



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **323334**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20041662	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	2004.04.22	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	1992.11.25	(30)	Prioritet	1991.11.26, US, 800549
(41)	Alm.tilgj	1993.09.24			
(45)	Meddelt	2007.03.26			
	Avdelt fra	19996447			
(62)					
(73)	Innehaver	Mundipharma AS, c/o Granfoss Næringspark, Vollsveien 13C, 1366 LYSAKER			
(72)	Oppfinner	John Joseph Minogue, East Grand Street B-2B, NY10552 MOUNT VERNON, USA			
		Mark Chasin, 3 Wayne Court, NJ07726 MANALAPAN, USA			
		Robert Francis Kaiko, 10 Northfield Woods Road, CT06883 WESTON, USA			
		Benjamin Oshiack, 351 East 84 Street, NY10021 NEW YORK, USA			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			

(54)	Benevnelse	Oksykodonformuleringer med kontrollert frigivelse og fremgangsmåte for fremstilling av slike smertelindrende medikamenter			
(56)	Anførte publikasjoner	D1: US 4,861,598			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen vedrører fremgangsmåte for å fremstille formuleringer med kontrollert frigivelse, som er kjennetegnet ved at de omfatter et oksykodonsalt inkorporert i en kontrollert frigivelsesmatriks. Også omfattet er oksykodonformuleringer med kontrollert frigivelse, som det er mulig å fremstille ved hjelp av fremgangsmåten, og anvendelse av oksykodonsalt til fremstilling av et medikament.

Oppfinnelsens bakgrunn

Foreliggende oppfinnelse angår oksykodonformuleringer med kontrollert frigivelse, og fremgangsmåte for fremstilling av slike smertelindrende medikamenter.

- 5 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.

10

- 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
- 15 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
- 20 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
- 25 doser, og å anvende intravenøse konsentrerte mengder og infusjoner for å tilveiebringe hurtig lindring av alvorlige smerter (gi hvert analgetikum en adekvat utprøvning ved dosetitrering) før overgang til et annet legemiddel".

- En opioidanalgetisk behandling som tilfredsstillende kontrollerer smerte ved hjelp av et
- 30 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 U.S.
- 35 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.

5 **Sammendrag av oppfinnelsen**

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

- 10 Et annet 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
15 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.

- 20 Et ytterligere mål for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en formulering som vesentlig å redusere behovet for tid og ressurser for å titrere pasienter som fordrer smertelindring på opioidanalgetika.

- 25 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.

De ovenfor angitte og andre mål oppnås i kraft av foreliggende oppfinnelse.

- 30 Foreliggende oppfinnelse angår således en fremgangsmåte for å fremstille en formulering med kontrollert frigivelse som omfatter et oksykodonsalt inkorporert i en kontrollert frigivelsesmatriks, kjennetegnet ved å

- (a) utforme granuler som omfatter minst ett akrylresin og oksykodonsaltet, ved å
35 våtgranulere med vann,
(b) blande de akrylresininneholdende granula med minst en C₁₂-C₃₆ alifatisk 10 alkohol,

der nevnte formulering omfatter 10 til 160mg oksykodonsalt, der nevnte alifatiske alkohol er stearylalkohol og der formuleringen omfatter 20 vektprosent (basert på hele formuleringen) stearylalkohol.

- 5 Foreliggende oppfinnelse angår videre en oksykodonformulering med kontrollert frigivelse, kjennetegnet ved at den er mulig å fremstille ved hjelp av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, og som omfatter fra 10 til 160mg oksykodonsalt inkorporert i en kontrollert frigivelsesmatriks, der nevnte matriks omfatter et akrylresin og vektprosent (basert på hele formuleringen) stearylalkohol.

10

Foretrukne utførelser ifølge oppfinnelsen er som angitt i de uselvstendige kravene.

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

- 15 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.

20

Kort beskrivelse av figurene

De medfølgende figurer er illustrerende for utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse og er ikke ment å begrense oppfinnelsens ramme som omfattet av kravene.

- 25 Figurene 1-4 er diagrammer som viser tid-effektkurvene 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.

30

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 %
 35 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 oppfinnelses 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 høyere enn 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 behandle 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.

Morfin, som betraktes som det prototypiske opioidanalgetikum, 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 morfin med kontrollert frigivelse, administrert hver 12. time hele døgnet, besitter kvalitativt sammenlignbare, klinisk farmakokinetiske karakteristika, kan oksykodon-formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i ca. halvparten av doseringsområdet sammenlignet med kommersielt tilgjengelige 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, 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 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 oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

Det foreligger ikke noe betydelig avvik fra parallellitet av dose-responskurvene for oksykodon, verken i form av oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse ifølge 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 Oxykodone in Patients with Cancer. II. Comparisons of Intramuscular Oxykodone 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. Fagkunnskapen og tiden til leger og sykepleiere, så vel som varigheten av uakseptabel smerte som pasienter må holde ut 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 for eksempel 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.

