

KORRIGERT FORSIDE / CORRECTED FRONT COVER



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **322378**

(13) **B1**

(51) Int Cl.

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20041667	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	2004.04.22	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	1992.11.25	(30)	Prioritet	1991.11.27, US, 800549
(41)	Alm.tilgj	1993.09.24			
(45)	Meddelt	2006.09.25			
(62)	Avdelt fra	19996447, med inndato 1999.12.23			
(73)	Innehaver	Mundipharma AS, c/o Granfoss Næringspark, Vollsveien 13C, 1366 LYSAKER, NO Benjamin Oshlack, 351 East 84th Street, NY10028 NEW YORK, US John Joseph Minogue, East Grand Street B-2B, NY10552 MOUNT VERNON, US Mark Chasin, 3 Wayne Court, NJ07726 MANALAPAN, US Robert Francis Kaiko, 10 Northfield Woods Road, CT06883 WESTON, US			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for å fremstille fast oral doseringsform med kontrollert frigivelse omfattende oksykodonhydroklorid for smertelindring			
(56)	Anførte publikasjoner	D1: US 4,990,341			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen tilveiebringer fremgangsmåter for å fremstille formulering med kontrollert frigivelse som omfatter et oksykodonsalt inkorporert i en kontrollert frigivelsesmatriks.

Oksykodonformuleringer med kontrollert frigivelse, som er kjennetegnet ved at de er mulig å fremstille ved hjelp av fremgangsmåtene blir også tilveiebrakt av oppfinnelsen. Anvendelse av oksykodonformulering med kontrollert frigivelse som kan bli fremstilt ved hjelp av fremgangsmåtene, for fremstilling av et medikament, beskrives også. Fremgangsmåter for å fremstille fast oral doseringsform med kontrollert frigivelse, og som er kjennetegnet ved at den omfatter oksykodonhydroklorid, der oksykodonhydrokloridet er inkorporert i en kontrollert frigivelsesmatriks, blir videre tilveiebrakt i oppfinnelsen. Oppfinnelsen beskriver også tilveiebringelsen av faste orale oksykodondoseringsformer med kontrollert frigivelse, som kan bli fremstilt ved hjelp av fremgangsmåtene som beskrives ifølge oppfinnelsen.

Oppfinnelsens bakgrunn

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling
5 av en fast oral doseringsform med kontrollert
frigivelse omfattende oksykodonhydroklorid for
smertelindring.

Kartlegginger av daglige doseringer av
opioidanalgetika som fordres for å kontrollere smerte, antyder
10 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
15 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 på en
gitt dose av et gitt legemiddel, og følgelig betydelig
20 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 ved den tidkrevende titreringsprosess som
25 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,
30 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 som er uerfarne
35 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 utprøvning ved dosetitrering) før overgang til et annet legemiddel".

5 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 innen teknikken at preparater
10 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
15 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
20 55 og 85 vekt% oppløst etter 6 timer.

Sammendrag av oppfinnelsen

Et mål for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av en
25 doseformulering for betydelig forbedring av effektiviteten og kvaliteten av smertebehandling.

Et annet mål for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av en doseformulering som betydelig reduserer den fordrede
30 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 fremgangsmåte for fremstilling av en doseformulering som betydelig reduserer variabiliteten i de
35 daglige doseringer og de nødvendige formuleringsbetingelser for å kontrollere smerte hos hovedsakelig alle pasienter.

Et ytterligere mål for foreliggende oppfinnelse er å

tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av en doseformulering som vesentlig reduserer behovet for tid og ressurser nødvendig for å titrere pasienter som har behov for smertelindring med opioidanalgetika.

5 Foreliggende oppfinnelse angår således en fremgangsmåte for å fremstille fast oral doseringsform med kontrollert frigivelse kjennetegnet ved at den omfatter oksykodonhydroklorid, der oksykodonhydrokloridet er inkorporert i en kontrollert frigivelsesmatriks ved å:

10 (a) utforme granuler som omfatter minst én vannløselig hydroksyalkylcellulose og oksykodonhydrokloridet, ved å våtgranulere med vann,

(b) blande hydroksyalkylcellulosen som inneholder granuler med minst én C_{12} - C_{36} alifatisk alkohol,

15 der doseringsformen omfatter 10 til 160 mg oksykodonhydroklorid, og der nevnte doseringsform har en oppløsningshastighet *in vitro* når den måles med USP-skovlemetoden ved 100rpm i 900ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37 °C, på mellom 12,5 % og 42,5 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 1 time, på mellom 25 % og 56 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 2 timer, på mellom 45 % og 75 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 4 timer og på mellom 55 % og 85 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 6 timer.

25 I en foretrukken utførelsesform angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en doseringsform kjennetegnet ved at doseringsformen har en oppløsningshastighet *in vitro* når den måles med USP-skovlemetoden ved 100rpm i 900ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37 °C, på mellom 17,5 % og 38 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 1 time, på mellom 30 % og 50 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 2 timer, på mellom 50 % og 70 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 4 timer og på mellom 60 % og 80 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 6 timer.

I en annen foretrukken utførelsesform angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en doseringsform kjennetegnet at doseringsformen har en oppløsningshastighet *in vitro* når den måles med USP-skovlemetoden ved 100rpm i 900ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37 °C, på mellom 17,5 % og 32,5 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 1 time, på mellom 35 % og 45 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 2 timer, på mellom 55 % og 65 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 4 timer og på mellom 65 % og 75 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 6 timer.

