



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) **318890**

A 61 K 31/485 , A 61 P 25/04

(13) **B1**

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19996447	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1992.11.25 PCT/US92/10146
(22)	Inng.dag	1999.12.23	(85)	Videreføringsdag	1999.12.23
(24)	Løpedag	1992.11.25	(30)	Prioritet	1991.11.26, US, 800549
(41)	Alm.tilgj	1993.09.24			
(45)	Meddelt	2005.05.18			
(73)	Innehaver	Mundipharma AS , c/o Granfoss Næringspark, Vollsveien 13B, 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 765 Sentrum, 0106 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Oksykodonformuleringer med kontrollert frigivelse og anvendelse av slike for fremstilling av smertelindrende medikamenter			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Fremgangsmåte for betydelig reduksjon av variasjonsområdet for daglige doser fordret for å kontrollere smerte hos tilnærmet 90 % pasienter, hvorved en oral fast doseformulering med kontrollert frigivelse med fra 10 til 40 mg oksykodon eller et salt derav administreres til en pasient. Formuleringen tilveiebringer en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksykodon fra 6 til 60 ng/ml fra gjennomsnittlig 2 til 4,5 timer etter administrering, og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon fra 3 til 30 ng/ml fra 10 til 14 timer etter gjentatt administrering hver 12. time under likevektsbetingelser. En annen utførelsesform angår en fremgangsmåte for betydelig reduksjon av variasjonsområdet for daglige doser fordret for å kontrollere smerte hos hovedsakelig alle pasienter, ved administrering av en oral fast doseformulering med kontrollert frigivelse omfattende opptil 160 mg oksykodon eller et salt derav, slik at det oppnås en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksykodon 240 ng/ml fra gjennomsnittlig 2 til 4,5 timer etter administrering, og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon opptil 120 ng/ml fra 10 til 14 timer etter gjentatt administrering hver 12. time under likevektsbetingelser. Oksykodonformuleringer kontrollere smerte hos hovedsakelig alle med kontrollert frigivelse er også beskrevet.

Oppfinnelsens bakgrunn

Foreliggende oppfinnelse angår oksykodon-formuleringer med kontrollert frigivelse, og anvendelse av slike formuleringer for fremstilling av smertelindrende medikamenter.

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

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

En opioidanalgetisk behandling som tilfredsstillende kontrollerer smerte ved hjelp av et betydelig snevrere daglig doseringsområde ville derfor i betydelig grad forbedre effek-

tiviteten 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. 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.

Sammendrag av oppfinnelsen

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

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

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

Et ytterligere mål for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe opioidformuleringer med kontrollert frigivelse som har vesentlig mindre variasjon mellom individer med hensyn

til den fordrede dose opioidanalgetikum for å kontrollere smerte uten uakseptable bivirkninger.

De ovenfor angitte og andre mål oppnås i kraft av foreliggende oppfinnelse. Foreliggende oppfinnelse angår således en oksykodonformulering med kontrollert frigivelse for oral administrering til humane pasienter, kjennetegnet ved at den omfatter;

- (a) et oksykodonsalt i en mengde tilsvarende 10 mg til 160 mg av oksykodonhydrokloridsaltet, og
- (b) en kontrollert frigivelsesmatrisk som er forskjellig fra en akrylresinmatriks, valgt slik at formuleringen tilveiebringer pH-uavhengige oppløsningskarakteristika,
- (c) hvori nevnte formulering etter gjentatt administrering hver 12. time ved likevektsbetingelser tilveiebringer en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksykodon på 6 til 240 ng/ml 2 til 4,5 timer etter administrering og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon av oksykodon på 3 til 120 ng/ml 10 til 14 timer etter administrering.

Foreliggende oppfinnelse angår videre en oral oksykodondoseringsform med kontrollert frigivelse for administrering til humane pasienter, kjennetegnet ved at den omfatter;

- (a) oksykodonsalt i en mengde tilsvarende 10 mg til 160 mg av oksykodonhydrokloridsaltet,
- (b) en matriks som inkorporerer nevnte oksykodonsalt,
- (c) et belegg på nevnte matriks som kontrollerer frigivelsen av nevnte oksykodonsalt,
- (d) hvori nevnte doseringsform har en oppløsningsgrad *in vitro*, når den blir målt med USP-skovlefrengangsmåten ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37°C, på mellom 12,5% og 42,5% (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 1 time, på mellom 25% og 55% (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 2 timer, på mellom 45% og 75% (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 4 timer på mellom 55% og 85% (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 6 timer.

