



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20140945 A2

HR P20140945 A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:

**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/485** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

(21) Broj prijave u HR:

P20140945A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR:

01.10.2014.

(43) Datum objave prijave patenta u HR:

30.01.2015.

(86) Broj međunarodne prijave:

PCT/US02/14024

Datum podnošenja međunarodne prijave

02.05.2002.

(87) Broj međunarodne objave:

WO 02/087512

Datum međunarodne objave

07.11.2002.

(31) Broj prve prijave: 60/288,211

(32) Datum podnošenja prve prijave: 02.05.2001.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: P20030951A 21.11.2003.

(71) Podnositelj prijave:

**Euro-Celtique S.A., 2, avenue Charles de Gaulle, 1653 Luxembourg, LU**

(72) Izumitelj:

**Benjamin Oshlack, 351 East 84th Street, New York, 10028 NY, US**

**Curtis Wright, 1 Jarvis Street, Norwalk, 06851 CT, US**

**Derek Prater, 28 Pearson Close, Milton, Cambridge, GB**

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

**FORMULACIJE JEDNODNEVNIH DOZA OKSIKODONA**

(57) Sažetak: Ovaj se izum odnosi na formulacije s produženim otpuštanjem koje sadrže oksikodon ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, koje očituju srednji  $C_{24}/C_{max}$  omjer oksikodona od 0,6 do 1,0 ili od 0,7 do 1 nakon oralne primjene u krutom obliku na bolesnike, te na njihove metode.

HR P20140945 A2

**OPIS IZUMA**

Ova patentna prijava potvrđuje U.S. Provisional Application (privremenu prijavu) br. 60/288,211, podnesenu 2. svibnja 2001., sadržaj koje je ovdje referentno inkorporiran.

**Područje izuma**

Ovaj se izum odnosi na formulacije s produženim djelovanjem koje sadrže oksikodon ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol prikladnu za primjenu na bolesnike.

**Prethodno stanje struke**

Formulacije jednodневnih doza s produženim djelovanjem opisane su u U.S. Patent Nos. 5,478,577; 5,672,360; 5,958,459; 6,103,261; 6,143,332; 5,965,161; 5,958,452 i 5,968, 551. Svi ovdje navedeni dokumenti, uključujući i one iz prethodne rečenice, u cijelosti su referentno inkorporirane u sve svrhe.

**Kratki sadržaj i predmeti ovog izuma**

Predmet ovog izuma je ponuditi formulaciju oksikodona prikladnu za primjenu jednom dnevno radi učinkovitog uklanjanja boli.

Predmet preferirane varijante ovog izuma je ponuditi farmaceutski prihvatljiv oblik doziranja za oralnu primjenu oksikodona u svrhu postizanja analgetske terapije iznad njegovog relativno kratkog vremena poluraspadanja tijekom dužeg vremena, s analgetskim trajanjem od najmanje 24 sata.

Navedene, a i druge, svrhe postignute su ovim izumom, koji se odnosi na oblik doziranja sa sadržajem analgetski učinkovite količine oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i materijala za produženo djelovanje, na oblik doziranja koji ima analgetsko djelovanje od najmanje 24 sata nakon primjene u stabilnom stanju na ljude, te na oblik doziranja koji ima srednji omjer  $C_{24}/C_{max}$  oksikodona od 0,6 do 1,0 nakon oralne primjene u stabilnom stanju na ljude.

U nekim varijantama ovog izuma oblik doziranja nakon primjene na bolesnike daje prosjek  $T_{max}$  oksikodona in vivo, što se događa za oko 2 do oko 17 sati (npr. od oko 2 do oko 8 sati) nakon primjene oblika doziranja u stabilnom stanju.

U nekim varijantama ovog izuma prosjek  $T_{max}$  oksikodona in vivo javlja se za oko 6,5 do oko 17 sati, za oko 8 do oko 16 sati, za oko 10 do oko 16 sati ili za oko 12 do oko 16 sati nakon primjene oblika doziranja u stabilnom stanju.

U nekim varijantama ovog izuma analgetsko djelovanje oblika doziranja traje najmanje oko 24 sata nakon primjene oblika doziranja u stabilnom stanju na ljude i daje prosječni omjer  $C_{24}/C_{max}$  oksikodona od 0,6 do 1,0 nakon primjene u stabilnom stanju.

U nekim varijantama ovog izuma analgetsko djelovanje oblika doziranja traje najmanje oko 24 sata nakon primjene u stabilnom stanju na ljude i daje prosječni omjer  $C_{24}/C_{max}$  oksikodona od 0,6 do 1,0 ili od 0,7 do 1,0 nakon primjene u stabilnom stanju. U nekim varijantama ovog izuma oblik doziranja daje prosjek in vitro otpuštanja oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, mjeren pomoću USP Basket Method kod 100 o/min u 900 ml vodenog pufera uz pH između 1,6 i 7,2 na 37°C od 0% do oko 40% za 1 sat, od oko 8% do oko 70% za 4 sata, od oko 20% do oko 80% za 8 sati, od oko 30% do oko 95% za 12 sati, od oko 35% do oko 95% za 18 sati i više od oko 50% za 24 sata.

U nekim preferiranim varijantama oblik oralnog doziranja s produženim djelovanjem prema ovom izumu daje razine plazme oksikodona koje su učinkovite za 24-satno doziranje, naznačene s  $W_{50}$  za oksikodon između 4 ili 24 sata nakon primjene u stabilnom stanju. U nekim varijantama  $W_{50}$  je najmanje 4 sata, preferirano najmanje 12 sati, a još više preferirano najmanje 18 sati nakon primjene u stabilnom stanju.

U nekim verzijama oblik oralnog doziranja s produženim djelovanjem prema ovom izumu sadrži matricu koja uključuje materijal za produženo djelovanje i oksikodon ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol. U nekim varijantama ta je matrica komprimirana u tabletu i može po želji biti presvučena oblogom koja zajedno s matričnim materijalom za produženo djelovanje može kontrolirati otpuštanje oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli iz formulacije, tako da se razine aktivnih tvari u krvi održe u terapijskom dometu tijekom dužeg vremena. U nekim alternativnim varijantama matrica je inkapsulirana.

U nekim varijantama oblik oralnog doziranja s produženim djelovanjem prema ovom izumu sadrži više farmaceutski prihvatljivih matrica za produženo djelovanje u kojima je oksikodon ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, pa oblik

doziranja zadržava razine krvne plazme oksikodona u terapijskom dometu tijekom dužeg vremena kod primjene na bolesnike.

Preferirano, formulacije pripravljene u skladu s ovim izumom mogu biti u obliku tablete, kapsule ili u bilo kojem prikladnom jediničnom obliku doziranja.

U nekim varijantama oblik doziranja s produženim djelovanjem prema ovom izumu je oblik osmotskog doziranja koji se sastoji od jednoslojne ili dvoslojne jezgre sa sadržajem oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, rastezljivog polimera, polupropusne opne koja okružuje jezgru i prolaza u polupropusnoj opni za produženo otpuštanje oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, tako da krvne razine aktivne tvari budu održane u terapijskom dometu tijekom dužeg vremena kad se primjenjuju na bolesnike.

U nekim varijantama oblik doziranja s produženim djelovanjem prema ovom izumu sastoji se od u osnovi homogene jezgre sa sadržajem oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i rastezljivog polimera, polupropusne opne koja okružuje jezgru i prolaz u polupropusnoj opni za produženo otpuštanje oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, tako da krvne razine aktivne tvari budu održane u terapijskom dometu tijekom dužeg vremena kad se primjenjuju na bolesnike.

U nekim verzijama ovog izuma daje se način liječenja stanja povezanih s boli kod bolesnika kojima je takvo liječenje potrebno, a koji način uključuje davanje bolesniku učinkovite količine oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli u obliku doziranja s produženim otpuštanjem, kao što je već opisano.

U nekim verzijama je ovaj izum usmjeren na uporabu oblika doziranja s produženim otpuštanjem koji sadrži farmaceutski prihvatljivu matricu sa sadržajem oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i materijala za produženo otpuštanje u proizvodnji analgetskog pripravka za oralnu primjenu kod ljudi jednom na dan, kako bi se postigao analgetski učinak od najmanje oko 24 sata i prosjek omjera  $C_{24}/C_{max}$  od 0,6 do 1,0 nakon primjene u stabilnom stanju kod navedenih bolesnika.

U nekim varijantama ovaj je izum usmjeren na uporabu oblika doziranja s produženim otpuštanjem koji sadrži dvoslojnu jezgru sa sadržajem sloja lijeka koji podrazumijeva analgetski učinkovitu količinu oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i deplasmanskog sloja sa sadržajem osmopolimera, te polupropusna stijenka koji okružuje dvoslojnu jezgru i u sebi ima prolaz za otpuštanje rečenog oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, i to u proizvodnji analgetskog pripravka za oralnu primjenu kod ljudi kako bi se postigao analgetski učinak od najmanje oko 24 sata nakon oralne primjene u stabilnom stanju na ljude i kako bi se dobio prosječni omjer  $C_{24}/C_{max}$  od 0,6 do 1,0 nakon primjene u stabilnom stanju na navedene bolesnike.

U nekim verzijama je ovaj izum usmjeren na uporabu oblika doziranja s produženim otpuštanjem koji u sebi ima više matrica za produženo otpuštanje sa sadržajem oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i materijala za produženo otpuštanje, i to u proizvodnji analgetskog pripravka za oralnu primjenu na bolesnika jednom na dan, kako bi se postigao analgetski učinak od najmanje oko 24 sata nakon oralne primjene u stabilnom stanju na ljude i kako bi se dobio prosječni omjer  $C_{24}/C_{max}$  oksikodona od 0,6 do 1,0 nakon oralne primjene u stabilnom stanju na navedene bolesnike.

Ovdje upotrijebljen izraz " $C_{max}$ " znači najvišu koncentraciju plazme lijeka postignutu tijekom intervala doziranja.

Ovdje upotrijebljen izraz " $C_{24}$ " znači koncentraciju plazme lijeka 24 sata nakon primjene.

Ovdje upotrijebljen izraz " $T_{max}$ " znači vrijeme koje prolazi nakon primjene oblika doziranja sve dok koncentracija plazme lijeka ne dostigne najvišu vrijednost tijekom intervala doziranja.

Izraz " $W_{50}$ " za potrebe ovog izuma znači vremensko trajanje tijekom kojeg su koncentracije plazme jednake ili 50% više od vršnih koncentracija. Taj se parametar određuje linearnom interpolacijom promatranih podataka i predstavlja vremensku razliku između prvog (ili jedinog) križanja prema gore i zadnjeg (ili jedinog) križanja prema dolje u profilu plazme.

Izraz "omjer  $C_{24}/C_{max}$ " za potrebe ovog izuma definiran je kao omjer koncentracije plazme lijeka 24 sata nakon primjene i koncentracije lijeka postignute tijekom intervala doziranja.

Izraz "USP Basket Method" je metoda opisana u U.S. Pharmacopoeia XXII (1990.), a ovdje je inkorporirana kao referenca.

Izraz "stabilno stanje" znači da je količina lijeka koja ulazi u sustav približno jednaka količini lijeka koji iz njega izlazi. Tako, u "stabilnom stanju" tijelo bolesnika izlučuje lijek u približno istom omjeru u kojem se lijek stavlja na raspolaganje bolesnikovom sustavu preko apsorpcije u krvotok.

5 Izraz "polupropusna stijenka" za potrebe ovog izuma znači da je stijenka propusna za prolaz vanjske tekućine, poput vodene ili biološke tekućine, u okoliš primjene, uključujući gastrointestinalni trakt, ali nije propusna za lijek.

Izraz "rastezljivi polimer" za potrebe ovog izuma znači polimer koji nakon izlaganja vodenoj ili biološkoj tekućini apsorbira tekućinu i tako povećava svoju masu.

10 Izraz "prosječan" za potrebe ovog izuma, kad se rabi za određivanje farmakokinetične vrijednosti (npr.  $T_{max}$ ) predstavlja aritmetičku srednju vrijednost čitave bolesničke populacije.

