

SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT



F1000118252B

(10) FI 118252 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

14.09.2007

(51) Kv.lk. - Int.kl.

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

20031891

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

22.12.2003

(24) Alkupäivä - Löpdag

25.11.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

22.12.2003

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/US92/10146

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

27.11.1991 US 800549 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Mundipharma Oy, Rajatorpantie 41 B, 01640 Vantaa, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Oshlack, Benjamin, 351 East 84 Street, New York, NY 10021, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Chasin, Mark, 3 Wayne Court, Manalpan, NJ 07726, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Minogue, John Joseph, 33 East Grand Street B-2B, Mt. Vernon, NY 10552, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Kaiko, Robert Francis, 10 Northfield Woods Road, Weston, CT 06883, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä hallitusti vapautuvan formulaation valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av formulaation som frigörs kontrollerat**

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan: 933330

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP 253104 A1, EP 97523 A2

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää hallitusti vapautuvan formulaation valmistamiseksi, jolle on tunnusomaista, että formulaatio käsittää oksikodonisuolaa, joka sisällytetty hallitusti vapautuvaan matriisiin siten, että

(a) muodostetaan rakeita, jotka käsittävät vähintään yhtä akryylihartsia ja oksikodonisuolaa, märkärakeistamalla vedellä,

(b) sekoitetaan akryylihartsia sisältäviin rakeisiin vähintään yhtä alifaattista C<sub>12-36</sub>-alkoholia,

jolloin mainittu formulaatio käsittää 10 - 160 mg oksikodonihydrokloridia, ja mainittu alifaattinen alkoholi on stearyylialkoholi ja formulaatio käsittää 20 paino-% (lasketuna koko formulaatiosta) stearyylialkoholia.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av en kontrollerat avgivande formulaation, vilket förfarande är kännetecknat av att formulaationen omfattar ett oxykodonsalt, som är inkluderat i en kontrollerat avgivande matris så att

(a) granuler bildas, vilka omfattar åtminstone ett akrylharts och ett oxykodonsalt, genom vätgranulering med vatten,

(b) åtminstone en alifatisk C<sub>12-36</sub>-alkohol blandas i granulema innehållande hydroxialkylcellulosa, varvid nämnda formulaation omfattar 10-160 mg oxykodonhydroklorid, och nämnda alifatiska alkoholi är stearylialkohol och formulaationen omfattar 20 vikt-% stearylialkohol (beräknat på hela formulaationen).

## Menetelmä hallitusti vapautuvan formulaation valmistamiseksi

**Keksintö koskee menetelmää oksikodonia sisältävän, hallitusti vapautuvan formulaation valmistamiseksi**

Tutkimukset, jotka on suoritettu opioidikipulääkkeiden päivittäisistä annoksista, joita vaaditaan kivun torjuntaan, antavat tulokseksi, että vaaditaan  
5 suunnilleen kahdeksankertainen päivittäisannosten vaihtelu kivun torjumiseksi suunnilleen 90 %:lla potilaista. Tämä epätavallisen suuri vaihtelu sopivassa annoksessa tekee titrausprosessin erityisen aikaavieväksi ja resursseja kuluttavaksi, sekä jättää potilaan ilman hyväksyttävää kivun torjuntaa liian pitkäksi  
10 ajaksi ollakseen hyväksyttävä.

Kivun käsittelyssä opioidikipulääkkeillä on yleisesti havaittu ja raportoitu, että yksilöiden välillä esiintyy huomattavaa vaihtelua reaktiossa annetulle  
lääkeannokselle ja tämän vuoksi huomattavaa vaihtelevuutta potilaiden kesken opioidikipulääkkeen annoksessa, joka vaaditaan kivun torjuntaan ilman ei-  
15 hyväksyttäviä sivuvaikutuksia. Tämä vaatii huomattavia ponnisteluja kliinisen henkilöstön puolelta sopivan annoksen määrittämiseen yksittäisellä potilaalla aikaa vievän titrausprosessin avulla, mikä vaatii huolellista sekä terapeuttisten  
että sivuvaikutusten määräämistä ja annosten säätämistä vuorokausien ajan ja joskus pitempään, ennen kuin sopiva annos on määritetty. Yhdistyksen the  
20 American Pain Society julkaisun Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain kolmannessa painoksessa selostetaan, että pitäisi "olla selvillä, että optimi kipua lievittävä annos vaihtelee suuresti potilaiden kesken. Tutkimukset ovat osoittaneet, että kaikissa ikäryhmissä esiintyy valta-  
vaa vaihtelevuutta opioidiannoksissa, joita vaaditaan aikaansaamaan helpotusta jopa yksinkertaisten opioidipotilaiden kesken, joilla on identtiset kirurgiset  
25 vammat. Tämä suuri vaihtelevuus korostaa tarvetta kirjoittaa kipulääkemääryksiä, joihin sisältyy täydentävien annosten aikaansaaminen, ja käyttää suonensisäisiä pillereitä ja ruiskeita ankaran kivun nopean helpotuksen aikaansaamiseksi .... Antaa jokaista kipulääkettä riittävä koe annostitrauksella .....  
30 ennen kuin siirrytään toiseen lääkkeeseen".

Opioidikipulääkehoito, jolla torjutaan kipua huomattavasti kapeamalla päivittäisannoksen vaihtelulla, parantaisi tämän vuoksi huomattavasti kivun käsittelyn tehoa ja laatua.

Alalla on aikaisemmin ollut tunnettua, että opioidikipulääkkeiden, kuten morfiinin, hydromorfiinin tai niiden suolojen hallitusti vapautuvia koostumuksia voitaisiin valmistaa sopivaan matriisiin. Esimerkiksi US-patentissa nro

4 990 341 (Goldie), jonka oikeudet on myönnetty tämän keksinnön oikeuksien omistajalle, kuvataan hydromorfonikoostumuksia, joilla annostusmuodon liukenemisnopeus in vitro mitattuna menetelmällä USP Paddle Method nopeudella 100 rpm 900 ml:ssa vesipitoista puskuria (pH välillä 1,6 – 7,2) 37 °C:ssa, on välillä 12,5 – 42,5 % (painosta) vapautunutta hydromorfiinia 1 tunnin kuluttua, välillä 25 – 55 % (painosta) vapautunut 2 tunnin kuluttua, välillä 45 – 75 % (painosta) vapautunut 4 tunnin kuluttua ja välillä 55 – 85 % (painosta) vapautunut 6 tunnin kuluttua.

### Keksinnön yhteenveto

10 Esillä oleva keksintö koskee menetelmää hallitusti vapautuvan formulaation valmistamiseksi. Menetelmälle on tunnusomaista, että formulaatio käsittää oksikodonisuolaa, joka sisällytetty hallitusti vapautuvaan matriisiin siten, että

(a) muodostetaan rakeita, jotka käsittävät vähintään yhtä akryyli-  
15 hartsia ja oksikodonisuolaa, märkärakeistamalla vedellä,

(b) sekoitetaan akryylihartsia sisältäviin rakeisiin vähintään yhtä ali-  
faattista C<sub>12-36</sub>-alkoholia,

jolloin mainittu formulaatio käsittää 10 – 160 mg oksikodonihydroklo-  
ridia, ja mainittu alifaattinen alkoholi on stearyylialkoholi ja formulaatio käsittää  
20 20 paino-% (laskettuna koko formulaatiosta) stearyylialkoholia.

Tämän keksinnön tavoitteena on saada aikaan menetelmä kivun käsittelyn tehon ja laadun oleelliseksi parantamiseksi.

Muuna tämän keksinnön tavoitteena on saada aikaan opioidikipulääkekokoonpano, joka parantaa oleellisesti kivun käsittelyn tehoa ja laatua.

