

# KORRIGERT FORSIDE / CORRECTED FRONT COVER



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **325483**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*A61K 9/22 (2006.01)*

*A61K 31/485 (2006.01)*

*A61K 9/20 (2006.01)*

*A61K 47/30 (2006.01)*

*A61K 9/16 (2006.01)*

*A61K 47/32 (2006.01)*

*A61K 9/28 (2006.01)*

*A61K 47/38 (2006.01)*

*A61K 9/30 (2006.01)*

*A61P 25/04 (2006.01)*

## Patentstyret

---

|      |            |                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |                           |                        |
|------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|------------------------|
| (21) | Søknadsnr  | 20041939                                                                                                                                                                                                                                                         | (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    | 2008.05.13                                                                                                                                                                                                                                                       |      |                           |                        |
| (62) | Avdelt fra | 19996447, med inndato 1999.12.23                                                                                                                                                                                                                                 |      |                           |                        |
| (73) | Innehaver  | Mundipharma AS, c/o Granfoss Næringspark, Vollsveien 13C, 1366 LYSAKER                                                                                                                                                                                           |      |                           |                        |
| (72) | Oppfinner  | Benjamin Oshlack, 351 East 84th Street, NY10028 NEW YORK, US<br>John Joseph Minogue, East Grand Street B-2B, NY10552 MOUNT VERNON, US<br>Mark Chasin, 3 Wayne Court, NJ07726 MANALAPAN, US<br>Robert Francis Kaiko, 10 Northfield Woods Road, CT06883 WESTON, US |      |                           |                        |
| (74) | Fullmektig | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO                                                                                                                                                                                                                   |      |                           |                        |

---

|      |                       |                                                                                                    |  |  |  |
|------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| (54) | Benevnelse            | <b>Fremgangsmåter for fremstilling av orale oksykodonformuleringer med kontrollert frigivelse.</b> |  |  |  |
| (56) | Anførte publikasjoner | Ingen                                                                                              |  |  |  |
| (57) | Sammendrag            |                                                                                                    |  |  |  |

Anvendelse av en kontrollert frigivelsesmatriks som omfatter en celluloseeter til fremstilling av oksykodonsaltformulering med kontrollert frigivelse for administrering oralt til humane pasienter.

## Oppfinnelsens bakgrunn

Foreliggende oppfinnelse angår fremgangsmåter for fremstilling av orale oksykodon-formuleringer med kontrollert frigivelse.

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

10

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

En opioidanalgetisk behandling som tilfredsstillende kontrollerer smerte ved hjelp av et  
 30 betydelig snevrere daglig doseringsområde ville derfor i betydelig grad forbedre effektiviteten og kvaliteten av smertebehandling.

Det er tidligere kjent i teknikken at preparater av opioidanalgetika med kontrollert frigivelse, slik som morfin, hydromorfon eller salter derav, kan prepareres i en egnet matriks U.S.  
 35 patentskrift nr. 4 990 341 (Goldie), også tilhørende søkeren til foreliggende oppfinnelse, beskriver f.eks. hydromorfonpreparater hvori doseringsformens oppløsningshastighet in vitro, målt ved hjelp av USP-skovlemetoden ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og

7,2) ved 37 °C, er mellom 12,5 og 42,5 vekt% hydromorfon oppløst etter 1 time, mellom 25 og 55 vekt% oppløst etter 2 timer, mellom 45 og 75 vekt% oppløst etter 4 timer og mellom 55 og 85 vekt% oppløst etter 6 timer.

5

### **Sammendrag av oppfinnelsen**

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

10

Et annet mål for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en fremgangsmåte for å fremstille 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.

15

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

20

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

25

Et ytterligere mål for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en fremgangsmåte for å fremstille 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.

