

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 442

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-3242**
(22) Přihlášeno: **02.05.2002**
(30) Právo přednosti:
02.05.2001 US 01288211
(40) Zveřejněno: **16.06.2004**
(Věstník č. 6/2004)
(47) Uděleno: **26.03.2014**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku:
07.05.2014
(Věstník č. 19/2014)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/014024**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/087512**

A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/44 (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 95/14460 A1; 11205; 11206; 11207; 11208; 56762.

(73) Majitel patentu:

EURO-CELTIQUE S.A., 1653 Luxembourg, LU

(72) Původce:

Benjamin Oshlack, New York, NY, US
Curtis Wright, Norwalk, CT, US
Derek Prater, Milton, GB

(74) Zástupce:

Čermák Hořejš Matějka a spol., JUDr. Jan Matějka,
advokát, Národní 32, 110 00 Praha 1

(54) Název vynálezu:

**Perorální dávková forma s postupným
uvolňováním oxykodonu a farmaceutický
přípravek pro léčbu bolesti**

(57) Anotace:

Perorální dávková forma s postupným uvolňováním pro podávání jednou denně, která obsahuje: (a) dvouvrstvé jádro obsahující: (i) vrstvu oxykodonu nebo jeho soli, (ii) vytěsňující vrstvu obsahující osmotický polymer a (b) polopropustnou stěnu s pasáží pro uvolňování oxykodonu, kde oxykodon nebo jeho sůl je jediným v uvedené dávkové formě, dávková forma je upravena pro poskytnutí definované rychlosti uvolňování po 1 h od 0 % do 40 %, po 4 h od 8 % do 70 %, po 8 h od 20 % do 80 %, po 12 h od 30 % do 95 %, po 18 h od 35 % do 95 % a po 24 h více než 50 % a po perorálním podávání za podmínek ustáleného stavu vykazuje analgetický účinek po dobu alespoň 24 h a střední poměr oxykodonu $C_{24}/C_{\max}$ 0,6 až 1,0. Použití této dávkové formy pro přípravu farmaceutického přípravku pro léčbu bolesti.

CZ 304442 B6

Perorální dávková forma s postupným uvolňováním oxykodonu a farmaceutický přípravek pro léčbu bolesti

5 Oblast techniky

Vynález se týká perorální dávkové formy s postupným uvolňováním oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceutického přípravku pro léčbu bolesti.

10

Dosavadní stav techniky

Jednou denně podávané postupně se uvolňující opioidní přípravky jsou popsány v patentech US 5 478 577; US 5 672 360; US 5 958 459; US 6 103 261; US 6 143 332; US 5 96 161; 15 US 5 958 452 a US 5 968 551.

Podstata vynálezu

20 Cílem vynálezu je poskytnout oxykodonový přípravek vhodný pro podávání jednou denně a určený pro účinné zvládnutí bolesti.

Cílem výhodných provedení vynálezu je poskytnout farmaceuticky přijatelnou dávkovou formu pro orální podání oxykodonu, která by i přes relativně krátký poločas života oxykodonu poskytla 25 analgetickou terapii po dlouhodobou časovou periodu a která by poskytovala úlevu od bolesti alespoň na 24 h.

Předmětem vynálezu v hlavním provedení i) je perorální dávková forma s postupným uvolňováním pro podávání jednou denně, která obsahuje:

30

(a) dvouvrstvé jádro obsahující:

(i) vrstvu léčiva obsahující analgeticky účinné množství oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a

35

(ii) vytěsňující vrstvu obsahující osmotický polymer zvolený ze souboru sestávajícího z polyalkylenoxidů a karboxyalkylcelulóz; a

(b) polopropustnou stěnu obklopující dvouvrstvé jádro, ve které je provedena pasáž pro uvolňování oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, přičemž polopropustná stěna obsahuje 40 člen zvolený ze souboru sestávajícího z polymerů typu esterů celulózy, polymerů typu etherů celulózy a polymerů typu ester-etherů celulózy, polyamidů, polyurethanů a sulfonovaných polystyrenů,

45 přičemž

oxykodon nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl je jediným léčivem obsaženým v uvedené dávkové formě,

50 a uvedená dávková forma je upravena pro poskytnutí

in vitro rychlosti uvolňování oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, měřené košíčkovou metodou popsanou v lékopisu U.S. Pharmacopoeia XXII (1990) při frekvenci otáčení 100 min⁻¹ v 900 ml vodného pufru o pH hodnotě 1,6 až 7,2 při 37 °C, po 1 hodině od 0 % do

40 %, po 4 hodinách od 8 % do 70 %, po 8 hodinách od 20 % do 80 %, po 12 hodinách od 30 % do 95 %, po 18 hodinách od 35 % do 95 % a po 24 hodinách více než 50 %,

5 analgetického účinku po dobu alespoň 24 h po perorálním podávání lidským pacientům za podmínek ustáleného stavu; a

středního poměru oxykodonu $C_{24}/C_{\max}$ 0,6 až 1,0 po perorálním podávání těmto pacientům za podmínek ustáleného stavu.

10 Přednostní provedení tohoto aspektu vynálezu zahrnují zejména

ii) dávkovou formu podle provedení i), která poskytuje střední hodnotu $T_{\max}$ oxykodonu za 2 až 17 h nebo za 8 až 16 h nebo za 12 až 16 h po podání těmto pacientům za podmínek ustáleného stavu;

15

iii) dávkovou formu podle provedení i) nebo ii), ve které vytěsňující vrstva dále obsahuje osmotické činidlo, které se přednostně volí z množiny sestávající z osmotických solí a osmotických sacharidů;

20

iv) dávkovou formu podle kteréhokoliv z provedení i) až iii), ve které je farmaceuticky přijatelnou solí oxykodonu oxykodon hydrochlorid a/nebo ve které je oxykodon nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl přítomna v množství od 5 do 640 mg; a

25

v) dávkovou formu podle kteréhokoliv z provedení i) až iv), která je upravena pro poskytnutí středního poměru oxykodonu $C_{24}/C_{\max}$ 0,7 až 0,99 nebo 0,8 až 0,95 po podání těmto pacientům za podmínek ustáleného stavu.

Předmětem vynálezu je dále také (provedení vynálezu vi)) použití dávkové formy podle kteréhokoliv z provedení i) až v) pro přípravu farmaceutického přípravku pro léčbu bolesti, který je upraven pro poskytnutí analgetického účinku pacientům po dobu alespoň 24 h a středního poměru oxykodonu $C_{14}/C_{\max}$ 0,6 až 1,0 po podání těmto pacientům za podmínek ustáleného stavu.

35 V dalším popisu je vynález příležitostně objasňován v širším kontextu, než odpovídá rozsahu, který je skutečně předmětem tohoto vynálezu. Výslovně se proto uvádí, že do rozsahu vynálezu spadají jen aspekty explicitně uvedené výše, a jen ty jsou také předmětem připojených patentových nároků. Následující popis má jen ilustrativní význam.

40 U určitých provedení vynálezu dávková forma poskytne pacientům po podání střední dobu $T_{\max}$ oxykodonu *in vivo*, která se projeví přibližně 2 h až přibližně 17 h (například přibližně 2 h až přibližně 8 h) po podání dávkové formy v rovnovážném stavu.

45 U určitých provedení vynálezu se střední doba $T_{\max}$ oxykodonu *in vivo* projeví přibližně 6,5 h až přibližně 17 h, přibližně 8 h až přibližně 16 h, přibližně 10 h až přibližně 16 h nebo přibližně 12 až přibližně 16 h po podání dávkové formy v rovnovážném stavu.

U určitých provedení vynálezu dávková forma poskytne lidským pacientům v rovnovážném stavu analgetický účinek trvající po dobu alespoň 24 h po podání dávkové formy; a střední poměr $C_{24}/C_{\max}$ oxykodonu 0,60 až 1,0 po podání v rovnovážném stavu pacientům.

