 timer etter administrering, og en
gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon fra 3 til 120
ng/ml fra gjennomsnittlig 10 til 14 timer etter gjentatt
administrering hver 12. time under likevektsbetingelser.

25 2. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse
k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

a) en analgetisk effektiv mengde sfæroider omfattende
oksykodon eller et salt av denne, og enten et sfæredannende
30 middel eller en akrylpolymer eller kopolymer, slik at den
totale dose av oksykodon i doseformen er fra 10 til 160 mg;

b) et filmbelegg som kontrollerer frigivelsen av
oksykodon eller oksykodonsalt ved en kontrollert hastighet i
35 et vandig medium, der formuleringen frembringer en
oppløsningshastighet *in vitro* av doseformen;
formuleringen frembringer en gjennomsnittlig maksimal
plasmakonsentrasjon av oksykodon fra 6 til 240 ng/ml fra

gjennomsnittlig 2 til 4,5 timer etter administrering, og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon fra 3 til 120 ng/ml fra gjennomsnittlig 10 til 14 timer etter gjentatt administrering hver 12. time under likevektsbetingelser.

5

3. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge krav 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d at filmbelegget omfatter et vannuoppløselig materiale utvalgt fra skjellakk eller zein,
10 en vannuoppløselig cellulose eller et polymetakrylat.

4. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en tablett
15 som inneholder fra 10 til 160 mg oksykodon eller oksykodonsalt dispergert i en matriks med kontrollert frigivelse, der tabletten frembringer en oppløsning *in vitro* av doseformen, målt ved hjelp av USP-skovlemetoden ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2), ved 37 °C, mellom 12,5 og
20 42,5 vekt% oksykodon frigitt etter 1 time, mellom 25 og 55 vekt% oksykodon frigitt etter 2 timer, mellom 45 og 75 vekt% oksykodon frigitt etter 4 timer og mellom 55 og 85 vekt% oksykodon frigitt etter 6 timer, frigivelseshastigheten *in vitro* er hovedsakelig uavhengig av pH og valgt slik at en
25 gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksykodon fra 6 til 240 ng/ml frembringes *in vivo* fra gjennomsnittlig 2 til 4,5 timer etter administrering av doseformen, og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon fra 3 til 120 ng/ml fra gjennomsnittlig 10 til 14 timer etter gjentatt
30 administrering hver 12. time under likevektsbetingelser.