25 Muuna tämän keksinnön tavoitteena on saada aikaan menetelmä ja kokoonpanoja, jotka pienentävät oleellisesti suunnilleen kahdeksankertaista vaihtelua päivittäisissä annoksissa, joita vaaditaan kivun torjuntaan suunnilleen 90 %:lla potilaista.

Muuna tämän keksinnön tavoitteena on saada aikaan menetelmä ja  
30 kokoonpanoja, jotka pienentävät oleellisesti vaihtelevuutta päivittäisannosten ja kokoonpanon vaatimuksissa, joita tarvitaan kivun torjuntaan oleellisesti kaikilla potilailla.

Vielä muuna tämän keksinnön tavoitteena on saada aikaan menetelmä ajan ja resurssien oleelliseksi pienentämiseksi, joita tarvitaan potilaiden  
35 titraamiseen, jotka vaativat kivun helpotusta opioidikipulääkkeillä.

Vielä muuna tämän keksinnön tavoitteena on saada aikaan hallitusti vapautuvia opioidikokoonpanoja, joilla on oleellisesti vähemmän yksilöiden välistä vaihtelua opioidikipulääkkeen annoksen suhteen, jota vaaditaan kivun torjuntaan ilman ei-hyväksyttäviä sivuvaikutuksia.

- 5 Edellä mainitut tavoitteet ja muut saavutetaan kiinteällä, hallitusti vapautuvalla oraalisella annostusmuodolla, joka sisältää noin 10 – 40 mg oksikodonia tai sen suolaa matriisissa, jossa annostusmuodon liukenemisnopeus in vitro mitattuna menetelmällä USP Paddle Method nopeudella 100 rpm 900 ml:ssa vesipitoista puskuria (pH välillä 1,6 – 7,2) 37 °C:ssa on välillä 12,5 –
- 10 42,5 % (painosta) vapautunutta oksikodonia 1 tunnin kuluttua, välillä 25 – 56 % (painosta) vapautunutta oksikodonia 2 tunnin kuluttua, välillä 45 – 75 % (painosta) vapautunutta oksikodonia 4 tunnin kuluttua ja välillä 55 – 85 % (painosta) vapautunutta oksikodonia 6 tunnin kuluttua, in vitro – vapautumisnopeuden ollessa oleellisesti riippumaton pH-arvosta, siten, että in
- 15 vivo saatu oksikodonin huippupitoisuus plasmassa esiintyy 2 ja 4,5 tunnin välillä annostusmuodon antamisen jälkeen.

Menetelmä USP Paddle Method on siipimenetelmä, jota on kuvattu esim. teoksessa U.S. Pharmacopoeia XXII (1990).

- Termi "oleellisesti riippumaton pH-arvosta" tarkoittaa, että missä tahansa ajassa ero vapautuneen oksikodonin määrän esim. pH-arvolla 1,6 ja vapautuneen määrän välillä millä tahansa muulla pH-arvolla, esim. pH-arvolla
- 20 7,2 (mitattuna in vitro käyttäen menetelmää USA Paddle Method nopeudella 100 rpm 900 ml:ssa vesipitoista puskuria) on 10 % (painosta) tai vähemmän. Vapautuneet määrät ovat kaikissa tapauksissa vähintään kolmen kokeen kes-
- 25 kiarvo.

- Tämän keksinnön tavoitteena on edelleen menetelmä vaihtelun oleelliseksi pienentämiseksi päivittäisissä annoksissa, joita vaaditaan kivun torjuntaan suunnilleen 90 %:lla potilaista, jossa menetelmässä annetaan potilaalle oraalista, kiinteää, hallitusti vapautuvaa annostuskokoonpanoa, joka sisältää
- 30 noin 10 – 40 mg oksikodonia tai sen suolaa, joka koostumus aikaansaa oksikodonin keskimääräisen maksimipitoisuuden plasmassa, joka on noin 6 – 60 ng/ml, keskimäärin noin 2 – 4,5 tuntia kokoonpanon antamisen jälkeen, ja keskimääräisen minimipitoisuuden plasmassa, joka on noin 3 – 30 ng/ml, keskimäärin noin 10 – 14 tuntia toistetun "q 12 h" (ts. joka 12. tunti) antamisen jäl-
- 35 keen muuttumattomissa olosuhteissa.

Tämän keksinnön tavoitteena on edelleen saada aikaan menetelmä vaihtelun oleelliseksi pienentämiseksi päivittäisissä annoksissa, joita vaaditaan kivun torjuntaan oleellisesti kaikilla potilailla, jossa menetelmässä annetaan potilaalle oraalista, kiinteää, hallitusti vapautuvaa annoskokoontäätä, joka sisältää noin 160 mg oksikodonia tai sen suolaa, joka kokoonpano saa aikaan oksikodonin keskimääräisen maksimipitoisuuden plasmassa, joka on korkeintaan noin 240 ng/ml, keskimäärin noin 2 – 4,5 tuntia kokoonpanon antamisen jälkeen, ja keskimääräisen minimipitoisuuden plasmassa, joka on korkeintaan noin 120 ng/ml, keskimäärin noin 10 – 14 tuntia toistetun "q12h" (ts. joka 12. tunti tapahtuvan) antamisen jälkeen muuttumattomissa olosuhteissa.

Tämän keksinnön tavoitteena on edelleen saada aikaan hallitusti vapautuvia oksikodonikokoontäätä, jotka sisältävät noin 10 – 40 mg oksikodonia tai sen suolaa, jotka kokoonpanot saavat aikaan keskimääräisen oksikodonin maksimipitoisuuden plasmassa, joka on noin 6 – 60 ng/ml, keskimäärin noin 2 – 4,5 tunnin kuluttua kokoonpanon antamisen jälkeen, ja keskimääräisen minimipitoisuuden plasmassa, joka on noin 3 – 30 ng/ml, noin 10 – 14 tuntia toistetun q12h antamisen jälkeen muuttumattomissa olosuhteissa.

Tämän keksinnön tavoitteena on edelleen saada aikaan hallitusti vapautuvia oksikodonikokoontäätä, jotka sisältävät korkeintaan noin 160 mg oksikodonia tai sen suolaa, jotka kokoonpanot saavat aikaan keskimääräisen oksikodonin maksimipitoisuuden plasmassa, joka on korkeintaan noin 240 ng/ml, keskimäärin noin 2 – 4,5 tuntia kokoonpanon antamisen jälkeen, ja keskimääräisen minimipitoisuuden plasmassa, joka on korkeintaan noin 120 ng/ml, noin 10 – 14 tuntia toistetun q12h antamisen jälkeen muuttumattomissa olosuhteissa.

### Piirustusten kuvaus

Seuraavat piirrokset kuvaavat tämän keksinnön toteutusmuotoja eikä niiden tarkoituksena ole rajoittaa patenttivaatimusten kattamaa keksinnön suojapiiriä.

Kuviot 1 – 4 ovat graafisia esityksiä, jotka kuvaavat aika-vaikutuskäyriä kivun voimakkuuseroille ja kivun helpotukselle esimerkin 17 osalta;

Kuvio 5 on graafinen esitys, joka kuvaa keskimääräistä oksikodonin pitoisuutta plasmassa 10 mg:lla hallitusti vapautuvaa oksikodonikokoontäätä, joka on valmistettu tämän keksinnön mukaisesti, ja tutkimusvertailustandardia.