50 U určitých provedení vynálezu dávková forma poskytne analgetický účinek po dobu alespoň 24 h po podání v rovnovážném stavu lidským pacientům; a poskytne střední poměr $C_{24}/C_{\max}$ oxykodonu 0,60 až 1,0 nebo 0,7 až 1,0 po podání v rovnovážném stavu pacientům. U určitých provedení vynálezu dávková forma poskytne *in vitro* rychlost uvolňování oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, měřeno USP košíčkovou metodou při frekvenci 100 min^{-1} v 900 ml vodného pufru při pH hodnotě 1,6 až 7,2 při 37 °C, od 0 % do přibližně 40 % 1 h po podání, od přibližně

55

8 % do přibližně 70 % 4 h po podání, od přibližně 20 % do přibližně 80 % 8 h po podání, od přibližně 30 % do přibližně 95 % 12 h po podání, od přibližně 35 % do přibližně 95 % 18 h po podání a více než přibližně 50 % 24 h po podání.

- 5 U určitých výhodných provedení postupně se uvolňující orální dávková forma podle vynálezu poskytne hladiny oxykodonu v plazmě W_{50} pro oxykodon mezi 4 h až 24 h po podání v rovnovážném stavu, které jsou účinné při dávkování jednou za 24 h. U určitých provedení W_{50} odpovídá alespoň 4 h, výhodně alespoň 12 h a výhodněji alespoň 18 h po podání v rovnovážném stavu.
- 10 Přípravky připravené podle vynálezu mohou mít výhodně formu tablety, kapsle nebo libovolně další vhodné jednotkové dávkové formy.

- 15 U určitých provedení je postupně se uvolňující orální dávková forma podle vynálezu osmotickou dávkovou formou, která obsahuje jednovrstvé nebo dvouvrstvé jádro obsahující oxykodon nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl; rozpínavý polymer; polopropustnou membránu obklopující jádro; a pasáž, která se nachází v polopropustné membráně a je určena pro postupné uvolňování oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli tak, že se krevní hladiny účinné složky, pokud se orální dávková forma podá pacientům, udržují po delší časovou periodu v terapeutickém rozmezí.

- 20 U určitých provedení postupně se uvolňující orální dávková forma podle vynálezu obsahuje v podstatě homogenní jádro obsahující oxykodon nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a rozpínavý polymer; polopropustnou membránu obklopující jádro; a pasáž, která se nachází v polopropustné membráně a která je určena pro postupné uvolňování oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli tak, že se krevní hladiny účinné složky, pokud se orální dávková forma podá pacientům, udržují po delší časovou periodu v terapeutickém rozmezí.

- 30 U určitých provedení vynález poskytuje způsob léčby stavů souvisejících s bolestí u pacientů, kteří tuto léčbu potřebují, přičemž tento způsob zahrnuje podání účinného množství oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pacientovi v postupně se uvolňující dávkové formě, která je zde popsána.

- 35 U jednoho provedení se vynález týká použití postupně se uvolňující dávkové formy obsahující farmaceuticky přijatelnou matici, která obsahuje oxykodon nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a postupně se uvolňující materiál při výrobě analgetického přípravku pro orální podání lidským pacientům jednou denně, který poskytuje po podání uvedeným pacientům v rovnovážném stavu analgetický účinek po dobu alespoň 24 h a průměrný $C_{24}/C_{\max}$ oxykodonový poměr 0,6 až 1,0.

- 40 U určitých provedení se vynález týká použití postupně se uvolňující orální dávkové formy obsahující dvouvrstvé jádro, které obsahuje vrstvu účinné látky obsahující analgeticky účinné množství oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, a vytěsňující vrstvu obsahující osmotický polymer; a polopropustnou stěnu obklopující dvouvrstvé jádro, která má v sobě provedenu pasáž pro uvolňování uvedeného oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli při výrobě analgetického přípravku pro orální podání lidským pacientům, který poskytuje analgetický účinek alespoň přibližně 24 h po orálním podání v rovnovážném stavu lidským pacientům; a po podání uvedeným pacientům v rovnovážném stavu poskytuje střední $C_{24}/C_{\max}$ poměr oxykodonu 0,6 až 1,0.

- 50 Výraz „ $C_{\max}$ “, jak je zde použit, označuje nejvyšší koncentraci účinné látky v plazmě dosaženou v dávkovacím intervalu.

Výraz „ C_{24} “, jak je zde použit, označuje koncentraci účinné látky v plazmě 24 h po podání.

Výraz „ $T_{\max}$ “, jak je zde použit, označuje časovou periodu, která uplyne od podání dávkové formy až do okamžiku, kdy koncentrace účinné látky v plazmě dosáhne nejvyšší plazmové koncentrace v dávkovacím intervalu.

- 5 Výraz „ W_{50} “ v kontextu vynálezu označuje dobu trvání, během které jsou plazmové koncentrace shodné nebo vyšší než 50 % maximální koncentrace. Tento parametr se určí lineární interpolací pozorovaných dat a reprezentuje časový rozdíl mezi prvním (nebo jediným) křížením křivky plazmového profilu směřující nahoru a posledním (nebo jediným) křížením křivky plazmového profilu směřující dolů.

10 Výraz „ $C_{24}/C_{\max}$ poměr“ je pro účely vynálezu definován jako poměr koncentrace účinné látky v plazmě 24 h po podání ku nejvyšší koncentraci účinné látky v plazmě dosažené v dávkovacím intervalu.

- 15 Výraz „USP košíčková metoda“ je košíčková metoda popsaná v lékopisu Spojených států amerických XXII (1990), jehož obsah je zde zabudován formou odkazu.

20 Výraz „rovnovážný stav“ znamená, že množství účinné látky, která se dostane do systému, je přibližně stejné jako množství účinné látky opouštějící systém. V „rovnovážném stavu“ tedy tělo pacienta odbourává účinnou látku přibližně stejnou rychlostí, jakou se účinná látka stává pro systém těla pacienta dostupnou absorpcí do proudu krve.

25 Výraz „polopropustná stěna“ pro účely vynálezu znamená, že stěna je propustná pro průchod externí tekutiny, jakou je například vodná nebo biologická tekutina, v prostředí použití, které zahrnuje gastrointestinální trakt, ale nepropustná pro účinnou látku.

Výraz „rozpínavý polymer“ pro účely vynálezu označuje polymer, který potom, co je vystaven působení vodné nebo biologické tekutiny, tuto tekutinu absorbuje a v důsledku této absorpce zvětší svůj objem.

30 Výraz „střední“ v kontextu vynálezu definuje farmakokinetickou hodnotu (například $T_{\max}$), která reprezentuje průměrnou aritmetickou hodnotu naměřenou v určité populaci pacientů.

35 Výraz „farmaceuticky přijatelná sůl“ zahrnuje neomezujícím způsobem kovové soli, jakými jsou například sodná sůl, draselná sůl, cesná sůl apod.; soli kovů alkalických zemin, jakými jsou například vápenatá sůl, hořečnatá sůl apod.; organické aminové soli, jakými jsou například triethylamin, pyridin, pikolin, ethanolamin, triethanolamin, dicyklohexylamin, *N,N'*-dibenzylethylendi-amin apod.; soli anorganických kyselin, jakými jsou například hydrochlorid, hydrobromid, síran, fosforečnan apod.; soli organických kyselin, jakými jsou například formiát, acetát, trifluoracetát, maleát, fumarát, tartrát apod.; sulfonáty, jakými jsou například methansulfonát, benzensulfonát, *p*-toluensulfonát apod.; soli aminokyselin, jakými jsou například arginát, asparginát, glutamát apod.