30

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

35

Foreliggende oppfinnelse angår således en fremgangsmåte for fremstilling av oksykodonsaltformulering med kontrollert frigivelse for oral administrering til humane pasienter, kjennetegnet ved at den omfatter en blanding av et kontrollert frigivelsesmatriksmateriale som omfatter en celluloseeter og oksykodonsalt i en mengde som er ekvivalent med 10 mg til 160 mg oksykodonhydroklorid og der nevnte formulering tilveiebringer en oppløsningsgrad *in vivo*, når den måles ved hjelp av USP-padle-

fremgangsmåten 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 frigitt etter 1 time, mellom 25 % og 55 % (vektprosent) oksykodonsalt frigitt etter 2 timer, mellom 45 % og 75 % (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 4 timer og mellom 55 % og 85 % (vektprosent) oksykodonsalt frigitt etter 6 timer. (krav 1)

En foretrukken utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en fremgangsmåte der celluloseeteren er hydroksyalkylcellulose, spesielt hydroksypropylmetylcellulose.

I en annen foretrukken utførelsesform omfatter den fremstilte formuleringen 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg eller 160 mg oksykodonhydroklorid.

I en annen foretrukken utførelsesform omfatter den fremstilte formuleringen 10 mg til 160 mg oksykodonhydroklorid og den er anvendbar for å akseptabelt kunne kontrollere smerte hos vesentlig alle humane pasienter ved likevektsbetingelser etter gjentatt administrering av 10 til 160 mg oksykodonhydroklorid ved 12-timers intervaller.

I en annen foretrukken utførelsesform omfatter den fremstilte formuleringen 10 mg til 40 mg oksykodonhydroklorid og den er anvendbar for å tilveiebringe akseptabel smertekontroll hos omtrent 90 % av humane pasienter ved likevektsbetingelser etter gjentatt administrering av 10 til 40 mg oksykodonhydroklorid ved 12-timers intervaller.

En annen foretrukken utførelsesform omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av en formulering der formuleringen ved likevektsbetingelser etter gjentatt administrering ved 12-timers intervaller 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 på 3 til 120 ng/ml 10 til 14 timer etter administrering.

En annen foretrukken utførelsesform omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av en formulering der formuleringen ved likevektsbetingelser etter gjentatt administrering ved 12-timers intervaller tilveiebringer en gjennomsnittlig maksimal 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.

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.

### 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 til det fordrede doseområde for opioidanalgetika generelt, variasjon med en faktor på ca. 8, for ca. 90 % av pasientene.

Anvendelse av fra ca. 10 til 40 mg doser hver 12. time av oksykodon med kontrollert frigivelse for å kontrollere smerte hos tilnærmet 90 % av pasientene, i forhold til et bredere doseringsområde for andre  $\mu$ -agonistanalgetika, påkrevd for moderat til alvorlig smerte, er et eksempel på foreliggende oppfinnelses enestående karakteristika. Det er også underforstått at de resterende 10 % av pasientene også vil bli vellykket behandlet med oksykodon med kontrollert frigivelse hver 12. time i et forholdsvis smalere doseringsområde enn med anvendelse av andre lignende analgetika. Hovedsakelig alle av de resterende 10 % av pasienter som ikke kan behandles med oksykodon med kontrollert frigivelse, 10 mg til 40 mg hver 12. time, vil kunne behandles ved anvendelse av doser fra høyere enn 40 mg til 160 mg hver 12. time, ved anvendelse av enhver av et antall, eller mangfoldige, formuleringsstyrker, slik som 10, 20, 40, 80 og 160 mg enhetsdoser eller kombinasjoner derav. I motsetning til dette vil anvendelse av andre lignende analgetika fordre et bredere område av doseringer for å behandle de resterende 10 % pasienter. Daglige doser av orale morfinekvivalenter i området 1 til mer enn 20 g er f.eks. observert. Brede doseområder av oralt hydromorfon ville likeledes også være påkrevd.

Morfin, som betraktes som det prototypiske opioidanalgetikum, er blitt formulert til 12 timers formuleringer med kontrollert frigivelse (dvs. MS "Contin"-tabletter, kommersielt tilgjengelig fra Purdue Pharma, L.P.). Til tross for det faktum at både oksykodon med kontrollert frigivelse og morfin med kontrollert frigivelse, administrert hver 12. time hele døgnet, besitter kvalitativt sammenlignbare, klinisk farmakokinetiske karakteristika, kan oksykodon-formuleringene fremstilt etter 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.