Foreliggende oppfinnelse angår videre en doseringsformulering med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse, kjennetegnet ved at nevnte

doseringsformulering tilveiebringer en *in vitro* oppløsning av doseringsformuleringen, når den blir målt med USP-skovlefrengangsmåten ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37°C, på mellom 12,5 og 42,5% (vektprosent) oksykodon frigjort etter 1 time, på mellom 25% og 55% (vektprosent) oksykodon frigjort etter 2 timer, på mellom 45% og 75% (vektprosent) oksykodon frigjort etter 4 timer og på mellom 55% og 85% (vektprosent) oksykodon frigjort etter 6 timer, der frigjøringsgraden *in vitro* er avhengig av pH, hvor det ved likevektsbetingelser etter gjentatt administrering hver 12 time blir oppnådd en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksykodon på 6 til 240 ng/ml *in vivo* 2 til 4,5 timer etter administrering og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon på 3 til 120 ng/ml *in vivo* 10 til 14 timer etter administrering.

Foreliggende oppfinnelse angår videre anvendelse av oksykodonformulering med kontrollert frigivelse som definert ifølge foreliggende oppfinnelse, som inneholder oksykodonsalt i en mengde tilsvarende 10 til 160 mg av hydrokloridsaltet, for fremstilling av et medikament for smertelindring.

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

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 oksykodonformu-

lering med kontrollert frigivelse fremstilt i overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse, og en referansestandard for undersøkelsen.

5

Detaljert beskrivelse

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

15

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 mp-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.

35

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 oksykodonformuleringene 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 reia-

tive analgetiske undersøkelser av mp-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 mpagonistanalgetikum 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, ~ andre opioidanalgetika som fordrer ca. dobbelt så stort doseringsområde, gir den mest effektive og humane metode for behandling av smerte som fordrer gjentatt dosering. Sakkunnskapen og tiden til leger og sykepleiere, så vel som varigheten av uakseptabel smerte som pasienter må utstå under titreringsprosessen for opioidanalgetikumet, reduseres betydelig gjennom effektiviteten av oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

Det er videre klinisk signifikant ut 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 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.

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

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

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

Den foreliggende matriks kan være enhver matriks forskjellig fra akrylresinmatriks som gir oppløsningshastigheter av oksykodon *in vitro* innen de fordrede smale områder, og som frigir oksykodonet på en pH-uavhengig måte. Fortrinnsvis er matriksen en matriks med kontrollert frigivelse, selv om matrikser med normal frigivelse, 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, celluloseeter 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) Spiselige, langkjedete (C8-C50, spesielt C12-C40), 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 spiselig, 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 C₁₂-C₃₆ fortrinnsvis C₁₄-C₂₂-alifatisk alkohol, og eventuelt minst en polyalkylen glykol.

Den minst ene hydroksyalkylcellulose er fortrinnsvis en hydroksy(C₁ til C₆)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 den foreliggende foretrukne doseringsform vil forholdet mellom hydroksyalkylcellulose og alifatisk alkohol/polyalkylenglykol i en betydelig grad bestemme frigivelseshastigheten av oksykodon fra formuleringen. Et forhold mellom hydroksyalkylcellulose og alifatisk alkohol/polyalkylenglykol på mellom 1:2 og 1:4 er foretrukket, med et forhold mellom 1:3 og 1:4 som spesielt foretrukket.

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

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

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

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

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

middel, spesielt mikrokrySTALLinsk cellulose.

I tillegg til den aktive bestanddel og det sfære-
dannende middel kan sfæroidene også inneholde et bindemiddel.
5 Egnede bindemidler, slik som lavviskøse, vannoppløselige poly-
merer, er vel kjent for fagfolk i den farmasøytiske teknikk.
Vannoppløselig hydroksy-lavere-alkylcellulose, slik som hyd-
roksypropylcellulose, er imidlertid foretrukket. I tillegg
(eller alternativt) kan sfæroidene inneholde en vannoppløse-
10 lig polymer, spesielt en akrylpolymer, en akrylkopolymer,
slik som en metakrylsyre-etylakrylatkopolymer, eller
etylcellulose.