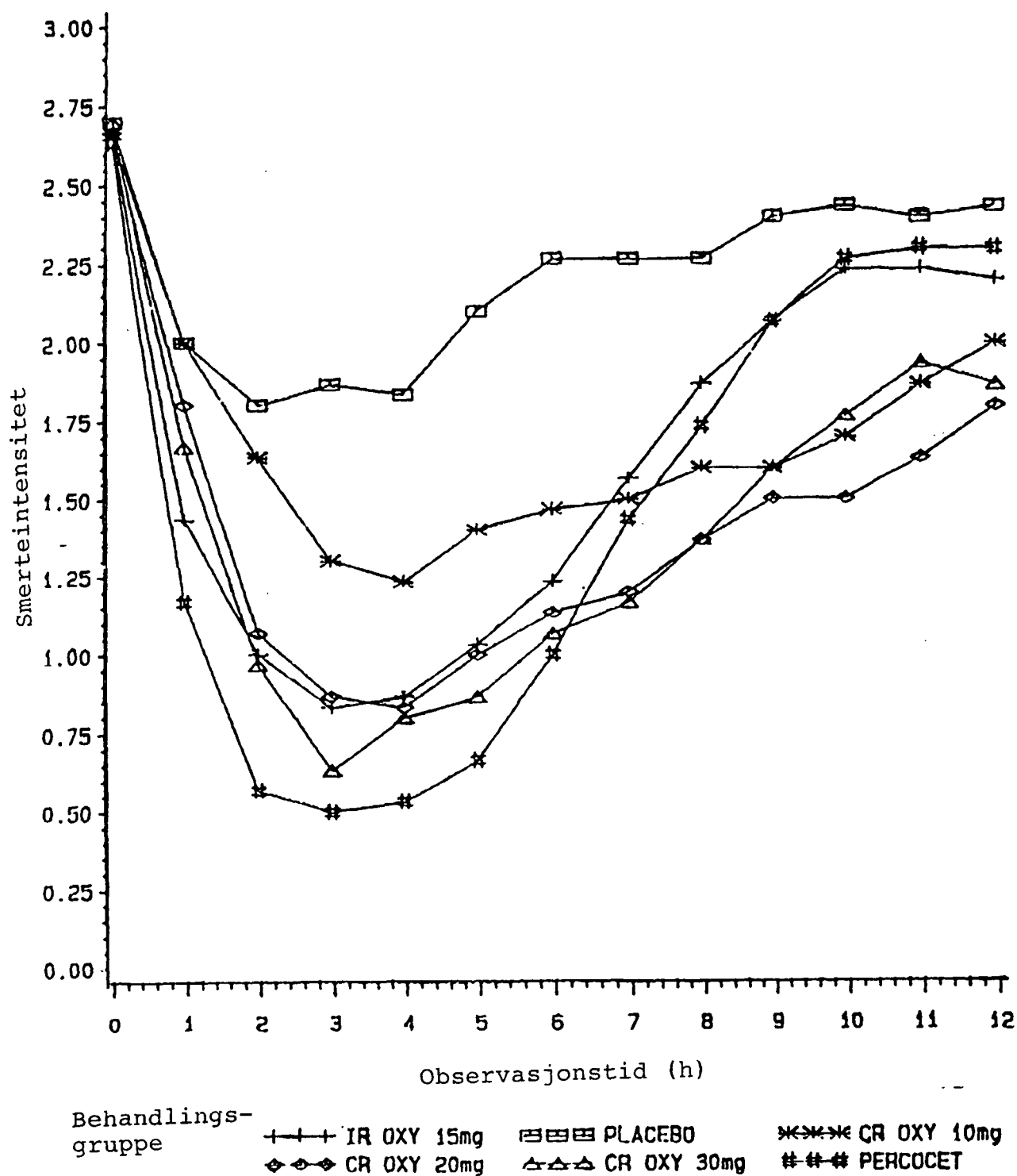
5. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge krav 4,

k a r a k t e r i s e r t v e d at oppløsningshastigheten
35 *in vitro* er mellom 17,5 og 38 vekt% oksykodon frigitt etter 1 time, mellom 30 og 50 vekt% oksykodon frigitt etter 2 timer, mellom 50 og 70 vekt% oksykodon frigjort etter 4 timer og mellom 60 og 80 vekt% oksykodon frigitt etter 6 timer.

6. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse
ifølge krav 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at oppløsningshastigheten
s i n v i t r o er mellom 17,5 og 32,5 vekt% oksykodon frigitt etter
1 time, mellom 35 og 45 vekt% oksykodon frigitt etter 2 timer,
mellom 55 og 65 vekt% oksykodon frigitt etter 4 timer og
mellom 65 og 75 vekt% frigitt etter 6 timer.