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 funnet at, i

5 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 formuleringer som gir maksimale plasmanivåer (av oksykodon) i den normale periode på opptil 2 timer etter administrering.

10 Foreliggende oppfinnelse angår en oksykodonformulering med kontrollert frigivelse, fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, som omfatter fra 10 til 160mg oksykodonsalt inkorporert i en kontrollert frigivelsesmatriks, der nevnte matriks omfatter et akrylresin og 20 vektprosent (basert på hele formuleringen) stearylalkohol.

15 En foretrukken utførelsesform omfatter en oksykodonformulering med kontrollert frigivelse kjennetegnet ved:

(a) 8 vektprosent oksykodonhydroklorid

(b) 55,4 vektprosent laktose (spraytørket)

(c) 4 vektprosent Povidon

20 (d) 8 vektprosent Eudragit RS 30 D (fast stoff)

(e) 1,6 vektprosent Triacetin

(f) 20 vektprosent stearylalkohol

(g) 2 vektprosent talkum

(h) 1 vektprosent magnesiumstearat

25

En annen foretrukken utførelsesform omfatter en oksykodonformulering med kontrollert frigivelse kjennetegnet ved:

(a) 10,0 mg oksykodonhydroklorid

(b) 69,25 mg laktose (spraytørket)

30 (c) 5,0 mg Povidon

(d) 10,0 mg Eudragit RS 30 D (fast stoff)

(e) 2,0 mg Triacetin

(f) 25,0 mg stearylalkohol

(g) 2,5 mg talkum

35 (h) 1,25 mg magnesiumstearat

En annen foretrukken utførelsesform omfatter en oksykodonformulering med kontrollert frigivelse kjennetegnet ved

- (a) 20 mg oksykodonhydroklorid
- (b) 59,25 mg laktose (spraytørket)
- 5 (c) 5 mg Povidon
- (d) 10 mg Eudragit RS 30 D (fast stoff)
- (e) 2 mg Triacetin
- (f) 25 mg stearylalkohol
- (g) 2,5 mg talkum
- 10 (h) 1,25 mg magnesiumstearat

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 fortrinnsvis en tablett.

15

Den foreliggende orale doseringsform inneholder fortrinnsvis mellom 1 og 500 mg og helst mellom 10 og 160 mg oksykodon-hydroklorid. Alternativt kan doseringsformen inneholde molarekvivalente mengder av andre oksykodonsalter eller av oksykodonbasen.

- 20 Det er særlig foretrukket at de ovennevnte oksykodonformulering med kontrollert frigivelse er en tablett med kontrollert frigivelse omfattende 10 mg oksykodonhydroklorid.

For å lette fremstillingen av en fast oral doseringsform med kontrollert frigivelse tilveiebringes det i et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for

- 25 fremstilling av en fast oral doseringsform med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse, omfattende inkorporering av oksykodon eller et salt derav i en matriks med kontrollert frigivelse. Fremgangsmåten kjennetegnes ved å
 - (a) utforme granuler som omfatter minst ett akrylresin og oksykodonsaltet, ved å våtgranulere med vann,
 - 30 (b) blande de akrylresininneholdende granula med minst en C₁₂-C₃₆ alifatisk alkohol, der nevnte formulering omfatter 10 til 160mg oksykodonsalt, der nevnte alifatiske alkohol er stearylalkohol og der formuleringen omfatter 20 vektprosent (basert på hele formuleringen) stearylalkohol.

- 35 I en foretrukken utførelsesform kjennetegnes fremgangsmåten ved at mengden vann som blir tilsatt i våtgranuleringstrinnene er på mellom 1,5 og 5 ganger, spesielt på mellom 1,75 og 3,5 ganger tørrvekten av oksykodonsaltet.

I en annen foretrukken utførelsesform kjennetegnes fremgangsmåten ved at akrylresinet er et poly(met)akrylat med 5 % trimetylammoniummetakrylatklorid.

- 5 Den faste orale doseringsform med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse og fremgangsmåter for fremstilling av denne vil i det etterfølgende beskrives ved hjelp av eksempler.

Detaljert beskrivelse av de foretrukne utførelsesformer

- 10 De følgende eksempler illustrerer forskjellige aspekter av foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1

Oksykodon-HCl med kontrollert frigivelse, 30 mg tabletter - Fremstilling ved anvendelse av vann

15

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

20 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.