15 Izraz "farmaceutski prihvatljiva sol" uključuje, ali bez ograničenja, metalne soli poput natrijeve soli, kalijeve soli, cezijeve soli i sličnog, alkalne zemne metale poput kalcijeve soli, magnezijeve soli i sličnog, organske aminske soli poput trietilaminske soli, piridinske soli, pikolinske soli, etanolaminske soli, trietanolaminske soli, dicikloheksilaminske soli, N,N'-dibenziletilediaminske soli i sličnog, anorganske kiselinske soli poput hidroklorida, hidrobormida, sulfata, fosfata i sličnog, organske kiselinske soli poput formata, acetata, trifluoroacetata, maleata, fumarata, tartarata i sličnog, sulfonate poput metansulfonata, benzensulfonata, p-toluensulfonata i sličnog, amino kiselinske soli poput arginata, asparinata, glutamata i sličnog.

### Opis izuma

25 U nekim verzijama ovog izuma oblik doziranja s produženim otpuštanjem daje omjer in vitro otpuštanja oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, mjeren pomoću USP Basket Method na 100 o/min u 900 ml vodenog pufera uz pH između 1,6 i 7,2 na 37°C ili od 0% do oko 40% za 1 sat, od oko 8% do oko 70% za 4 sata, od oko 20% do oko 80% za 8 sati, od oko 30% do oko 95% za 12 sati, od oko 35% do oko 95% za 18 sati i više od 50% za 24 sata.

30 U nekim verzijama ovog izuma vrijeme tijekom kojeg su krvne razine oksikodona (nakon primjene u stabilnom stanju) više ili jednake 75% maksimuma krvne razine ( $T_{\geq 0,75}C_{max}$ ) može biti 4 sata ili više, preferirano 6 sati ili više.

35 U nekim verzijama vrijeme u kojem krvne razine oksikodona postižu svoju maksimalnu koncentraciju ( $T_{max}$ ) iznosi oko 2 do oko 17 sati, preferirano oko 6,5 sati do oko 17 sati, još više preferirano oko 8 do oko 16 sati, a još više preferirano oko 10 do oko 16 ili oko 12 do oko 16 sati nakon primjene u stabilnom stanju oblika doziranja.

U nekim varijantama ovog izuma oblik doziranja daje  $C_{24}/C_{max}$  omjer nakon primjene u stabilnom stanju od 0,6 do 1,0, omjer od 0,7 do 0,99 i omjer od 0,8 do 0,95. U drugim varijantama ovog izuma oblik doziranja daje  $C_{24}/C_{max}$  omjer nakon primjene u stabilnom stanju od 0,7 do 1,0, omjer od 0,72 do 0,99 ili omjer od 0,74 do 0,95.

40 U nekim verzijama ovog izuma oblik doziranja daje  $C_{24}/C_{max}$  omjer nakon primjene u stabilnom stanju od 0,6 do 1,0, omjer od 0,7 do 0,99 ili omjer od 0,8 do 0,95 i ( $T_{max}$ ) od oko 6,5 sati do oko 17 sati, oko 8 sati do oko 16 sati, oko 10 do oko 16 sati ili oko 12 do oko 16 sati. U drugim verzijama ovog izuma oblik doziranja daje  $C_{24}/C_{max}$  omjer nakon primjene u stabilnom stanju od 0,7 do 1,0, omjer od 0,72 do 0,99 ili omjer od 0,74 do 0,95 i ( $T_{max}$ ) od oko 2 do oko 17 sati.

45 U nekim verzijama ovog izuma istodobno uzimanje hrane neće značajno povećati niti smanjiti opseg apsorpcije oksikodona.

50 Oblik doziranja s produženim otpuštanjem prema ovom izumu uključuje od oko 1 do oko 640 mg oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli (npr. oksikodon hidroklorida). Preferirano oblik doziranja s produženim otpuštanjem prema ovom izumu uključuje od oko 5 do oko 500 mg oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, još više preferirano od oko 10 do oko 320 mg oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, a čak još više preferirano od oko 10 do oko 160 mg oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli.

55 U drugim preferiranim verzijama oblik doziranja s produženim otpuštanjem prema ovom izumu sastoji se od oko 10 do oko 160 mg oksikodon hidroklorida ili jednaku količinu oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli osim hidrokloridne soli.

60 Ovaj izum se odnosi na način primjene od oko 1 do oko 640 mg oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli jednom dnevno na bolesnika kojemu treba ublažiti bol, u skladu s ovdje opisanim farmakokinetičkim parametrima. Preferirano, taj način se odnosi na primjenu od oko 5 do oko 500 mg oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli.

Način primjene prema ovom izumu posebno je primjenjiv za liječenje akutnih i kroničnih bolova, posebno bolova povezanih s terminalnom bolešću poput raka, potom kroničnih bolova u leđima i bolova poslije operacije.

## 5 OBLICI DOZIRANJA

U nekim verzijama oblik oralnog doziranja ima u sebi materijal za produženo otpuštanje koji je inkorporiran u matricu zajedno s oksikodonom ili njegovom farmaceutski prihvatljivom soli, kako bi se postiglo produženo otpuštanje oksikodona. Materijal za produženo otpuštanje može, po želji, biti hidrofoban ili hidrofilan. Oralni oblik doziranja prema ovom izumu može se pripremiti kao granule, kuglice, matrični multipartikulati itd. koji sadrže oksikodon ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol u matrici za produženo otpuštanje, koja može biti komprimirana u tabletu ili inkapsulirana. Oralni oblik doziranja prema ovom izumu može, po želji, sadržavati i druge farmaceutski prihvatljive sastojke (npr. razrijeđivače, vezivne tvari, boje, maziva itd.).

U nekim verzijama oblik oralnog doziranja prema ovom izumu može biti osmotsko doziranje u kojoj je udarna ili deplasmanska smjesa jedan od slojeva dvoslojne jezgre za izlučivanje oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli iz oblika doziranja, a smjesa polupropusne stijenke okružuje jezgru, pri čemu ta stjenka ima najmanje jedan način izlaza ili prolaz za propuštanje oksikodona iz oblika doziranja. Alternativno, jezgra osmotskog oblika doziranja može sadržavati jednoslojnu jezgru koja uključuje polimer za kontrolu otpuštanja i oksikodon ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol.

Preferirano oblici doziranja prema ovom izumu imaju analgetsko djelovanje od najmanje oko 24 sata nakon primjene.

## FORMULACIJE MATRICE ZA PRODUŽENO OTPUŠTANJE

U jednoj preferiranoj verziji ovog izuma nositelj produženog otpuštanja može biti inkorporiran u matricu s oksikodonom ili njegovom farmaceutski prihvatljivom soli, s time da ta matrica osigurava produženo otpuštanje oksikodona.

Neograničavajući popis prikladnih materijala za produženo otpuštanje, koji mogu biti sastavni dio matrice za produženo otpuštanje prema ovom izumu uključuje hidrofilne i/ili hidrofobne materijale, poput vezivnih tvari, celuloznih etera, akrilnih smola, derivata proteina, voskova, šelaka, te ulja poput hidrogeniziranog ricinusovog ulja ili hidrogeniziranog biljnog ulja. Međutim može se rabiti bilo koji hidrofobni ili hidrofilni materijal za produženo otpuštanje koji je u stanju omogućiti produženo otpuštanje oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, a koji je u skladu s ovim izumom. Preferirani polimeri s produženim otpuštanjem uključuju alkilceluloze poput etilceluloze, akrilnih i metakrilnih kiselinskih polimera i kopolimera, te celulozne etere, posebno hidroksialkilceluloze (osobito hidroksipropilmetilcelulozu) i karbok-sialkilceluloze. Preferirani akrilni i metakrilni kiselinski polimeri i kopolimeri uključuju metil metakrilat, kopolimere metil metakrilata, etoksietil metakrilate, etil akrilat, trimetil amonioetil metakrilat, cijanoetil metakrilat, kopolimer aminoalkil metakrilata, kopolimer aminoalkil metakrilata, poli(akrilnu kiselinu), poli(metakrilnu kiselinu), kopolimer alkilamina metakrilne kiseline, poli(metil metakrilat), poli(metakrilnu kiselinu)(anhidrid), polimetakrilat, poliakrilamid, anhidrid poli(anhidrid metakrilne kiseline) i kopolimere glicidil metakrilata. Stanovite preferirane verzije koriste mješavine bilo kojih od navedenih materijala za produženo otpuštanje u matrici prema ovom izumu.

Matrica može sadržavati i vezivo. U takvim verzijama vezivo preferirano pridonosi produženom otpuštanju oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli iz matrice za produženo otpuštanje.

Ako je uključen dodatni hidrofobni vezivni materijal, on se preferirano odabira iz prirodnih i sintetičnih voskova, masnih kiselina, masnih alkohola i mješavina istih. Primjeri su: pčelinji vosak, vosak carnauba palme, stearinska kiselina i stearilni alkohol. Ovaj popis nije isključiv. U nekim preferiranim verzijama matrične formulacije sadrže kombinaciju dvaju ili više hidrofobnih vezivnih materijala.

Preferirani hidrofobni vezivni materijali koji se mogu rabiti u skladu s ovim izumom uključuju probavljive, dugolančane (C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>, posebno C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>), zamijenjene ili nezamijenjene ugljikohidrate poput masnih kiselina, masnih alkohola, gliceril estera masnih kiselina, mineralna i biljna ulja, prirodne i sintetske voskove i polialken glikole.

Preferirani su ugljikohidrati s talištem između 25° i 90°C. Od ugljikohidratnih vezivnih materijala dugog lanca, u nekim verzijama su preferirani masni (alifatni) alkoholi. Oralni oblik doziranja može sadržavati do 80% (prema težini) barem jednog probavljivog ugljikohidrata dugog lanca.

U nekim verzijama hidrofobni vezivni materijal mogu biti prirodni ili sintetski voskovi, masni alkoholi (poput laurila, miristila, stearila, cetila ili preferirano cetostearilnog alkohola), masne kiseline, uključujući, ali bez ograničenja, estere

masnih kiselina, gliceride masnih kiselina (mono-, di- i trigliceride), hidrogenizirane masnoće, ugljikohidrate, normalne voskove, stearinsku kiselinu, stearilni alkohol te hidrofobne i hidrofilne materijale s ugljikohidratnom okosnicom. Prikladni voskovi su, na primjer, pčelinji vosak, glikovosak, ricinusov vosak i vosak carnauba palme. Za potrebe ovog izuma vosku sličnom tvari definira se svaki materijal koji je normalno na sobnoj temperaturi krut i koji ima talište od oko 30 do oko 100°C. U nekim preferiranim verzijama oblik doziranja u sebi ima matricu za produženo otpuštanje koja sadrži oksikodon ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol i bar jednu u vodi topivu hidroksialkilnu celulozu, bar jedan C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>, preferirano C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>, alifatni alkohol i, po želji, bar jedan polialkilen glikol. Hidroksialkilna celuloza preferirano je hidroksi (C<sub>1</sub> do C<sub>6</sub>) alkilna celuloza, poput hidroksipropilceluloze, hidroksipropilmetilceluloze i, posebno, hidroksietil celuloze. Količina bar jedne hidroksialkilne celuloze u ovom oralnom obliku doziranja može se, između ostaloga, odrediti i preciznom stopom traženog otpuštanja oksikodona ili oksikodonske soli. Alifatni alkohol može biti, na primjer, lauril alkohol, miristol alkohol ili stearyl alkohol. Međutim, u posebno preferiranoj verziji ovog oralnog oblika doziranja bar jedan alifatni alkohol je cetil alkohol ili cetostearil alkohol. Količina alifatnog alkohola u ovom oralnom obliku doziranja može se odrediti, kako je rečeno, točnom stopom traženog otpuštanja oksikodona ili oksikodonske soli. To može ovisiti o tome sadrži li oralni oblik doziranja bar jedan polialkilen glikol ili ne. Ako nema bar jednog polialkilen glikola, oralni oblik doziranja preferirano sadrži između oko 20% i oko 50% (prema težini) alifatnog alkohola. Ako u oralnom obliku doziranja postoji polialkilen glikol, onda preferirana težina alifatnog alkohola i polialkilen glikola preferirano čini između oko 20% do oko 50% (po težini) ukupnog oblika doziranja.

U jednoj preferiranoj verziji odnos od, npr., bar jedne hidroksil celuloze ili akrilne smole s bar jednim alifatnim alkoholom/polialkilen glikolom u znatnoj mjeri određuje stopu otpuštanja oksikodona ili oksikodonske soli iz formulacije. U nekim verzijama preferiran je omjer hidroksialkil celuloze prema alifatnom alkoholu/polialkilen glikolu od 1:1 i 1:4, s time da je posebno preferiran omjer između 1:2 i 1:3.