Sfæroidene er fortrinnsvis belagte med en film av et
materiale som tillater frigivelse av oksykodonet (eller salt) ved
15 en kontrollert hastighet i et vandig medium. Filmbelegget er
utvalgt for å oppnå, i kombinasjon med de andre bestanddeler, den
ovenfor angitte frigivelseshastighet *in vitro* (mellom 12,5 og 42,5
vekt% frigivelse etter 1 time etc.).

Filmbelegget ville vanligvis inkludere et vannopp-
20 løselig materiale, slik som

(a) en voks, enten alene eller i blanding med en
fettalkohol,

(b) skjellakk eller zein,

(c) en vannoppløselig cellulose, spesielt etyl-
25 cellulose,

(d) et polymetakrylat, spesielt "Eudragit".

Filmbelegget omfatter fortrinnsvis en blanding av det
vannoppløselige materialet og et vannoppløselig materiale.
Forholdet mellom vannoppløselig og vannoppløselig materiale
30 bestemmes blant andre faktorer av den fordrede frigivelseshastighet
og oppløselighetskarakteristika for de utvalgte materialer.

Det vannoppløselige materialet kan f.eks. være poly-
vinylpyrrolidon eller, som foretrukket, en vannoppløselig
cellulose, spesielt hydroksypropylmetylcellulose.

35 Egnede kombinasjoner av vannoppløselige og vannopp-
løselige materialer for filmbelegget inkluderer skjellakk og
polyvinylpyrrolidon eller, som foretrukket, etylcellulose og
hydroksypropylmetylcellulose.

Den faste orale doseringsform med kontrollert

frigivelse ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved;

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

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

(c) eventuelt sammenpressing og forming av granulene.

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

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

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

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

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

(d) belegging av sfæroidene med et filmbelegg.

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

Detaljert beskrivelse av de foretrukne utførelsesformer

De følgende eksempler illustrerer forskjellige aspekter av foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1Oksykodon-HCl med kontrollert frigivelse, 30 mg tabletter
- Fremstilling ved anvendelse av vann

5 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

10 sjikttørkeapparat ved 60 °C, og passerer deretter gjennom en sikt med maskevidde 8. Deretter tørkes granulene på nytt og presses gjennom en sikt med maskevidde 12. Den fordrede mengde stearylalkohol smeltes ved ca. 60-70 °C, og den smeltede stearylalkohol tilsettes under blandingen av granulene. De varme granuler helles tilbake i

15 mikseren.

De belagte granuler fjernes fra mikseren og avkjøles. Granulene passerer deretter gjennom en sikt med maskevidde 12. Granulatet smøres deretter ved å blande den fordrede mengde talkum og magnesiumstearat i en egnet blander. Tabletter sammenpresses til en

20 vekt på 375 mg i en egnet tablettmaskin. Resepten for tablettene ifølge eksempel 1 er oppført i tabell 1 nedenfor:

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

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

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

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

Tabell 2

Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 30 mg

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

Eksempel 2

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

De fordrede mengder oksykodon-hydroklorid og sprøyte-tørket laktose overføres til en mikser med passende størrelse og blandes i ca. 6 minutter. Cirka 40 % av det fordrede "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 granulerings-sluttpunktet. 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
Magnesiumstearat	<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		<u>Tid (t)</u>	<u>% oksykodon oppløst</u>
		1	35,9
		2	47,7
		4	58,5
10		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 fluidsiktet. 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
 35 sammenpresses granulatet til tabletter med vekt 125 mg i en egnet
 tablettmaskin.

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

Tabell 5

Resept for oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 10 mg

5

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

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

20

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

25

Tabell 6

Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, 10 mg

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

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

Tabell 7

Resept for oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 20 mg

5

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

20

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

25

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

35

Eksempler 5-6

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

40

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) våt-granulert med laktosemonohydrat (417,5 g) og hydroksyetylcellulose (100,00 g), og granulene ble silt gjennom en sikt med maskevidde 12. Granulene ble deretter tørket i et fluidisert sjikttørkeapparat ved 50 °C og silt gjennom en sikt med maskevidde 16.

Smeltet cetostearylalkohol (300,0 g) ble tilsatt til de oppvarmede 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>
15	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
20	Magnesiumstearat	3,0	7,5

Tabell 12

Preparat ifølge eksempel 8

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

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

Tabell 14
Preparat ifølge eksempel 10

15	<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
20	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

30 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

35 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

40

oppført i henholdsvis tabell 15 og 16.

Tabell 15

Preparat ifølge eksempel 11

5

<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

10

Tabell 16

Preparat ifølge eksempel 12

15

<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

20

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.