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.

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.

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 fremstilt

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 s 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 10 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 15 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 20 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 25 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 30 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 35 hver 12. time hele døgnet, besitter kvalitativt sammenlignbare, klinisk farmakokinetiske karakteristika, kan oksykodonformuleringene fremstilt ved fremgangsmåten 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 fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse.

Det foreligger ikke noe betydelig avvik fra parallellitet av dose-responskurvene for oksykodon, verken i form av oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse fremstilt 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 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 mμ-

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
 5 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
 10 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 fremstilt ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse, i et
 15 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
 20 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
 25 med kontrollert frigivelse fremstilt ved fremgangsmåten 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
 30 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.

35 For å oppnå en legemiddeldoseringsform med kontrollert frigivelse som har minst 12 timers terapeutisk effekt er det vanlig innen 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 tilfellet med oksykodon, et
 5 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
 10 periode på opptil 2 timer etter administrering.

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

Den orale doseringsform fremstilt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan f.eks. foreligge som granuler, kuler eller pelleter i en kapsel, eller i enhver annen egnet fast
 20 form. Den orale doseringsform er imidlertid fortrinnsvis en tablett.

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

Den foreliggende matriks kan være enhver matriks 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
 30 kontrollert frigivelse, selv om matrikser med normal frigivelse, med et belegg som kontrollerer frigivelsen av legemidlet, kan anvendes. Egnede materialer for inkludering i en matriks med kontrollert frigivelse er

(a) Hydrofile polymerer, slik som gummier, celluloseetere, 35 akrylresiner og proteinavledet materiale. Av disse polymerer er celluloseeterne, spesielt hydroksyalkylcelluloser og karboksyalkylcelluloser, foretrukket. Den orale doseringsform kan

inneholde mellom 1 og 80 vekt% av minst en hydrofil eller hydrofob polymer.

(b) Fordøyelige, langkjedete (C_8 - C_{50} , spesielt C_{12} - C_{40}), substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, slik som fettsyrer, fettalkoholer, glyseryletere av fettsyrer, mineral- og vegetabiliske oljer og vokser. Hydrokarboner med et smeltepunkt mellom 25 og 90 °C er foretrukket. Av disse langkjedete hydrokarbonmaterialer er fett(alifatiske)alkoholer foretrukket. Den orale doseringsform kan inneholde opptil 60 vekt% av minst ett fordøyelig, langkjedet hydrokarbon.

(c) Polyalkylenglykoler. Denne orale doseringsform kan inneholde opptil 60 vekt% av minst en polyalkylenglykol.

En spesielt egnet matriks omfatter minst en vannoppløselig hydroksyalkylcellulose, minst en C_{12} - C_{36} -fortrinnsvis C_{14} - C_{22} -alifatisk alkohol, og eventuelt minst en polyalkylenglykol.

Den minst ene hydroksyalkylcellulose er fortrinnsvis en hydroksy(C_1 til C_6)alkylcellulose, slik som hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og spesielt hydroksyetylcellulose. Mengden av den minst ene hydroksyalkylcellulose i den foreliggende orale doseringsform vil blant annet bli bestemt av den nøyaktige oksykodonfrigivelseshastighet som fordres. Den orale doseringsform inneholder imidlertid fortrinnsvis mellom 5 og 25 vekt%, spesielt mellom 6,25 og 15 vekt%, av den minst ene hydroksyalkylcellulose.

Den minst ene alifatiske alkohol kan f.eks. være laurylalkohol, myristylalkohol eller stearylalkohol. I spesielt foretrukne utførelsesformer av den foreliggende orale doseringsform er imidlertid den alifatiske alkohol cetylalkohol eller cetostearylalkohol. Mengden av alifatisk alkohol i den foreliggende orale doseringsform bestemmes som angitt ovenfor av den fordrede nøyaktige oksykodonfrigivelseshastighet. Den vil også avhenge av hvorvidt minst en polyalkylenglykol er til stede i eller fraværende fra den orale doseringsform. I fravær av minst en polyalkylenglykol inneholder den orale doseringsform mellom 20 og 50 vekt% av den minst ene alifatiske alkohol. Når minst en polyalkylenglykol er til stede i den orale doseringsform, utgjør den kombinerte vekt av alifatisk alkohol og polyalkylenglykol

fortrinnsvis mellom 20 og 50 vekt% av den totale dose.

I én foretrukket utførelsesform omfatter preparatet med kontrollert frigivelse fra ca. 5 til 25 vekt% akrylresin og fra ca. 8 til 40 vekt% alifatisk alkohol. En spesielt foretrukket akrylresin omfatter "Eudragit" RS PM, kommersielt tilgjengelig fra Rohm Pharma.

I den foretrukne doseringsform vil forholdet mellom hydroksyalkylcellulose eller akrylresin 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 1 000 og 15 000 og spesielt mellom 1 500 og 12 000.

En annen egnet matriks med kontrollert frigivelse vil omfatte en alkylcellulose (spesielt etylcellulose), en C₁₂-C₃₆-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.

For å lette fremstillingen av en fast oral doseringsform med kontrollert frigivelse tilveiebringes det ifølge oppfinnelsen en fremgangsmåte for å fremstille en fast oral doseringsform med kontrollert frigivelse, omfattende inkorporering av oksykodon eller et salt derav i en matriks med kontrollert frigivelse. Inkorporering i matriksen kan for eksempel utføres ved

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

(b) blanding av de hydroksyalkylcelluloseinnholdende granuler med minst én C₁₂-C₃₆-alifatisk alkohol, og

(c) eventuelt sammenpressing og forming av granuler.