- 25 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**

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

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

- 15 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:

Tabell 2

20 **Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 30 mg**

	<u>Tid (t)</u>	<u>% oksykodon oppløst</u>
	1	33,1
	2	43,5
25	4	58,2
	8	73,2
	12	81,8
	18	85,8
	24	89,2

30

Eksempel 2

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

- 35 De fordrede mengder oksykodon-hydroklorid og sprøytetørket laktose overføres til en mikser med passende størrelse og blandes i ca. 6 minutter. Cirka 40 % av det fordrede "Eudragit" RS PM-pulver dispergeres i etanol. Under blanding av pulverne granuleres pulverne med

dispersjonen, og blandingen fortsettes inntil det dannes en fuktig granulær masse. Om nødvendig tilsettes ytterligere etanol for å nå granuleringsluttpunktet. Granulatet overføres til et fluidisert 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 fluidiserte sjiktgranulerings-/tørkeapparatet ved 30 °C. Granulatet passerer deretter gjennom en sikt med maskevidde 12. Den fordrede 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:

Tabell 3

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

<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.*	-
Renset vann	q.s.*	-
Stearylalkohol	25,0	20
Talkum	2,50	2
<u>Magnesiumstearat</u>	<u>1,25</u>	<u>1</u>
Totalt:	125,00 mg	100

*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:

Tabell 4
Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 10 mg

5

10

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

15

Eksempler 3-4

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

20

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

25

Egnede mengder av oksykodon-HCl, laktose og povidon plasseres deretter i en fluidisert sjiktgranulerings-/tørkebolle (FBD), og suspensjonen sprayeres på pulveret i fluidsjiktet. Etter spraying passerer granulatet om nødvendig gjennom en sikt nr. 12 for å fjerne klumper. Det tørre granulatet plasseres i en mikser.

30

I mellomtiden smeltes den fordrede mengde stearylalkohol ved en temperatur på ca. 70 °C. Den smeltede stearylalkohol inkorporeres i granulatet under blanding. Det voksede granulat overføres til et fluidisert sjiktgranulerings-/tørkeapparat 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 magnesiumstearat i ca. 3 minutter, og deretter sammenpresses granulatet til tabletter med vekt 125 mg i en egnet tablettmaskin.

35

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

Tabell 5**Resept for oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 10 mg**

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

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

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.

- 20 Resultatene er oppført i tabell 6 nedenfor:

Tabell 6**Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, 10 mg**

	<u>Tid (t)</u>	<u>% oksykodon oppløst</u>
25	1	38,0
	2	47,5
	4	62,0
	8	79,8
30	12	91,1
	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 20 mg**

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

- 15 Tablettene ifølge eksempel 4 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 8 nedenfor:

Tabell 8**Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 20 mg**

	<u>Tid (t)</u>	<u>% oksykodon oppløst</u>
	1	31
	2	44
25	4	57
	8	71
	12	79
	18	86
	24	89

30

Eksempler 5-6

I eksempel 5 fremstilles oksykodon-hydrokloridtabletter med kontrollert frigivelse med vekt 30 mg i overensstemmelse med fremgangsmåten ifølge eksempel 1.

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

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:

Tabell 9 - eksempel 5

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

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

Tabell 10 - eksempel 6

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

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

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.

I eksempel 7 ble oksykodon-hydroklorid (10,00 g) våtgranulert 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 oksykodoninnholdende granuler, og alt ble grundig blandet. Blandingen ble avkjølt, granulert på nytt og silt gjennom en sikt med maskevidde 16.

- 5 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 måte som beskrevet for eksempel 7; imidlertid inkluderte preparatet 10 mg oksykodon-HCl pr. tablett. Reseptene for eksemplene

- 10 7 og 8 er oppført i henholdsvis tabell 11 og 12.

Tabell 11

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
Hydroksyetylcellulose	40,0	100,0
Cetostearylalkohol	120,0	300,0
Renset talkum	6,0	15,0
Magnesiumstearat	3,0	7,5

Tabell 12

Preparat ifølge eksempel 8

<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>	<u>g/porsjon</u>
Oksykodon-hydroklorid	10,0	25,0
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

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

<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
Talkum	6,0	15,0
Magnesiumstearat	3,0	7,5

Tabell 14
Preparat ifølge eksempel 10

<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
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.

Oksykodonhydroklorid (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 sjikt-tørkeapparat ved 50 °C og passert gjennom en sikt med maskevidde 16.

De oppvarmede oksykodoninneholdende granuler ble tilsatt 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.

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:

Tabell 15
Preparat ifølge eksempel 11

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

Tabell 16
Preparat ifølge eksempel 12

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

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

Tabell 17
Oppløsningsundersøkelser for eksemplene 7-12

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

15 **Eksempler 13-16**

Kliniske undersøkelser

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

20

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

25 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.

30 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.

35

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

Tabell 18

	Eks.	Dose	AUC ng/ml/t	Cmaks (ng/ml)	Tmaks (t)
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 ql2h	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
15		30 mg CR	352	36	2,9

IR angir oksykodonoppløsning med umiddelbar frigivelse.

CR angir tabletter med kontrollert frigivelse.

20 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 standardskalaer 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. UR 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-behandlingsgruppene sammenlignet med de tre behandlinger med CR OKSY. Fordelingsfunksjonene for lindringsvarighet avslørte betydelig
5 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 nedenfor.