45 U určitých provedení vynálezu postupně se uvolňující dávková forma *in vitro* uvolňuje oxykodon nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl rychlostí, měřeno USP košíčkovou metodu při frekvenci 100 min^{-1} v 900 ml vodného pufru při pH hodnotě 1,6 až 7,2 při 37 °C, 0 % až přibližně 40 % během 1 h, přibližně 8 % až přibližně 70 % během 4 h, přibližně 20 % až přibližně 80 % během 8 h, přibližně 30 % až přibližně 95 % během 12 h, přibližně 35 % až přibližně 95 % během 18 h a více než přibližně 50 % během 24 h.

50 U určitých provedení vynálezu může být časová perioda, během které je hladina oxykodonu v krvi (po podání v rovnovážném stavu) rovna 75 % maximální krevní hladiny ($T_{\geq 0,75C_{\max}}$) nebo vyšší, 4 h nebo delší, výhodně 6 h nebo delší.

U určitých provedení následuje doba, kdy hladina oxykodonu v krvi dosáhne své maximální koncentrace ($T_{\max}$) přibližně 2 h až přibližně 17 h, výhodně přibližně 6,5 h až přibližně 17 h, výhodněji přibližně 8 h až přibližně 16 h a ještě výhodněji přibližně 10 h až přibližně 16 h nebo přibližně 12 h až přibližně 16 h po podání dávkové formy v rovnovážném stavu.

5

U určitých provedení vynálezu poskytne dávková forma po podání v rovnovážném stavu $C_{24}/C_{\max}$ poměr 0,6 až 1,0, poměr 0,7 až 0,99 nebo poměr 0,8 až 0,95. U dalších provedení vynálezu poskytne dávková forma po podání v rovnovážném stavu $C_{24}/C_{\max}$ poměr 0,7 až 1,0, poměr 0,72 až 0,99 nebo poměr 0,74 až 0,95.

10

U určitých provedení vynálezu poskytne dávková forma po podání v rovnovážném stavu $C_{24}/C_{\max}$ poměr 0,6 až 1,0, poměr 0,7 až 0,99 nebo poměr 0,8 až 0,95 a $T_{\max}$ přibližně 6,5 h až přibližně 17 h, přibližně 8 h až přibližně 16 h, přibližně 10 h až přibližně 16 h nebo přibližně 12 h až přibližně 16 h. U dalších provedení vynálezu poskytne dávková forma po podání v rovnovážném stavu $C_{24}/C_{\max}$ poměr 0,7 až 1,0, poměr 0,72 až 0,99 nebo poměr 0,74 až 0,95 a $T_{\max}$ přibližně 2 h až přibližně 17 h.

15

U určitých provedení vynálezu nebude současné podávání potravy významně zvyšovat nebo snižovat rozsah absorpce oxykodonu.

20

Postupně se uvolňující orální dávková forma podle vynálezu zahrnuje přibližně 1 mg až přibližně 640 mg oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli (například oxykodonu hydrochloridu). Výhodně zahrnuje postupně se uvolňující orální dávková forma podle vynálezu přibližně 5 mg až přibližně 500 mg oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, výhodněji přibližně 10 mg až přibližně 320 mg oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ještě výhodněji přibližně 10 mg až přibližně 160 mg oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

25

U dalších výhodných provedení obsahuje postupně se uvolňující dávková forma podle vynálezu přibližně 10 mg až přibližně 160 mg oxykodonu hydrochloridu nebo ekvivalentní množství oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, jiné než jakou je hydrochloridová sůl.

30

Vynález zahrnuje způsob podání přibližně 1 mg až přibližně 640 mg oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli jednou denně pacientovi, který potřebuje ulevit od bolesti, podle zde popsaných farmakokinetických parametrů. Výhodně způsob zahrnuje podání přibližně 5 mg až přibližně 500 mg oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

35

Způsob podání podle vynálezu je zvláště aplikovatelný na léčbu akutní a chronické bolesti, zejména bolesti související se smrtelnou chorobou, jakou je například rakovina; chronické bolesti zad; a pooperační bolesti.

40

Dávkové formy

U určitých provedení může být orální dávkovou formou podle vynálezu osmotická dávková forma, která obsahuje vytlačnou neboli vytěsňující kompozici jako jednu z vrstev dvouvrstvého jádra, jejímž úkolem je vytlačení oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli z dávkové formy, přičemž tato osmotická dávková forma dále obsahuje kompozici polopropustné stěny obklopující jádro a tato stěna má alespoň jeden výstup neboli pasáž pro dopravu oxykodonu z dávkové formy. Alternativně může jádro osmotické dávkové formy obsahovat jednovrstvé jádro, které zahrnuje řízeně se uvolňující polymer a oxykodon nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

50

Dávkové formy podle vynálezu poskytují analgetický účinek, výhodně po dobu alespoň 24 h od okamžiku podání.

Postupně se uvolňující osmotická dávka

Postupně se uvolňující dávkové formy podle vynálezu lze rovněž připravit jako osmotické dávkové přípravky. Osmotické dávkové formy výhodně zahrnují dvouvrstvé jádro obsahující vrstvu účinné látky a dopravní nebo výtlačnou vrstvu, přičemž dvouvrstvé jádro je obklopeno polopropustnou stěnou a případně má v sobě provedenu alespoň jednu pasáž.

Výraz „pasáž“, jak je použit pro účely vynálezu, zahrnuje otvor, vrtání, pór nebo porézní prvek, skrze který lze oxykodon nebo sůl oxykodonu čerpat, šířit nebo transportovat pomocí vlákna, kapilární trubice, porézního přebalu, porézní vložky, mikroporézního členu nebo porézní kompozice. Pasáž může rovněž zahrnovat sloučeninu, která eroduje nebo která je vymývána ze stěny v prostředí použité tekutiny, takže vytvoří alespoň jednu pasáž. Reprezentativní sloučeniny pro vytvoření pasáže zahrnují erodovatelnou poly(glykolovou) kyselinu nebo poly(mléčnou) kyselinu ve stěně; želatinové vlákno; vodou odstranitelný poly(vinylalkohol); loužitelné sloučeniny, jakými jsou například tekutinou odstranitelné póry tvořící polysacharidy, kyseliny, soli nebo oxidy. Pasáž lze vytvořit vylouhováním sloučeniny ze stěny, přičemž touto sloučeninou je například sorbitol, sacharóza, laktóza, maltóza nebo fruktóza, za vzniku postupně uvolňující pasáže typu pór. Pasáž může mít libovolný průřez, například kruhový, trojúhelníkový, čtvercový a eliptický, který pomůže postupně uvolňovat odměřenou dávku oxykodonu nebo soli oxykodonu z dávkové formy. Dávkovou formu lze vyrobit tak, že bude na jednom nebo více povrchích dávkové formy vytvořena jedna pasáž nebo více vzájemně odsazených pasáží. Pasáž a zařízení pro vytvoření pasáže jsou popsány v patentech US 3 845 770; US 3 916 899; US 4 063 064; a US 4 088 864. Pasáže mající rozměry a tvar vhodné pro postupné uvolňování a formu uvolňujícího póru, které se získají vodním vymýváním, jsou popsány v patentech US 4 200 098 a US 4 285 987.