Fortrinnsvis dannes granulene ved våtgranulering av
5 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.

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

15 Detaljert beskrivelse av de foretrukne utførelsesformer

De følgende eksempler illustrerer forskjellige aspekter av foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1

20 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
25 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
30 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.
35 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:

5

Tabell 1
Resept for oksykodon-HCl-tabletter, vekt 30 mg

<u>10 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.*	--
15 Stearylalkohol	75,0	20
Talkum	7,5	2
Magnesiumstearat	<u>3,75</u>	<u>1</u>
Totalt:	375,0	100

20

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

25

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 den følgende tabell 2:

Tabell 2

Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse,
vekt 30 mg

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

Eksempel 2

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

De fordrede mengder oksykodon-hydroklorid og
 spraytørket laktose overføres til en mikser med passende
 størrelse og blandes i ca. 6 minutter. Cirka 40 % av det
 20 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
 granuleringssluttpunktet. Granulatet overføres til et
 25 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.
 30 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
 35 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 5 nedenfor:

Tabell 3

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

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

*Anvendt kun ved fremstilling og forblir i sluttproduktet kun 25 som en restmengde.

Tablettene ifølge eksempel 2 testes deretter for oppløsning via USP-kurvmetoden ved 37 °C, 100 rpm, 1. time
30 700 ml simulert magesaft (pH 1,2), deretter endret til 900 ml ved pH 7,5. Resultatene er oppført i den følgende tabell 4:

Tabell 4

Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 10 mg

	<u>Tid (t)</u>	<u>% oksykodon oppløst</u>
5	1	35,9
	2	47,7
	4	58,5
	8	67,7
10	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)

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

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

I mellomtiden smeltes den fordrede mengde 30 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 35 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.

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

5

Tabell 5

Resept for oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt
10 10 mg

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

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

25

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
30 ml ved pH 7,5. Resultatene er oppført i tabell 6 nedenfor:

Tabell 6

Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse,
10 mg

5	<u>Tid (t)</u>	<u>% oksykodon oppløst</u>
	1	38,0
	2	47,5
	4	62,0
	8	79,8
10	12	91,1
	18	94,9
	24	98,7

Resepten for tablettene ifølge eksempel 4 er oppført
 15 i tabell 7 nedenfor:

Tabell 7

Resept for oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt
 20 20 mg

<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>
Oksykodon-hydroklorid	20,0
Laktose (sprøytetørket)	59,25
25 Povidon	5,0
"Eudragit" RS 30D (fast stoff)	10,0*
"Triacetin"	2,0
Stearylalkohol	25,0
Talkum	2,5
30 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
 35 700 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

5	<u>Tid (t)</u>	<u>% oksykodon oppløst</u>
	1	31
	2	44
	4	57
	8	71
10	12	79
	18	86
	24	89

15 Eksempler 5-6

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

I eksempel 6 fremstilles oksykodon-hydroklorid-tabletter 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.

25 Resultatene er oppført i tabellene 9 og 10 nedenfor:

Tabell 9 - eksempel 5

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

30

	Timer						
<u>pH</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
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
35 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 6Oppløsning over tid av oksykodon-HCl-tabletter med vekt 10 mg

5	Timer						
pH	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
10 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.

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 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>
5 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
10 Magnesiumstearat	3,0	7,5

Tabell 12
Preparat ifølge eksempel 8

15

<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
20 Cetostearylalkohol	120,0	300,0
Talkum	6,0	15,0
Magnesiumstearat	3,0	7,5

25 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
30 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>
5 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
10 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
20 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 metakrylsyre-kopolymer (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 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.

5

Tabell 15

Preparat ifølge eksempel 11

<u>Komponent</u>	<u>mg/tablett</u>	<u>g/porsjon</u>
10 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

15

Tabell 16

Preparat ifølge eksempel 12

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

Oppløsningsundersøkelser ble deretter utført med tablettene ifølge eksemplene 7-12 ved anvendelse av USP-
 30 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.

35

Tabell 17
Oppløsningsundersøkelser for eksemplene 7-12

Tid	<u>% oksykodon oppløst</u>					
5 (timer)	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 13-16

Kliniske undersøkelser

15 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.

30 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

<u>Eks.</u>	<u>Dose</u>	<u>AUC</u> <u>(ng/ml/t)</u>	<u>C_{maks}</u> <u>ng/ml</u>	<u>T_{maks}</u> <u>t</u>
13	10 mg CR "Fast"	63	6,1	3,8
5	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
	2 x 10 mg CR	197	18	2,6
10 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 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. IR OKSY var betydelig bedre enn CR OKSY, 10 mg, ved time 1 og time 2. IR OKSY/APAP var
 5 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
 10 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 den følgende tabell 19.