### Yksityiskohtainen kuvaus

Nyt on yllättäen keksitty, että hallitusti vapautuvat oksikodoniko-  
koonpanot torjuvat hyväksyttävästi kipua oleellisesti kapeammalla, suunnilleen  
nelinkertaisella vaihtelulla (10 – 40 mg joka 12. tunti kellon ympäri tapahtuvalla  
5 annostuksella) suunnilleen 90 %:lla potilaista. Tämä on jyrkkä vastakohta sille  
suunnilleen kahdeksankertaiselle vaihtelulle, jota suunnilleen 90 % potilaista  
vaatii yleensä opioidikipulääkkeillä.

Hallitusti vapautuvan oksikodonin noin 10 – 40 mg:n annosten käyt-  
tö 12 tunnin välein kivun torjuntaan suunnilleen 90 %:lla potilaista verrattuna  
10 laajempaan annostuksen vaihteluun muilla mu-vasta-vaikuttajalääkkeillä, jotka  
on osoitettu kohtalaisella ja ankaralla kivulla, on esimerkki tämän keksinnön  
ainutlaatuisista ominaisuuksista. Olisi myös arvioitavissa, että jäljelle jäävät  
10 % potilaista olisivat myös menestyksellä hoidettavissa 12 tunnissa hallitusti  
vapautuvalla oksikodonilla suhteellisesti kapeammalla annosvaihtelulla kuin  
15 käyttäen muita vastaavia kipulääkkeitä. Oleellisesti kaikki niistä jäljelle jäävistä  
10 %:sta potilaista, joita ei pystytä hoitamaan 10 – 40 mg:lla hallitusti vapautu-  
vaa oksikodonia joka 12. tunti, hoidettaisiin käyttäen yli 40 mg:n annoksista jo-  
ka 12. tunti 160 mg:n annoksiin joka 12. tunti käyttäen mitä tahansa kokoon-  
panovahvuuksien, kuten 10, 20, 40, 80 ja 160 mg:n annostusyksiköiden tai nii-  
20 den yhdistelmien monikertoja. Sitä vastoin muiden vastaavien kipulääkkeiden,  
kuten morfiinin käyttö vaatisi laajempaa annosten vaihtelua jäljelle jäävien  
10 %:n potilaista hoitamiseksi. On havaittu esimerkiksi oraalisten morfiiniekvi-  
valenttien päivittäisiä annoksia välillä 1 – ja yli 20 g. Samoin vaadittaisiin myös  
oraalisen hydromorfonin laajempia annosalueita.

25 Morfiinia, jota pidetään opioidikipulääkkeen prototyyppinä, on seos-  
tettu 12 tunnin hallitusti vapautuviksi kokoonpanoiksi (ts. MS Contin<sup>R</sup> –tabletit,  
kaupallisesti saatavana yhtiöltä Purdue Pharma. L.P.). Huolimatta siitä, että  
sekä hallitusti vapautuvalla oksikodonilla että hallitusti vapautuvalla morfiinilla  
annettuna joka 12. tunti kellon ympäri, on kvalitatiivisesti vertailukelpoiset klii-  
30 niset farmakokineettiset ominaisuudet, tässä vaaditun keksinnön oksiko-  
donikokoonpanoja voidaan käyttää suunnilleen puolella siitä annosalueesta  
kuin kaupallisesti saatavia, hallitusti vapautuvia morfiinikokoonpanoja (kuten  
MS Contin<sup>R</sup> –valmistetta) hoitamaan 90 % potilaista, joilla on merkittävää ki-  
pua.

35 Toistetun annoksen tutkimukset hallitusti vapautuvilla oksikodoniko-  
koonpanoilla annettuna joka 12. tunti verrattuna välittömästi vapautuvaan

oraaliseen oksikodoniin annettuna joka 6. tunti sama päivittäinen kokonaisu-  
nos, johtavat vertailukelpoiseen absorboitumismäärään sekä vertailukelpoisiin  
maksimi- ja minimipitoisuuksiin. Maksimipitoisuuden aika esiintyy suunnilleen  
2 – 4,5 tuntia oraalisen antamisen jälkeen hallitusti vapautuvalla tuotteella ver-  
rattuna suunnilleen 1 tuntiin välittömästi vapautuvalla tuotteella. Samanlaiset  
5 toistetun annoksen tutkimukset MS Contin<sup>R</sup> –tableteilla verrattuna välittömästi  
vapautuvaan morfiiniin saavat aikaan vertailukelpoisia suhteellisia tuloksia tä-  
män keksinnön hallitusti vapautuvien oksikodonikoostumusten kanssa.

Mitään oleellista poikkeamaa annos-reaktiokäyrien yhdensuuntais-  
10 suudesta ei esiinny oksikodonilla olipa se tämän keksinnön hallitusti vapautu-  
vien oksikodonikokoonpanojen, välittömästi vapautuvan oraalisen oksikodonin  
tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisen oksikodonin muodoissa verrattaessa nii-  
tä oraalisiin ja ruoansulatuskanavan ulkopuolisiin opioideihin, joiden kanssa  
oksidonia on verrattu annos-reaktiotutkimusten ja suhteellisen kipulääke-  
15 voimakkuuden määritysten suhteen. Beaver et al., "Analgesic Studies of Co-  
deine and Oxycodone in Patients with Cancer. II. Comparisons of Intramuscu-  
lar Oxycodone with Intramuscular Morphine and Codeine", J. Pharmacol. and  
Exp. Ther., Vol. 207, nro 1, sivut 101 – 108, raportoivat vertailukelpoisista an-  
nos-reaktiokäyrien kaltevuuksista ruoansulatuskanavan ulkopuolisella oksiko-  
20 donilla verrattuna ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen morfiiniin ja vertailukel-  
poisista annos-reaktiokäyrien kaltevuuksista oraalisella oksikodonilla verrattu-  
na ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen oksikodoniin.

Katsaus annos-reaktiotutkimuksiin ja suhteellisiin kivuntunnotto-  
muusmäärittäisiin m $\mu$ -vaikuttajaopiodikipulääkkeillä, joita ovat oksikodoni, mor-  
25 fiini, hydromorfon, levorfanoli, metadoni, meperidiini, heroini ei osoita minkään  
niistä poikkeavan merkittävästi yhdensuuntaisuudesta niiden annos-reaktio-  
suhteissa. Tämä on niin hyvin vakiintunut, että siitä on tullut korostettu periaa-  
te, jolla saadaan aikaan suhteellisten kipulääkevoimakkuustekijöiden ja annos-  
suhteiden vakiinnuttaminen, joita käytetään yleisesti siirrettäessä potilaita yh-  
30 destä m $\mu$ -vaikuttajakipulääkkeestä toiseen riippumatta ensin mainitun annok-  
sesta. Elleivät annos-reaktiokäyrät ole yhdensuuntaisia, konversiokertoimet ei-  
vät olisi voimassa asiaan liittyvällä laajalla annosten alueella korvattaessa yksi  
lääke toisella.

Kliininen merkitys, jonka tämän keksinnön hallitusti vapautuvat oksi-  
35 kodonikokoonpanot saavat aikaan noin 10 – 40 mg:n annosalueella joka 12.  
tunti hyväksyttäväksi kivun hoitamiseksi suunnilleen 90 %:lla potilaita, joilla on

kohtuullista tai ankaraa kipua, verrattuna muihin opioidikipulääkkeisiin, jotka vaativat suunnilleen kaksinkertaisen annosalueen, on tarjota käytettäväksi mitä tehokkain ja inhimillisin menetelmä kivun hoitamiseksi, joka vaatii toistuvaa annostelua. Lääkäreiden ja hoitajien asiantuntemus- ja aikavaatimukset sa-  
5 moin kuin sen ei-hyväksyttävän kivun kestoaika, joka potilaiden on kestettävä opioidikipulääkkeen titrausprosessin aikana, vähenevät oleellisesti tämän keksinnön hallitusti vapautuvien oksikodonikokoonpanojen tehokkuuden ansiosta.