U nekim verzijama polialkilen glikol može biti, na primjer, prolipropilen glikol ili polietilen glikol, koji se preferira. Prosječna molekularna težina bar jednog polialkilen glikola preferirano je između 1.000 i 15.000, posebno između 1.500 i 12.000.

Druga prikladna matrica za produženo otpuštanje sadrži alkilcelulozu (posebno etilcelulozu), alifatni alkohol C<sub>12</sub> do C<sub>36</sub> i, po želji, polialkilen glikol.

Uz gornje sastojke matrica za produženo otpuštanje može sadržavati i prikladne količine drugih materijala, npr. razrjeđivače, maziva, veziva, sredstva za granuliranje, boje, okuse i klizna sredstva koja su uobičajena u farmaceutskoj struci.

U svrhu jednostavnijeg pripravljanja oralnog oblika doziranja prema ovom izumu u daljnjem aspektu ovog izuma daje se postupak za pripravljanje čvrstog oralnog oblika doziranja s produženim otpuštanjem prema ovom izumu, koji podrazumijeva inkorporiranje oksikodona ili njegove soli u matricu za produženo otpuštanje. Inkorporacija u matricu može se provesti, na primjer:

(a) stvaranjem granula koje sadrže bar jedan hidrofobni i/ili hidrofilni materijal prema gornjem opisu (npr. u vodi topivu hidroksialkil celulozu) zajedno s oksikodonom ili njegovom farmaceutski prihvatljivom soli;

(b) miješanjem granula koje sadrže bar jedan hidrofobni i/ili hidrofilni materijal s bar jednim alifatnim alkoholom C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub> i

(c) po želji, komprimiranjem i oblikovanjem granula.

Granule se mogu stvoriti bilo kojim postupkom dobro poznatim stručnjacima za farmaceutske formulacije. Na primjer, na jedan preferirani način, granule se mogu stvoriti mokrom granulacijom hidroksialkilne celuloze/oksikodona ili oksikodonske soli s vodom. U posebno preferiranoj varijanti tog postupka količina vode dodane tijekom faze mokre granulacije preferirano je između 1,5 i 5 puta, posebno između 1,75 i 3,5 puta, suhe težine oksikodona ili oksikodonske soli.

Matrica za produženo otpuštanje može se pripremiti i, npr., tehnikama granulacije taline ili granulacije istiskivanjem taline. Općenito, tehnika granulacije taline znači taljenje normalno krutog hidrofobnog veznog materijala, npr. voska, i dodavanje lijeka u obliku praha u njega. Za dobivanje oblika doziranja s produženim otpuštanjem može biti potrebno u rastaljeni voštani hidrofobni vezivni materijal inkorporirati hidrofobni materijal s produženim otpuštanjem, npr. etilcelulozu ili u vodi netopiv akrilni polimer. Primjeri formulacija za produženo otpuštanje pripremljenih tehnikom granulacije taline nalaze se, npr., u U.S. Patent No. 4,861,598.

Dodatni hidrofobni vezivni materijali mogu obuhvaćati jednu ili više u vodi netopivih vosku sličnih termoplastičnih tvari eventualno pomiješanih s jednom ili više vosku sličnih termoplastičnih tvari koje su manje hidrofobne od navedene jedne ili više u vodi netopivih vosku sličnih tvari. Kako bi se postiglo produženo otpuštanje pojedinačne vosku slične tvari u formulaciji trebale bi u suštini biti nedegradirajuće i netopive u gastrointestinalnim tekućinama tijekom početnih

faza otpuštanja. Korisne u vodi netopive vosku slične vezivne tvari mogu biti one koje imaju topivost u vodi nižu od oko 1:5.000 (tež. postotka).

5 Pripravljane prikladne matrice dobivene istiskivanjem taline prema ovom izumu može, na primjer, uključivati faze miješanja oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli s materijalom za produženo otpuštanje i preferirano vezivnim materijalom, kako bi se dobila homogena mješavina. Ta se homogena mješavina potom grije na temperaturu dovoljno visoku da bar dostatno omekša mješavinu za njezino istiskivanje. Dobivena homogena mješavina potom se istiskuje, npr. pomoću preše s dvojnim vijkom, kako bi nastale niti. Istisnuta tvar se preferirano hladi i na bilo koji struci poznati način sjecka u sitne čestice. Te mnoge matrične sitne čestice potom se dijele u jedinične doze. Istisnuta tvar 10 preferirano ima promjer od oko 0,1 do oko 5 mm i omogućuje produženo otpuštanje oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli za vrijeme od najmanje 24 sata.

15 Opcionalni postupak za pripremu formulacija istisnute taline prema ovom izumu uključuje odmjerenje hidrofobnog materijala za produženo otpuštanje, oksikodona ili njegove soli i, po želji, vezivne tvari izravno u prešu, zagrijavanje homogene mješavine, istiskivanje homogene mješavine i stvaranje niti, hlađenje niti koje sadrže homogenu mješavinu, sjeckanje niti u sitne čestice veličine od oko 0,1 mm do oko 12 mm i razdiobu navedenih čestica u jedinične doze. U tom aspektu ovog izuma ostvaruje se relativno kontinuiran proizvodni postupak.

20 U matrice dobivene istiskivanjem taline mogu se dodati plastifikatori, poput gore opisanih. Plastifikator se preferirano dodaje u količini od oko 0,1 do oko 30% težinskog postotka matrice. Po želji se u matrice za produženo otpuštanje mogu dodati drugi farmaceutski ekscipijenti, npr. talk, mono- ili polisaharidi, boje, okusi, maziva i slično. Dodane količine ovisit će o osobinama koje se žele postići.

25 Promjer otvora preše ili izlazni otvor može se podešavati u svrhu variranja debljine istisnutih niti. Osim toga izlazni otvor preše ne mora biti okrugao; on može biti dugoljast, pravokutan itd. Niti koje izlaze iz preše mogu se sjeckati na sitne čestice rezanjem vrućom žicom, giljotinom itd.

30 Sustav mnogih matričnih čestica dobivenih istiskivanjem taline može biti, na primjer, u obliku granula, kuglica ili sačme, ovisno o izlaznom otvoru preše. Za potrebe ovog izuma izrazi "mnoge matrične čestice dobivene istiskivanjem taline", "sustav(i) mnogih matričnih čestica dobivenih istiskivanjem taline" i "matrične čestice dobivene istiskivanjem taline" odnosit će se na mnoštvo jedinica, preferirano u okviru slične veličine i/ili oblika i sa sadržajem jedne ili više aktivnih tvari i jednog ili više ekscipijenata, preferirano uključujući hidrofobni materijal za produženo otpuštanje, kako je ovdje opisano. Preferirano će mnoge matrične čestice dobivene istiskivanjem taline biti od oko 0,1 do oko 12 mm duge i imati promjer od oko 0,1 do oko 5 mm. Osim toga, treba pretpostaviti da te mnoge matrične čestice dobivene istiskivanjem 35 taline mogu biti bilo kojeg geometrijskog oblika u okviru tih veličina. U nekim verzijama istisnuta se tvar može jednostavno sjeckati na željene dužine i biti podijeljena u jedinične doze terapeutske djelotvornog agensa bez potrebe za fazom zaobljavanja.

40 U drugoj verziji prikladna količina mnogih istisnutih čestica standardnom se tehnikom pomoću uređaja za tabletiranje komprimira u oralnu tabletu. Tehnika i smjese za izradu tableta (komprimiranih i izrađenih pomoću kalupa), kapsula (tvrda i meka želatina) i pilula također su opisane u Remington's Pharmaceutical Sciences, (izdavač Arthur Osol), 1553-1593 (1980.).

45 U još jednoj preferiranoj verziji istisnuta masa može se oblikovati u tablete prema opisu u U.S. Patent No. 4,957,681 (Klimesch i sur.).

50 Opcionalno, sustavi mnogih matričnih čestica za produženo otpuštanje mogu biti presvučeni oblogom za produženo otpuštanje poput ovdje opisanih obloga za produženo otpuštanje. Takve obloge preferirano sadrže dovoljnu količinu hidrofobnog i/ili hidrofilnog materijala za produženo otpuštanje kako bi se dobila razina prirasta težine od oko 2 do oko 25 posto, premda obloga može biti i veća, ovisno o, npr., željenoj stopi otpuštanja.

55 Oblici doziranja prema ovom izumu mogu, nadalje, uključivati kombinacije mnogih matričnih čestica dobivenih istiskivanjem taline koje sadrže oksikodon i njegovu farmaceutski prihvatljivu sol. Osim toga, oblici doziranja mogu sadržavati i količinu terapeutske djelotvornog oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli s trenutnim otpuštanjem radi brzog terapeutske djelovanja. Oksikodon ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol s trenutnim otpuštanjem može biti inkorporirana, npr., kao mnoge čestice u želatinskoj kapsuli ili može biti premazana na površini, npr., mnogih matričnih čestica dobivenih istiskivanjem taline.

60 Profil produženog otpuštanja formulacija dobivenih istisnutom talinom prema ovom izumu može se promijeniti, na primjer, variranjem količine materijala za produženo otpuštanje, variranjem količine plastifikatora u odnosu na druge sastavne tvari matrice, variranjem količine hidrofobnog materijala, uključivanjem dodatnih sastojaka ili ekscipijenata, mijenjanjem načina izrade itd.

U drugim varijantama ovog izuma formulacije dobivene istisnutom talinom pripravlja se bez uključivanja oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, koji se kasnije dodaju u istisnutu masu. U tim formulacijama će tipično oksikodon ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol biti pomiješani s istisnutim matričnim materijalom, a potom će se ta mješavina tabletirati kako bi se dobila formulacija s produženim otpuštanjem. Te formulacije mogu imati prednost, na primjer, kad je terapijski djelotvorni agens u formulaciji osjetljiv na temperature potrebna za omekšavanje hidrofobnog materijala i/ili retardantnog materijala.

Tipični sustavi proizvodnje istiskivanjem taline prikladni za primjenu prema ovom izumu sastoje se od pogonskog motora preše koji ima varijabilnu brzinu i stalnu kontrolu zakretnog momenta, kontrole za pokretanje i zaustavljanje te ampermetar. Osim toga, taj proizvodni sustav ima i konzolu za kontrolu temperature sa senzorima za temperaturu, sredstvima za hlađenje i pokazivačima temperature duž čitave preše. Nadalje, taj proizvodni sustav ima prešu kao što je preša s dvojnim vijkom, koja se sastoji od dva vijka koja se međusobno zahvaćaju rotacijom u suprotnom smjeru, a nalaze se u cijevi ili bubnju koji na svom kraju ima otvor ili kalup za oblikovanje. Materijal koji se puni prolazi kroz transportni lijevak i pomoću vijaka putuje kroz bubanj, pa se kroz kalup istiskuje u niti koje se potom prenose pokretnom trakom na kojoj se hlade, a zatim upućuju na uređaj za usitnjavanje ili drugi prikladan uređaj koji će istisnute niti pretvoriti u sustav mnogih matričnih čestica. Uređaj za usitnjavanje se može sastojati od valjaka, fiksiranog noža, rotirajućeg noža i sličnog. Prikladne instrumente i sustave imaju na raspolaganju dobavljači poput C.W. Brabender Instruments, Inc., South Hasensack, N. Jersey. Druge prikladne uređaje struka zna.

Daljnji aspekt ovog izuma odnosi se na pripremu mnogih matričnih čestica dobivenih istiskivanjem taline prema gornjem opisu na način koji kontrolira količinu zraka u istisnutom proizvodu. Kontrolom količine zraka u istisnutoj masi može se promijeniti stopa otpuštanja oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli.

Tako se, u daljnjem aspektu ovog izuma istisnuti proizvod pripravlja na način koji suštinski isključuje zrak tijekom faze istiskivanja. To se može postići, na primjer, uporabom Leistritzove preše koja ima vakuumski dodatak. Istisnute matrične čestice pripravljene prema ovom izumu primjenom Leistritzove preše pod vakuumom daju proizvod dobiven istiskivanjem taline koji ima različite fizičke osobine. Posebno, istisnuta masa prije svega nije porozna kad se poveća, npr. pomoću skenirajućeg elektronskog mikroskopa koji daje SEM (skenirajući elektronski mikrograf). Takve u osnovi neporozne formulacije mogu dovesti do bržeg otpuštanja terapijski djelotvornog agensa u odnosu na istu formulaciju pripravljenu bez vakuuma. SEM-ovi matričnih čestica pripravljeni pomoću preše pod vakuumom izgledaju vrlo glatki, a čestice su sklone tome da budu robustnije od onih koje su pripravljene bez vakuuma. Primijećeno je da bar u nekim formulacijama istiskivanje pod vakuumom daje istisnuti matrični proizvod koji više ovisi o pH od njegove odgovarajuće formulacije pripravljene bez vakuuma.