15

Tabell 19
Pasientdisposisjon
Behandlingsgruppe

20	IR OKSY 15 mg	Pla- cebo	- - 10 mg	CR OKSY - - 20 mg	30 mg	2Perc*	Total
Listeført og randomisert for							
25 testbehandling	31	31	30	30	30	30	182
Påbegynt test- behandlingsfasen	31	31	30	30	30	30	182
30 Fullført testen	31	30	30	30	30	30	181
Sløyfet fra testen	0	1	0	0	0	0	1

35

Tabell 19 forts

	IR OKSY 15 mg	Pla- cebo	- - 10 mg	CR OKSY 20 mg	- - 30 mg	2Perc*	Total
5							
Ekskludert fra virkningsanalyser							
- brekninger før etterdosen							
10 etter 1 time	0	1	0	0	0	0	1
- Mottok util- siktet hjelp under testen	1	0	0	0	0	0	1
15							
Analysepopulasjon:							
- Kan vurderes for sikkerhet og virk- ningsfullhet	30	30	30	30	30	30	180
20							
- Kan vurderes for sikkerhet	31	31	30	30	30	30	182
*2 tabletter av "Percocet"							

25

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 oksykodonformuleringene 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 maksimaleffekter 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.

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 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.

10

Eksempel 18

Kliniske undersøkelser

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

15 a. CR OKSY, 10 mg, administrert hver 12. time (q12h);
og

b. "Roxicodone" oral oppløsning, 5 mg (ROX), administrert hver 6 time (q6h).

Behandling (b) var testens referansestandard. Den 20 gjennomsnittlige alder var 34 år, høyde 176 cm og vekt 75 kg. Ingen uvanlige trekk ble observert hos gruppen.

Figur 5 viser de gjennomsnittlige oksykodon-konsentrasjoner i plasma for de to formuleringer i løpet av doseringsintervallet på 2 timer. Resultatene er oppsummet i 25 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 30 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 35 til 117,9 %. FDA-spesifikasjonen på ± 20 % er således tilfredsstillt, 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 "Roxicodone" oral s oppløsning (5 mg q6h)

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	
C_{min} (ng/ml)				
20 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	
25				
t_{maks} (t)				
Aritm. middel (SD)	3,18 (2,21)	1,38 (0,71)*	230,17	160,71-298,71
30				
AUC (0-12 t)				
Aritm. middel (SD)	103,50 (40,03)	99,10 (35,04)	104,44	90,92-117,94
35 Geom.middel	97,06	93,97	103,29	

Tabell 20 forts.

5 Para- meter	CR OKSY	"Roxicodone"- oppløsning	OKSY/ ROXI (%)	90 % CI*
% svingning				
10 Aritm.				
middel (SD)	176,36 (139,0)	179,0 (124,25)	98,53	62,06-134,92
% fluktuasjon				
15 Aritm.				
middel (SD)	108,69 (38,77)	117,75 (52,47)	92,22	76,81-107,57
Sluttpunkt				
20 Aritm.				
middel (SD)	-1,86 (2,78)	-1,86 (2,19)	99,97	117,77-22,23
*90 % pålitelighetsintervall				
25 --Signifikant forskjell	p < 0,05			

Eksempel 19Kliniske undersøkelser

I eksempel 19 ble 24 normale, friske mannlige

30 pasienter innlemmet i en randomisert enkeltdose-toveis-tverr-undersøkelse for å sammenligne oksykodonkonsentrasjonene i plasma 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

35 frigivelse (IR). 23 pasienter fullførte undersøkelsen og var egnede for analyse.

Oksykodonkonsentrasjoner i plasma ble bestemt ved hjelp av en høytytelsesvæskeskromatografisk 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

	Referanse- produkt	Testprodukt	90 % på- litelig- hets- intervall
10 Farmakokinetisk parameter	IR oksykodon 20 mg	CR oksykodon 2 x 10 mg F.(%)	
C_{maks} (ng/ml)	41,60	18,62	44,75 32,5-57,0
15 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
20 $t_{1/2}$ (elim) (t)	3,21	7,98*	249,15 219,0-278,8
$t_{1/2}$ (abs) (t)	0,35	0,92*	264,17 216,0-310,7

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

*Statistisk signifikant ($p = 0,0001$)

For C_{maks} , t_{maks} , $t_{1/2}$ (elim) og $t_{1/2}$ (abs) var det
 30 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
 35 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
5 forskjeller mellom de to behandlinger med hensyn til ugunstige erfaringer, ingen av hvilke ble betraktet som klinisk uvanlige for opiatier til denne type undersøkelse.

De ovenfor beskrevne undersøkelser demonstrerer et signifikant dose-responsforhold ved anvendelse av oksykodon-
10 formuleringene 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.,
15 "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 morfin og placebo, og Bloomfield et al.,
"Analgesic Efficacy and Potency of Two Oral Controlled-Release
20 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 fast oral doseringsform
s med kontrollert frigivelse,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter
oksykodonhydroklorid, der oksykodonhydrokloridet er
inkorporert i en kontrollert frigivelsesmatriks ved å:

(a) utforme granuler som omfatter minst én vannløselig
10 hydroksyalkylcellulose og oksykodonhydrokloridet, ved å
våtgranulere med vann,

(b) blande hydroksyalkylcellulosen som inneholder
granuler med minst én C₁₂-C₃₆ alifatisk alkohol,

der doseringsformen omfatter 10 til 160mg
15 oksykodonhydroklorid, og der nevnte doseringsform har en
oppløsningshastighet in vitro når den måles med USP-Paddle-
fremgangsmåten ved 100rpm i 900ml vandig buffer (pH mellom 1,6
og 7,2) ved 37 °C, på mellom 12,5 % og 42,5 % (vektprosent)
oksykodonhydroklorid frigitt etter 1 time, på mellom 25 % og
20 56 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 2 timer,
på mellom 45 % og 75 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid
frigitt etter 4 timer og på mellom 55 % og 85 % (vektprosent)
oksykodonhydroklorid frigitt etter 6 timer.