U určitých provedení obsahuje dvouvrstvé jádro vrstvu účinné látky s oxykodonem nebo jeho soli a vytěsňující nebo výtlačnou vrstvu. U určitých provedení může vrstva účinné látky rovněž obsahovat alespoň jeden polymerní hydrogel. Polymerní hydrogel může mít průměrnou molekulovou hmotnost přibližně 500 až přibližně 6 000 000. Příklady polymerních hydrogelů zahrnují neomezujičím způsobem maltodextrinový polymer vzorce $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$, kde n znamená 3 až 7500, a maltodextrinový polymer má číselnou průměrnou molekulovou hmotnost 500 až 1 250 000; poly(alkylenoxid) reprezentovaný například poly(ethylenoxidem) a poly(propylenoxidem) mající hmotnostní průměrnou molekulovou hmotnost 50 000 až 750 000 a výhodněji je reprezentován poly(ethylenoxidem), který má alespoň jednu z následujících hmotnostních průměrných molekulových hmotností, tj. 100 000, 200 000, 300 000 nebo 400 000; alkalickou karboxyalkylcelulózu, ve které je alkálií sodík nebo draslík a alkylovým zbytkem methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo butylová skupina, přičemž tato karboxyalkylcelulóza má hmotnostní průměrnou molekulovou hmotnost 10 000 až 175 000; a kopolymer ethyleny a akrylové kyseliny zahrnující kyselinu methakrylovou a kyselinu ethakrylovou a mající číselnou průměrnou molekulovou hmotnost 10 000 až 500 000.

U určitých provedení podle vynálezu obsahuje dopravní neboli výtlačná vrstva osmotický polymer. Příklady osmotického polymeru zahrnují neomezujičím způsobem člen zvolený z množiny sestávající z polyalkylenoxidu a karboxyalkylcelulózy. Polyalkylenoxid vykazuje hmotnostní průměrnou molekulovou hmotnost 1 000 000 až 10 000 000. Polyalkylenoxid může být členem zvoleným z množiny sestávající z polymethylenoxidu, polyethylenoxidu, polypropylenoxidu, polyethylenoxidu majícího průměrnou molekulovou hmotnost 1 000 000, polyethylenoxidu majícího průměrnou molekulovou hmotnost 5 000 000, polyethylenoxidu majícího průměrnou molekulovou hmotnost 7 000 000, zesíťovaného polymethylenoxidu vykazujícího průměrnou molekulovou hmotnost 1 000 000 a polypropylenoxidu majícího průměrnou molekulovou hmotnost 1 200 000. Typický osmotický polymer, kterým je karboxyalkylcelulóza, zahrnuje členy zvolené z množiny sestávající z alkalické karboxyalkylcelulózy, natriumkarboxymethylcelulózy, káliumkarboxymethylcelulózy, natriumkarboxyethylcelulózy, lithiumkarboxymethylcelulózy, natriumkarboxyethylcelulózy, karboxyalkylhydroxyalkylcelulózy, karboxymethylhydroxyethylcelulózy,

karboxyethylhydroxyethylcelulózy a karboxymethylhydroxypropylcelulózy. Osmotické polymery použité pro přípravu vytěsňující vrstvy vykazují gradient osmotického tlaku v polopropustné stěně. Osmotické polymery absorbují tekutinu zaváděnou do dávkové formy a v důsledku toho bobtnají a rozpínají se ve formě osmotického hydrogelu (rovněž známého jako osmogel), čímž vytlačují oxykodon nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl z osmotické dávkové formy.

Výtlačná vrstva může rovněž zahrnovat jednu nebo více osmoticky účinných sloučenin, které jsou rovněž známé jako osmotická činidla a jako osmoticky účinné rozpustné látky. Tyto sloučeniny absorbují tekutinu z okolního prostředí, například z gastrointestinálního traktu, čímž ji zavádějí do dávkové formy a přispívají tak k dopravní kinetice vytěsňující vrstvy. Příklady osmoticky účinných sloučenin zahrnují člen zvolený z množiny sestávající z osmotických solí a osmotických cukrů. Příklady konkrétních osmotických činidel zahrnují neomezuujícím způsobem chlorid sodný, chlorid draselný, síran hořečnatý, fosforečnan lithný, chlorid lithný, fosforečnan sodný, síran draselný, síran sodný, fosforečnan draselný, glukózu, fruktózu a maltózu.

Výtlačná vrstva může případně zahrnovat hydroxypropylalkylcelulózu vykazující číselnou průměrnou molekulovou hmotnost 9000 až 450 000. Hydroxypropylalkylcelulóza je reprezentována členem zvoleným z množiny sestávající z hydroxypropylmethylcelulózy, hydroxypropylethylcelulózy, hydroxypropylisopropylcelulózy, hydroxypropylbutylcelulózy a hydroxypropylpentylcelulózy.

Výtlačná vrstva může případně obsahovat netoxické barvivo. Příklady barviv zahrnují neomezuujícím způsobem barviva schválená pro potravinářský a farmaceutický průmysl (FD&C), jakými jsou například FD&C č. 1 modré barvivo, FD&C č. 4 červené barvivo, červený oxid železitý, žlutý oxid železitý, oxid titaničitý, saze a indigo.

Výtlačná vrstva může rovněž případně obsahovat antioxidant pro inhibici oxidace jednotlivých složek. Některé příklady antioxidantů zahrnují neomezuujícím způsobem člen zvolený z množiny sestávající z kyseliny askorbové, askorbylpalmitátu, butylovaného hydroxyanisolu, směsi 2- a 3-*terc*-butyl-4-hydroxyanisolu, butylovaného hydroxytoluenu, isoaskorbátu sodného, kyseliny dihydroguaretové, sorbátu draselného, hydrogensíranu sodného, metahydrogensíranu sodného, kyseliny sorbové, askorbátu draselného, vitaminu E, 4-chlor-2,6-di-*terc*-butylfenolu, α -tokoferolu a propylgallátu.

U určitých alternativních provedení dávková forma obsahuje homogenní jádro obsahující oxykodon nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, farmaceuticky přijatelný polymer (například polyethylenoxid), případně desintegrační činidlo (například polyvinylpyrrolidon), případně zesilovač absorpce (například mastnou kyselinu, povrchově aktivní činidlo, chelatační činidlo, žlučovou sůl atd.). Homogenní jádro je obklopeno polopropustnou stěnou mající pasáž (jak je definován výše) pro uvolňování oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

U určitých provedení obsahuje polopropustná stěna člen zvolený z množiny sestávající z polymeru esteru celulózy, polymeru etheru celulózy a polymeru esteru a etheru celulózy. Reprezentativní polymery pro polopropustnou stěnu zahrnují člen zvolený z množiny sestávající z acylátu celulózy, diacylátu celulózy, triacylátu celulózy, acetátu celulózy, diacetátu celulózy, triacetátu celulózy, mono-, di- a trialkenylátu celulózy a mono-, di- a trialkinylátu celulózy. Poly(celulóza) použitá v rámci vynálezu má číselnou průměrnou molekulovou hmotnost 20 000 až 7 500 000.

Další polopropustné polymery vhodné pro účely vynálezu zahrnují acetaldehyd acetátu dimethylcelulózy, acetát ethylkarbamát celulózy, acetát methylkarbamát celulózy, diacetát celulózy, propylkarbamát, acetát diethylaminoacetát celulózy; polopropustný polyamid; polopropustný polyurethan; polopropustný sulfonovaný polystyren; polopropustný zesíťovaný polymer připravený souběžným vysrážením polyaniontu a polykationtu způsobem popsáným v patentech US 3 173 876; US 3 276 586; US 3 541 005; US 3 541 006; a US 3 546 876; polopropustných polymerů, které popsal Loeb a Sourirajan v patentu US 3 133 132; polopropustné zesíťované

polystyreny; polopropustný zesíťovaný poly(styrensulfonyl sodný); polopropustný zesíťovaný poly(vinylbenzyltrimethylamoniumchlorid); a polopropustné polymery vykazující propustnost pro tekutiny $2,5 \times 10^{-8}$ až $2,5 \times 10^{-2}$ ($\text{cm}^2/\text{h} \cdot \text{at}$), vyjádřeno na atmosféru rozdílu hydrostatického nebo osmotického tlaku na polopropustné stěně. Další polymery použitelné v rámci vynálezu jsou v dané oblasti známy, například z patentů US 3 845 770; US 3 916 899 a US 4 160 020; a z Handbook of Common Polymers, Scott, J. R. a W. J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.