Tabell 19
Pasientdisposisjon og Behandlingsgruppe

	IR OKSY		-----CR OKSY -----				
5	15 mg	Placebo	10mg	20 mg	30 mg	2perc*	Total
	Listeført og						
	randomisert for						
	testbehandling						
	31	31	30	30	30	30	182
10	Påbegynt						
	behandlingsfasen						
	31	31	30	30	30	30	182
	Fullført testen						
	31	30	30	30	30	30	181
15	Utelatt fra						
	testen						
	0	1	0	0	0	0	1
	Ekskludert pga						
20	virkningsanalyser						
	- brekninger før						
	1 time etter						
	Dosering						
	0	1	0	0	0	0	1
25	- Mottok						
	utilsiktet hjelp						
	under testen						
	1	0	0	0	0	0	1
	Analysepopulasjon:						
30	Vurdering av						
	sikkerhet og						
	effekt						
	30	30	30	30	30	30	180
	- Vurdering						
35	av						
	sikkerhet						
	31	31	30	30	30	30	182

*2 tabletter av "Percocet"

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 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 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 ($p < 0,05$) 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 ($p < 0,05$) 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 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 konkluderes det med at oksykodon-formuleringene ifølge foreliggende 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 $< 10 \text{ mg} < 20 \text{ mg} < 30 \text{ mg}$ CR OKSY etter en enkeltdose. Virkningsinntreden forekom i løpet av 1 time med anførte maksimal-

effekter fra 2 til 5 timer og en effektvarighet fra 10 til 12 timer. I den kroniske smertesituasjon kan likevektsdosering forlenge denne effekten. Bivirkninger er forventet, og behandles lett. Hodepine kan stå i forbindelse med dosen. Svimmelhet og døsighet ble rapportert.

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

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

Eksempel 18

Kliniske undersøkelser

I eksempel 18 ble det utført en likevektskryss-test på 21 normale mannlige pasienter med
15 sammenligning av:

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

Behandling (b) var testens referansestandard. Den gjennomsnittlige alder var 34 år, høyde 176
20 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 % konfidensintervaller.

25 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.

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

Tabell 20

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

5

Parameter	CR OKSY	"Roxikodone" oppløsning	OKSY/ ROXI (%)	90 % CI*
C_{maks} (ng/ml)				
10 Aritm.middel (SD)	15,11(4,69)	15,57(4,41)	97,08	85,59-108,50
Geom.middel	14,43	15,01	95,14	
C_{min} (ng/ml)				
Aritm.middel (SD)	6,24(2,64)	6,47(3,07)	96,41	80,15-112,74
Geom.middel	5,62	5,83	96,48	
15 T_{maks} (t)				
Aritm.middel (SD)	3,18(2,21)	1,38(0,71)*	230,17	160,71-298,71
AUC (0-12 t)				
Aritm.middel (SD)	103,50(40,03)	99,10(35,04)	104,44	90,92-117,94
20 Geom.middel	97,06	93,97	103,29	
% svingning				
Aritm.middel (SD)	176,36(139,0)	179,0(124,25)	98,53	62,06-134,92
25 % fluktuasjon				
Aritm.middel (SD)	108,69(38,77)	117,75(52,47)	92,22	76,81-107,57
Sluttpunkt				
Aritm.middel (SD)	-1,86(2,78)	-1,86(2,19)	99,97	117,77-22,23

30

*90 % konfidensintervall

--Signifikant forskjell $p < 0,05$

Eksempel 19**Kliniske undersøkelser**

I eksempel 19 ble 24 normale, friske mannlige pasienter innlemmet i en randomisert enkelt-dose-toveis-tverrundersøkelse for å sammenligne oksykodonkonsentrasjonene i plasma er holdt 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 egnede for analyse.

Oksykodonkonsentrasjoner i plasma ble bestemt ved hjelp av en høytytelsesvæske-kromatografisk prosedyre. Data som viser aritmetiske middeler verdier for C_{maks} , t_{maks} , AUC og halveringstider beregnet fra individuelle plasmaoksykodonkonsentrasjoner vs tid, er oppført i tabell 21:

Tabell 21

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

F.% = oral biotilgjengelighet (CR oksykodon 2x10mg/IR oksykodon 20mg)

*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 %-konfidensintervallet for CR OKSY i forhold til IR OKSY var 89,5115,9 % for AUC (0,36) og 92,9-121,9 % for AUC (0, ∞). Basert på 90 %-konfidensintervallanalysen 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.

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 lignende utformede analgesieffektundersøkelser på MS "Contin" rapportert av Kaiko, R.S., Van Wagoner, D., Brown, J. et al., "Controlled-Release Oral Morphine (MS Contino Tablets, MSC) in Postoperative Pain", Pain Suppl., 5:S149, 1990, som sammenlignet 30, 60, 90 og 120 mg MS "Contin" med 10 mg intramuskulært 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, "Oramorph" SR, 30 mg tabletter.