25 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at doseringsformen har en
oppløsningshastighet in vitro når den måles med USP-Paddle-
fremgangsmåten ved 100rpm i 900ml vandig buffer (pH mellom 1,6
og 7,2) ved 37 °C, på mellom 17,5 % og 38 % (vektprosent)
30 oksykodonhydroklorid frigitt etter 1 time, på mellom 30 % og
50 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 2 timer,
på mellom 50 % og 70 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid
frigitt etter 4 timer og på mellom 60 % og 80 % (vektprosent)
oksykodonhydroklorid frigitt etter 6 timer.

35

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d at doseringsformen har en

oppløsningshastighet in vitro når den måles med USP-Paddle-fremgangsmåten ved 100rpm i 900ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37 °C, på mellom 17,5 % og 32,5 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 1 time, på mellom 35 % og 5 45 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 2 timer, på mellom 55 % og 65 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 4 timer og på mellom 65 % og 75 % (vektprosent) oksykodonhydroklorid frigitt etter 6 timer.

10 4.

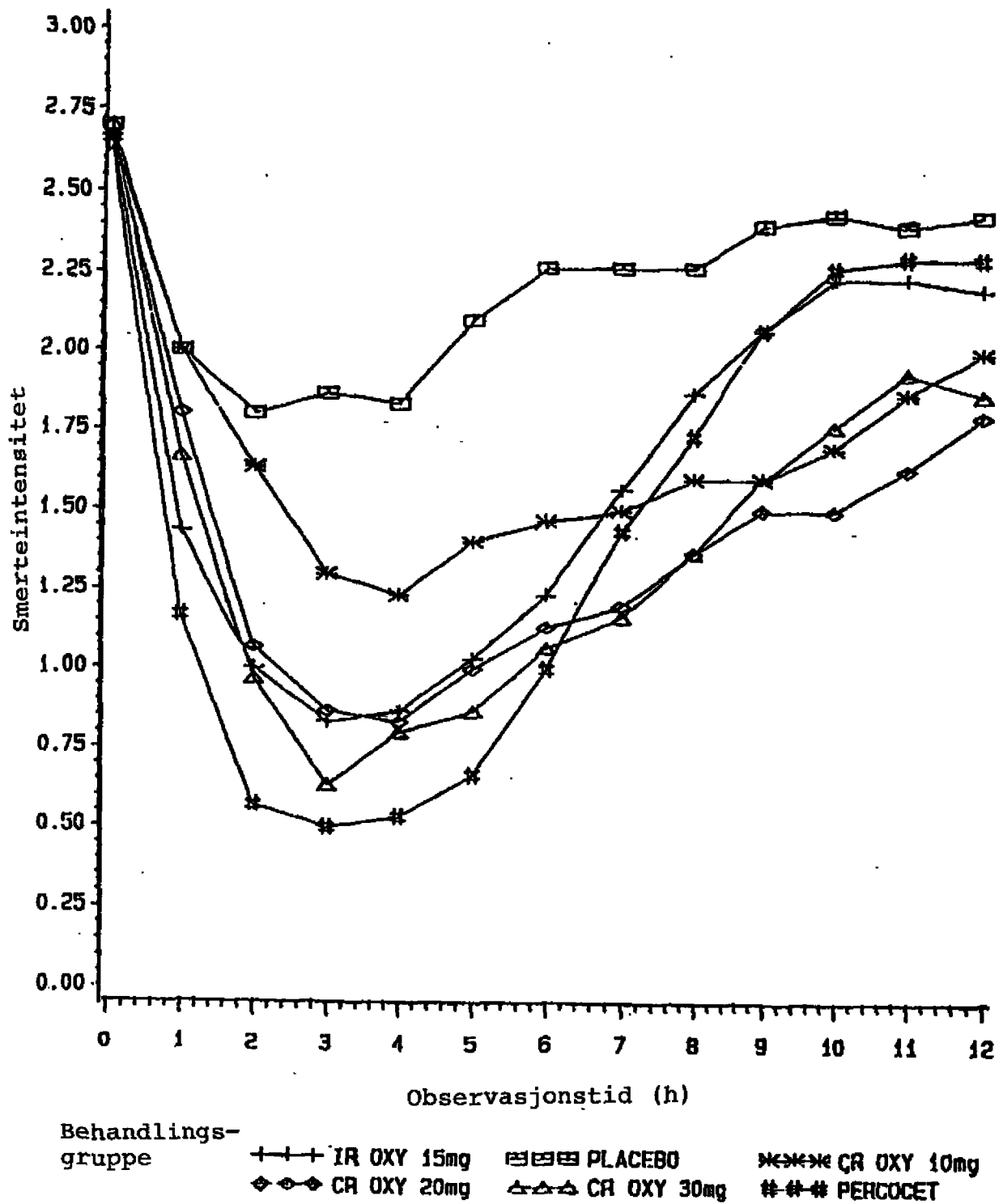
Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at mengden vann som tilsettes under våtgranuleringstrinnene er mellom 1,5 og 5 ganger, spesielt mellom 1,75 og 3,5 ganger tørrvekten av 15 oksykodonsaltet.