U určitých provedení je polopropustná stěna výhodně netoxická, inertní a zachovává si svou fyzikální a chemickou integritu po celou dobu uvolňování účinné látky. U určitých provedení obsahuje dávková forma pojivo. Příklad pojiva zahrnuje neomezujícím způsobem terapeuticky přijatelný vinylový polymer mající viskozitní průměrnou molekulovou hmotnost 5000 až 350 000, který je reprezentován členem zvoleným z množiny sestávající z poly-n-vinylamidového, poly-n-vinylacetamidového, poly(vinylpyrrolidonového), rovněž známého jako poly-n-vinylpyrrolidinový, poly-n-vinylkaprolaktonového, poly-n-vinyl-5-methyl-2-pyrrolidonového a poly-n-vinylpyrrolidonového kopolymeru s členem zvoleným z množiny sestávající z vinylacetátu, vinylalkoholu, vinylchloridu, vinylfluoridu, vinylbutyrátu, vinylaurátu a vinylstearátu. Další pojiva zahrnují například arabskou gumu, škrob, želatinu a hydroxypropylalkylcelulózu s průměrnou molekulovou hmotností 9200 až 250 000.

U určitých provedení dávková forma obsahuje mazivo, které lze použít během výroby dávkové formy k tomu, aby se zabránilo přilepení zpracovávaného materiálu ke stěně vytlačovací hlavy nebo k povrchům raznice. Příklady maziv zahrnují neomezujícím způsobem stearat hořečnatý, stearat sodný, kyselinu stearovou, stearat vápenatý, oleát hořečnatý, kyselinu oleovou, oleát draselný, kyselinu kaprylovou, stearyl fumarát sodný a palmitát hořečnatý.

U určitých výhodných provedení zahrnuje vynález terapeutický přípravek obsahující 1 mg až 640 mg oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, 25 mg až 500 mg poly(alkylenoxidu) majícího průměrnou molekulovou hmotnost 150 000 až 500 000, 1 mg až 50 mg poly(vinylpyrrolidonu) majícího průměrnou molekulovou hmotnost 40 000 a 0 mg až přibližně 7,5 mg maziva.

U určitých provedení vynález rovněž poskytuje způsob podání 1 mg až 640 mg oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli orálním podáním 1 mg až 640 mg oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli prostřednictvím dávkové formy obsahující polopropustnou stěnu propustnou pro vodnou biologickou tekutinu a nepropustnou pro pasáž oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, přičemž polopropustná stěna obklopuje vnitřní prostor obsahující kompozici oxykodonové účinné látky a výtlačnou kompozici, přičemž kompozice oxykodonové účinné látky obsahuje 1 mg až 640 mg oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, 25 mg až 500 mg poly(alkylenoxidu) majícího průměrnou molekulovou hmotnost 150 000 až 500 000, 1 mg až 50 mg poly(vinylpyrrolidonu) majícího průměrnou molekulovou hmotnost 40 000 a 0 mg až 7,5 mg maziva, přičemž uvedená výtlačná kompozice obsahuje 15 mg až 250 mg poly(alkylenoxidu) s průměrnou molekulovou hmotností 3 000 000 až 7 500 000, 0 mg až 75 mg osmotického činidla, 1 mg až 50 mg hydroxyalkylcelulózy, 0 mg až 10 mg oxidu železitého, 0 mg až 10 mg maziva a 0 mg až 10 mg antioxidantu; a pasáž v polopropustné stěně pro dopravu oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli z dávkové formy, přičemž vsakování tekutiny skrze polopropustnou stěnu do dávkové formy způsobuje, že se kompozice oxykodonu nebo soli oxykodonu stává odčerpateľnou a výtlačná kompozice se rozpíná a tlačí kompozici oxykodonu nebo soli oxykodonu skrze pasáž, a kombinované procesy v dávkové formě tedy dopravují oxykodon nebo sůl oxykodonu v terapeuticky účinné dávce řízenou rychlostí po další časovou periodu.

Dávkové formy podle vynálezu lze případně potáhnout jedním nebo více povlaky vhodnými pro regulaci uvolňování nebo pro ochranu formulace. U tohoto provedení se použijí povlaky, které umožní uvolňování závislé na pH hodnotě nebo uvolňování nezávislé na pH hodnotě, například pokud je dávková forma vystavena působení gastrointestinální (GI) tekutiny. Pokud je žádoucí

použití povlaku nezávislého na pH hodnotě, potom je navržen povlak, který bude umožňovat optimální uvolňování bez ohledu na změny pH hodnot v okolní tekutině, například v GI traktu. Další výhodná provedení zahrnují povlak závislý na změně pH hodnoty, který umožní uvolňování oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli v požadovaných oblastech GI traktu, například v žaludku nebo v tenkém střevě, takže se dosáhne absorpčního profilu, který je schopen poskytnout pacientovi analgezii po dobu alespoň přibližně 12 h a výhodně přibližně 24 h nebo více. Rovněž je možné formulovat přípravky, které uvolní část dávky v jedné požadované oblasti GI traktu, například v žaludku, a zbytek dávky v další oblasti GI traktu, například v tenkém střevu.

Přípravky podle vynálezu, které používají povlaky závislé na pH hodnotě mohou mít rovněž opakující se účinek, pokud se nechráněná účinná látka nanese na enterický povlak a uvolní v žaludku, zatímco zbytek účinné látky se chrání enterickým povlakem a uvolní se následně v gastrointestinálním traktu. Povlaky, které jsou závislé na pH hodnotě a které lze použít v rámci vynálezu zahrnují postupně se uvolňující materiál, jakým je například šelak, acetát ftalát celulózy (CAP), polyvinylacetát ftalát (PVAP), kopolymery ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy a esteru methakrylové kyseliny, zein apod.

U určitých provedení podle vynálezu je součástí přípravku účinné množství oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli v bezprostředně se uvolňující formě. Bezprostředně se uvolňující forma oxykodonu nebo soli oxykodonu je obsažena v množství, které je účinné pro zkrácení doby potřebné pro dosažení maximální koncentrace oxykodonu v krvi (například v plazmě), tj. zkrácení T_{max} . Zahrnutím tohoto účinného množství bezprostředně se uvolňujícího oxykodonu nebo soli oxykodonu do jednotkové dávky lze u pacientů omezit prožitky výrazně vyšší úrovně bolesti. U těchto provedení lze účinné množství oxykodonu nebo soli oxykodonu v bezprostředně se uvolňující formě nanést na tabletu podle vynálezu. Například pokud je dlouhodobé uvolňování oxykodonu nebo soli oxykodonu z přípravku způsobeno přítomností postupně se uvolňujícího povlaku, potom lze bezprostředně se uvolňující vrstvu nanést na uvedený postupně se uvolňující povlak. Na druhou stranu lze bezprostředně se uvolňující vrstvu nalézt na povrchu tablet, ve kterých je oxykodon nebo sůl oxykodonu zabudována v postupně se uvolňující matrici. Odborník v daném oboru si bude vědom i existence dalších možností zabudování bezprostředně se uvolňujícího oxykodonu nebo soli oxykodonu do přípravku. Všechny tyto alternativy je třeba považovat za součást vynálezu.

U ještě dalších provedení mohou postupně se uvolňující dávkové formy podle vynálezu obsahovat kromě oxykodonu nebo soli oxykodonu ještě další neopioidovou účinnou látku, která může, ale nemusí, působit synergicky s oxykodonem nebo solí oxykodonu. Tyto neopioidové účinné látky by mohly výhodně poskytovat další analgezii a zahrnují například aspirin; acetaminofen; nesteroidní protizánětlivé účinné látky („NSAIDS“), například ibuprofen, ketoprofen atd.; antagonisty *N*-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru, například morfinan, jakým je například dextromethorfan nebo dextrorfan, nebo ketamin; cyklooxygenázové-II inhibitory („COX-II inhibitory“); a/nebo antagonisty glycinového receptoru.