5 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  
10 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 etter fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse.

15 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  
20 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 sammen-  
25 lignbare dose-responskurvehellinger for oralt og parenteralt oksykodon.

En oversikt over dose-responsundersøkelser og relative analgetiske undersøkelser av  $\mu$ -agonistopioidanalgetika, som inkluderer oksykodon, morfin, hydromorfon, levorfanol, metadon, meperidin, heroin, indikerer alle ingen signifikante avvik fra parallellitet i deres  
30 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  $\mu$ pagonistanalgetikum 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.

35 Den kliniske signifikans tilveiebrakt av oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse fremstilt etter fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse, i et doseringsområde fra ca.

10 til 40 mg hver 12. time, for akseptabel smertebehandling hos ca. 90 % av pasienter med moderat til alvorlig smerte, sammenlignet med andre opioidanalgetika som fordrer ca. dobbelt så stort doseringsområde, gir den mest effektive og humane metode for behandling av smerte som fordrer gjentatt dosering. Fagkunnskapen og tiden til leger og sykepleiere, så vel som  
 5 varigheten av uakseptabel smerte som pasienter må holde ut under titreringsprosessen for opioidanalgetikumet, reduseres betydelig gjennom effektiviteten av oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse fremstilt etter fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse.

Det er videre klinisk signifikant at en dose på ca. 80 mg oksykodon med kontrollert frigivelse,  
 10 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  
 20 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.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av  
 25 oksykodonsaltformulering med kontrollert frigivelse for oral administrering til humane pasienter, kjennetegnet ved at den omfatter en blanding av et kontrollert frigivelsesmatriksmateriale som omfatter en celluloseeter og oksykodonsalt i en mengde som er ekvivalent med 10 mg til 160 mg oksykodonhydroklorid og der nevnte formulering tilveiebringer en oppløsningsgrad *in vivo*, når den måles ved hjelp av USP-padle-  
 30 fremgangsmåten 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 frigitt etter 1 time, mellom 25 % og 55 % (vektprosent) oksykodonsalt frigitt etter 2 timer, mellom 45 % og 75 % (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 4 timer og mellom 55 % og 85 % (vektprosent) oksykodonsalt frigitt etter 6 timer.

En ytterligere fordel ved formuleringen fremstilt etter fremgangsmåten i følge oppfinnelsen, som frigir oksycodon ved en hastighet som hovedsakelig er uavhengig av pH, er at det unngås hurtigfrigivelse av dosen ved oral administrering. Med andre ord frigis oksycodonet gjennom mage-tarmkanalen.

5

Den orale doseringsform fremstilt etter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen 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.

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

15 Matriksen kan prinsipielt være enhver matriks som omfatter celluloseeter som gir oppløsningshastigheter av oksykodon in vitro innen de fordrede smale områder. Matriksen er en matriks med kontrollert frigivelse. Egnede materialer for inkludering i en matriks med kontrollert frigivelse er

(a) Hydrofile polymerer, slik som gummier, celluloseetere og proteinavledet materiale. Av disse polymerer er celluloseeterne, spesielt hydroksyalkylcelluloser og  
20 karboksyalkylcelluloser, foretrukket. Den orale doseringsform kan inneholde mellom 1 og 80 vekt% av minst en hydrofil eller hydrofob polymer.

(b) Spiselige, 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  
25 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. Den orale doseringsform kan inneholde opptil 60 vekt% av minst en polyalkylenglykol.

30

En egnet matriks er en matriks der celluloseeteren er hydroksy ( $C_1$ - $C_6$ ) alkylcellulose, slik som hydroksypropylcellulose, hydroksyetylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose. Hydroksypropylmetylcellulose er spesielt foretrukket. Mengden av hydroksyalkylcellulose i den fremstilte orale doseringsform vil blant annet bli bestemt av den nøyaktige  
35 oksykodonfrigivelseshastighet som fordres. Den fremstilte orale doseringsform inneholder imidlertid fortrinnsvis mellom 5 og 25 vekt%, spesielt mellom 6,25 og 15 vekt% hydroksyalkylcellulose.