5.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte formulering 20 omfatter en effektiv mengde av et kontrollert frigivelsesmatriks som er valgt fra gruppen som består av hydrofile polymerer, hydrofobe polymerer, fordøyelige substituerte eller usubstituerte hydrokarboner som har fra 8 til 50 hydrokarboner, polyalkylenglykoler, akrylresiner eller 25 blandinger av hvilke som helst av disse.

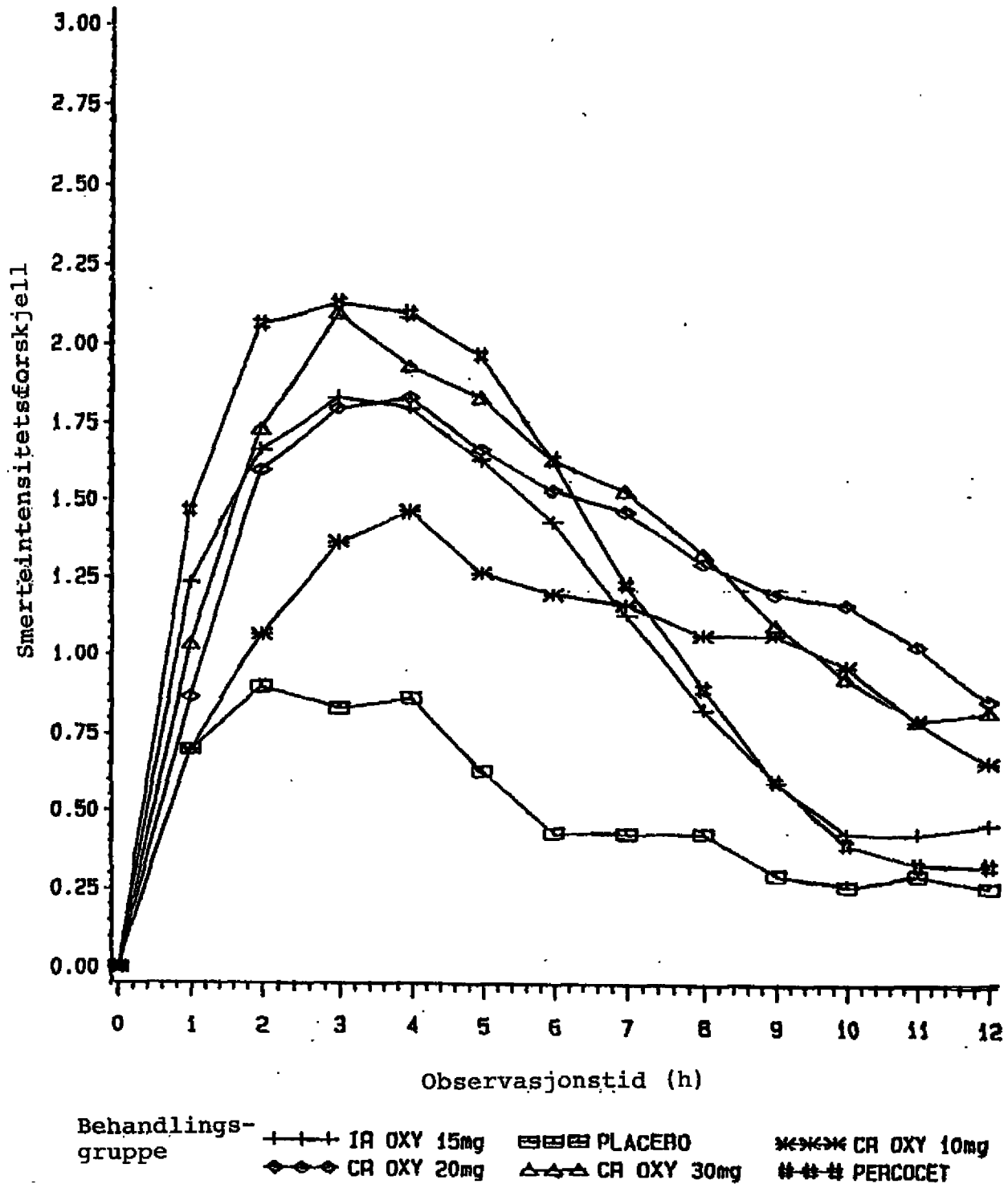
FIGUR 1

Gjennomsnittlig smerteintensitet over tid (timer)
(Kategorisk skala)