U určitých provedení podle vynálezu vynález umožňuje použití nižších dávek oxykodonu nebo soli oxykodonu tím, že použije další neopioidové analgetikum, jakým je například NSAID nebo COX-2 inhibitor. Použitím nižších množství jedné z účinných složek nebo obou účinných složek lze omezit vedlejší účinky související s účinným zvládnutím bolesti u lidí.

Vhodná nesteroidní protizánětlivá činidla zahrnují ibuprofen, diclofenac, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprozin, pramoprofen, muprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, kyselinu tiaprofenovou, fluprofen, kyselinu bucloxovou, indomethacin, sulindac, tolmetin, zomepirac, tiopinac, zidometacin, acemetacin, fentiazac, clidanac, oxpinac, kyselinu mefenamovou, kyselinu meclofenamovou, kyselinu flufenamovou, kyselinu niflumovou, kyselinu tolfenamovou, diflurisal, flufenisal,

piroxicam, sudoxicam, isoxicam, jejich farmaceuticky přijatelné soli, jejich směsi apod. Použitelné dávky těchto účinných látek jsou odborníkům v daném oboru známy.

Antagonisty *N*-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru jsou v daném oboru známy a zahrnují například morfinany, jakými jsou například dextromethorfan nebo dextrorfan, ketamin nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli. Výraz „NMDA antagonist“ označuje pro účely vynálezu rovněž účinné látky, které alespoň částečně inhibují hlavní intracelulární konsekvenci účinku NMDA-receptoru, například gangliosid, jakým je například GM₁ nebo GT_{1b}, fenothiazin, jakým je například trifluoperazin nebo naftalensulfonamid, jakým je například *N*-(6-aminohexyl)-5-chlor-1-naftalensulfonamid. Uvádí se, že tyto účinné látky inhibují vývoj tolerance k účinným látkám a/nebo závislosti na účinných látkách, například narkotická analgetika, jakými jsou například morfin, kodein atd., viz patenty US 5 321 012 a US 5 556 838 (oba Mayer a kol.), a že léčí chronickou bolest, viz patent US 5 502 058 (Mayer a kol.). NMDA Antagonista může být použit samostatně nebo v kombinaci s lokálním anestetikem, jakým je například lidokain, viz výše popsané patenty Mayera a kol.

Léčba chronické bolesti použitím antagonistů glycinového receptoru a identifikace těchto účinných látek jsou popsány v patentu US 5 514 680 (Weber a kol.).

V literatuře byly popsány COX-2 inhibitory a je známo mnoho chemických struktur, které inhibují cyklooxygenázy-2. COX-2 Inhibitory jsou například popsány v patentech US 5 616 601; US 5 604 260; US 5 593 994; US 5 550 142; US 5 536 752; US 5 521 213; US 5 475 995; US 5 639 780; US 5 604 253; US 5 552 422; US 5 510 368; US 5 436 265; US 5 409 944; a US 5 130 311. Určité výhodné COX-2 inhibitory zahrnují celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulid (CGP-28238), meloxicam, kyselinu 6-methoxy-2-naftyloctovou (6-MNA), MK-966 (rovněž známý jako Vioxx), nabumeton (proléčivo pro 6-MNA), nimesulid, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; nebo jejich kombinace. Dávkové hladiny COX-2 inhibitorů řádově přibližně 0,005 mg až přibližně 140 mg/kg tělesné hmotnosti/den jsou terapeuticky účinné v kombinaci s oxykodonem nebo solí oxykodonu. Alternativně se v kombinaci s oxykodonem nebo solí oxykodonu podává přibližně 0,25 mg až přibližně 7 g/pacient/den COX-2 inhibitoru.

U ještě dalších provedení lze do přípravku zahrnout neopioidovou účinnou látku, která poskytuje jiný požadovaný účinek, než jakým je analgezie, přičemž touto látkou může být například antitikum, expektorans, látka snižující překrvení, antihistaminikum, lokální anestetikum apod.

Další (neopioidovou) terapeuticky účinnou látku lze do přípravku zahrnout v postupně se uvolňující formě nebo v bezprostředně se uvolňující formě. Tuto další účinnou látku lze zabudovat do postupně se uvolňující matrice společně s oxykodonem nebo solí oxykodonu ve formě prášku, granulátu atd. nebo ji lze do dávkové formy zabudovat jako samostatnou postupně se uvolňující vrstvu nebo bezprostředně se uvolňující vrstvu.

Postupně se uvolňující orální pevné dávkové formy podle vynálezu mohou být opioidy šetřícími dávkovými formami. Postupně se uvolňující orální pevné dávkové formy podle vynálezu je možné dávkovat v mnohem nižší denní dávce než běžné bezprostředně se uvolňující produkty, a to bez významnější změny analgetické účinnosti. Při srovnatelných denních dávkách lze při použití postupně se uvolňujících orálních pevných dávkových forem podle vynálezu dosáhnout vyšší účinnosti než při použití konvenčních bezprostředně se uvolňujících produktů.

Vynález bude nyní podrobněji popsán za pomoci příkladných provedení vynálezu. Nicméně je třeba připomenout, že tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

5 Příklad 1

V tomto příkladu se připraví oxykodonové postupně se uvolňující osmotické tablety mající složení, které uvádí následující tabulka 1.

10

Tabulka 1

<i>Složka</i>	<i>Množství/jednotka (mg)</i>
<i>Vrstva účinné látky:</i>	
Oxykodon HCl	35,20
Polyethylenoxid	130,24
Povidon	8,8
Stearát hořečnatý	1,76
<i>Vytěsňující vrstva:</i>	
Polyethylenoxid	85,96
Chlorid sodný	40,50
Hydroxypropylmethylcelulóza	6,75
Oxid železitý	1,35
Stearát hořečnatý	0,34
BHT	0,10
<i>Polopropustná stěna:</i>	
Acetát celulózy	38,6

15

Dávková forma mající výše uvedené složení se připraví následujícím postupem:

Nejprve se do mixéru umístí 175 g oxykodonu hydrochloridu, 647,5 g poly(ethylenoxidu) vykazujícího průměrnou molekulovou hmotnost 200 000 a 43,75 g poly(vinylpyrrolidonu) majícího průměrnou molekulovou hmotnost 40 000 a vše se 10 min míchá. Následně se do promísených materiálů během kontinuálního 10min míchání přidá 331 g denaturovaného bezvodého alkoholu. Potom se mokrá granulát vede skrze síto o velikosti ok 0,833 mm (20 mesh), nechá se 20 h schnout při teplotě místnosti a potom se vede přes síto s velikostí ok 0,991 mm (16 mesh). Následně se granulát přemístí do mixéru, míchá a lubrikuje 8,75 g stearátu hořečnatého.

25

Potom se připraví vytěsňující neboli výtlačná kompozice pro vytlačení kompozice oxykodonu HCl z dávkové formy, a to následujícím způsobem: nejprve se 3910 g hydroxypropylmethylcelulózy vykazující průměrnou molekulovou hmotnost 11 200 rozpustí ve 45 339 g vody. Následně se 101 mg butylovaného hydroxytoluenu rozpustí v 650 g denaturovaného bezvodého alkoholu. Potom se 2,5 kg vodného roztoku hydroxypropylmethylcelulózy za nepřetržitého míchání přidá do alkoholového roztoku butylovaného hydroxytoluenu. Následně se příprava pojivového

30

roztoku dokončí za nepřetržitého míchání přidáním zbývajících vodného roztoku hydroxypropylmethylcelulózy do alkoholového roztoku butylovaného hydroxytoluenu.