Alternativno, proizvod dobiven istiskivanjem taline pripravlja se pomoću Werner-Pfeidererove preše s dvojnim vijkom.

U nekim verzijama se granulatu ili matričnim česticama dodaje sferonizirajući agens, a potom se oblikuje u kuglice koje postižu produženo otpuštanje. Kuglice se, po želji, presvlače oblogom za produženo otpuštanje, na gore opisane načine.

Sferonizirajući agensi koji se mogu rabiti za pripravljanje formulacija matričnih čestica prema ovom izumu podrazumijevaju bilo koji struci poznat sferonizirajući agens. Preferiraju se derivati celuloze, a posebno se preferira mikrokristalna celuloza. Prikladna mikrokristalna celuloza je, na primjer, materijal koji se prodaje kao Avicel PH 101 (zaštićeno ime, FMC Corporation). Sferonizirajući agens se preferirano rabi o oko 1 do oko 99% težinskog postotka matričnih čestica.

U nekim verzijama, osim aktivnog sastojka poput sferonizirajućeg agensa, kuglice mogu sadržavati i vezivo. Prikladna veziva, poput nisko viskoznih, u vodi topivih polimera, bit će dobro poznata farmaceutskim stručnjacima. Međutim, preferira se u vodi topiva hidroksi niža alkilna celuloza, poput hidroksi propil celuloze. Dodatno (ili alternativno) kuglice mogu sadržavati polimer netopiv u vodi, posebno akrilni polimer, akrilni kopolimer poput metakrilnog acid-etil akrilat kopolimera ili etilne celuloze.

U nekim verzijama se na kuglice, granule ili matrične čestice s produženim otpuštanjem primjenjuje obloga s produženim otpuštanjem. U tim verzijama obloga s produženim otpuštanjem može sadržavati materijal koji se ne topi u vodi poput (a) voska, bilo samog bilo u mješavini s masnim alkoholom, ili (b) šelak ili zein. Obloga se preferirano derivira iz vodene disperzije hidrofobnog materijala s produženim otpuštanjem.

U nekim je verzijama potrebno kuglice, granule ili matrične čestice s produženim otpuštanjem koje sadrže oksikodon ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol i nositelja produženog otpuštanja premazati dovoljnom količinom vodene disperzije, npr., alkilceluloze ili akrilnog polimera, kako bi se postigla razina porasta težine od oko 2 do oko 50%, npr., oko 2 do oko 25%, u svrhu dobivanja formulacije s produženim otpuštanjem. Premaz može biti tanji ili deblji, ovisno o, npr., željenoj stopi otpuštanja, dodavanju plastifikatora u vodenu disperziju i načinu njezine inkorporacije.



Celulozni materijali i polimeri, uključujući alkilceluloze, vrlo su prikladni za oblaganje kuglica, granula i matričnih čestica s produženim otpuštanjem prema ovom izumu. Jednostavan primjer, jedan preferirani alkilcelulozni polimer je etilceluloza, premda bi stručnjak ocijenio da se mogu rabiti druge celuloze i/ili alkilcelulozni polimeri, sami ili u bilo kojoj kombinaciji, kao cjelina ili dio hidrofobne obloge prema ovom izumu.

Jedna komercijalno raspoloživa vodena disperzija etilceluloze je Aquacoat<sup>®</sup> (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, SAD). Aquacoat<sup>®</sup> se pripravlja otapanjem celuloze u organskom otapalu koje se ne miješa s vodom, a potom emulgiranjem iste u vodi uz prisutnost surfaktanta i stabilizatora. Nakon homogenizacije radi stvaranja submikronskih kapljica, organsko otapalo se uparava pod vakuumom radi stvaranja pseudolateksa. Tijekom proizvodne faze plastifikator nije inkorporiran u pseudolateks. Zato je, prije uporabe istoga, potrebno dobro promiješati Aquacoat<sup>®</sup> s odgovarajućim plastifikatorom.

Druga vodena disperzija etilceluloze komercijalno je raspoloživa kao Surelease<sup>®</sup> (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, SAD). Ovaj se proizvod pripravlja inkorporiranjem plastifikatora u disperziju tijekom proizvodnog procesa. Vruća talina polimera, plastifikatora (dibutil sebakat) i stabilizatora (oleinska kiselina) pripravlja se kao homogena mješavina, koja se potom razrjeđuje alkalnom otopinom kako bi se dobila vodena otopina koja se može nanijeti izravno na kuglice, granule ili matrične čestice s produženim otpuštanjem.

U drugim preferiranim verzijama ovog izuma materijal s produženim otpuštanjem koji sadrži oblogu s produženim otpuštanjem je farmaceutski prihvatljiv akrilni polimer, uključujući, ali ne ograničavajući, kopolimere akrilne kiseline i metakrilne kiseline, kopolimere metil metakrilata, etoksietil metakrilate, cijanoetil metakrilat, poli(akrilnu kiselinu), poli(metakrilnu kiselinu), kopolimer alkilamida metakrilne kiseline, poli(metil metakrilat), polimetakrilat, kopolimer poli(metil metakrilata), poliakrilamid, kopolimer aminoalkil metakrilata, poli(anhidrim metakrilne kiseline) i kopolimere glicidil meta-krilata.

U nekim preferiranim verzijama akrilni polimer se sastoji od jednog ili više kopolimera amonijevog metakrilata. Kopolimeri amonijevog metakrilata dobro su poznati u struci, a opisani su u National Formulary (NF) XVII kao potpuno polimerizirani kopolimeri estera i akrilne i metakrilne kiseline s niskim sadržajem četveroatomnih amonijevih skupina. Kako bi se dobio traženi profil otapanja, moglo bi biti potrebno inkorporirati dva ili više kopolimera amonijevog metakrilata koji imaju različita fizička svojstva, poput različitih molarnih omjera četveroatomnih amonijevih skupina prema neutralnim (met)akrilnim esterima.

Neki polimeri tipa estera metakrilne kiseline korisni su za pripravljanje premaza ovisnih o pH koji se mogu rabiti u skladu s ovim izumom. Na primjer, postoji porodica kopolimera sintetiziranih iz dietilaminoetil metakrilata i drugih neutralnih metakrilnih estera, poznatih i kao kopolimeri metakrilne kiseline ili polimerni metakrilati, ko-mercijalno raspoloživi kao Eudragit<sup>®</sup> tvrtke Röhm GmbH i Co. Kg Darmstadt, Njemačka. Postoji nekoliko različitih tipova Eudragita<sup>®</sup>. Na primjer, Eudragit E je primjer kopolimera metakrilne kiseline koji bubri i otapa se u kiselim medijima. Eudragit L je kopolimer metakrilne kiseline koji ne bubri kod oko pH < 5,7 i koji je topiv kod oko pH > 6. Eudragit S ne bubri kod oko pH < 6,5, a topi se kod oko pH > 7. Eudragit RL i Eudragit RS bubre u vodi, a količina vode koju ti polimeri apsorbiraju ovisi o pH; međutim, oblici doziranja obloženi Eudragitom RL i RS ne ovise o pH.

U nekim preferiranim verzijama akrilna obloga sadrži mješavinu dvaju lakova od akrilnih smola komercijalno raspoloživih od tvrtke Röhm pod komercijalnim imenima Eudragit<sup>®</sup> RL30D i Eudragit<sup>®</sup> RS30D. Eudragit<sup>®</sup> RL30D i Eudragit<sup>®</sup> RS30D su kopolimeri akrilnih i metakrilnih estera s niskim sadržajem četveroatomnih amonijevih skupina, a molarni omjer amonijevih skupina prema neutralnim (met)akrilnim esterima je 1:20 kod Eudragita<sup>®</sup> RL30D i 1:40 kod Eudragita<sup>®</sup> RS30D. Srednja molekularna težina je oko 150.000. Kodne oznake RL (visoka propusnost) i RS (niska propusnost) odnose se na svojstva propusnosti tih agensa. Eudragit<sup>®</sup> RL/RS mješavine ne tope se u vodi ni u probavnim tekućinama. Međutim, obloga stvorena od te mješavine bubri i propusna je u vodenim otopinama i probavnim tekućinama.

Eudragit<sup>®</sup> RL/RS disperzije prema ovom izumu mogu se izmiješati u bilo kojem željenom omjeru kako bi se konačno dobila formulacija s produženim otpuštanjem koja ima željeni profil otapanja. Željene formulacije s produženim otpuštanjem mogu se dobiti, na primjer, iz retardantnog premaza deriviranog iz 100% Eudragita<sup>®</sup> RL, 50% Eudragita<sup>®</sup> RL i 50% Eudragita<sup>®</sup> RS, te 10% Eudragita<sup>®</sup> RL : 90% Eudragita<sup>®</sup> RS. Naravno, stručnjak će znati da se mogu rabiti i drugi akrilni polimeri, poput, na primjer, Eudragita<sup>®</sup> L. U verzijama prema ovom izumu gdje premaz sadrži vodenu disperziju hidrofobnog materijala s produženim otpuštanjem, dodavanje učinkovite količine plastifikatora u vodenu otopinu hidrofobnog materijala još će poboljšati fizička svojstva obloge s produženim otpuštanjem. Na primjer, kako etil celuloza ima relativno visoku temperaturu prelaska u staklo i pod normalnim uvjetima premazivanja ne tvori fleksibilne filmove, preferira se inkorporirati plastifikator u etilceluloznu oblogu koja sadrži oblogu s produženim otpuštanjem prije uporabe iste kao premaza.

Općenito, količina plastifikatora dodana otopini premaza temelji se na koncentraciji pri kojoj se stvara film, npr., najčešće od oko 1 do oko 50 težinskih postotaka agensa koji stvara film. Međutim, koncentracija plastifikatora može jedino biti točno određena nakon pažljivog eksperimentiranja s pojedinom otopinom premaza i načinom primjene

5 Primjeri prikladnih plastifikatora za etilcelulozu su u vodi netopivi plastifikatori poput dibutil sebakata, dietil ftalata, trietil citrata, tributil citrata i triacetina, premda je moguće da se mogu rabiti i drugi u vodi netopivi plastifikatori (poput acetiliranih monoglicerida, ftalat estera, ricinusovog ulja itd.). Trietil citrat je posebno preferiran plastifikator za vodene otopine etil celuloze prema ovom izumu.

10 Primjeri prikladnih plastifikatora za akrilne polimere prema ovom izumu uključuju, ali bez ograničenja, estere limunske kiseline, poput trietil citrat NF XVI, tributil citrat, dibutil ftalat i eventualno 1,2-propilen glikol. Drugi plastifikatori koji su se pokazali prikladnima za pospješenje elasticiteta filmova stvorenih iz akrilnih filmova poput Eudragit® RL/RS otopina lakova uključuju polietilen glikole, propilen glikol, dietil ftalat, ricinusovo ulje i triacetin. Trietil citrat je posebno preferiran plastifikator za vodene disperzije etil celuloze prema ovom izumu.

15 U nekim verzijama obložene/neobložene kuglice, granule ili matrične čestice s produženim otpuštanjem koje sadrže oksikodon ili sol oksikodona vulkaniziraju se do krajnje točke u kojoj kuglice, granule i matrične čestice s produženim otpuštanjem dostižu stabilno otapanje. Krajnja točka vulkanizacije može se odrediti usporedbom profila otapanja (krivuljom) oblika doziranja odmah nakon vulkanizacije s profilom otapanja (krivuljom) oblika doziranja nakon izlaganja ubrzanim uvjetima skladištenja od, npr., najmanje jednog mjeseca na temperaturi od 40°C i uz relativnu vlagu od 75%. Vulkanizirane formulacije detaljno su opisane u U.S. Patent Nos. 5,237,760; 5,286,493; 5,500,227; 5,580,578; 5,639,476; 5,681,585 i 6,024,982. Drugi primjeri formulacija s produženim otpuštanjem i premaza koji se mogu rabiti u skladu s ovim izumom opisani su u U.S. Patent Nos. 5,324,351; 5,356,467 i 5,472,712.