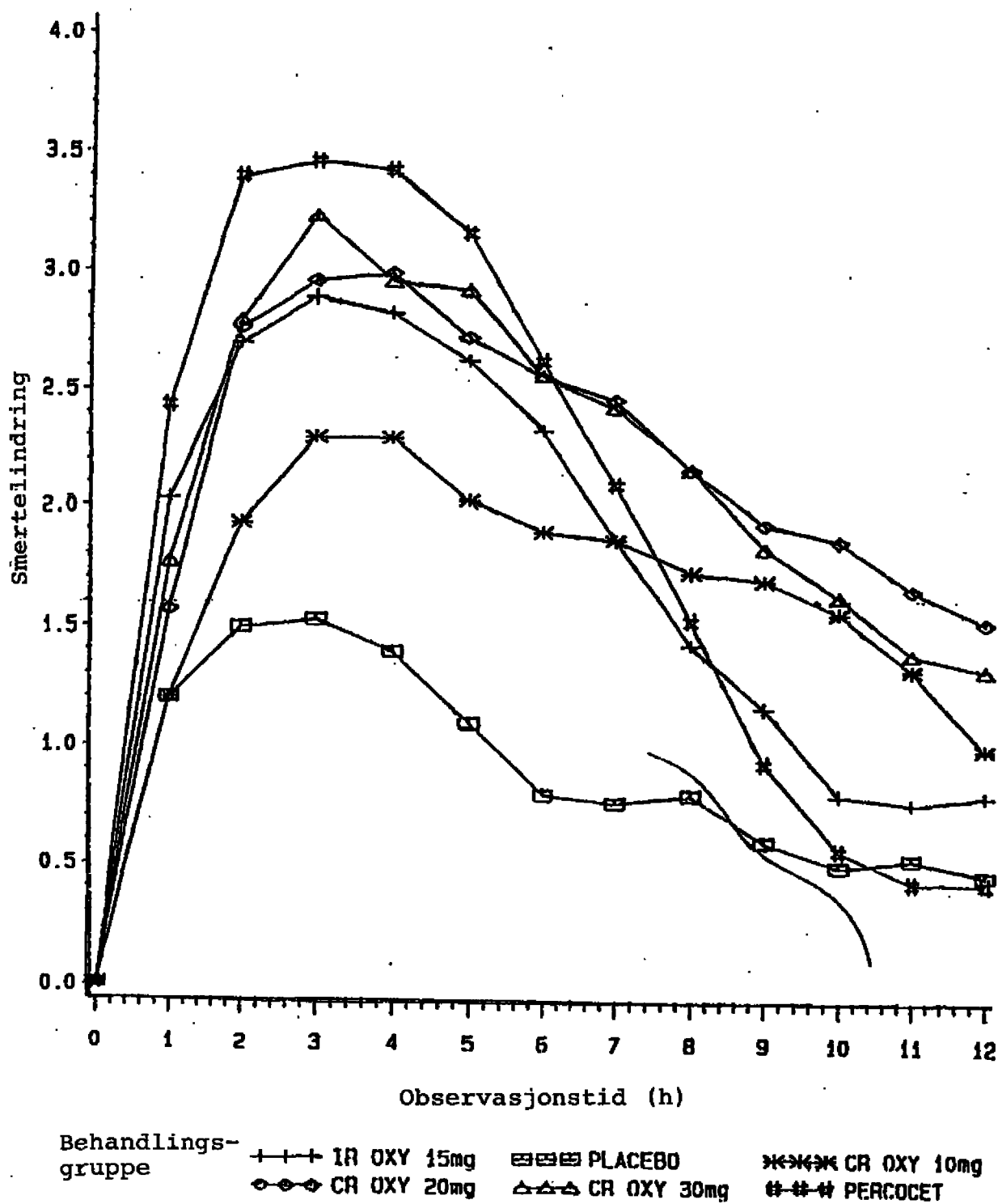
FIGUR 2

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



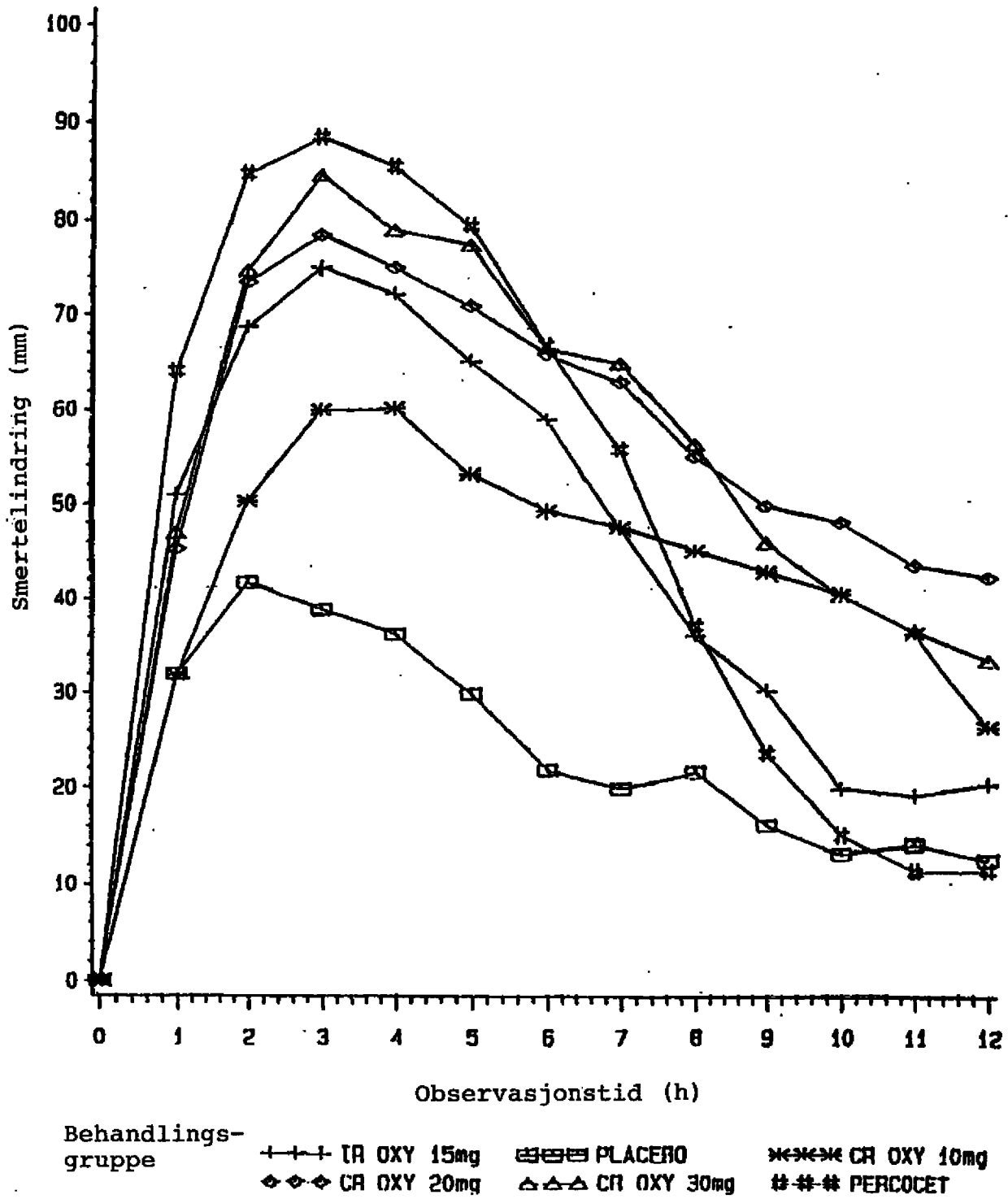
FIGUR 3

Gjennomsnittlig smertelindring over tid (timer)
(Kategorisk skala)