- Potom 36 000 g chloridu sodného roztřídí za použití mlýnu Quadro Comil opatřeného sítím s velikostí ok 0,790 mm (21 mesh). Následně se 1200 g oxidu železitého vede skrze síto s velikostí ok 0,367 mm (40 mesh). Potom se do granulační nádoby s fluidním ložem Glatt umístí umleté materiály, tj. 76 400 g farmaceuticky přijatelného poly(ethylenoxidu) vykazujícího průměrnou molekulovou hmotnost 7 500 000 a 2500 g hydroxypropylmethylcelulózy mající průměrnou molekulovou hmotnost 11 200. Nádoba se připojí ke granulátoru a zahájí se proces granulace. Potom se suché prášky suspendují vzduchem a 10 min mísí. Následně se pojivový roztok nastříká pomocí tří trysek na prášek. Granulace se během procesu monitoruje následujícím způsobem: celková rychlost rozprašování roztoku 800 g/min; vstupní teplota 43 °C; a průtok vzduchu 4300 m³/h. Po ukončení nástřiku roztoku se 45 033 g výsledných potažených granulovaných částic 35 min suší.
- Potažené granule se třídí za použití mlýnu Quadro Comil se sítím majícím velikost ok 2,36 mm (8 mesh). Granulát se přemístí do lešticího bubnu Tote, mísí a lubrikuje 281,7 g stearátu hořečnatého.
- Potom se kompozice účinné látky obsahující oxykodon hydrochlorid a výtlačná kompozice slisují do dvouvrstevných tablet v tabletovacím lisu Kilian. Nejprve se 176 mg kompozice oxykodonu hydrochloridu zavede do dutiny vytlačovací hlavy a předlisuje, načež se přidá 135 mg výtlačné kompozice a vrstvy se lisují za tlaku hlavy 3 t na plochu kontaktní vrstvy o průměru 0,873 cm.
- Dvouvrstvé uspořádání se potáhne polopropustnou stěnou. Kompozice tvořící stěnu obsahuje 100 % acetátu celulózy majícího obsah acetylu 39,8 %. Kompozice tvořící stěnu se rozpustí v rozpouštědlech acetonu a vodě (95:5 hmotn./hmotn.), čímž se získá 4% roztok pevné látky. Kompozice tvořící stěnu se nastříká na dvouvrstvou strukturu v potahovacím stroji 60 cm Vector Hi-Coater. Potom se skrze polopropustnou stěnu vyvrtá výstupní pasáž (0,508 mm), která spojí vrstvu oxykodonu účinné látky s vnějším povrchem dávkové formy. Zbytek rozpouštědla se odstraní sušením, které se provádí 72 h při 45 °C a 45% vlhkosti. Potom se osmotické dávkové systémy 4 h suší při 45 °C s cílem odstranit přebytečnou vlhkost. Dávkové formy vyrobené tímto způsobem obsahují 35,20 mg oxykodonu HCl, 130,24 mg poly(ethylenoxidu) s průměrnou molekulovou hmotností 200 000, 8,80 mg poly(vinylpyrrolidonu) s průměrnou molekulovou hmotností 40 000 a 1,76 mg stearátu hořečnatého. Výtlačná kompozice obsahuje 85,96 mg poly(ethylenoxidu) s průměrnou molekulovou hmotností 7 500 000, 40,50 mg chloridu sodného, 6,75 mg hydroxypropylmethylcelulózy, 1,35 mg červeného oxidu železitého, 0,34 mg stearátu hořečnatého a 0,10 mg butylovaného hydroxytoluenu. Polopropustná stěna obsahuje 38,6 mg acetátu celulózy obsahujícího 39,8 % acetylu. Dávková forma obsahuje jednu pasáž (0,508 mm).

Příklad 2

- V tomto příkladu se připraví osmotické tablety postupně uvolňující oxykodon, jejichž složení uvádí následující tabulka 2.

Tabulka 2

Složka	Procento
Vrstva účinné látky:	Procento vrstvy účinné látky
Oxykodon HCl	28,8
Polyethylenoxid	64,2
Povidon	6
Stearát hořečnatý	1
Vytěsňující vrstva:	Procento vytěsňující vrstvy
Polyethylenoxid	63,675
Chlorid sodný	30
Hydroxypropylmethylcelulóza	5
Oxid železitý	1
Stearát hořečnatý	0,25
BHT	0,075
Polopropustná stěna:	Procento polopropustné stěny
Acetát celulózy	95
Polyethylenglykol	5

5

Dávková forma mající výše uvedené složení se připraví následujícím postupem:

Nejprve se planetové mísicí nádoby umístí 1728 g oxykodonu HCl, 385 g poly(ethylenoxidu) vykazujícího průměrnou molekulovou hmotnost 200 000 a 360 g poly(vinylpyrrolidonu) majícího průměrnou molekulovou hmotnost 40 000. Potom se tyto suché materiály mísí 10 min. Následně se do promísených materiálů za nepřetržitého míchání v průběhu 15 min pozvolna přidá 1616 g denaturovaného bezvodého ethylalkoholu. Potom se čerstvě připravený mokřý granulát vede skrze síto s velikostí ok 0,835 mm (20 mesh) a nechá se 20,5 h sušit při teplotě místnosti a po uplynutí této doby se vede skrze síto s velikostí ok 0,991 mm (16 mesh). Potom se granulát přemísť do planetové míchačky, kde se mísí a lubrikuje 59,8 g stearátu hořečnatého.

Potom se následujícím způsobem připraví výtlačná kompozice: nejprve se připraví roztok pojiva rozpuštěním 3910 g hydroxypropylmethylcelulózy vykazující průměrnou molekulovou hmotnost 11 200 ve 45 339 g vody. Potom se 101 g butylovaného hydroxytoluenu rozpustí v 650 g denaturovaného bezvodého alkoholu. Přibližně 2,5 kg vodného roztoku hydroxypropylmethylcelulózy se za nepřetržitého míchání přidá do alkoholového roztoku butylovaného hydroxytoluenu. Potom se příprava roztoku pojiva dokončí přidáním zbývajících množství vodného roztoku hydroxypropylmethylcelulózy do alkoholového roztoku butylovaného hydroxytoluenu, a to opět za nepřetržitého míchání.

25

Potom se 36 000 g chloridu sodného roztrídí za použití mlýnu Quadro Comil, který se používá k redukci velikosti částic chloridu sodného. Dalším mlýnem používajícím pro získání materiálu

s určitou velikostí částic je fluidní vzduchový mlýn se sítím, které má velikost ok 0,790 mm (21 mesh). Potom se 1200 g oxidu železitého vede skrze síto s velikostí ok 0,367 mm (40 mesh). Následně se všechny přeseťové materiály, tj. 76 400 g farmaceuticky přijatelného poly(ethylen-oxidu) majícího průměrnou molekulovou hmotnost 7 000 000 a 2520 g hydroxypropylmethylcelulózy mající průměrnou molekulovou hmotnost 11 200, přidají do nádoby granulátoru s fluidním ložem Glatt. Nádoba se připojí ke granulátoru a zahájí se proces účinné granulace. Potom se suché prášky suspendují ve vzduchu a 10 min mísí. Pomocí tří trysek se následně na prášek nanesou roztok pojiva.

Během nanášení roztoku pojiva se každou 1,5 min filtrační vaky 10 s protřepávají ve snaze odlepit veškeré případné práškové usazeniny. Po nanesení roztoku pojiva se 45 033 g výsledných potažených granulovaných částic 35 min suší. Stroj se vypne a potažené granule se vyjmou z granulátoru. K získání potažených granulí o požadované velikosti se použije mlýn Quadro Comil se sítím majícím velikost ok 2,36 mm (8 mesh). Granulát se přenese do lešticího bubnu Tote, kde se mísí a lubrikuje 281,7 g stearátu hořečnatého.