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for å fremstille en formulering med kontrollert frigivelse som omfatter et
 5 oksykodonsalt inkorporert i en kontrollert frigivelsesmatriks, k a r a k t e r i -
 s e r t v e d a t

(a) utforme granuler som omfatter minst ett akrylresin og oksykodonsaltet, ved å
 våtgranulere vann,

(b) blande de akrylresininneholdende granula med minst en C12-C36 alifatisk 10
 alkohol,

der nevnte formulering omfatter 10 til 160mg oksykodonsalt, der nevnte alifatiske alkohol er
 stearylalkohol og der formuleringen omfatter 20 vektprosent (basert på hele formuleringen)
 stearylalkohol.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t mengden
 med vann som blir tilsatt i våtgranuleringstrinnene er på mellom 1,5 og 5 ganger, spesielt på
 mellom 1,75 og 3,5 ganger tørrvekten av oksykodonsaltet.

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 akrylresinet er et poly(met)akrylat med 5 % trimetylammoniummetakrylatklorid.

4.

Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse, k a r a k t e r i s e r t
 25 v e d a t den er mulig å fremstille ved hjelp av enhver av fremgangsmåtene ifølge kravene
 1 til 4, og som omfatter fra 10 til 160mg oksykodonsalt inkorporert i en kontrollert frigivelses-
 matriks, der nevnte matriks omfatter et akrylresin og 20 vektprosent (basert på hele
 formuleringen) stearylalkohol.

5.

Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge krav 4, k a r a k -
 t e r i s e r t v e d a t den omfatter 10mg, 20mg, 40mg, 80mg eller 160 mg
 oksykodonhydroklorid.

6.

Oksykodondoseringsform ifølge ethvert av kravene 4-5, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at den inneholder 10 mg oksykodonsalt.

5 7.

Oksykodondoseringsform ifølge ethvert av kravene 4-5, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at den inneholder 20mg oksykodonsalt.

8.

10 Oksykodondoseringsform ifølge ethvert av kravene 4-5, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at den inneholder 40mg oksykodonsalt.

9.

15 Oksykodondoseringsform ifølge ethvert av kravene 4-5, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at den inneholder 80mg oksykodonsalt.

10.

Oksykodondoseringsform ifølge ethvert av kravene 4-5, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at den inneholder 160 mg oksykodonsalt.

20

11.

Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge ethvert av kravene 4-10,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

(a) 8 vektprosent oksykodonhydroklorid

25 (b) 55,4 vektprosent laktose (spraytørket)

(c) 4 vektprosent Povidon

(d) 8 vektprosent Eudragit RS 30 D (faste) (e) 1,6 vektprosent Triacetin

(f) 20 vektprosent stearylalkohol

(g) 2 vektprosent talkum

30 (h) 1 vektprosent magnesiumstearat

12.

Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge krav 11, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at den omfatter:

35 (a) 10,0 mg oksykodonhydroklorid

(b) 69,25 mg laktose (spraytørket)

(c) 5,0 mg Povidon

(d) 10,0 mg Eudragit RS 30 D (faste)

(e) 2,0 mg Triacetin

(f) 25,0 mg stearylalkohol

(g) 2,5 mg talkum

5 (h) 1,25 mg magnesiumstearat

13.

Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge kravene 11 eller 12, k a r -

a k t e r i s e r t v e d at den er en 10 mg-oksykodonhydrokloridtablett med

10 kontrollert frigivelse.

14.

Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge ethvert av kravene 4-10,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

15 (a) 20 mg oksykodonhydroklorid

(b) 59,25 mg laktose (spraytørket)

(c) 5 mg Povidon

(d) 10 mg Eudragit RS 30 D (faste)

(e) 2 mg Triacetin

20 (f) 25 mg stearylalkohol

(g) 2,5 mg talkum

(h) 1,25 mg magnesiumstearat

15.

25 Formulering ifølge ethvert av kravene 4-14, k a r a k t e r i s e r t

v e d at doseringsformen er en kapsel.

16.