I tillegg 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.

5

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

### **Detaljert beskrivelse av de foretrukne utførelsesformer**

10 De følgende eksempler illustrerer forskjellige aspekter av foreliggende oppfinnelse.

#### **Eksempel 1**

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

15

De fordrede mengder av oksykodon-hydroklorid, sprøytetørket laktose og "Eudragit" RS PM overføres til en mikser med passende størrelse og blandes i tilnærmet 5 minutter. Under blanding av pulverne granuleres blandingen med tilstrekkelig vann til å gi en fuktig granulær masse. Granulene tørkes deretter i et fluidisert sjikttørkeapparat ved 60 °C, og passerer

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

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

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

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

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

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

**Tabell 2****20 Oppløsning av oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 30 mg**

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

30

**Eksempel 2****Oksykodon-HCl-tabletter med kontrollert frigivelse, vekt 10 mg****Fremstilling ved hjelp av organiske forbindelser**

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

dispersjonen, og blandingen fortsettes inntil det dannes en fuktig granulær masse. Om nødvendig tilsettes ytterligere etanol for å nå granuleringssluttpunktet. Granulatet overføres til et fluidisert sjikttørkeapparat og tørkes ved 30 °C, og passerer deretter gjennom en sikt med maskevidde 12. Det resterende "Eudragit" RS PM dispergeres i et oppløsningsmiddel av 90 deler etanol og 10 deler rensset vann, og sprøytes på granulene i det fluidiserte sjiktgranulerings-/tørkeapparatet ved 30 °C. Granulatet passerer deretter gjennom en sikt med maskevidde 12. Den fordrede mengde stearylalkohol smeltes ved ca. 60-70 °C. De varme granuler helles tilbake i mikseren. Under blanding tilsettes den smeltede stearylalkohol. De belagte granuler fjernes fra mikseren og avkjøles. Granulene passerer deretter gjennom en sikt med maskevidde 12.

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

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

**Tabell 3**

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

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

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

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

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

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

#### **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 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-/tørkebolle (FBD), og suspensjonen sprayes 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 stearylalkohol ved en temperatur på ca. 70 °C. Den smeltede stearylalkohol inkorporeres i granulatet under blanding. Det voksede granulat overføres til et fluidisert sjiktgranulerings-/tørkeapparat eller -brett og avkjøles til romtemperatur eller lavere. Det avkjølte granulat passerer deretter gjennom en sikt nr. 12. Det voksede granulat plasseres deretter i en mikser og smøres med den fordrede mengde talkum og magnesiumstearat i ca. 3 minutter, og deretter sammenpresses granulatet til tabletter med vekt 125 mg i en egnet tablettmaskin.

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

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

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

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

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

20 Resultatene er oppført i tabell 6 nedenfor:

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

|    | <u>Tid (t)</u> | <u>% oksykodon oppløst</u> |
|----|----------------|----------------------------|
| 25 | 1              | 38,0                       |
|    | 2              | 47,5                       |
|    | 4              | 62,0                       |
|    | 8              | 79,8                       |
| 30 | 12             | 91,1                       |
|    | 18             | 94,9                       |
|    | 24             | 98,7                       |

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

**Tabell 7****Resept for oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 20 mg**

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

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

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

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

30

**Eksempler 5-6**

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

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

Oppløselighetsundersøkelser på tablettene ifølge eksemplene 5 og 6 utføres deretter ved forskjellige pH-nivåer, nemlig pH 1.3, 4.56, 6.88 og 7.5.