Kliinisesti on edelleen merkittävää, että noin 80 mg:n annos hallitusti vapautuvaa oksikodonia annettuna joka 12. tunti saa aikaan hyväksyttävän ki-  
10 pua helpottavan hoidon esim. suunnilleen 95 %:lla potilaista, joilla on kohtalaista tai ankaraa kipua ja että noin 160 mg hallitusti vapautuvaa oksikodonia annettuna joka 12. tunti saa aikaan hyväksyttävän kipua helpottavan hoidon esim. suunnilleen kaikilla potilailla, joilla on kohtalaista tai ankaraa kipua.

Jotta saataisiin hallitusti vapautuva lääkeannostusmuoto, jolla on  
15 vähintään 12 tunnin terapeuttinen vaikutus, farmaseuttisella alalla on tavallista valmistaa kokoonpano, joka antaa lääkkeen huippupitoisuuden plasmassa noin 4 – 8 tunnissa lääkkeen antamisen jälkeen (yhden annoksen tutkimus). Tämän keksinnön tekijät ovat yllättäen havainneet, että oksikodonin kyseessä ollen huippupitoisuus plasmassa 2 – 4,5 tunnissa lääkkeen antamisen jälkeen  
20 antaa vähintään 12 tunnin kivun helpotuksen ja mikä yllättävintä, että kivun helpotus, joka saadaan tällaisella kokoonpanolla, on suurempi kuin se, joka saavutetaan kokoonpanoilla, jotka antavat (oksikodonin) huippupitoisuudet plasmassa normaalissa korkeintaan 2 tunnin ajassa lääkkeen antamisen jäl-  
keen.

25 Lisäetuna esillä olevalla koostumuksella, joka vapauttaa oksikodonia nopeudella, joka on oleellisesti riippumaton pH-arvosta, on että sillä välte-  
tään annoksen putoaminen oraalisen antamisen jälkeen. Toisin sanoen oksikodoni vapautuu tasaisesti koko maha/suolistoseudulle.

Esillä oleva oraalinen annostusmuoto voi esiintyä esimerkiksi rakei-  
30 na, pallosina tai kuulina kapselissa tai missä tahansa muussa sopivassa kiinteässä muodossa. Edullisesti kuitenkin oraalinen annostusmuoto on tabletti.

Esillä oleva oraalinen annostusmuoto sisältää 1 – 500 mg ja aivan erityisesti 10 – 160 mg oksikodonihydrokloridia. Vaihtoehtoisesti annostusmuoto voi sisältää molaarisesti ekvivalentteja määriä muita oksikodonisuoloja tai  
35 oksikodoniemästä.



Esillä oleva matriisi voi olla mikä tahansa matriisi, joka aikaansaa oksikodonin in vitro liukenemisnopeudet, jotka ovat kapeilla alueilla, joita vaaditaan, ja joka vapauttaa oksikodonia pH-arvosta riippumattomalla tavalla. Matriisi on edullisesti hallitusti vapautuva matriisi, vaikka normaalisti vapautuvia matriiseja, joilla on pinnoite, joka säättää lääkkeen vapautumista, voidaan käyttää. Sopivia materiaaleja sisällytettäväksi hallitusti vapautuvaan matriisiin ovat

(a) Hydrofiiliset polymeerit, kuten kumihartsit, selluloosaeetterit, akrylihartsit ja proteiiniperäiset materiaalit. Näistä polymeereista selluloosaeetterit, erityisesti hydroksialkyyliselluloosat ja karboksialkyyliselluloosat ovat edullisia. Oraalinen annostusmuoto voi sisältää 1 – 80 % (painosta) vähintään yhtä hydrofiilistä tai hydrofobista polymeeria.

(b) Elimistössä sulavat, pitkäketjuiset ( $C_{8-50}$ , erityisesti  $C_{12-40}$ ), substituoidut tai substituomattomat hiilivedyt, kuten rasvahapot, rasva-alkoholit, rasvahappojen glyceryyliesterit, mineraali- ja kasviöljyt ja -vahat. Hiilivedyt, joiden sulamispiste on välillä 25 – 90 °C, ovat edullisia. Näistä pitkäketjuiset hiilivety materiaalit, rasva(alifaattiset)alkoholit ovat edullisia. Oraalinen annostusmuoto voi sisältää jopa 60 % (painosta) vähintään yhtä elimistössä sulavaa, pitkäketjuista hiilivetyä.

(c) Polyalkyleeniglykolit. Oraalinen annostusmuoto voi sisältää jopa 60 % (painosta) vähintään yhtä polyalkyleeniglykolia.

Eräs erityisen sopiva matriisi sisältää vähintään yhtä vesiliukoista hydroksialkyyliselluloosaa, vähintään yhtä alifaattista  $C_{12-36}$ , edullisesti  $C_{14-22}$ -alkoholia ja valinnaisesti vähintään yhtä polyalkyleeniglykolia.

Kyseinen vähintään yksi hydroksialkyyliselluloosa on edullisesti hydroksi( $C_{1-6}$ )alkyyliselluloosa, kuten hydroksiopropyyliselluloosa, hydroksiopropyylimetyyliselluloosa ja erityisesti hydroksietyyliselluloosa. Kyseisen vähintään yhden hydroksialkyyliselluloosan määrän esillä olevassa oraalissa annostusmuodossa määrää mm. vaadittu tarkka oksikodonin vapautumisnopeus. Edullisesti kuitenkin oraalinen annostusmuoto sisältää 5 – 25 % ja erityisesti 6,25 – 15 % (painosta) vähintään yhtä hydroksialkyyliselluloosaa.

Kyseinen vähintään yksi alifaattinen alkoholi voi olla esimerkiksi lauryylialkoholi, myristyylialkoholi tai stearyylialkoholi. Kuitenkin esillä olevan oraalisen annostusmuodon erityisen edullisissa toteutusmuodoissa kyseinen vähintään yksi alifaattinen alkoholi on setyylialkoholi tai setostearyylialkoholi. Kyseisen vähintään yhden alifaattisen alkoholin määrän esillä olevassa oraalissa annostusmuodossa määrää kuten edellä vaadittu tarkka oksikodonin vapau-

tumisnopeus. Se riippuu myös siitä, onko kyseistä vähintään yhtä polyalkyleeniglykolia läsnä oraaliosassa annostusmuodossa vai ei. Ilman kyseistä vähintään yhtä polyalkyleeniglykolia oraaliosassa annostusmuoto sisältää edullisesti 20 – 50 % (painosta) kyseistä vähintään yhtä alifaattista alkoholia. Kun vähintään yhtä polyalkyleeniglykolia on läsnä oraaliosassa annostusmuodossa, kyseisen vähintään yhden alifaattisen alkoholin ja kyseisen vähintään yhden polyalkyleeniglykolin yhteispaino muodostaa edullisesti 20 – 50 % (painosta) koko annoksesta.

Eräessä edulliosassa toteutusmuodossa hallitusti vapautuva koostumus sisältää noin 5 – 25 % akryylihartsia ja noin 8 – 40 paino-% alifaattista alkoholia koko annostusmuodon painosta. Erityisen edulliosan akryylihartsin muodostaa Eudragit<sup>R</sup> RS PM, jota on kaupallisesti saatavissa yhtiöltä Rohm Pharma.