25

30

Tabell 17

Oppløsningsundersøkelser for eksemplene 7-12

35

<u>Tid</u>	<u>% oksykodon oppløst</u>					
<u>(timer)</u>	<u>Eks. 7</u>	<u>Eks. 8</u>	<u>Eks. 9</u>	<u>Eks. 10</u>	<u>Eks. 11</u>	<u>Eks. 12</u>
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

40

Eksempler 13-16Kliniske undersøkelser

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

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

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

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

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

Resultatene for eksempler 13-16 er oppført i tabell

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>
5	13	10 mg CR "Fast"	63	6,1	3,8
		10 mg CR "Fed"	68	7,1	3,6
	14	5 mg IR q6h	121	17	1,2
		10 mg CR q12h	130	17	3,2
10	15	20 mg IR	188	40	1,4
		2 x 10 mg CR	197	18	2,6
15	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 gir tabletter med kontrollert frigivelse.

Eksempel 17Kliniske 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 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
Behandlingsgruppe

	IR OKSY 15 mg	Placebo	CR OKSY 10 mg 20 mg 30 mg			2 "perc"	Total
5							
	Listeført og randomisert for testbehandling	31	31	30	30	30	182
10	Påbegynt test behandlingsfasen	31	31	30	30	30	182
	Fullført testen	31	30	30	30	30	181
15	Sløyfet fra testen	0	1	0	0	0	1
	Ekskludert fra virkningsanalyser - brekninger før etterdosen						
20	etter 1 time	0	1	0	0	0	1
	- Mottok util siktet hjelp under testen						
25		1	0	0	0	0	1
	Analysepopulasjon: Kan vurderes for sikkerhet og virk-						
30	ningsfullhet	30	30	30	30	30	180
	- Kan vurderes for sikkerhet						
35		31	31	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 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 mg < 20 mg < 30 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 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 virkningsinntreden, men en lengre virkningsvarighet enn både IR OKSY og IR OKSY/APAP.

Eksempel 18

Kliniske undersøkelser

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

a. CR OKSY, 10 mg, administrert hver 12. time (q12h);
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 cm og vekt 75 kg. Ingen uvanlige trekk ble observert hos gruppen.

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

Som vist i tabell 18, ble med ett unntak ingen signifikante forskjeller påvist mellom de to formuleringer. Det eneste unntak er den gjennomsnittlige T_{maks} på 3,18 timer for CR OKSY, som, som forventet for en formulering med kontrollert

frigivelse, var signifikant høyere enn ROX-gjennomsnittet på 1,38 timer.

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

10 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)

15	Para- meter	CR OKSY	"Roxikodone"- oppløsning	OKSY/ ROXI (%)	90 % CI*
20	C_{maks} (ng/ml)				
	Aritm. middel (SD)	15,11 (4,69)	15,57 (4,41)	97,08	85,59-108,50
25	Geom. middel	14,43	15,01	95,14	
	C_{min} (ng/ml)				
30	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	
	T_{maks} (t)				
35	Aritm. middel (SD)	3,18 (2,21)	1,38 (0,71) *	230,17	160,71-298,71
	AUC (0-12 t)				
40	Aritm. middel (SD)	103,50 (40,03)	99,10 (35,04)	104,44	90,92-117,94
	Geom. middel	97,06	93,97	103,29	

Tabell 20 (forts.)

Para- meter	CR OKSY	"Roxikodone"- oppløsning	OKSY/ ROXI (%)	90 % CI*
5 % svingning				
Aritm. middel (SD)	176,36 (139,0)	179,0 (124,25)	98,53	62,06-134,92
10 % 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

*90 % pålitelighetsintervall

--Signifikant forskjell $p < 0,05$

20

Eksempel 19Kliniske undersøkelser

25

I eksempel 19 ble 24 normale, friske mannlige pasienter innlemmet i en randomisert enkeltdose-toveis-
tverrundersøkelse 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 frigivelse
30 (IR). 23 pasienter fullførte undersøkelsen og var egnede
for analyse.