Resultatene er oppført i tabellene 9 og 10 nedenfor:

**Tabell 9 - eksempel 5**  
**Oppløsning over tid av oksykodon-HCl-tabletter med vekt 30 mg**

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

**Tabell 10 - eksempel 6**  
**Oppløsning over tid av oksykodon-HCl-tabletter med vekt 10 mg**

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

### Eksempler 7-12

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

I eksempel 7 ble oksykodon-hydroklorid (10,00 g) våtgranulert med laktosemonohydrat (417,5 g) og hydroksyetylcellulose (100,00 g), og granulene ble silt gjennom en sikt med maskevidde 12. Granulene ble deretter tørket i et fluidisert sjikttørkeapparat ved 50 °C og silt gjennom en sikt med maskevidde 16.

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

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

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

**Tabell 11**  
**Preparat ifølge eksempel 7**

15

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

25

**Tabell 12**  
**Preparat ifølge eksempel 8**

30

| <u>Komponent</u>      | <u>mg/tablett</u> | <u>g/porsjon</u> |
|-----------------------|-------------------|------------------|
| Oksykodon-hydroklorid | 10,0              | 25,0             |
| Laktosemonohydrat     | 167,0             | 417,5            |
| Hydroksyetylcellulose | 40,0              | 100,0            |
| Cetostearylalkohol    | 120,0             | 300,0            |
| Talkum                | 6,0               | 15,0             |
| 35 Magnesiumstearat   | 3,0               | 7,5              |

I eksempel 9 ble oksykodon-HCl-tabletter med kontrollert frigivelse, vekt 4 mg, fremstilt i overensstemmelse med resepten angitt i eksempel 2 ifølge US patent nr. 4 990 341. Fremstillingsmåten er den samme som beskrevet i eksemplene 7 og 8 ovenfor. Tablettene ifølge eksempel 10 ble fremstilt i overensstemmelse med eksempel 9, med unntak av at 10 mg oksykodon-HCl ble inkludert pr. tablett.

Reseptene for eksemplene 9 og 10 er oppført i henholdsvis tabell 13 og 14.

**Tabell 13**  
**Preparat ifølge eksempel 9**

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

**Tabell 14**  
**Preparat ifølge eksempel 10**

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

I eksempel 11 ble oksykodontabletter med kontrollert frigivelse, vekt 4 mg, fremstilt etter den samme resept som angitt i eksempel 3 ifølge US patent nr. 4 990 341.

Oksykodonhydroklorid (32,0 g) ble våtgranulert med laktosemonohydrat (240,0 g), hydroksyetylcellulose (80,0 g) og metakrylsyrekopolymer (240,0 g "Eudragit" L-100-55), og granulene

ble silt gjennom en sikt med maskevidde 12. Granulene ble deretter tørket i et fluidisert sjikt-tørkeapparat ved 50 °C og passert gjennom en sikt med maskevidde 16.

De oppvarmede 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 tablett.

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

**Tabell 15**  
**Preparat ifølge eksempel 11**

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

**Tabell 16**  
**Preparat ifølge eksempel 12**

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

Oppløsningsundersøkelser ble deretter utført med tablettene ifølge eksemplene 7-12 ved anvendelse av USP-kurvmetoden, som beskrevet i U.S. Pharmacopoeia XXII (1990). Hastigheten var 100 rpm, mediet var simulert magesaft i den første timen, etterfulgt av simulert tarmsaft, ved en temperatur på 37 °C. Resultatene er oppført i tabell 17.

**Tabell 17**  
**Oppløsningsundersøkelser for eksemplene 7-12**

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

#### Eksempler 13-16

##### Kliniske undersøkelser

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

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

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

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

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

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

Tabell 18

|    | Eks. | Dose            | AUC<br>ng/ml/t) | Cmaks<br>(ng/ml) | Tmaks<br>(t) |
|----|------|-----------------|-----------------|------------------|--------------|
| 5  | 13   | 10 mg CR "Fast" | 63              | 6,1              | 3,8          |
|    |      | 10 mg CR "Fed"  | 68              | 7,1              | 3,6          |
|    | 14   | 5 mg IR q6h     | 121             | 17               | 1,2          |
|    |      | 10 mg CR ql2h   | 130             | 17               | 3,2          |
|    | 15   | 20 mg IR        | 188             | 40               | 1,4          |
| 10 |      | 2 x 10 mg CR    | 197             | 18               | 2,6          |
|    | 16   | 30 mg IR        | 306             | 53               | 1,2          |
|    |      | 3 x 10 mg CR    | 350             | 35               | 2,6          |
|    | 15   | 30 mg CR        | 352             | 36               | 2,9          |
|    |      |                 |                 |                  |              |

IR angir oksykodonoppløsning med umiddelbar frigivelse.