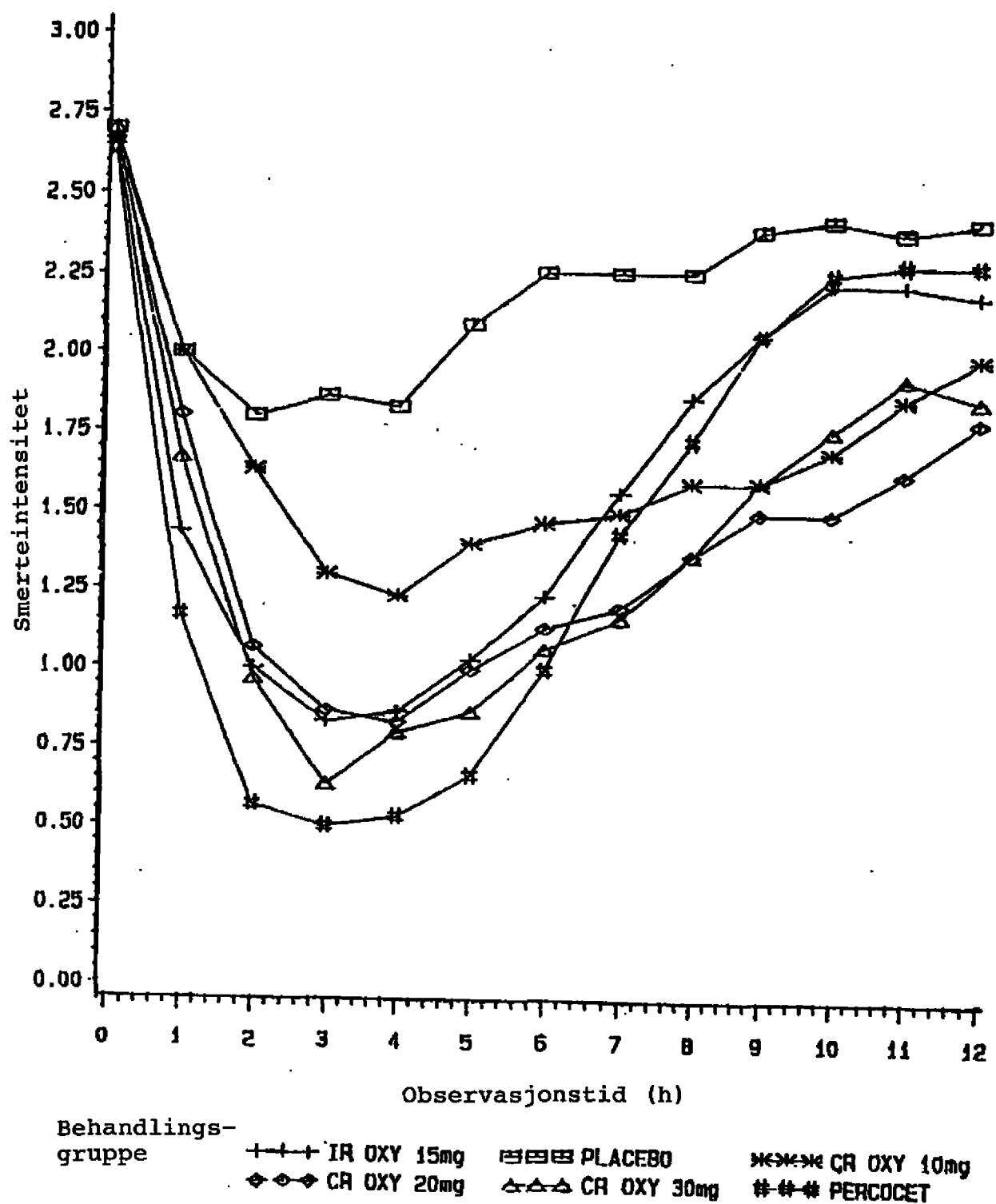
Formulering ifølge ethvert av kravene 4-14, k a r a k t e r i s e r t

30 v e d at doseringsformen er en tablett.

FIGUR 1

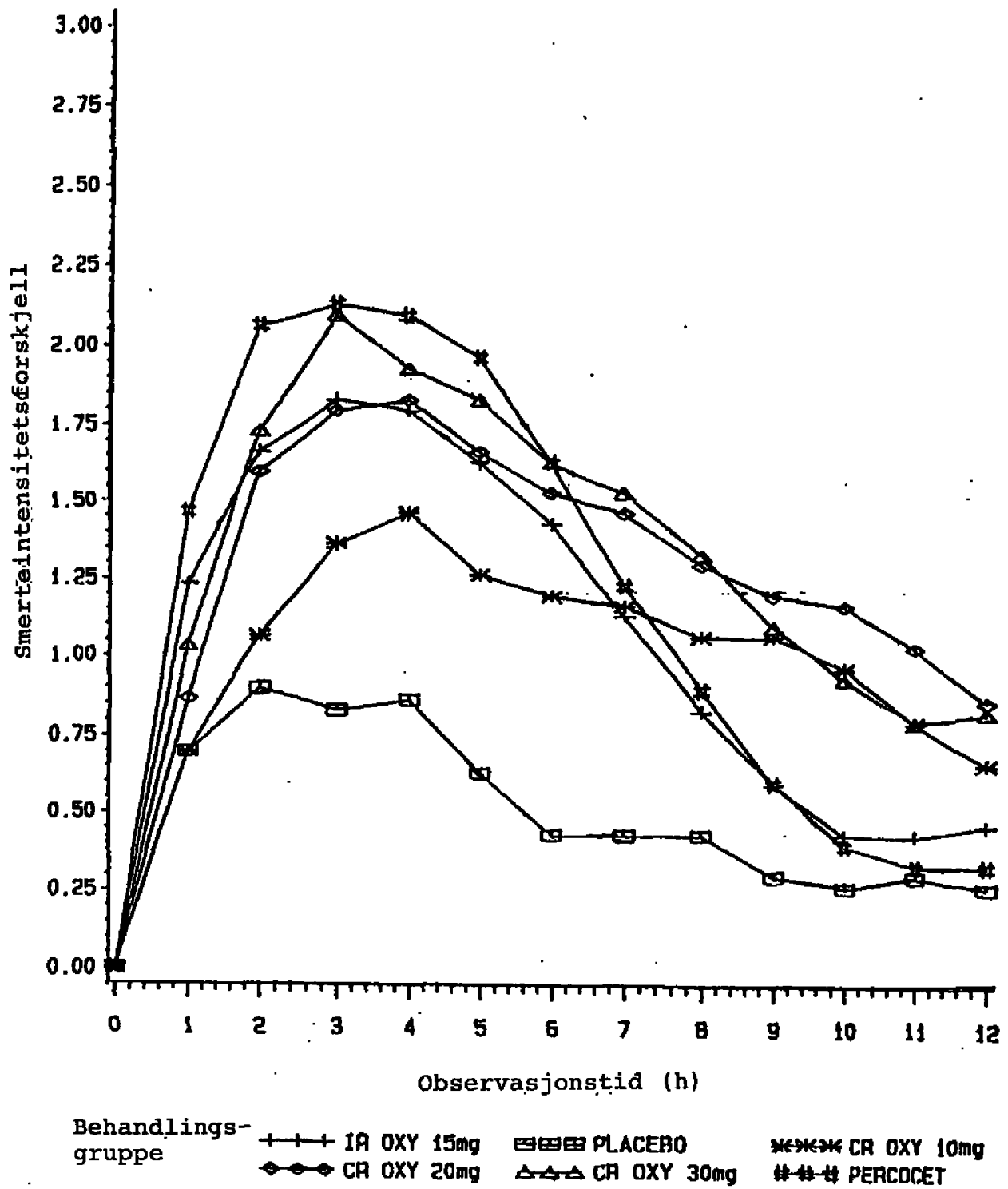
Gjennomsnittlig smerteintensitet over tid (timer)