35

Oksykodonkonsentrasjoner i plasma ble bestemt ved
hjelp av en høytytelsesvæskeskromatografisk prosedyre. Data
som viser aritmetiske middelerverdier for C_{maks} , t_{uraks} , AUC og
halveringstider beregnet fra individuelle
plasmaoksykodonkonsentrasjoner mot tiden, er oppført i
tabell 21:

Tabell 21

Farmako- kintisk paramter	Referanse- produkt IR oksykodon 20 mg	Test- produkt CR oksykodon 2 x 10 mg	F.%)	90+% pålitelig- hets- intervall
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- ∞) (ng x t/ml)	194,38	208,93	107,49	92,9-121,9
$t_{1/2}$ (elim) (h)	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

For C_{maks} , t_{maks} , $t_{1/2}$ (elim) og $t_{1/2}$ (abs) var

5 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,ce)]. 90 %-pålitelighetsintervallet 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 %-

10 pålitelighetsintervallanalysen var oksykodontablettene med kontrollert frigivelse ekvivalente i grad av absorpsjon (AUC 0,36) med oksykodonoppløsningen med umiddelbar frigivelse. Absorpsjonen av oksykodon med

15 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 opiatere til

20 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

- 5 "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., 50S149, 1990, som sammenlignet 30, 60, 90 og 120 mg MS "Contin" med 10 mg intramuskulært morfin og
10 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
15 kontrollert frigivelse, "Oramorph" SR, 30 mg tabletter.

20

25

P a t e n t k r a v

1. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse for oral administrering til
30 humane pasienter,

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

- 5 "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., 50S149, 1990, som sammenlignet 30, 60, 90 og 120 mg MS "Contin" med 10 mg intramuskulært morfin og
10 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
15 kontrollert frigivelse, "Oramorph" SR, 30 mg tabletter.

20

25

P a t e n t k r a v

1. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse for oral administrering til
30 humane pasienter,

karakterisert ved at den omfatter

(a) et oksykodonsalt i en mengde

tilsvarende 10 mg til 160 mg av

oksykodonhydrokloridsaltet, og

- 5 (b) en kontrollert frigivelsesmatriks som er forskjellig fra en akrylresinmatriks, valgt slik at formuleringen tilveiebringer pH-uavhengige oppløsningskarakteristika, (c) hvori nevnte formulering etter gjentatt administrering hver 12. time ved likevektsbetingelser tilveiebringer en
- 10 gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksykodon på 6 til 240 ng/ml 2 til 4,5 timer etter administrering og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon av oksykodon på 3 til 120 ng/ml 10 til 14 timer etter administrering.

- 15 2. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den omfatter en effektiv mengde av et materiale med kontrollert frigivelse valgt fra gruppen bestående av hydrofile polymerer, hydrofobe
- 20 polymerer, fordøyelige substituerte eller usubstituerte hydrokarboner som har fra 8 til 50 karbonatomer, polyalkylenglykoler, og blandinger av hvilke som helst av disse.

3. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse
- 25 ifølge krav 1 eller krav 2, karakterisert ved at den omfatter fra 10 mg til 40 mg oksykodonsalt, hvori nevnte formulering etter gjentatt administrering hver 12. time ved likevektsbetingelser tilveiebringer en gjennomsnittlig maksimal
- 30 plasmakonsentrasjon av oksykodon på 6 til 60 ng/ml 2 til 4,5 timer etter administrering og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon på 3 til 30 ng/ml 10 til 14 timer etter administrering.

4. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, karakterisert ved at den videre omfatter et farmasøytisk fortynningsmiddel.

5. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge hvilket som helst av kravene 1,2 eller 4, karakterisert ved at den foreligger i form av en tablett inneholdende 10 til 160 mg oksykodonsalt dispergert i en kontrollert frigivelsesmatriks.

10

6. Oral oksykodondoseringsform med kontrollert frigivelse for administrering til humane pasienter, karakterisert ved at den omfatter:

- (a) oksykodonsalt i en mengde tilsvarende 10 mg til 160 mg av oksykodonhydrokloridsaltet,
- (b) en matriks som inkorporerer nevnte oksykodonsalt,
- (c) et belegg på nevnte matriks som kontrollerer frigivelsen av nevnte oksykodonsalt,
- (d) hvori nevnte doseringsform har en oppløsningsgrad *in vitro*, når den blir målt med USP-skovlemetoden ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37 °C, på mellom 12,5 % og 42,5 % (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 1 time, på mellom 25 % og 55 % (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 2 timer, på mellom 45 % og 75 % (vektprosent) oksykodonsalt frigitt etter 4 timer og på mellom 55 % og 85 % (vektprosent) oksykodonsalt frigitt etter 6 timer.