25 Osim gornjih sastojaka kuglice, granule ili matrične čestice mogu, po želji, sadržavati i prikladne količine drugih materijala, npr., razrjeđivače, maziva, veziva, sredstva za granuliranje, boje, okuse i klizna sredstva koja su konvencionalna u farmaceutici u količinama do oko 50% težinskog postotka formulacije.

30 Specifični primjeri farmaceutski prihvatljivih nositelja i ekscipijenata koji se mogu rabiti za formulaciju oralnih oblika doziranja opisani su u Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986.), što je ovdje referentno inkorporirano.

Nadalje se otkrilo da dodavanje male količine talka oblozi s produženim otpuštanjem smanjuje tendenciju vodene disperzije da se tijekom obrade lijepi i djeluje kao agens za poliranje.

### OSMOTSKO DOZIRANJE PRODUŽENOG OTPUŠTANJA

40 Oblici doziranja s produženim otpuštanjem prema ovom izumu mogu se pripremljati i kao formulacije osmotskog doziranja. Oblici osmotskog doziranja preferirano uključuju dvoslojnu jezgru koja se sastoji od sloja lijeka i sloja otpuštanja ili izbacivanja, pri čemu je dvoslojna jezgra okružena polupropusnom stijenkom i opcionalno ima najmanje jedan prolaz.

45 Izraz "prolaz" za potrebe ovog izuma znači otvor, rupu, bušotinu, poru ili porozni element preko kojeg se oksikodon ili sol oksikodona može istisnuti, raširiti ili migrirati kroz vlakno, kapilarnu cjevčicu, porozni premaz, porozni umetak, mikroporozni član ili poroznu smjesu. Prolaz može značiti i spoj koji erodira ili se ispire sa stijenke u tekućem okolišu koji služi kao bar jedan prolaz. Reprezentativni spojevi za stvaranje prolaza su erozivna poli(glikolna) kiselina ili poli(mliječna) kiselina u stijenku, želatinozni filament, poli(vinil alkohol) koji se može ukloniti vodom, spojevi koji se ispiru poput polisaharida, kiselina, soli ili oksida koji stvaraju pore i uklanjaju se tekućinom. Prolaz može biti stvoren ispiranjem spoja sa stijenke, poput sorbitola, sukroze, laktoze, maltoze ili fruktoze, kako bi nastao dimenzionalni prolaz poput pore s produženim otpuštanjem. Prolaz može biti bilo kakvog oblika, okruglog, trokutastog, pravokutnog i eliptičnog, kao pomoć u produženom odmjerenom otpuštanju oksikodona ili oksikodonske soli iz oblika doziranja. Oblik doziranja može se pripremiti s jednim ili više prolaza u razmaknutom odnosu na jednoj ili više površina na obliku doziranja. Prolazi i oprema za stvaranje prolaza opisani su u U.S. Patent Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,063,064 i 4,088,864. Prolazi koji imaju dimenzije veličine i oblika za produženo otpuštanje i koji su prilagođeni kao pora za otpuštanje stvorena vodenim ispiranjem kako bi nastala propusna pora sa stopom produženog otpuštanja, opisani su u U.S. Patent Nos. 4,200,098 i 4,285,987.

60 U nekim verzijama dvoslojna jezgra sadrži ljekoviti sloj s oksikodonom ili njegovom soli i sloj za otpuštanje ili izbacivanje. U nekim varijantama ljekoviti sloj može sadržavati i bar jedan polimerni hidrogel. Polimerni hidrogel može imati prosječnu molekularnu težinu između oko 500 i oko 6,000.000. Primjeri polimernih hidrogela su, ali bez ograničenja, maltodekstrin polimer formule  $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$ , gdje je n 3 do 7,5, a maltodekstrin polimer ima brojčano prosječnu molekularnu težinu 500 do 1,250.000; poli(alkilen oksid) predstavljen, npr., poli(etilen oksidom) i

poli(propilen oksidom) težinski prosječne molekularne težine 50.000 do 750.000, a još specifičnije predstavljen poli(etilen oksidom) bar jedne od 100.000, 200.000, 300.000 ili 400.000 težinski prosječne molekularne težine; alkalna karboksialkliceluloza, u kojoj je alkalni dio natrij ili kalij, alkil je metil, etil, propil ili butil težinske molekularne težine 10.00 do 175.000 i kopolimer etilen akrilne kiseline, uključujući metakrilnu i etakrilnu kiselinu brojčano prosječne molekularne težine od 10.000 do 500.000.

U nekim verzijama ovog izuma sloj otpuštanja ili izbacivanja sadrži osmopolimer. Primjeri osmopolimera su, ali bez ograničenja, članovi odabrani iz skupine koja se sastoji od polialkilen oksida i karboksialkilceluloze. Polialkilen oksid ima težinsku prosječnu molekularnu težinu od 1,000.000 do 10,000.000. Polialkilen oksid može biti član odabran iz skupine koja se sastoji od polimetilen oksida, polietilen oksida, polipropilen oksida, polietilen oksida prosječne molekularne težine od 1,000.000, polietilen oksida prosječne molekularne težine od 5,000.000, polietilen oksida prosječne molekularne težine od 7,000.000, križno vezanog polietilen oksida prosječne molekularne težine od 1,000.000 i polipropilen oksida prosječne molekularne težine od 1,200.000. Tipična osmopolimerna karboksialkilceluloza je član odabran iz skupine koja se sastoji od alkalne karboksialkilceluloze, natrijeve karboksimetilceluloze, kalijeve karboksimetilceluloze, natrijeve karboksietilceluloze, litijeve karboksimetilceluloze, natrijeve karboksietilceluloze, karboksialkilhidroksialkil-celuloze i karboksietilhidroksipropilceluloze. Osmopolimeri koji se rabe za sloj otpuštanja očituju gradijent osmotskog tlaka kroz polupropusnu stijenku. Osmopolimeri upijaju tekućinu u oblik doziranja, koji uslijed toga bubri i širi se kao osmotski hidrogel (poznat i kao osmogel) te tako istiskuje oksikodon ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol iz osmotskog oblika doziranja.

Istisni sloj može sadržavati i jednu ili više osmotski učinkovitih komponenta poznatih i kao osmagensi i kao osmotski učinkoviti soluti. Oni upijaju okolnu tekućinu, na primjer, iz gastrointestinalnog trakta, u oblik doziranja i pridonose prijenosnoj kinetici istisnog sloja. Primjeri osmotski aktivnih spojeva podrazumijevaju član odabran iz skupine koja se sastoji od osmotskih soli i osmotskih karbohidrata. Primjeri specifičnih osmagensa su, ali bez ograničenja, natrijev klorid, kalijev klorid, magnezijev sulfat, litijev fosfat, litijev klorid, natrijev fosfat, kalijev sulfat, natrijev sulfat, kalijev fosfat, glukoza, fruktoza i maltoza.

Istisni sloj može opcionalno sadržavati hidroksipropilalkilcelulozu koja ima brojčanu prosječnu molekularnu težinu od 9.000 do 450.000. Hidroksipropilalkilcelulozu predstavlja član odabran iz skupine koja se sastoji od hidroksipropilmetilceluloze, hidroksipropiletilceluloze, hidroksipropilizopropilceluloze, hidroksipropilbutilceluloze i hidroksipropilpentilceluloze.

Istisni sloj može opcionalno sadržavati netoksičnu boju ili bojilo. Primjeri boja ili bojila su, ali bez ograničenja na Food and Drug Administration Colorant (FD&C), poput FD&C plave boje br. 1, FD&C crvene boje br.4, crveni željezni oksid, žuti željezni oksid, titanov oksid, ugljično crnilo i indigo.

Istisni sloj može opcionalno sadržavati antioksidans radi inhibicije oksidacije sastojaka. Neki primjeri antioksidansa uključuju, ali bez ograničenja, član odabran iz skupine koja se sastoji od askorbinske kiseline, askorbil palmitata, butiliranog hidroksianola, mješavinu 2 ili 3 tercijarnog butil-4-hidroksianisola, butilirani hidroksitoluen, natrijev izoaskorbat, dihidroguaretsku kiselinu, kalijev sorbat, natrijev bisulfat, natrijev metabisulfat, sorbičnu kiselinu, kalijev askorbat, vitamin E, 4-kloro-2,6-ditercijarni butilfenol, alfatokoferol i propilgalat.

U nekim alternativnim verzijama oblik doziranja ima homogenu jezgru koja sadrži oksikodon ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, farmaceutski prihvatljivi polimer (npr. polietilen oksid), opcionalno dezintegrant (npr. polivinilpirolidin), opcionalno pospješivač apsorpcije (npr. masnu kiselinu, surfaktant, agens za tvorbu prstena, sol žučne kiseline itd.). Homogena jezgra okružena je polupropusnom stijenkom s prolazom (prema gornjoj definiciji) za otpuštanje oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli.

U nekim verzijama polupropusna stijenka sadrži član odabran iz skupine koja se sastoji od celuloznog ester polimera, celuloznog eter polimera i celuloznog ester-eter polimera. Reprezentativni polimeri stijenka sadrže član odabran iz skupine koja se sastoji od celuloznog acilata, celuloznog diacilata, celuloznog triacilata, celuloznog acetata, celuloznog diacetata, celuloznog triacetata, mono-, di- i triceluloznih alkenilata i mono-, di- i triceluloznih alkinilata. Poli(celuloza) upotrijebljena za ovaj izum ima brojčano prosječnu molekularnu težinu od 20.000 do 7,500.000.

Dodatni polupropusni polimeri za potrebe ovog izuma su acetaldehid dimetilcelulozni acetat, celulozni acetat etilkarbammat, celulozni acetat metilkarbammat, celulozni diacetat, propilkarbammat, celulozni acetat dietilaminoacetat; popupropusni poliamid; polupropusni poliuretan; polupropusni sulfonirani polistiren, polupropusni križno vezani polimer dobiven zajedničkim taloženjem polianiona i polikationa prema U.S. Patent Nos. 3,173,876; 3,276,586; 3,541,005; 3,541,006 i 3,546,876; polupropusni polimeri prema opisu Loeba i Sourirajana u U.S. Patent No. 3,133,132; polupropusni umreženi polistireni, polupropusni umreženi poli(natrijev stiren sulfonat), polupropusni umreženi poli(vinilbenziltrimetil amonijev klorid) i polupropusni polimeri koji imaju svojstvo propuštanja tekućine od  $2,5 \times 10^{-8}$  do  $2,5 \times 10^{-2}$  (cm<sup>2</sup>/sat·atm) izraženu po atmosferi razlike hidrostatskog ili osmotskog tlaka u polupropusnoj stijenki.

Drugi polimeri korisni u ovom izumu poznati su struci iz U.S. Patent Nos. 3,845,770; 3,916,899 i 4,160,020 te iz Handbook of Common Polymers, Scott, J.R. i W.J. Roff, 1971., CRC Press, Cleveland, Ohio.

U nekim verzijama polupropusna stijenka je preferirano netoksična, inertna i zadržava svoj fizički i kemijski integritet tijekom vijeka trajanja lijeka. U nekim varijantama oblik doziranja sadrži vezivo. Primjer veziva je, ali bez ograničenja na terapeutski prihvatljiv vinil polimer s viskozitetnom prosječnom molekularnom težinom od 5.000 do 350.000, predstavljen članom odabranim iz skupine koja se sastoji od poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli(vinil pirolinoda), poznatog i kao poli-n-vinilpiolidon, poli-n-vinilkaprolaktona, poli-n-vinil-5-metil-2-pirolidona i kopolimera poli-n-vinil-pirolidona s članom odabranim iz skupine koja se sastoji od vinil alkohola, vinil klorida, vinil fluorida, vinil butirata, vinil laureata i vinil stearata. U druga veziva spadaju, na primjer, akacija, škrob, želatina i hidroksipropilalkilceluloza prosječne molekularne težine od 9.200 do 250.000.

U nekim varijantama oblik doziranja sadrži mazivo, koje može biti upotrebjeno tijekom izrade oblika doziranja radi sprječavanja lijepljenja na stijenku kalupa ili probušene površine. Primjeri maziva su, ali bez ograničenja, magnezijev stearat, natrijev stearat, stearinska kiselina, kalcijev stearat, magnezijev oleat, oleinska kiselina, kalijev oleat, kaprilna kiselina, natrijev stearil fumarat i magnezijev palmitat.