(Kategorisk skala)



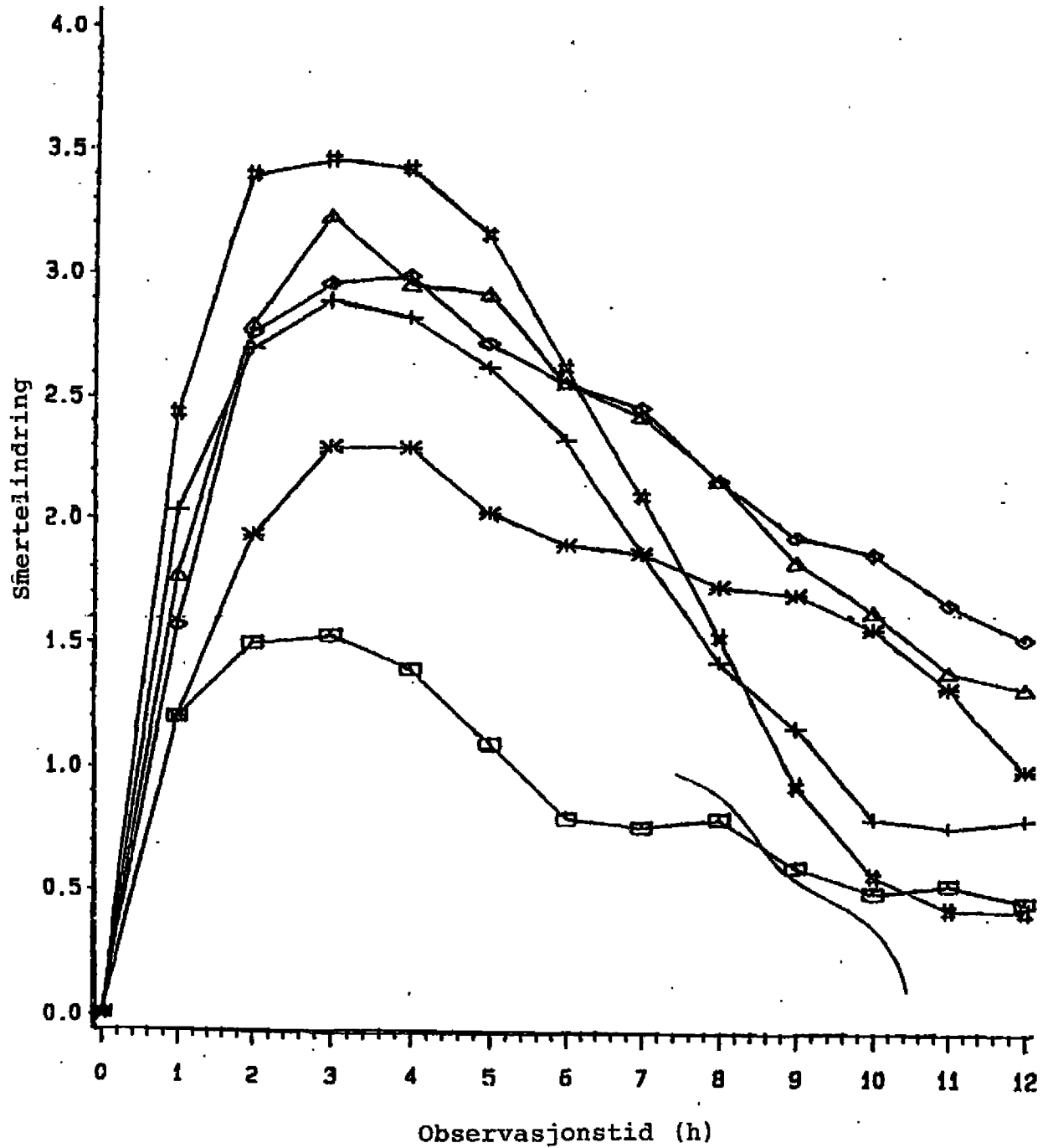
FIGUR 2

Gjennomsnittlig smerteintensitetsforskjell over tid (timer)
(Kategorisk skala).