CR angir tabletter med kontrollert frigivelse.

## Eksempel 17

### Kliniske undersøkelser

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

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

time 1 og time 2. IR OKSY/APAP var betydelig bedre enn de tre doser av CR OKSY ved time 1, og en CR OKSY, 10,mg, ved timer 2-5. Tidspunktet for inntreden var betydelig kortere for IR OKSY- og IR OKSY/APAP-behandlingsgruppene sammenlignet med de tre behandlinger med CR OKSY. Fordelingsfunksjonene for lindringsvarighet avslørte betydelig  
5 lengre lindringsvarighet for de tre CR OKSY-doser enn for IR OKSY og IR OKSY/APAP. Ingen alvorlige ugunstige erfaringer ble rapportert. Resultatene er nærmere angitt i tabell 19 nedenfor.

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

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

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

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

Varigheten av smertelindring som målt av pasientene med stoppeklokkemetoden viste at CR OKSY, 10 mg, 20 mg og 30 mg, gav signifikant ( $p < 0,05$ ) lengre varighet av virkningen sammenlignet med IR OKSY, 15 mg, og 2 tabletter "Percocet". De tre formuleringer med kontrollert frigivelse gav i tillegg signifikant ( $p < 0,05$ ) lengre tidsrom mellom remedisinering sammenlignet med "Percocet".

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

Basert på resultatene av denne undersøkelsen konkluderes det med at oksykodon-formuleringene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse gir lindring av moderat til alvorlig postoperativ smerte, f.eks. på grunn av abdominal eller gynekologisk kirurgisk behandling av kvinner. Det er notert en doserespons hvori placebo  $< 10 \text{ mg} < 20 \text{ mg} < 30 \text{ mg}$  CR OKSY etter en enkeltdose. Virkningsinntreden forekom i løpet av 1 time med anførte maksimal-

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

- 5 IR OKSY, 15 mg, hadde en mellomliggende maksimaleffekt sammenlignet med oksykodon med kontrollert frigivelse. Dets virkningsvarighet er kortere (6-8 timer). "Percocet" er ganske effektiv uttrykt ved virkningsinntreden, maksimaleffekt og sikkerhet. Virkningsvarigheten er 6-8 timer.
- Sammenfattet er CR OKSY tydelig et effektivt oralt analgetikum med en langsommere
- 10 virkningsinntreden, men en lengre virkningsvarighet enn både IR OKSY og IR OKSY/APAP.

### Eksempel 18

#### Kliniske undersøkelser

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

15 sammenligning av:

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

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

20 cm og vekt 75 kg. Ingen uvanlige trekk ble observert hos gruppen.

Gjennomsnittlige oksykodonkonsentrasjoner i plasma for de to formuleringer i løpet av doseringsintervallet på 2 timer er oppsummert i tabell 18, uttrykt ved gjennomsnittsverdier, forhold mellom gjennomsnittsverdier og 90 % konfidensintervaller.