U nekim preferiranim verzijama ovaj izum uključuje farmaceutsku smjesu koja sadrži 1 do 640 mg oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, 25 do 500 mg poli(alkilen oksida) prosječne molekularne težine od 150.000 do 500.000, 1 do 50 mg poli(vinilpirolidona) prosječne molekularne težine 40.000 i 0 do 7,5 mg maziva.

U nekim verzijama ovaj izum nudi i način primjene 1 do 640 mg oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli oralnom primjenom 1 do 640 mg oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli na bolesnika davanjem u obliku doziranja koji sadrži polupropusnu stijenku propusnu za vodeno-biološku tekućinu, a nepropusnu za prolaz oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, koja polupropusna stijenka obavija unutrašnji prostor koji sadrži smjesu lijeka s oksikodonom i istisnu smjesu, pri čemu navedena smjesa lijeka s oksikodonom sadrži 1 do 640 mg oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, 25 do 500 mg poli(alkilen oksida) prosječne molekularne težine od 150.000 do 500.000, 1 do 50 mg poli(vinilpirolidona) prosječne molekularne težine 40.000 i 0 do 7,5 mg maziva, dok istisna smjesa sadrži 15 do 250 mg poli(alkilen oksida) prosječne molekularne težine od 3.000.000 do 7.500.000, 0 do 10 mg željeznog oksida, 0 do 10 mg maziva i 0 do 10 mg antioksidansa te prolaz u polupropusnoj stijenci za otpuštanje oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli iz oblika doziranja upijanjem tekućine kroz polupropusnu stijenku u oblik doziranja, čime se oslobađa smjesa oksikodona ili soli oksikodona, a istisna smjesa širi i tjera oksikodon ili sol oksikodona kroz prolaz, pa se tako preko kombiniranog djelovanja oblika doziranja oksikodon ili sol oksikodona otpuštaju u terapeutski djelotvornoj dozi pri stopi koja se kontrolira tijekom produženog vremena.

Oblici doziranja prema ovom izumu mogu opcionalno biti obloženi s jednim ili više premaza prikladnih za regulaciju otpuštanja ili za zaštitu formulacije. U jednoj verziji premazi dozvoljavaju otpuštanje bilo ovisno bilo neovisno o pH, npr. kod izlaganja gastrointestinalnoj (GI) tekućini. Ako se želi obloga neovisna o pH, premaz je takav da postiže optimalno otpuštanje bez obzira na promjene pH u okolnoj tekućini, npr. GI traktu. Druge preferirane verzije sadrže oblogu koja ovisi o pH, a koja otpušta oksikodon ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol u željena područja GI trakta, npr. želudac i tanko crijevo, tako da se dobiva apsorpcijski profil koji je u stanju bolesniku omogućiti najmanje oko dvanaest sati, a preferirano oko dvadeset četiri sata ili više, ublažavanja boli. Također je moguće formulirati spojeve koji otpuštaju dio doze u jedno željeno područje GI trakta, npr. želuca, a ostatak doze u drugo područje GI trakta, npr. tanko crijevo.

Formulacije prema ovom izumu koje rabe obloge ovisne o pH mogu djelovati i s ponovljenim učinkom, pri čemu je nezaštićen lijek premazan preko crijevnog obloge i otpušta se u želudac, dok se ostatak, zaštićen crijevnim oblogom, otpušta dalje u gastrointestinalni trakt. Obloge koje ovise o pH i mogu se rabiti u skladu s ovim izumom uključuju materijal za produženo otpuštanje poput, npr., šelaka, celulozni acetat ftalat (CAP), polivinil acetat ftalat (PVAP), hidroksipropil metilcelulozni ftalat te kopolimere estera metakrilne kiseline, zein i slično.

U nekim verzijama ovog izuma u formulaciju je uključena djelotvorna količina oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli u obliku za trenutno otpuštanje. Oblik trenutnog otpuštanja oksikodona ili soli oksikodona uključen je u količini koja djeluje na skraćivanje vremena do maksimalne koncentracije oksikodona u krvi (npr. plazmi), tako da je smanjen  $T_{max}$ . Uključivanjem takve djelotvorne količine za trenutno otpuštanje oksikodona ili soli oksikodona u jediničnu dozu može se smanjiti osjećaj relativno visokih razina boli kod bolesnika. U takvim verzijama djelotvorna količina oksikodona ili soli oksikodona u obliku za trenutno otpuštanje može se premazati na tabletu prema ovom izumu. Na primjer, ako do produženog otpuštanja oksikodona ili soli oksikodona iz formulacije dolazi zbog obloge za produženo otpuštanje, ta se obloga može premazati slojem za trenutno otpuštanje. S druge strane, sloj za trenutno otpuštanje može se premazati preko površine tableta u kojima je oksikodon ili sol oksikodona inkorporirana u matricu za produženo otpuštanje. Stručnjak će znati i alternativne načine inkorporiranja dijela oksikodona ili soli oksikodona s trenutnim otpuštanjem u formulaciju. Smatra se da su takve mogućnosti obuhvaćene u priloženim patentnim zahtjevima.

U daljnjim verzijama oblici doziranja za produženo otpuštanje prema ovom izumu uz oksikodon ili sol oksikodona mogu sadržavati i neopijatni lijek koji može ili ne mora sinergistički djelovati s oksikodonom i soli oksikodona. Takvi bi neopijatni lijekovi preferirano omogućili dodatno ublažavanje boli, a uključuju, npr., aspirin, acetaminofen, nesteroidne protuupalne lijekove ("NSAIDS"), npr., ibuprofen, ketoprofen itd., antagoniste receptora N-metil-D-aspartata (NMDA), npr., morfinan poput dekstrometorfana, dekstrorfana ili ketamina, inhibitore ciklooksigenaze-II ("COX-II inhibitori") i/ili antagoniste receptora glicina.

U nekim verzijama ovog izuma izum dozvoljava uporabu nižih doza oksikodona ili soli oksikodona na temelju uključivanja neopijatnog analgetika, poput NSAID ili COX-II inhibitora. Uporabom manjih količina bilo kojeg ili oba lijeka mogu se smanjiti nuspojave u vezi s učinkovitim uklanjanjem boli kod ljudi.

Prikladni nesteroidni protuupalni agensi su ibuprofen, diklofenak, naproksen, benoksaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, karpofen, oksaprozin, pramoprofen, muroprofen, trioksaprofen, suprofen, aminoprofen, tiaprofenska kiselina, fluprofen, bukloksična kiselina, indometacin, sulindak, tolmetin, zomepirak, tiopinak, zidometacin, acetametacin, fentiazak, klidanak, oksipinak, mefenamska kiselina, meklofenamska kiselina, flufenamska kiselina, nifluminska kiselina, tolfenaminska kiselina, diflurisal, flufenisal, piroksikam, sudoksikam, izoksikam, njihove farmaceutski prihvatljive soli, mješavine i slično. Djelotvorno doziranje ovih lijekova stručnjacima je poznato.

Antagonisti receptora N-metil-D-aspartata (NMDA) poznati su stručni, a obuhvaćaju, na primjer, morfinane poput dekstrometorfana ili dekstrorfana, ketamina njihove farmaceutski prihvatljive soli. Za potrebe ovog izuma smatra se da izraz "antagonist NMDA" obuhvaća i lijekove koji bar djelomično inhibiraju snažnu intrastaničnu posljedicu djelovanje receptora NMDA, npr. gangliosida poput GM<sub>1</sub> ili GT<sub>1b</sub>, fenotiazina poput trifluoperazina ili naftalensulfonamida poput N-(6-aminoteksil)-5-kloro-1-naftalensulfonamida. Za te se lijekove u U.S. Patent Nos. 5,321,012 i 5,556,838 (oba od Mayera i sur.) tvrdi da inhibiraju razvoj tolerancije na droge i/ili ovisnost o njima, npr. na narkotične analgetike poput morfija, kodeina itd., a u U.S. Patent No. 5,502,058 (Mayer i sur.) da liječe kroničnu bol. Antagonisti NMDA mogu biti uključeni sami ili u kombinaciji s lokalnim anestetima poput lidokaina, kako to opisuju ti patenti Mayera i sur.

Liječenje kronične boli uporabom antagonista receptora glicina i identifikacija takvih lijekova opisani su u U.S. Patent No. 5,514,680 (Weber i sur.).

COX-2 inhibitori opisani su u stručnoj literaturi i zna se da mnoge kemijske strukture inhibiraju ciklooksigenazu-2. COX-2 inhibitori opisani su, na primjer, u U.S. Patent Nos. 5,616,601; 5,604,260; 5,593,994; 5,550,142; 5,536,752; 5,521,213; 5,475,995; 5,639,780; 5,604,253; 5,552,422; 5,510,368; 5,436,265; 5,409,944 i 5,130,311. Neki preferirani COX-2 inhibitori uključuju celekoksib (SC-58635), DIP-697, flosulid (CGP-28238), meloksikam, 6-metoksi-2 naftil octenu kiselinu (6-MNA), MK-966 (poznat i ka Vioxx), nabumeton (pro-lijek za 6-MNA), nimesulid, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614 ili njihove kombinacije. Razine doziranja COX-2 inhibitora od oko 0,005 mg do oko 140 mg po kilogramu tjelesne težine na dan terapijski su učinkovite u kombinaciji s oksikodonom ili soli oksikodona. Alternativno, oko 0,25 mg do oko 6 g COX-2 inhibitora po bolesniku na dan daje se u kombinaciji s oksikodonom ili soli oksikodona.

U drugim verzijama može se uključiti neopijatni lijek koji ima drugi željeni učinak od ublažavanja boli, npr., sredstva protiv kašlja, za iskašljavanje, za otčepljenje nosa, antihistaminici, lokalni anestetici i slično.

Dodatni (neopijatni) terapijski djelotvoran agens može se uključiti u oblik sa produženim otpuštanjem ili u oblik s trenutnim otpuštanjem. Dodatni lijek može biti inkorporiran u matricu za produženo otpuštanje zajedno s oksikodonom ili soli oksikodona, može biti kao prah, granulacija itd. inkorporiran u oblik doziranja ili može biti inkorporiran kao posebni sloj s produženim otpuštanjem ili sloj s trenutnim otpuštanjem.

Oralni oblici čvrstog doziranja s produženim otpuštanjem prema ovom izumu mogu sadržavati malo opijata. Moguće je da se oralni oblici čvrstog doziranja s produženim otpuštanjem prema ovom izumu mogu dozirati u znatno nižim dnevnim dozama u usporedbi s konvencionalnim proizvodima s trenutnim otpuštanjem, bez značajnije razlike u analgetskoj učinkovitosti. Kod usporedivih dnevnih doziranja veći se učinak može postići primjenom oralnih oblika čvrstog doziranja s produženim otpuštanjem prema ovom izumu u usporedbi s konvencionalnim proizvodima s trenutnim otpuštanjem.

Ovaj će izum sada biti potpunije opisan pozivom na popratne primjere. Međutim, treba razumjeti da je sljedeći opis samo ilustrativan i da se ni u kojem slučaju ne smije smatrati ograničenjem općenitosti naprijed navedenog izuma.

## 1. primjer

Matrične tablete oksikodona s produženim otpuštanjem proizvode se prema formuli iskazanoj u tablici 1 koja slijedi:

Tablica 1

<i>Sastojak</i>	<i>Kol./jedinica (mg)</i>	<i>Kol./partija (gram)</i>
Oksikodon HCl	30,0	150,0
Raspršivanjem osušena laktoza		
Povidon	50,0	250,0
Eudragit RS30D (krut)	8,0	40,0
Triacetin	50,0	250,0
Stearil alkohol	6,0	30,0
Talk	70,0	350,0
Magnezijev stearat	4,0	20,0
Opadry crveno YS1-15597-A	2,0	10,0
Pročišćena voda		
Ukupno	10,0	50,0
	*	*
	230,0	1150,0

5 \*Korištena za postupak i ostaje u proizvodu samo kao preostala vlaga.

Prema sljedećoj proceduri:

1. Granuliranje: Raspršiti disperziju Eudragit/Triacetin na oksikodon HCl, raspršivanjem osušenu laktozu i povidon pomoću granulatora tekućine u plitici.
2. Mljevenje: Prebaciti granulat u mlin i samljati ga u mlinu s otvorima od približno 1 mm (rešetka 18 meša).
3. Poliranje: Rastaliti stearil alkohol na oko 50°C i dodati ga usitnjenom granulatu pomoću visokodisperzione miješalice. Ostaviti da se na podlošcima ili u pliticama za tekućinu ohladi na sobnu temperaturu.
4. Mljevenje: Samljati ohlađeni granulat u mlinu s rešetkom od približno 18 meša.
5. Podmazivanje: Pomoću miksera podmazati granulat talkom i magnezijevim stearatom.
6. Komprimiranje: Komprimirati granulat u tablete pomoću Kilian® Tablet preše.
7. Premazivanje filmom: Pomoću rotirajućeg podloška nanijeti sloj vodenog filma na tablete.