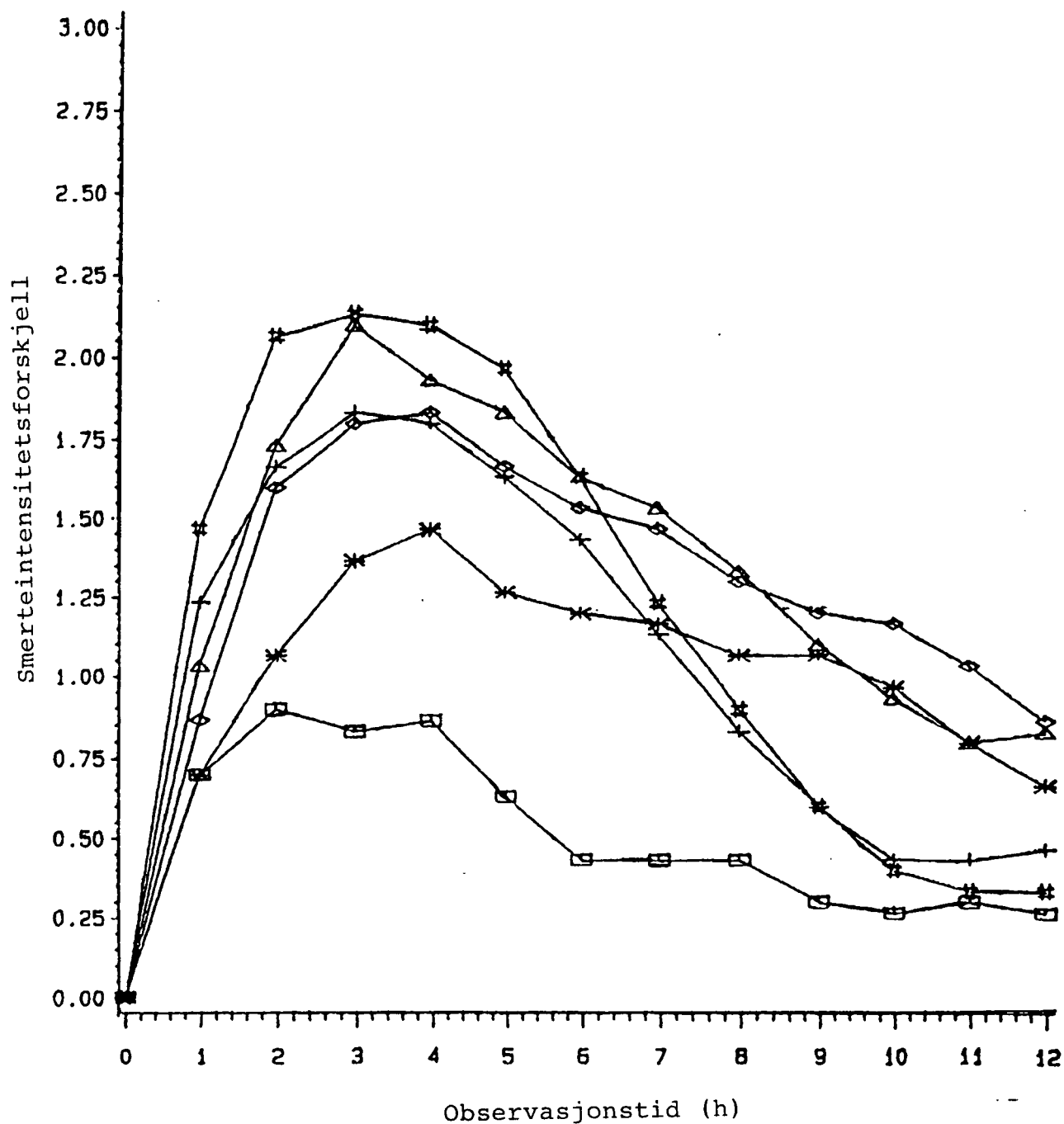
FIGUR 1

Gjennomsnittlig smerteintensitet over tid (timer)
(Kategorisk skala)



FIGUR 2

Gjennomsnittlig smerteintensitetsforskjell over tid (timer)
(Kategorisk skala)