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

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

Tabell 20

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

5

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

30

\*90 % konfidensintervall

--Signifikant forskjell  $p < 0,05$

**Eksempel 19****Kliniske undersøkelser**

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

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

**Tabell 21**

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

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

\*Statistisk signifikant (p=0,0001)

For  $C_{maks}$ ,  $t_{maks}$ ,  $t_{1/2}$  (elim) og  $t_{1/2}$  (abs) var det signifikante forskjeller mellom CR OKSY og IR OKSY. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de to behandlinger i graden av absorpsjon [AUC (0,36), AUC (0,  $\infty$ )]. 90 %-konfidensintervallet for CR OKSY i forhold til IR OKSY var 89,5-115,9 % for AUC (0,36) og 92,9-121,9 % for AUC (0, $\infty$ ). Basert på 90 %-konfidensintervallanalysen var oksykodontablettene med kontrollert frigivelse ekvivalente i grad av absorpsjon (AUC 0,36) med oksykodonoppløsningen med umiddelbar frigivelse. Absorpsjonen av oksykodon med kontrollert frigivelse var tilnærmet 1,3 timer langsommere. Det ble ikke observert noen statistisk signifikante forskjeller mellom de to behandlinger med hensyn til ugunstige erfaringer, ingen av hvilke ble betraktet som klinisk uvanlige for opiatere til denne type undersøkelse.

De ovenfor beskrevne undersøkelser demonstrerer et signifikant dose-responsforhold ved anvendelse av oksykodonformuleringene med kontrollert frigivelse fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse ved doser på 10, 20 og 30 mg, hvilke ikke avviker fra parallellitet med dose-responskurver for MS "Contin" i lignende utformede analgesieffektundersøkelser på MS "Contin" rapportert av Kaiko, R.S., Van Wagoner, D., Brown, J. et al., "Controlled-Release Oral Morphine (MS 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 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.

25 P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av oksykodonsaltformulering med kontrollert frigivelse for oral administrering til humane pasienter, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en  
30 blanding av et kontrollert frigivelsesmatriksmateriale som omfatter en celluloseeter og oksykodonsalt i en mengde som er ekvivalent med 10 mg til 160 mg oksykodonhydroklorid og der nevnte formulering tilveiebringer en oppløsningsgrad *in vitro*, når den måles ved hjelp av USP-padle-fremgangsmåten 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 frigitt etter 1 time, mellom 25  
35 % og 55 % (vektprosent) oksykodonsalt frigitt etter 2 timer, mellom 45 % og 75 % (vektprosent) oksykodonsalt frigjort etter 4 timer og mellom 55 % og 85 % (vektprosent) oksykodonsalt frigitt etter 6 timer.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at celluloseeteren er hydroksyalkylcellulose.

5

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at hydroksyalkylcellulosen er hydroksypropylmetylcellulose.

10

4.

Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-3, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte formulering omfatter 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg eller 160 mg med oksykodonhydroklorid.

15

5.

Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-4, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte formulering inneholder 10 mg oksykodonsalt.

6.

20

Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte formulering inneholder 20 mg oksykodonsalt.

7.

25

Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-6, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte formulering inneholder 40 mg oksykodonsalt.

8.

30

Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-7, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte formulering inneholder 80 mg oksykodonsalt.

9.

Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-8, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte formulering inneholder 160 mg oksykodonsalt.

35

10.

Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-9, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte formulering omfatter 10 mg til 160 mg oksykodonhydroklorid og er anvendbar for å

akseptabelt kunne kontrollere smerte hos vesentlig alle humane pasienter ved likevektsbetingelser etter gjentatt administrering av 10 til 160 mg oksykodonhydroklorid ved 12-timers intervaller.

5 11.

Fremgangsmåte ifølge kravene 1-7, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte formulering omfatter 10 mg til 40 mg oksykodonhydroklorid og er anvendbar for å tilveiebringe akseptabel smertekontroll hos omtrent 90 % av humane pasienter ved likevektsbetingelser etter gjentatt administrering av 10 til 40 mg oksykodonhydroklorid ved 12-timers intervaller.

10 12.

Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-11, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte formulering ved likevektsbetingelser etter gjentatt administrering ved 12-timers intervaller 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 på 3 til 120 ng/ml 10 til 14 timer etter administrering.

13.

20 Fremgangsmåte ifølge kravene 1 til 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte formulering ved likevektsbetingelser etter gjentatt administrering ved 12-timers intervaller tilveiebringer en gjennomsnittlig maksimal 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.

25