FIGUR 4

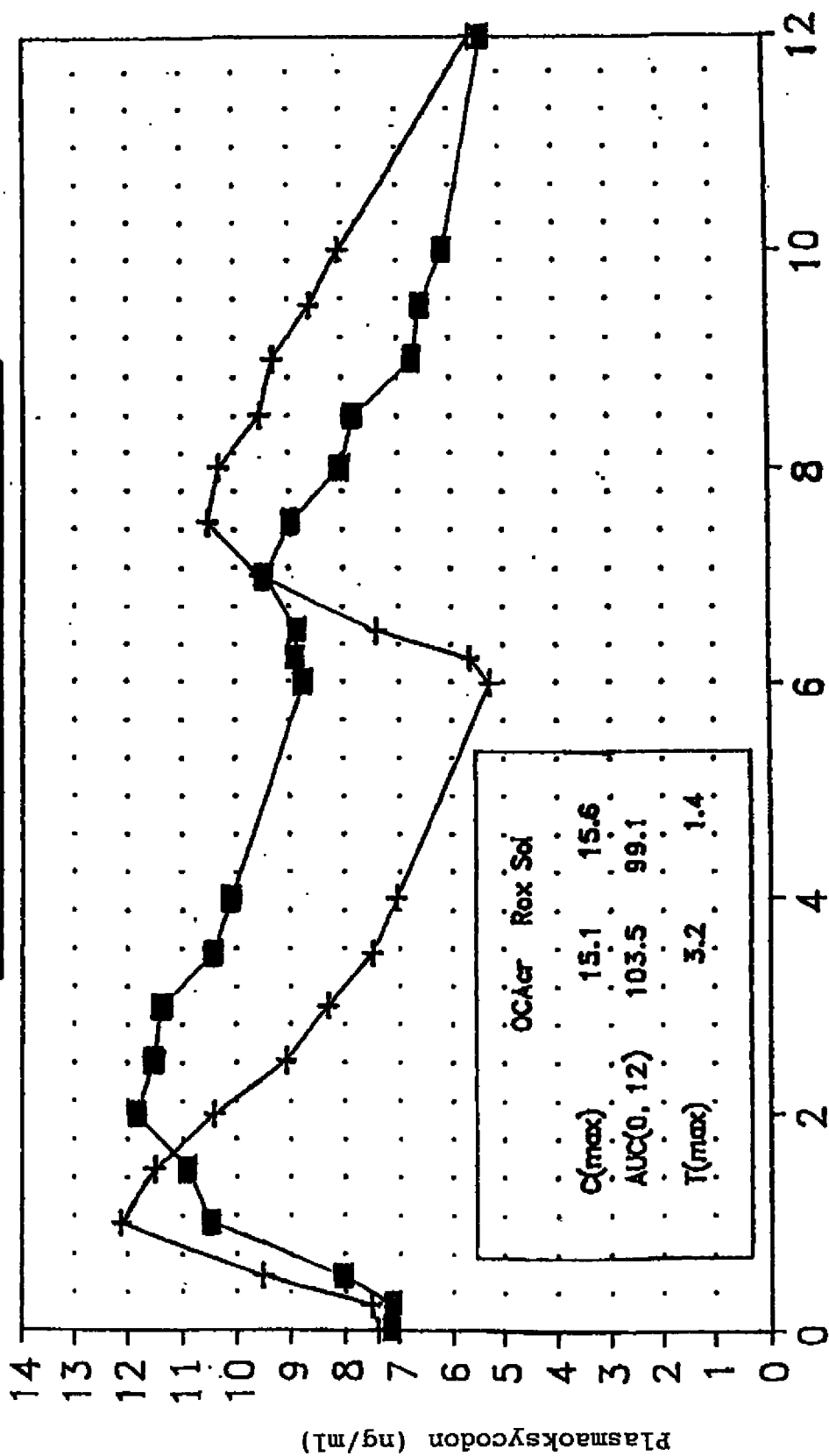
Gjennomsnittlig smertelindring over tid (timer)
(VAS)



Foreløpige
data

Figur 5

Biotilgjengelighet under likevekt



Tid fra siste dose (timer)

—■— OCAcr —+— ROX