## 20 2.primjer

Tablete s osmotskim produženim otpuštanjem proizvode se prema formuli iskazanoj u Tablici 2 koja slijedi:

TABLICA 2

25

<i>Sastojak</i>	<i>Količina/jedinica (mg)</i>
<i>Sloj lijeka:</i>	
Oksikodon HCl	35,20
Polietilen oksid	130,24
Povidon	8,8
Magnezijev stearat	1,76
<i>Sloj otpuštanja:</i>	
Polietilen oksid	85,96
Natrijev klorid	40,50
Hidroksipropilmetilceluloza	6,75
Željezni oksid	1,35
Magnezijev stearat	0,34
BHT	1,10
<i>Polupropusni zid:</i>	
Celulozni acetat	38,6

Oblik doziranja s gornjom formulacijom pripravlja se na sljedeći način:

Najprije se u miješalicu stavlja 175 g oksikodon hidroklorida, 647,5 g poli(etilen oksida) prosječne molekularne težine 200.000 i 43,75 g poli(vinilpirolidona) prosječne molekularne težine 40.000 te se to 10 minuta miješa. Potom se miješanom materijalu doda 331 g denaturiranog bezvodnog alkohola, uz stalno miješanje od 10 minuta. Nakon toga se mokri granulat provuče kroz rešetku od 20 meša, ostavi da se tijekom 20 sati osuši na sobnoj temperaturi, a potom provuče kroz rešetku od 16 meša. Zatim se granulat prenese u miješalicu, miješa i podmazuje s 8,75 g magnezijevog stearata.

Nakon toga se na sljedeći način priprema smjesa za otpuštanje ili istiskivanje smjese oksikodon HCl iz oblika doziranja: najprije se 3910 g hidroksipropilmetilceluloze prosječne molekularne težine 11.200 otopi u 45.339 g vode. Potom se 101 g butiliranoog hidroksitoluena otopi u 650 g denaturiranog bezvodnog alkohola. Zatim se, uz stalno miješanje, butiliranom hidroksitoluen alkoholu dodaje vodena otopina od 2,5 kg vodene hidroksipropilmetilcelulozne otopine. Nakon toga se priprava vezne otopine dovrši, uz stalno miješanje, dodavanjem preostale vodene otopine hidroksipropilmetilceluloze otopini butiliranoog hidroksitoluen alkohola.

Potom se 36.000 g natrijevog klorida oblikuje pomoću miješalice Quadro Comil<sup>®</sup> opremljene rešetkom od 21 meša. Zatim se 1200 g željeznog oksida provuče kroz rešetku od 40 meša. Nakon toga se prosijani materijal, 76.400 g farmaceutski prihvatljivog poli(etilenoksida) prosječne molekularne težine 7.500.000, 2500 g hidroksipropilmetilceluloze prosječne molekularne težine 11.200 dodaju u Glatt<sup>®</sup> Fluid Bed Granulation posudu. Posuda se priključi na granulator i započinje obrada granulata u svrhu granulacije. Potom se napravi zračna suspenzija suhих prašaka i miješa se 10 minuta. Nakon toga se vezna otopina iz tri štrcala rasprši po prašku. Tijekom tog postupka granuliranje se prati na sljedeći način: ukupni omjer raspršene otopine od 800 g/min; ulazna temperatura 43°C, a struja zraka 4300 m<sup>3</sup>/sat. Na kraju raspršivanja otopine, 45.033 g, dobivene obložene granulirane čestice na 35 min se podvrgavaju procesu sušenja.

Obložene granule oblikuju se pomoću miješalice Quadro Comil<sup>®</sup> s rešetkom od 8 meša. Granulat se prebaci u Tote<sup>®</sup> centrifugu, miješa se i podmazuje s 281,7 g magnezijevog stearata.

Potom se smjesa lijeka koja sadrži oksikodon hidroklorid i istisna smjesa pomoću Kilian<sup>®</sup> preše za tabletiranje komprimiraju u dvoslojne tablete. Najprije se smjesa od 176 g oksikodon hidroklorida stavlja u šupljinu kalupa i pretkomprimira, zatim se dodaje 135 g istisne smjese i oba ta sloja se pod prešom od 3 metričke tone komprimiraju u dodirni niz slojeva promjera 11/32 palca (0,873 cm).

Dvoslojni nizovi oblažu se polupropusnom stijenkom. Smjesa koja tvori stijenku sadrži 100% celuloznog acetata s 39,8% acetila. Smjesa koja tvori stijenku otapa se u suotapalu aceton:voda (95:5 tež. postotka) kako bi se dobila 4%-tna solidna otopina. Smjesa koja tvori stijenku raspršuje se po dvoslojima i oko njih u Vector<sup>®</sup> Hi-Coater uređaju od 24 palca (60 cm). Nakon toga se kroz polupropusnu stijenku buši izlazni otvor od 20 mila (0,508 mm) radi povezivanja ljekovitog sloja oksikodona s vanjskom površinom oblika doziranja. Preostalo otapalo uklanja se sušenjem tijekom 72 sata na 45°C i 45% vlage. Potom se sustavi osmotskog doziranja 4 h suše na 45° C radi uklanjanja viška vlage. Oblici doziranja izrađeni na taj način sadrže 35,20 mg oksikodon HCl, 130,24 mg poli(etilen oksida) prosječne molekularne težine od 200.000, 8,80 mg poli(vinilipolidona) prosječne molekularne težine od 40.000 i 1,76 mg magnezijevog stearata. Istisna smjesa sadrži 85,96 mg poli(etilen oksida) prosječne molekularne težine od 7.500.000, 40,50 mg natrijevog klorida, 6,75 mg hidroksipropilmetilceluloze, 1,35 mg crvenog željeznog oksida, 0,34 mg magnezijevog stearata i 0,10 mg butiliranoog hidroksitoluena. Polupropusna stijenka sadrži 38,6 mg celuloznog acetata sa sadržajem 39,8% acetila. Oblik doziranja sadrži jedan prolaz od 20 mila (0,508 mm).

## 2. PRIMJER

Tablete oksikodona s produženim osmotskim otpuštanjem izrađuju se prema formuli niže prikazanoj u tablici 3:

TABLICA 3

Sastojak	Postotak
<i>Sloj lijeka:</i>	
Postotak sloja lijeka	
Oksikodon HCl	28,8
Polietilen oksid	64,2
Povidon	6
Magnezijev stearat	1
<i>Sloj otpuštanja:</i>	
Postotak sloja otpuštanja	
Polietilen oksid	63,675
Natrijev klorid	30
Hidroksipropilmetilceluloza	5
Željezni oksid	1
Magnezijev stearat	0,25
BHT	0,075
<i>Polupropusna stijenka:</i>	
Postotak polupropusne stijenke	
Celulozni acetat	95
Polietilen glikol	5

5 Oblik doziranja gornje formulacije pripravlja se na sljedeći način:  
 Najprije se 1728 g oksikodon HCl, 3852 g poli(etilen oksida) prosječne molekularne težine od 200.000 i 260 g poli(vinil pirolidona) prosječne molekularne težine od 40.000 stavlja u planetarnu posudu za miješanje. Potom se suhi materijali 10 min miješaju. Zatim se tim izmiješanim materijalima polako dodaje denaturirani bezvodni etilni alkohol, uz stalno miješanje tijekom 15 minuta. Nakon toga se svježe pripremljeni granulati provlači kroz rešetku od 20 meša, ostavlja da se 20,5 h suši na sobnoj temperaturi i provlači kroz rešetku od 16 meša. Potom se granulati prebacuju u planetarnu miješalicu, miješa i podmazuje s 59,8 g magnezijevog stearata.

Zatim se na sljedeći način pripravlja istisna smjesa: najprije se pripravlja vezna otopina otapanjem 3910 g hidroksipropilmetilceluloze prosječne molekularne težine od 11.200 u 45.339 g vode. Potom se 101 g butiliranog hidroksitoluena otapa u 650 g denaturiranog bezvodnog alkohola. Otopini butiliranog hidroksitoluena/alkohola dodaje se oko 2,5 kg otopine hidroksipropilmetilceluloze/vode, uz neprestano miješanje. Potom se pripravljanje vezne otopine dovršava dodavanjem preostale otopine hidroksipropilmetilceluloze/vode otopini butiliranog hidroksitoluena/alkohola, opet uz neprestano miješanje.

Potom se 36.000 g natrijevog klorida oblikuje pomoću Quadro Comil® miješalice, kojom se smanjuje veličina čestica natrijevog klorida. Miješalica s tekućim zrakom je druga miješalica kojom se kroz rešetku od 21 meša oblikuje materijal. Potom se 1200 g željeznog oksida provlači kroz rešetku od 40 meša. Zatim se svi prosijani materijali, 76.400 g farmaceutski prihvatljivog poli(etilen oksida) prosječne molekularne težine od 7.000.000, 2520 g hidroksipropilmetilceluloze prosječne molekularne težine od 11.200 dodaje u Glatt Fluid Bed Granulator posudu. Posuda se priključi na granulator i započinje obrada granulata u svrhu granulacije. Potom se napravi zračna suspenzija suhih prašaka i miješa 10 minuta. Nakon toga se vezna otopina iz tri štrcala rasprši po prahu.

Tijekom raspršivanja vezne otopine vrećice filtera se 10 sekundi protresaju svake 1,5 minute, kako bi se odlijepili eventualni talozi praha. Na kraju raspršivanja otopine 45.033 g dobivenih obloženih granuliranih čestica podvrgava se sušenju tijekom 35 minuta. Uređaj se isključuje, a obložene granule uklanjaju iz granulatora. Obložene granule oblikuju se pomoću Quadro Comil uređaja s rešetkom od 8 meša. Granulati se prebacuju u Tote centrifugu, miješa i podmazuje s 281,7 g magnezijevog stearata. Molim, pregledajte drugu rečenicu i objasnite.

Potom se ljekovita smjesa oksikodon HCl i istisna smjesa u Kilian® preši za tabletiranje komprimiraju u dvoslojne tablete. Najprije se u šupljinu kalupa stavlja 434 mg smjese oksikodon HCl i pretkomprimira, a zatim se doda 260 mg istisne smjese i ti se slojevi pod prešom od oko 3 metričke tone komprimiraju u ovalni niz dodirnih slojeva veličine 0,700" (1,78 cm) x 0,375" (0,95 cm).

Dvoslojni niz oblaže se polupropusnom stijenkom. Smjesa koja tvori stijenku sadrži 95% celuloznog acetata sa sadržajem 39,8% acetila i 5% polietilen glikola molekularne težine od 3350. Smjesa koja tvori stijenku otopi se u suotopalu acetonu:vodi (95:5 tež. postotka) kako bi se dobila 4%-tna solidna otopina. Smjesa koja tvori stijenku raspršuje se na dvosloje i oko njih u 24" Vector HI® Coater uređaju.



Potom se kroz polupropusnu stijenku buše dva prolaza od 30 mila (0,762 mm) radi povezivanja sloja lijeka s vanjskom površinom oblika doziranja. Ostatak otapala uklanja se sušenjem tijekom 48 sati na 50°C i uz 50% vlage. Zatim se osmotski oblici doziranja 4 sata suše na 50°C radi uklanjanja suviše vlage. Oblik doziranja dobiven ovakvom izradom sadrži 28,8% oksikodon HCl, 64,2% poli(etilen oksida) prosječne molekularne težine od 200.000, 6% poli(vinil pirolidona) prosječne molekularne težine od 40.000 i 1% magnezijevog stearata. Istisna smjesa sadrži 63,675% poli(etilen oksida) prosječne molekularne težine od 7.000.000, 30% natrijevog klorida, 5% hidroksipropilmetilceluloze prosječne molekularne težine od 11.200, 1% željeznog oksida, 0,075% butiliranog hidroksitoluena i 0,25% magnezijevog stearata. Polupropusna stijenka sadrži 95 tež. postotaka celuloznog acetata sa sadržajem 39,8% acetila i 5,0 tež. postotaka polietilen glikola prosječne molekularne težine 3350. Oblik doziranja ima dva prolaza od 30 mila (0,762 mm) i prosječni omjer otpuštanja oksikodon hidroklorida od oko 5 mg/sat.