Esillä olevassa edulliosassa annostusmuodossa esim. kyseisen vähintään yhden hydroksialkyyliselluloosan tai akryylihartsin kyseisen vähintään yhden alifaattisen alkoholin/polyalkyleeniglykolin välisen suhteen määrää huomattavassa määrin oksikodonin vapautumisnopeus kokoonpanosta. Kyseisen vähintään yhden hydroksialkyyliselluloosan ja kyseisen vähintään yhden alifaattisen alkoholin/polyalkyleeniglykolin välinen suhde, joka on välillä 1:2 – 1:4, on edulliosan, suhteen välillä 1:3 – 1:4 ollessa erityisen edulliosan.

Kyseinen vähintään yksi polyalkyleeniglykoli voi olla esimerkiksi polypropyleeniglykoli tai, mikä edulliosassa polyetyleeniglykoli. Kyseisen vähintään yhden polyalkyleeniglykolin lukukeskimääräinen moolimassa on edulliosassa välillä 1 000 – 15 000, erityisesti välillä 1 500 – 12 000.

Toinen sopiva hallitusti vapautuva matriisi sisältäisi alkyyliselluloosaa (erityisesti etyyliiselluloosaa), alifaattista C<sub>12-36</sub>-alkoholia ja valinnaisesti polyalkyleeniglykolia.

Edellä mainittujen aineosien lisäksi hallitusti vapautuva matriisi voi sisältää myös sopivia määriä muita materiaaleja, esim. laimentimia, voiteluaineita, sideaineita, rakeistusapuaineita, väriaineita, mausteaineita ja liukuaineita, jotka ovat tavanomaisia farmaseuttisella alalla.

Vaihtoehtona hallitusti vapautuvalle matriisille esillä oleva matriisi voi olla normaalisti vapautuva matriisi, jolla on pinnoite, joka säätää lääkkeen vapautumista. Keksinnön tämän kohdan erityisen edulliosassa toteutusmuodoissa esillä oleva annostusmuoto sisältää kalvopinnoitettuja sferoideja, jotka sisältävät aktiivista aineosaa ja muuhun kuin veteen liukenevaa pallotusainetta.

Termi sferoidi on tunnettu farmaseuttisella alalla ja se tarkoittaa pallomaista rautaa, jonka halkaisija on välillä 0,5 – 2,5 mm ja erityisesti välillä 0,5 – 2 mm.

Pallotusaine voi olla mitä tahansa farmaseuttisesti hyväksyttävää materiaalia, joka yhdessä aktiivisen aineosan kanssa voidaan pallottaa sferoidien muodostamiseksi. Mikrokiteinen selluloosa on edullinen.

Sopiva mikrokiteinen selluloosa on esimerkiksi materiaali, jota myydään nimellä Avicel PH 101 (tavaramerkki, FMC Corporation). Tämän keksinnön edullisen kohdan mukaisesti kalvopinnoitetut sferoidit sisältävät 70 – 99 % (painosta), erityisesti 80 – 95 % (painosta) pallotusainetta, erityisesti mikroki-

teistä selluloosaa. Aktiivisen aineosan ja pallotusaineen lisäksi sferoidit voivat sisältää myös sideainetta. Sopivat sideaineet, kuten pienen viskositeetin vesiliukoiset polymeerit ovat farmaseuttiseen alaan perehtyneiden hyvin tuntemia. Kuitenkin vesiliukoinen hydroksi-alempi alkyyliselluloosa, kuten hydroksipropyyliselluloosa on edullinen. Lisäksi (tai vaihtoehtoisesti) sferoidit voivat sisältää veteen liu-

kenematonta polymeeria, erityisesti akryylipolymeeria, akrylikopolymeeria, kuten metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeria tai etyyli-selluloosaa. Sferoidit on edullisesti kalvopinnoitettu materiaalilla, joka sallii oksidokodonin (tai suolan) vapautumisen hallitulla nopeudella vesipitoiseen väli-

neeseen. Kalvopinnoite valitaan niin, että saavutetaan yhdessä muiden aineosien kanssa edellä hahmoteltu *in vitro* -vapautumisnopeus (12,5 – 42,5 %:n (painosta) vapautuminen 1 tunnin kuluttua jne).

Kalvopinnoite sisältää yleensä veteen liukenematonta materiaalia, kuten

- (a) vahaa, joko yksin tai seoksena rasva-alkoholin kanssa,
- (b) sellakkaa tai seiiniä,
- (c) veteen liukenematonta selluloosaa, erityisesti etyyli-selluloosaa,
- (d) polymetakrylaattia, erityisesti Eudragit<sup>R</sup>-tuotetta.

Kalvopinnoite koostuu edullisesti veteen liukenemattoman materiaalin ja vesiliukoisen materiaalin seoksesta. Veteen liukenemattoman ja vesiliukoisen materiaalin välisen suhteen määrää muun muassa vaadittu vapautumisnopeus ja valittujen materiaalien liukoisuusominaisuudet.

Vesiliukoinen materiaali voi olla esimerkiksi polyvinyylipyrrolidonia tai, mikä edullista, vesiliukoista selluloosaa, erityisesti hydroksipropyylimetyyli-selluloosaa.

Sopivia veteen liukenemattomien ja vesiliukoisten materiaalien yhdistelmiä kalvopinnoitteeseen ovat sellakka ja polyvinyylipyrrolidoni tai, mikä edullista, etyyliiselluloosa ja hydroksipropyylimetyyliiselluloosa.

Tämän keksinnön mukaisesti kiinteän, hallitusti vapautuvan oraalisen annostusmuodon valmistamiseksi hydromorfonia tai sen suolaa liitetään hallitusti vapautuvaan matriisiin. Liittäminen matriisiin voidaan suorittaa esimerkiksi

(a) muodostamalla rakeita, jotka sisältävät vähintään yhtä vesiliukoista hydroksialkyyliselluloosaa ja oksikodonia tai oksikodonisuolaa,

10 (b) sekoitetaan hydroksialkyyliselluloosaa sisältäviin rakeisiin vähintään yhtä alifaattista C<sub>12-36</sub>-alkoholia, ja

(c) valinnaisesti puristetaan ja muotoillaan rakeita. Edullisesti rakeet muodostetaan märkärakeistamalla hydroksialkyyliselluloosa/oksikodoniseosta vedellä. Tämän menetelmän erityisen edullisessa toteutusmuodossa märkärakeistusvaiheen aikana lisätty veden määrä on edullisesti 1,5 – 5 kertaa ja erityisesti 1,75 – 3,5 kertaa oksikodonin kuivapaino.

Esillä oleva kiinteä, hallitusti vapautuva oraalinen annostusmuoto voidaan myös valmistaa kalvopinnoitettujen sferoidien muotoon

20 (a) sekoittamalla yhteen seos, joka sisältää oksikodonia tai oksikodonisuolaa ja muuhun kuin veteen liukenevaa pallotusainetta,

(b) suulakepuristetaan yhteensekoitettu seos, jolloin saadaan puriste,

(c) pallotetaan puristetta, kunnes muodostuu sferoideja, ja

(d) pinnoitetaan sferoidit kalvopinnoitteella.

25 Esillä olevaa kiinteää, hallitusti vapautuvaa oraalista annostusmuotoa ja menetelmiä sen valmistamiseksi kuvataan nyt ainoastaan esimerkin avulla.

### Edullisen suoritusmuodon yksityiskohtainen kuvaus

30 Seuraavat esimerkit kuvaavat tämän keksinnön eri näkökohtia. Näitä ei ole tarkoitettu pidettäväksi millään lailla patenttivaatimuksia rajoittavina.