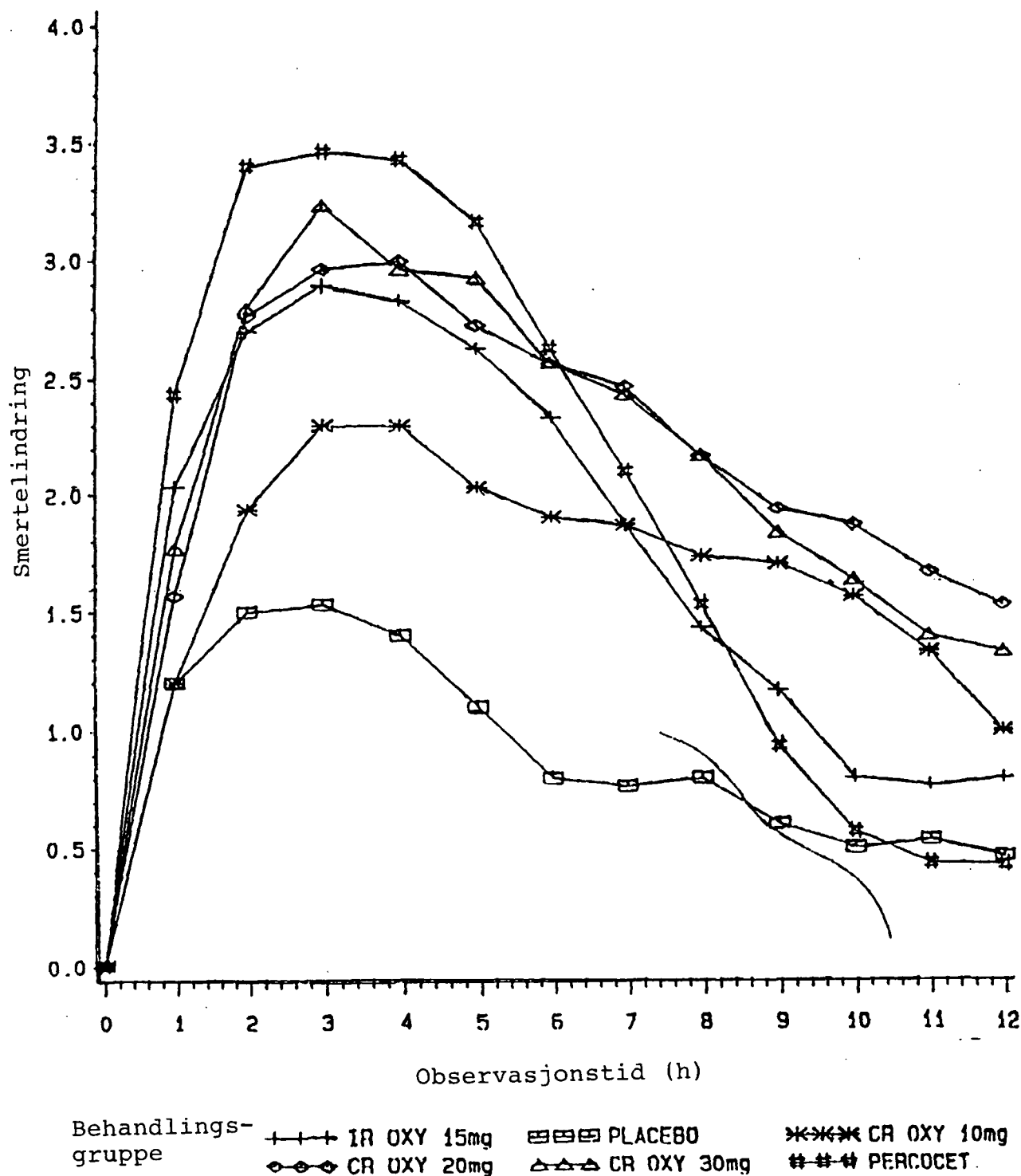


Behandlings-
gruppe

++ IR OXY 15mg	□ PLACERO	* CR OXY 10mg
◆ CR OXY 20mg	△ CR OXY 30mg	# PERCOCET

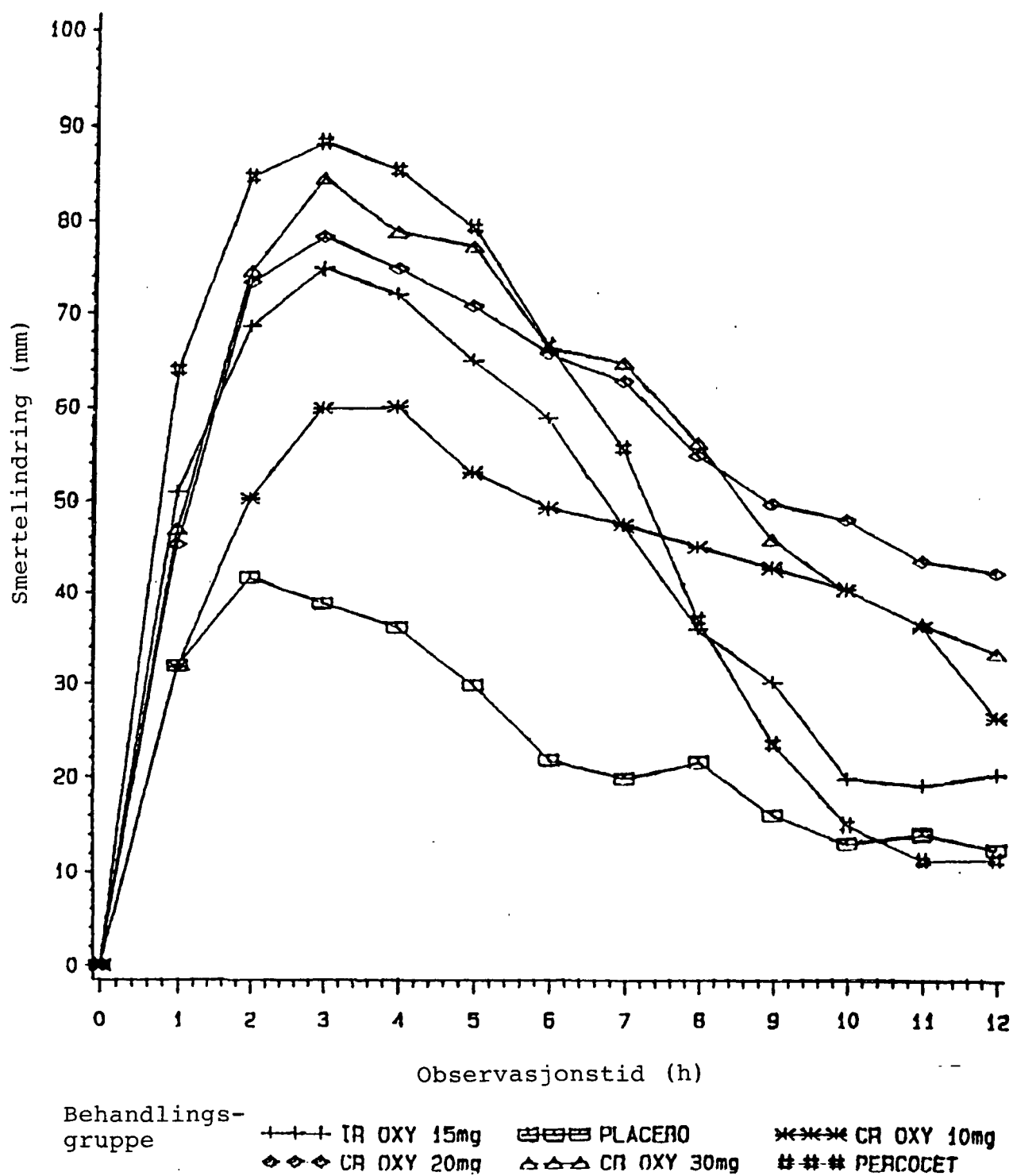
FIGUR 3

Gjennomsnittlig smertelindring over tid (timer)
(Kategorisk skala)



FIGUR 4

Gjennomsnittlig smertelindring over tid (timer)
(VAS)



Foreløpige
data

Figur 5

Biotilgjengelighet under likevekt