Potom se kompozice oxykodonu HCl jako účinné látky a výtlačná kompozice lisují do dvouvrstvých tablet v tabletovacím lisu Kilian. Nejprve se 434 mg kompozice oxykodonu HCl umístí do dutiny lisu a předlisuje, načež se přidá 260 mg výtlačné kompozice a vrstvy se lisují za tlaku hlavy 3 t na oválné kontaktní vrstvené uspořádání o rozměrech přibližně 1,78 cm x 0,95 cm.

Dvouvrstvé uspořádání se potáhne polopropustnou stěnou. Kompozice tvořící stěnu obsahuje 95 % acetátu celulózy majícího obsah acetylu 39,8 % a 5 % polyethylenglykolu majícího molekulovou hmotnost 3350. Kompozice tvořící stěnu se rozpustí v korozpouštědlech acetonu a vodě (95:5 hmotn./hmotn.), čímž se získá 4% roztok pevných látek. Kompozice tvořící stěnu se nastříká na dvouvrstvé uspořádání v potahovacím stroji 60 cm Vector Hi Coater.

Potom se do polopropustné stěny vyvrtají 2 výstupní 0,762 mm pasáže, které spojují vrstvu účinné látky s vnějším povrchem dávkového systému. Zbytek rozpouštědla se odstraní sušením, které trvá 48 h při 50 °C a 50% vlhkosti. Potom se osmotické dávkové formy suší 4 h při 50 °C, s cílem odstranit přebytečnou vlhkost. Dávková forma připravená tímto způsobem poskytne 28,8 % oxykodonu HCl, 64,2 % poly(ethylenoxidu) vykazujícího průměrnou molekulovou hmotnost 200 000, 6 % poly(vinylpyrrolidonu) vykazujícího průměrnou molekulovou hmotnost 40 000 a 1 % stearátu hořečnatého. Výtlačná kompozice obsahuje 63,675 % poly(ethylenoxidu) majícího průměrnou molekulovou hmotnost 7 000 000, 30 % chloridu sodného, 5 % hydroxypropylmethylcelulózy mající průměrnou molekulovou hmotnost 11 200, 1 % oxidu železitého, 0,075 % butylovaného hydroxytoluenu a 0,25 % stearátu hořečnatého. Polopropustná stěna obsahuje 95 % hmotn. acetátu celulózy obsahujícího 39,8 % acetylu a 5,0 % hmotn. polyethylenglykolu majícího průměrnou molekulovou hmotnost 3350. Dávková forma má dvě pasáže (0,762 mm) a střední rychlost uvolňování oxykodonu hydrochloridu je přibližně 5 mg/h.

Dávková forma u dalších provedení může obsahovat 65 % hmotn. až 100 % hmotn. celulóзовého polymeru, který zahrnuje člen zvolený z množiny sestávající z esteru celulózy, diesteru celulózy, triesteru celulózy, etheru celulózy, ester-etheru celulózy, acylátu celulózy, diacylátu celulózy, triacetátu celulózy, acetátu butyrátu celulózy apod. Tato stěna může rovněž obsahovat 0 % hmotn. až 40 % hmotn. etheru celulózy zvoleného z množiny sestávající z hydroxypropylcelulózy a hydroxypropylmethylcelulózy a z 0 % hmotn. až 20 % hmotn. polyethylenglykolu. Celkové množství všech složek tvořících stěnu odpovídá 100 % hmotn. Polopropustné polymery, které lze použít při výrobě stěny dávkové formy jsou popsány v patentech US 3 845 770; US 3 916 899; US 4 008 719; US 4 036 228; a US 4 111 201.

Stěna u dalších výhodných způsobů zahrnuje selektivně propustný ether celulózy a ethylcelulózu. Ethylcelulóza obsahuje ethoxyskupinu se stupněm substituce přibližně 1,4 až 3, což odpovídá obsahu ethoxyskupin 40 % až 50 %, a má viskozitu 7 mPa·s až 100 mPa·s nebo vyšší. Konkrétněji stěna obsahuje 45 % hmotn. až 80 % hmotn. ethylcelulózy, 5 % hmotn. až 30 % hmotn.

hydroxypropylcelulózy a 5 % hmotn. až 30 % hmotn. polyethylenglykolu, přičemž celkové hmotnostní procento všech složek odpovídá 100 % hmotn. U dalšího provedení stěna obsahuje 45 % hmotn. až 80 % hmotn. ethylcelulózy, 5 % hmotn. až 30 % hmotn. hydroxypropylcelulózy, 2 % hmotn. až 20 % hmotn. polyvinylpyrrolidonu, přičemž celkové množství všech složek odpovídá 100 % hmotn.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Perorální dávková forma s postupným uvolňováním pro podávání jednou denně, **v y z n a - č u j í c í s e t í m**, že obsahuje:

(a) dvouvrstvé jádro obsahující:

(i) vrstvu léčiva obsahující analgeticky účinné množství oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a

(ii) vytěsňující vrstvu obsahující osmotický polymer zvolený ze souboru sestávajícího z polyalkylenoxidů a karboxyalkylcelulóz; a

(b) polopropustnou stěnu obklopující dvouvrstvé jádro, ve které je provedena pasáž pro uvolňování oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, přičemž polopropustná stěna obsahuje člen zvolený ze souboru sestávajícího z polymerů typu esterů celulózy, polymerů typu etherů celulózy a polymerů typu ester-etherů celulózy, polyamidů, polyurethanů a sulfonovaných polystyrenů,

přičemž

oxykodon nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl je jediným léčivem obsaženým v uvedené dávkové formě, a uvedená dávková forma je upravena pro poskytnutí

in vitro rychlosti uvolňování oxykodonu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, měřené košíčkovou metodou popsanou v lékopisu U.S. Pharmacopoeia XXII (1990) při frekvenci otáčení 100 min^{-1} v 900 ml vodného pufru o pH hodnotě 1,6 až 7,2 při 37 °C, po 1 hodině od 0 % do 40 %, po 4 hodinách od 8 % do 70 %, po 8 hodinách od 20 % do 80 %, po 12 hodinách od 30 % do 95 %, po 18 hodinách od 35 % do 95 % a po 24 hodinách více než 50 %,

analgetického účinku po dobu alespoň 24 h po perorálním podávání lidským pacientům za podmínek ustáleného stavu; a

středního poměru oxykodonu C_{24}/C_{max} 0,6 až 1,0 po perorálním podávání těmto pacientům za podmínek ustáleného stavu.

2. Dávková forma podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že poskytuje střední hodnotu T_{max} oxykodonu za 2 až 17 h nebo za 8 až 16 h nebo za 12 až 16 h po podání těmto pacientům za podmínek ustáleného stavu.

3. Dávková forma podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vytěsňující vrstva dále obsahuje osmotické činidlo, které se přednostně volí z množiny sestávající z osmotických solí a osmotických sacharidů.

4. Dávková forma podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že farmaceuticky přijatelnou solí oxykodonu je oxykodon hydrochlorid a/nebo, že oxykodon nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl je přítomna v množství od 5 do 640 mg.
- 5 5. Dávková forma podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je upravena pro poskytnutí středního poměru oxykodonu $C_{24}/C_{\max}$ 0,7 až 0,99 nebo 0,8 až 0,95 po podání těmto pacientům za podmínek ustáleného stavu.
- 10 6. Použití dávkové formy podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 pro přípravu farmaceutického přípravku pro léčbu bolesti, který je upraven pro poskytnutí analgetického účinku pacientům po dobu alespoň 24 h a středního poměru oxykodonu $C_{24}/C_{\max}$ 0,6 až 1,0 po podání těmto pacientům za podmínek ustáleného stavu.

15

Konec dokumentu