**Esimerkki 1****30 mg oksikodoni-HCl:a sisältävät, hallitusti vapautuvat tabletit – vesipitoinen valmistus**

Vaaditut määrät oksikodonihydrokloridia, spray-kuivattua laktoosia ja Eudragit<sup>R</sup> RS PM –valmistetta siirretään sopivan kokoiseen sekoittimeen ja sekoitetaan suunnilleen 5 minuuttia. Samalla kun pulvereita sekoitetaan, seos rakeistetaan riittävällä vesimäärällä kostean rakeisen massan muodostamiseksi. Rakeet kuivataan sitten leijukerroskuivaajassa 60 °C:ssa ja johdetaan sitten 8 meshin seulan läpi. Tämän jälkeen rakeet kuivataan uudelleen ja pakotetaan 12 meshin seulan läpi. Vaadittu määrä stearyylialkoholia sulatetaan suunnilleen 60 – 80 °C:ssa ja samalla kun rakeita sekoitetaan, lisätään sulatettu stearyylialkoholi. Lämpimät rakeet palautetaan sekoittimeen.

Pinnoitetut rakeet poistetaan sekoittimesta ja niiden annetaan jäähtyä. Rakeet johdetaan sitten 12 meshin seulan läpi. Rakeet voidellaan sitten sekoittamalla vaadittu määrä talkkia ja magnesiumstearaattia sopivaan sekoittimeen. Tabletit puristetaan 375 mg:n painoisiksi sopivalla tabletointikoneella. Esimerkin 1 tablettien kokoonpano esitetään seuraavassa taulukossa 1:

**Taulukko 1****30 mg oksikodoni-HCl:a sisältävien tablettien kokoonpano**

20

Komponentti	mg/tabletti	paino-%
Oksikodonihydrokloridi	30,0	8
Laktoosi (spray-kuivattu)	213,75	57
Eudragit <sup>R</sup> RS PM	45,0	12
Puhdistettu vesi	riittävästi <sup>x)</sup>	-
Stearyylialkoholi	75,0	20
Talkki	7,5	2
Magnesiumstearaatti	3,75	1
Yhteensä	375,0	100

x) Käytetään valmistuksessa ja jää lopulliseen tuotteeseen ainoastaan jäännösmääränä.

Esimerkin 1 tablettien liukenevuus testataan sitten USP Basket –menetelmällä 37 °C:ssa, nopeudella 100 rpm, ensimmäinen tunti 700 ml maahanestettä, jonka pH 1,2, vaihdetaan sitten 900 ml:ksi, pH 7,5. Tulokset esitetään seuraavassa taulukossa 2:

## 5 Taulukko 2

### 30 mg oksikodonia sisältävien, hallitusti vapautuvien tablettien liukeneminen

Aika	% oksikodonia liuennut
1	33,1
2	43,5
4	58,2
8	73,2
12	81,8
18	85,8
24	89,2

### Esimerkki 2

#### 10 10 mg oksikodoni-HCl:a sisältävät, hallitusti vapautuvat tabletit – orgaaninen valmistus

Vaaditut määrät oksikodonihydrokloridia ja spraykuivattua laktoosia siirretään sopivan kokoiseen sekoittimeen ja sekoitetaan suunnilleen 6 minuuttia. Suunnilleen 40 % vaaditusta Eudragit<sup>®</sup> RS PM –pulverista dispergoidaan etanoliin. Samalla, kun pulvereita sekoitetaan, ne rakeistetaan dispersiolla ja sekoitusta jatketaan, kunnes muodostuu kostea raemainen massa. Lisää etanolia lisätään tarvittaessa rakeistuksen päätepisteen saavuttamiseksi. Rakeet siirretään leijukerroskuivaajaan ja niitä kuivataan 30 °C:ssa; ja johdetaan sitten 12 meshin seulan läpi. Jäljelle jäänyt Eudragit<sup>®</sup> RS PM dispergoidaan liuottimeen, jossa on 90 osaa etanolia ja 10 osaa puhdistettua vettä; ja ruiskutetaan leijukerrosrakeistin/kuivurissa oleville rakeille 30 °C:ssa. Seuraavaksi rakeet johdetaan 12 meshin seulan läpi. Vaadittu stearyylialkoholin määrä sulatetaan suunnilleen 60 – 70 °C:ssa. Lämpimät rakeet palautetaan sekoittimeen. Sekoituksen aikana lisätään sulatettu stearyylialkoholi. Pinnoitetut rakeet poistetaan

sekoittimesta ja niiden annetaan jäähtyä. Tämän jälkeen ne johdetaan 12 meshin seulan läpi.

Seuraavaksi rakeet voidellaan sekoittamalla vaaditut määrät talkkia ja magnesiumsteraattia sopivassa sekoittimessa. Rakeet puristetaan sitten 125 mg:n tableteiksi sopivalla tabletointikoneella.

Esimerkin 2 tablettien kokoonpano (10 mg hallitusti vapautuvaa oksikodonia) esitetään seuraavassa taulukossa 3:

### Taulukko 3

#### 10 mg oksikodoni-HCl:a sisältävien, hallitusti vapautuvien tablettien kokoonpano

Komponentti	mg/tabletti	paino-%
Oksikodonihydrokloridi	10,00	8
Laktoosi (spray-kuivattu)	71,25	57
Eudragit <sup>R</sup> RSPM	15,00	12
Etanoli	riittävästi <sup>x)</sup>	-
Puhdistettu vesi	riittävästi <sup>x)</sup>	-
Stearyylialkoholi	25,00	20
Talkki	2,50	2
Magnesiumstearaatti	1,25	1
Yhteensä	125,00 mg	100

x) Käytetään vain valmistuksessa ja jää lopulliseen tuotteeseen vain jäännösmääränä.

15

Esimerkin 2 tablettien liukenevuus testataan sitten USP Basket –menetelmällä 37 °C:ssa, nopeudella 100 rpm, ensimmäinen tunti 700 ml simuloitua mahanestettä (pH 1,2), vaihdetaan sitten 900 ml:ksi, pH 7,5.

Tulokset esitetään seuraavassa taulukossa 4:

**Taulukko 4****10 mg oksikodonia sisältävien, hallitusti vapautuvien tablettien liukeminen**

Aika, h	% liuennut
1	35,9
2	47,7
4	58,5
8	67,7
12	74,5
18	76,9
24	81,2

5

**Esimerkit 3 – 4****10 ja 20 mg oksikodonia sisältävät, hallitusti vapautuvat tabletit (vesipi-  
toinen valmistus)**

10 Eudragit<sup>R</sup> RS 30D- ja Triacetin<sup>R</sup> -valmisteita yhdistetään samalla, kun ne johdetaan 60 meshin seulan läpi ja sekoitetaan pienellä leikkausrasituksella suunnilleen 5 minuuttia tai kunnes havaitaan tasainen dispersio.

15 Seuraavaksi sopivat määrät oksikodoni-HCl:a, laktoosia ja povidonia asetetaan leijukerrosrakeistin/kuivurin (FBD) kulhoon ja suspensio ruiskutetaan leijukerrossessa olevan pulverin pinnalle. Ruiskutuksen jälkeen rakeet johdetaan seulan nro 12 läpi mikäli on tarpeen pienentää kokkareita. Kuivat rakeet asetetaan sekoittimeen.

20 Sillä välin vaadittu määrä stearyylialkoholia sulatetaan suunnilleen 70 °C:n lämpötilassa. Sulatettu stearyylialkoholi liitetään rakeisiin samalla, kun niitä sekoitetaan. Vahatut rakeet siirretään leijukerrosrakeistin/kuivuriin tai kaukaloihin ja niiden annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan tai alle sen. Jäähdytetyt rakeet johdetaan sitten seulan nro 12 läpi. Tämän jälkeen vahatut rakeet asetetaan sekoittimeen ja voidellaan vaadituilla määrillä talkkia ja magnesiumstearaattia suunnilleen 3 minuutin ajan ja sen jälkeen rakeet puristetaan 125 mg:n tableteiksi sopivalla tabletointikoneella.