7. Oral oksykodondoseringsform med kontrollert frigivelse ifølge krav 6, karakterisert ved at den orale doseringsformen har en oppløsningsgrad *in vitro*, når den blir målt med USP-skovlemetoden ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37 °C, på mellom 17,5 % og 38 % (vektprosent) oksykodonsalt frigitt etter 1

time, på mellom 30 % og 50 % (vektprosent) oksykodonsalt frigitt etter 2 timer, på mellom 50 % og 70 % (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 4 timer og på mellom 60 % og 80 % (vektprosent) oksykodonsalt frigitt etter 6 timer.

5 8. Oral oksykodondoseringsform med kontrollert frigivelse ifølge krav 6, karakterisert ved at den orale doseringsformen har en oppløsningsgrad *in vitro*, når den blir målt med USP-skovlemetoden ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37 °C, på mellom
10 17,5 % og 32,5 % (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 1 time, på mellom 35 % og 45 % (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 2 timer, på mellom 55 % og 65 % (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 4 timer og på mellom 65 % og 75 % (vektprosent) oksykodonsalt frigjort
15 etter 6 timer.

9. Oksykodondoseringsform med kontrollert frigivelse ifølge hvilket som helst av kravene 6 til 8, karakterisert ved at den omfatter:
(a) en analgetisk effektiv mengde av sfæroider
20 omfattende oksykodonsalt og et sfæredannende middel,
(b) der hver sfæroide er belagt med en film som kontrollerer frigivelsen av oksykodonsaltet i en kontrollert grad i et vandig medium.

25 10. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge kravene 6 til 9, karakterisert ved at nevnte film omfatter et vannuløselig materiale valgt fra gruppen som består av skjellakk, zein, en vannuløselig cellulose og et polymetylakrylat.

30 11. Doseringsformulering med kontrollert frigivelse ifølge hvilket som helst av de forutgående kravene, karakterisert ved at nevnte doseringsformulering tilveiebringer en *in vitro* oppløsning av

doseringsformuleringen, når den blir målt med USP-skovlemetoden ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37 °C, på mellom 12,5 % og 42,5 % (vektprosent) oksykodon frigitt etter 1 time, på mellom 25 % og 55 % (vektprosent) oksykodon frigitt etter 2 timer, på mellom 45 % og 75 % (vektprosent) oksykodon frigitt etter 4 timer og på mellom 55 % og 85 % (vektprosent) oksykodon frigjort etter 6 timer, der frigivelsesgraden *in vitro* er uavhengig av pH, hvor det ved likevektsbetingelser etter gjentatt administrering hver 12.time blir oppnådd en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av oksykodon på 6 til 240 ng/ml *in vivo* 2 til 4,5 timer etter administrering og en gjennomsnittlig minimal plasmakonsentrasjon på 3 til 120 ng/ml *in vivo* 10 til 14 timer etter administrering.

12. Oksykodonformulering med kontrollert frigivelse ifølge kravene 1 til 11, karakterisert ved at nevnte oksykodon foreligger i form av et hydrokloridsalt.

13. Oral oksykodondoseringsform med kontrollert frigivelse ifølge hvilket som helst av de forutgående kravene, karakterisert ved at den omfatter 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg eller 160 mg oksykodonhydroklorid.

14. Doseringsform ifølge hvilket som helst av de forutgående kravene, karakterisert ved at den omfatter 10 mg oksykodonsalt.

15. Doseringsform ifølge hvilket som helst av de forutgående kravene, karakterisert ved at den omfatter 20 mg oksykodonsalt.

16. Doseringsform ifølge hvilket som helst av de forutgående kravene, karakterisert ved at den omfatter 40 mg oksykodonsalt.

17. Doseringsform ifølge hvilket som helst av de forutgående kravene, karakterisert ved at den omfatter 80 mg oksykodonsalt.

5 18. Doseringsform ifølge hvilket som helst av de forutgående kravene, karakterisert ved at den omfatter 160 mg oksykodonsalt.

19. Anvendelse av oksykodonformulering med kontrollert frigivelse som definert i hvilket som helst av kravene 1-18,
10 som inneholder oksykodonsalt i en mengde tilsvarende 10 til 160 mg av hydrokloridsaltet, for fremstilling av et medikament, for smertelindring.

20. Anvendelse av formulering ifølge krav 19 for lindring
15 av moderat eller alvorlig kronisk smerte.

21. Anvendelse av formulering ifølge krav 19 og 20, av smerte etter operative inngrep.