FIGUR 3

Gjennomsnittlig smertelindring over tid (timer)
(Kategorisk skala)



Behandlings-
gruppe

+++ IR OXY 15mg

◇◇◇ CR OXY 20mg

□□□ PLACEBO

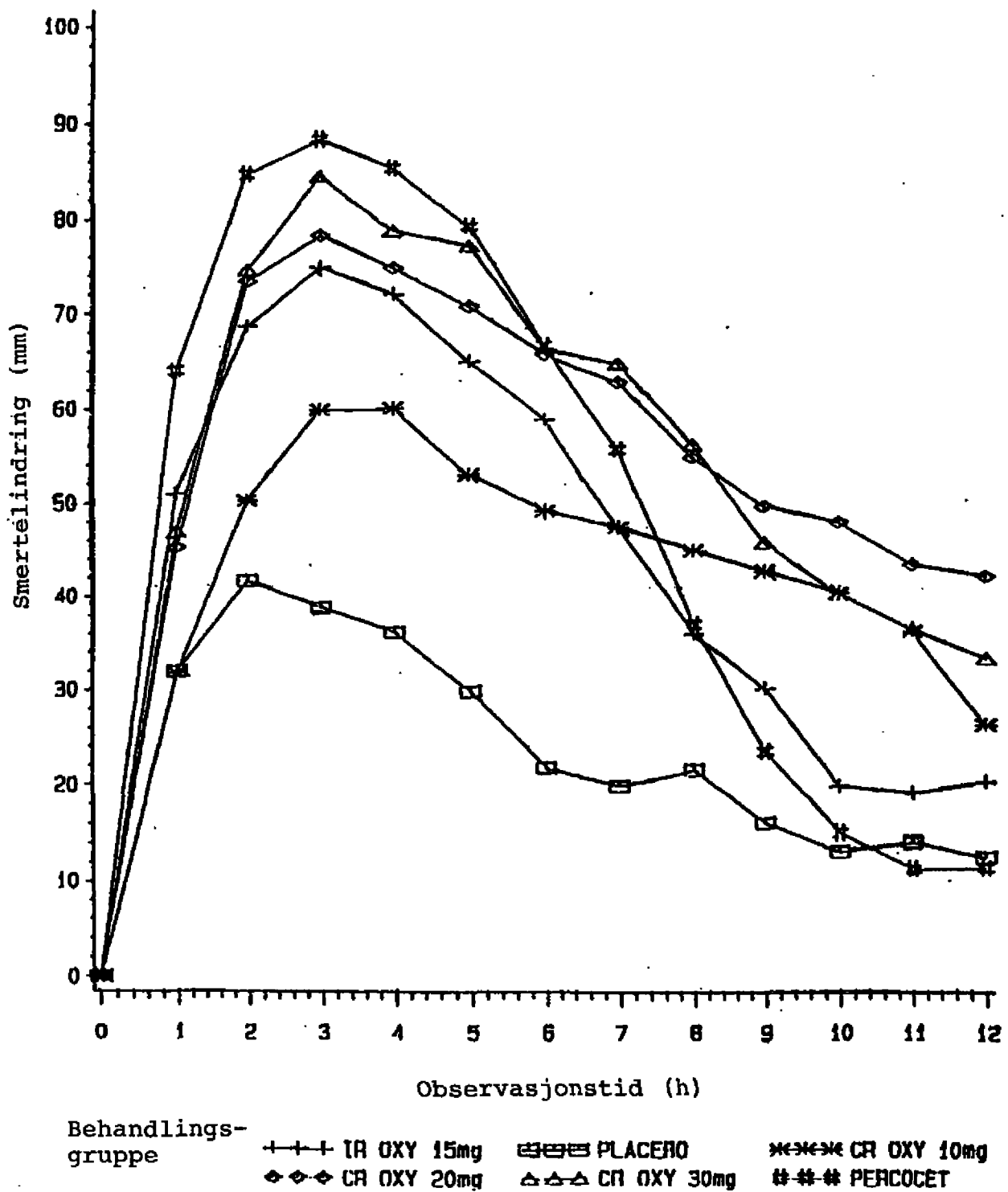
△△△ CR OXY 30mg

*** CR OXY 10mg

PERCOCET

FIGUR 4

Gjennomsnittlig smertelindring over tid (timer)
(VAS)



Foreløpige
data

Figur 5

Biotilgjengelighet under likevekt