## Taulukko 5

## 10 mg oksikodonia sisältävien, hallitusti vapautuvien tablettien kokoonpano

Komponentti	mg/tabletti	paino-%
Oksikodonihydrokloridi	10,0	8,0
Laktoosi (spray-kuivattu)	69,25	55,4
Povidoni	5,0	4,0
Eudragit <sup>R</sup> RS 30D (kuiva-aine)	10,0 <sup>x)</sup>	8,0
Triacetin <sup>R</sup>	2,0	1,6
Stearyylialkoholi	25,0	20,0
Talkki	2,5	2,0
Magnesiumstearaatti	1,25	1,0
Yhteensä	125,0	100,0

5

x) Suunnilleen 33,33 mg Eudragit<sup>R</sup> RS 30D-vesidispersiota vastaa 10 mg Eudragit<sup>R</sup> RS 30D-kuiva-ainetta.

10 Esimerkin 3 tablettien liukenevuutta testataan USP Basket –menetelmällä 37 °C:ssa nopeudella 100 rpm, ensimmäinen tunti 700 ml simuloitua mahanestettä pH-arvossa 1,2, vaihdetaan sitten 900 ml:ksi, jonka pH 7,5. Tulokset esitetään seuraavassa taulukossa 6:



**Taulukko 6**

**10 mg oksikodonia sisältävien, hallitusti vapautuvien tablettien liukene-  
minen**

Aika, h	% oksikodonia liuennut
1	38,0
2	47,5
4	62,0
8	79,8
12	91,1
18	94,9
24	98,7

5

Esimerkin 4 tablettien kokoonpano esitetään seuraavassa taulukos-  
sa 7:

**Taulukko 7**

**20 mg oksikodonia sisältävien, hallitusti vapautuvien tablettien kokoon-  
pano**

10

Komponentti	mg/tabletti
Oksikodonihydrokloridi	20,0
Laktoosi (spray-kuivattu)	59,25
Povidoni	5,0
Eudragit <sup>R</sup> RS 30D (kuiva-ainetta)	10,0 <sup>x</sup> )
Triacetin <sup>R</sup>	2,0
Stearyylialkoholi	25,0
Talkki	2,5
Magnesiumstearaatti	1,25
Yhtensä	125,0

Esimerkin 4 tablettien liukenevuus testataan sitten USP Basket  
–menetelmällä 37 °C:ssa nopeudella 100 rpm, ensimmäinen tunti 700 ml simu-  
loitua mahanestettä pH-arvossa 1,2, vaihdetaan sitten 900 ml:ksi, jonka pH

15 7,5. Tulokset esitetään seuraavassa taulukossa 8:

**Taulukko 8****20 mg oksikodonia sisältävien, hallitusti vapautuvien tablettien liukene-  
minen**

Aika, h	% oksikodonia liuennut
1	31
2	44
4	57
8	71
12	79
18	86
24	89

**5 Esimerkit 5 – 6**

Esimerkissä 5 valmistetaan 30 mg oksikodonihydrokloridia sisältäviä, hallitusti vapautuvia tabletteja esimerkissä 1 esitetyn menetelmän mukaisesti.

Esimerkissä 6 valmistetaan 10 mg oksikodonihydrokloridia sisältäviä, hallitusti vapautuvia tabletteja esimerkissä 2 esitetyn menetelmän mukaisesti.

Tämän jälkeen suoritetaan esimerkkien 5 ja 6 tablettien liukenemistutkimuksia eri pH-tasoilla, nimittäin pH-arvoilla 1,3, 4,56, 6,88 ja 7,5.

Tulokset esitetään seuraavissa taulukoissa 9 ja 10.

**15 Taulukko 9 – Esimerkki 5****30 mg oksikodoni-HCl:a sisältävien tablettien liukenemis-% ajan kuluessa**

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

### Taulukko 10 – Esimerkki 6

10 mg oksikodoni-HCl:a sisältävien tablettien liukenemis-% ajan kulues-  
sa

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

### 5 Esimerkit 7 – 12

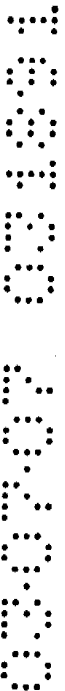
Esimerkeissä 7 – 12 valmistettiin 4 mg ja 10 mg oksikodoni-HCl:a sisältäviä tabletteja niiden kokoonpanojen ja menetelmien mukaisesti, jotka on esitetty tämän keksinnön oikeuksien omistajan US-patentissa nro 4 990 341.

Esimerkissä 7 oksikodonihydrokloridia (10,00 g) märkärakeistettiin  
10 laktoosimonohydraatin (417,5 g) ja hydroksietyyliselluloosan (100,00 g) kanssa ja rakeet seulottiin 12 meshin seulan läpi. Rakeet kuivattiin sitten leijukerroskuivurissa 50 °C:ssa ja seulottiin 16 meshin seulan läpi.

Sulaa setostearyylialkoholia (300,0 g) lisättiin lämmitettyihin, oksikodonia sisältäviin rakeisiin ja koko seosta sekoitettiin perusteellisesti. Seoksen annettiin jäähtyä ilmassa, se rakeistettiin uudelleen ja seulottiin 16 meshin seulan läpi.

Puhdistettua talkkia (15,0 g) ja magnesiumstearaattia (7,5 g) lisättiin sitten ja sekoitettiin rakeisiin. Rakeista puristettiin sitten tabletteja.

Esimerkki 8 valmistetaan samalla tavoin kuin esimerkki 7; kokoonpano sisältää kuitenkin 10 mg oksikodoni-HCl:a/tabletti. Esimerkkien 7 ja 8 kokoonpanot esitetään samassa järjestyksessä taulukoissa 11 ja 12.



**Taulukko 11****Esimerkin 7 kokoonpano**

Aineosa	mg/tabletti	g/annos
Oksikodonihydrokloridi	4,0	10,0
Laktoosimonohydraatti	167,0	417,5
Hydroksietyyliselluloosa	40,0	100,0
Setostearyylialkoholi	120,0	300,0
Puhdistettu talkki	6,0	15,0
Magnesiumstearaatti	3,0	7,5

**Taulukko 12****5 Esimerkin 8 kokoonpano**

Aineosa	mg/tabletti	g/annos
Oksikodonihydrokloridi	10,0	25,0
Laktoosimonohydraatti	167,0	417,5
Hydroksietyyliselluloosa	40,0	100,0
Setostearyylialkoholi	120,0	300,0
Talkki	6,0	15,0
Magnesiumstearaatti	3,0	7,5

10 Esimerkissä 9 valmistetaan 4 mg oksikodoni-HCl:a sisältäviä, hallitusti vapautuvia tabletteja sen täyteainekokoonpanon mukaisesti, joka on esitetty US-patentin nro 4 990 341 esimerkissä 2. Valmistusmenetelmä on sama kuin edellä esimerkeissä 7 ja 8 esitettiin. Esimerkki 10 valmistetaan esimerkin 9 mukaisesti, paitsi että 10 mg oksikodoni-HCl:a sisällytetään tablettiin. Esimerkkien 9 ja 10 kokoonpanot esitetään samassa järjestyksessä taulukoissa 13 ja 14.