Oblik doziranja u daljnjoj verziji može sadržavati 65 do 100 tež. postotaka celuloznog polimera koji sadrži član odabran iz skupine koja se sastoji od celuloznog estera, celuloznog diestera, celuloznog triestera, celuloznog etera, celuloznog ester-etera, celuloznog acilata, celuloznog diacilata, celuloznog triacetata, celuloznog acetat butirata i sličnog. Stijenka može sadržavati i od 0 do 40 tež. postotaka člana celuloznog etera odabranog iz skupine koja se sastoji od hidroksipropilceluloze i hidroksipropilmetilceluloze i od 0 do 20 tež. postotaka polietilen glikola. Ukupna količina svih sastojaka koji čine stijenku je 100 tež. postotaka. Polupropusni polimeri korisni za izradu stijenke oblika doziranja opisani su u U.S. Patent Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,008,719; 4,036,228 i 4,111,201.

Stijenka u drugim preferiranim postupcima sadrži selektivno propusni celulozni eter, etil celulozu. Etil celuloza sadrži etoksi skupinu sa stupnjem zamjene, od oko 1,4 do 3, što odgovara 40% do 50% sadržaja etoksi te opseg viskoziteta od 7 do 100 centipoaza ili više. Točnije, stijenka sadrži 45 do 80 tež. postotaka etil celuloze, od 5 do 30 tež. postotaka hidroksipropilceluloze i od 5 do 30 tež. postotaka polietilen glikola, tako da je ukupni postotak težine svih sastojaka koji čine stijenku 100 tež. postotaka. U drugoj verziji stijenka sadrži 45 do 80 tež. postotaka etilceluloze, od 5 do 30 tež. postotaka hidroksipropilceluloze, od 2 do 20 tež. postotaka polivinil pirolidona, tako da je ukupni postotak svih sastojaka koji čine stijenku 100 tež. postotaka.

### 3.PRIMJER

Kapsule od 10 mg oksikodona s produženim otpuštanjem pripravljene su prema formuli u niže prikazanoj tablici 4:

Tablica 4

Sastojak	Kol.jedinica (mg)
Oksikodon HCl	10,0
Stearinska kiselina	8,25
Stearinski alkohol	24,75
Eudragit RSPO	77
Ukupno	120

Gornja formulacija pripremljena je prema slijedećem postupku:

- Listići stearilnog alkohola provuku se kroz mlin za komprimiranje.
- Oksikodon HCl, stearinska kiselina, stearilni alkohol i Eudragit RSPO miješaju se u prikladnom mikseru/miješalici.
- Izmiješani materijal stalno se na povišenim temperaturama dodaje u istiskivač s dva vijka, a dobivene niti skupljaju se na pokretnoj traci.
- Niti se ostave na pokretnoj traci da se osuše.
- Niti se pomoću posebnog uređaja izrežu na sačmu od 1 mm.
- Sačma se podvrgava ispitivanju tako da fine i prevelike čestice budu u prihvatljivom omjeru veličine od oko 0,8 do 1,4 m.
- Potom se tom smjesom pune kapsule s time da težina punjenja bude 120 mg po kapsuli (pune se u kapsule veličine 2).

Potom je sačma kontrolirana na otapanje slijedećim postupkom:

Kontrola na 282 nm fibrozne optičke UV otopine pomoću USP uređaja 1 (košara) na 100 o/min u 900 ml simulirane gastične tekućine (SGF) i u 900 ml simulirane intestinalne tekućine (SIF).

Parametri otapanja prikazani su u tablici 4A:

Tablica 4A

Vrijeme (sat)	% otopljenog u SGF	% otopljenog u SIF
1	15	10
2	22	15
4	32	22
8	44	29
12	53	34
18	62	40
24	66	44

## 5. primjer

Kapsule od 160 mg oksikodona s produženim otpuštanjem pripravljene su prema formuli prikazanoj u tablici 5:

Tablica 5

Sastojak	Kol./jedinica (mg)
Oksikodon HCl	160
Stearinska kiselina	80
Stearilni alkohol	20
Eudragit RSPO	140
Ukupno	400

Gornja formulacija pripravljena je prema sljedećem postupku:

1. Listići stearilnog alkohola provuku se kroz mlin za komprimiranje.
2. Oksikodon HCl, stearinska kiselina, stearilni alkohol i Eudragit RSPO miješaju se u prikladnom mikseru/miješalici.
3. Izmiješani materijal stalno se na povišenim temperaturama dodaje u istiskivač s dva vijka, a dobivene niti skupljaju se na pokretnoj traci.
4. Niti se ostave na pokretnoj traci da se osuše.
5. Niti se pomoću posebnog uređaja izrežu na sačmu od 1 mm.
6. Sačma se podvrgava ispitivanju tako da fine i prevelike čestice budu u prihvatljivom omjeru veličine od oko 0,8 do 1,4 mm.
7. Potom se tom smjesom pune kapsule s time da težina punjenja bude 400 mg po kapsuli (pune se u kapsule veličine 00).

## NAČIN OTAPANJA:

Sačma je potom testirana na otapanje pomoću sljedećeg postupka:

Kontrola na 282 nm fibrozne optičke UV otopine pomoću USP uređaja 1 (košara) pri 100 o/min u 900 ml simulirane gastične tekućine (SFG) i u 900 ml simulirane intestinalne tekućine (SIF).

Parametri otapanja za gornju formulaciju prikazani su u tablici 5A:

Molimo provjerite da u tablici 5A nema pogrešnih podataka.

Tablica 5A

Vrijeme (sat)	% otopljeno u SGF	% otopljeno u SIF
1	32	20
2	47	28
4	66	42
8	86	60
12	93	70
18	95	77
24	95	80

Stručnjacima će biti jasne još mnoge druge varijacije prema ovom izumu i smatra se da će one biti u okviru ovdje priloženih patentnih zahtjeva.

## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Oblik oralnog doziranja s produženim otpuštanjem za primjenu jednom dnevno, **naznačen time** da sadrži:
  - (a) dvoslojnu jezgru koja se sastoji od:
    - (i) sloja lijeka koji sadrži od 5 do 640 mg oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i barem jedan polimer hidrogel i
    - (ii) istisnog sloja koji sadrži osmopolimer, te
  - (b) polupropusnu stijenku koja okružuje dvoslojnu jezgru i koja u sebi ima prolaz za otpuštanje oksikodona ili njegove farmaceutski prihvatljive soli,
 

pri čemu da polupropusna stijenka sadrži materijal odabran iz skupine koja se sastoji od celuloznog ester polimera, celuloznog eter polimera i celuloznog ester-eter polimera, te da je oksikodon ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol jedini lijek u obliku doziranja.
2. Oblik oralnog doziranja s produženim otpuštanjem prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time** da istisni sloj nadalje sadrži osmotski agens, po mogućnosti odabran iz skupine koja se sastoji od osmotskih soli i osmotskih ugljikohidrata.
3. Oblik oralnog doziranja s produženim otpuštanjem prema patentnim zahtjevima 1 ili 2, **naznačen time** da navedeni oblik doziranja očituje omjer in vitro otpuštanja oksikodona i njegove farmaceutski prihvatljive soli, mjeren USP Basket metodom kod 100 o/min u 900 ml vodenog pufera uz pH između 1,6 i 7,2 na 37°C ili od 0% do oko 40% za 1 sat, od oko 8% do oko 70% za 4 sata, od oko 20% do oko 80% za 8 sati, od oko 30% do oko 95% za 12 sati, od oko 35% do oko 95% za 18 sati i više od oko 50% za 24 sata.
4. Oblik oralnog doziranja s produženim otpuštanjem prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time** da sadrži od 5 do 500 mg oksikodona.
5. Oblik oralnog doziranja s produženim otpuštanjem prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time** da je farmaceutski prihvatljiva sol oksikodona oksikodon klorid.
6. Oblik oralnog doziranja s produženim otpuštanjem prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time** da služi za liječenje boli pri čemu oblik doziranja analgetski djeluje najmanje 24 sata.
7. Oblik doziranja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 ili 2, **naznačen time** da dolazi u obliku tablete.
8. Oblik doziranja prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time** da osmopolimer uključuje član odabran iz skupine koja se sastoji od polialkilen oksida i karboksialkil celuloze.
9. Oblik doziranja prema patentnom zahtjevu 2, **naznačen time** da je osmotski agens odabran iz skupine koja se sastoji od natrijevog klorida, kalijevog klorida, magnezijevog sulfata, litijevog fosfata, litijevog klorida, natrijevog fosfata, kalijevog sulfata, natrijevog sulfata, kalijevog fosfata, glukoze, fruktoze i maltoze.
10. Oblik oralnog doziranja s produženim otpuštanjem, **naznačen time** da sadrži jedan aktivni agens odabran iz skupine koja se sastoji od oksikodona i soli oksikodona pri čemu oblik doziranja sadrži:
  - (a) dvoslojnu jezgru koja se sastoji od:
    - (i) sloja lijeka koji sadrži količinu navedenog oksikodona ili soli oksikodona koji djeluju analgetski i
    - (ii) istisnog sloja ili potisnog sloja koji sadrži osmopolimer i osmotski agens, odabran iz skupine koja se sastoji od natrijevog klorida, kalijevog klorida, magnezijevog sulfata, litijevog fosfata, litijevog klorida, natrijevog fosfata, kalijevog sulfata, natrijevog sulfata, kalijevog fosfata, glukoze, fruktoze i maltoze, te
  - (b) polupropusnu stijenku koja okružuje dvoslojnu jezgru i koja u sebi ima prolaz za otpuštanje oksikodona ili soli oksikodona,
 

pri čemu navedeni oblik doziranja analgetski djeluje najmanje oko 24 sata nakon oralne primjene u krutom stanju na ljude te očituje srednji omjer  $C_{24}/C_{max}$  oksikodona od 0,6 do 1,0 nakon oralne primjene u krutom stanju na rečene bolesnike.
11. Oblik doziranja prema patentnom zahtjevu 10, **naznačen time** da očituje  $T_{max}$  oksikodona za oko 2 do oko 17 sati ili za oko 8 do oko 16 sati ili za oko 12 do oko 16 sati nakon primjene u krutom stanju na rečene bolesnike.
12. Oblik doziranja prema patentnom zahtjevu 10, **naznačen time** da očituje  $T_{max}$  oksikodona za oko 6,5 do oko 17 sati nakon primjene u krutom stanju na rečene bolesnike.
13. Oblik doziranja prema patentnom zahtjevu 10 do 12, **naznačen time** da je obložen jednim ili više obloga prikladnim za regulaciju otpuštanja ili za zaštitu formulacije.
14. Oblik doziranja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 10 do 12, **naznačen time** da je sol oksikodona oksikodon klorid i/ili da se u njemu rečeni oksikodon ili sol oksikodona nalazi u količini od oko 5 do oko 640 mg.
15. Oblik doziranja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 10 do 12, **naznačen time** da očituje srednji  $C_{24}/C_{max}$  omjer od 0,7 do 0,99 ili od 0,8 do 0,95 nakon primjene u krutom obliku na rečene bolesnike.
16. Oblik doziranja prema bilo kojem od zahtjeva od 10 do 12, **naznačen time** da očituje omjer in vitro otpuštanja oksikodona ili soli oksikodona, mjeren USP Basket metodom kod 100 o/min u 900 ml vodenog pufera uz pH između 1,6 i 7,2 na 37°C ili od 0% do oko 40% za 1 sat, od oko 8% do oko 70% za 4 sata, od oko 20% do oko 80% za 8 sati, od oko 30% do oko 95% za 12 sati, od oko 35% do oko 95% 18 sati i više od oko 50% za 24 sata.
17. Uporaba bilo kojeg oblika doziranja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 16, **naznačena time** da služi za pripremljanje farmaceutskog pripravka za očitovanje analgetskog učinka tijekom najmanje 24 sata i srednjeg  $C_{24}/C_{max}$  omjera oksikodona od 0,6 do 1,0 bolesnicima nakon primjene u krutom stanju na rečene bolesnike.

18. Oblik doziranja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 16, **naznačen time** da služi za liječenje boli.
19. Oblik doziranja za primjenu patentnog zahtjeva 18, **naznačen time** da se primjenjuje jednom dnevno.