**Taulukko 13****Esimerkin 9 kokonpano**

Aineosa	mg/tabletti	g/panos
Oksikodonihydrokloridi	4,0	10,0
Kidevedetön laktoosi	167,0	417,5
Hydroksietyyliselluloosa	30,0	75,0
Setostearyylialkoholi	90,0	225,0
Talkki	6,0	15,0
Magnesiumstearaatti	3,0	7,5

**Taulukko 14****5 Esimerkin 10 kokoonpano**

Aineosa	mg/tabletti	g/panos
Oksikodonihydrokloridi	10,0	25,0
Kidevedetön laktoosi	167,0	417,5
Hydroksietyyliselluloosa	30,0	75,0
Setostearyylialkoholi	90,0	225,0
Talkki	6,0	15,0
Magnesiumstearaatti	3,0	7,5

10 Esimerkissä 11 valmistetaan 4 mg oksikodonia sisältäviä, hallitusti vapautuvia tabletteja käyttäen samaa täyteainekokoonpanoa kuin US-patentin nro 4 990 341 esimerkissä 3 on esitetty.

15 Oksikodonihydrokloridia (32,0 g) märkärakeistettiin laktoosimono-  
hydraatin (240,0 g), hydroksietyyliselluloosan (80,0 g) ja metakryylihappokopo-  
lymeerin (240 g, Eudragit<sup>R</sup> L-100-55) kanssa ja rakeet seulottiin 12 meshin  
seulan läpi. Rakeet kuivattiin sitten leijukerroskuivurissa 50 °C:ssa ja johdettiin  
16 meshin seulan läpi.

Lämmitettyihin oksikodonia sisältäviin rakeisiin lisättiin sulaa seto-  
stearyylialkoholia (240,0 g) ja koko seosta sekoitettiin perusteellisesti. Seoksen  
annettiin jäähtyä ilmassa, se rakeistettiin uudelleen ja seulottiin 16 meshin seu-  
lan läpi. Rakeista puristettiin sitten tabletteja.

Esimerkki 12 valmistetaan identtisellä tavalla esimerkin 11 kanssa paitsi, että 10 mg oksikodoni-HCl:a sisällytetään tablettiin. Esimerkkien 11 ja 12 kokoonpanot esitetään samassa järjestyksessä taulukoissa 15 ja 16.

### Taulukko 15

#### 5 Esimerkin 11 kokoonpano

Aineosa	mg/tabletti	g/panos
Oksikodonihydrokloridi	4,0	32,0
Laktoosimonohydraatti	30,0	240,5
Hydroksietyyliselluloosa	10,0	80,0
Metakryylihappokopolymeeri	30,0	240,0
Setostearyylialkoholi	30,0	240,0

### Taulukko 16

#### Esimerkin 12 kokoonpano

Aineosa	mg/tabletti	g/panos
Oksikodonihydrokloridi	10,0	80,0
Laktoosimonohydraatti	30,0	240,5
Hydroksietyyliselluloosa	10,0	80,0
Metakryylihappokopolymeeri	30,0	240,0
Setostearyylialkoholi	30,0	240,0

10

Seuraavaksi suoritettiin liukenevuustutkimuksia esimerkkien 7 – 12 tableteilla käyttäen USP Basket –menetelmää, jota on kuvattu teoksessa U.S. Pharmacopoeia XXII (1990). Nopeus oli 100 rpm, väliaine oli simuloitu maahaneste ensimmäisen tunnin ajan, mitä seurasi simuloitu suolistoneste, 37 °C:n lämpötilassa. Tulokset esitetään taulukossa 17.

15

**Taulukko 17****Esimerkkien 7 – 12 liukenevuustutkimukset**

% oksikodonia liuennt						
Aika, h	Esim.7	Esim.8	Esim.9	Esim. 10	Esim.11	Esim.12
1	23,3	25,5	28,1	29,3	31,3	40,9
2	35,6	37,5	41,5	43,2	44,9	55,6
4	52,9	56,4	61,2	63,6	62,1	74,2
8	75,3	79,2	83,7	88,0	82,0	93,9
12	90,7	94,5	95,2	100,0	91,4	100,0

**Esimerkit 13 – 16****5 Kliiniset tutkimukset**

Esimerkeissä 13 – 16 suoritettiin satunnaisotannalla ristikkäisiä biologisen soveltuvuuden tutkimuksia käyttäen esimerkkien 2 (orgaaninen valmistus) ja 3 (vesipitoinen valmistus) kokoonpanoja.

Esimerkissä 13 suoritettiin yksittäisannoksen kiinnitys/syöttötutkimus 24 yksilöllä käyttäen esimerkin 3 mukaisesti valmistettuja oksikodonitabletteja.

Esimerkissä 14 suoritettiin muuttumattoman tilan tutkimus 23 yksilöllä 12 tunnin kuluttua käyttäen esimerkin 2 mukaisesti valmistettuja oksikodonitabletteja ja verrattiin niitä 5 mg oksikodonia sisältävään, välittömästi vapautuvaan liukseen.

Esimerkissä 15 suoritettiin yksittäisannoksen tutkimus 22 yksiköllä käyttäen esimerkin 3 mukaisesti valmistettuja oksikodonitabletteja ja verrattiin sitä 20 mg oksikodonia sisältävään, välittömästi vapautuvaan liukseen.

Esimerkissä 16 suoritettiin 12 yksilön yksittäisannostutkimus käyttäen 3 x 10 mg:n oksikodonitabletteja, jotka oli valmistettu esimerkin 3 mukaisesti, ja verrattiin sitä 30 mg oksikodonia sisältävään, välittömästi vapautuvaan liukseen.



Taulukko 18

Esim.	Annos	AUC ng/ml/h	C <sub>max</sub> ng/ml	T <sub>max</sub> h
13	10 mg CR kiinnitetty	63	6,1	3,8
	10 mg CR syötetty	68	7,1	3,6
14	5 mg IR q6h	121	17	1,2
	10 mg CR q12h	130	17	3,2
15	20 mg IR	188	40	1,4
	2 x 10 mg CR	197	18	2,6
16	30 mg IR	306	53	1,2
	3 x 10 mg CR	350	35	2,6
	30 mg Cr	352	36	2,9

IR tarkoittaa välittömästi vapautuvaa oksikodoniliuosta.

5

CR tarkoittaa hallitusti vapautuvia tabletteja.

### Esimerkki 17

#### Kliiniset tutkimukset

Esimerkissä 17 määritettiin yksittäisen annoksen, kaksoissokean kokeen satunnaisotostutkimuksella tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen, 10, 20 ja 30 mg oksikodonia sisältävien, hallitusti vapautuvien tablettien (CR OXY) suhteellinen kivuntunnotomuutta aikaansaava teho, hyväksyttävyyys ja vaikutuksen suhteellinen kestoaika verrattuna 15 mg välittömästi vapautuvaa oksikodonia (IR OXY), 10 mg välittömästi vapautuvaa oksikodonia ja 650 mg asetaminofeenia (IR OXY/APAP) ja tehotonta lääkeainetta sisältäviin tabletteihin 180 potilaalla, joilla oli kohtalaista tai ankaraa kipua vatsa- tai gynekologisen leikkauksen jälkeen. Potilaat arvioivat kipunsa voimakkuuden ja kivun helpottamisen tunneittain aina 12 tuntiin saakka annostuksen jälkeen. Hoitoja verrattiin käyttäen standardiasteikkoja kivun voimakkuudelle ja helpotukselle ja kivun helpotuksen alkamista ja kestoaikaa.

20

Kaikki aktiiviset hoidot olivat merkittävästi parempia kuin tehoton lääke monilla tunneittain suoritetuista mittauksista ja kivunvoimakkuuden summien erojen (SPID) ja kokonaiskivunhelpotuksen (TOTPAR) osalta. Annoksesta riippuva reaktio havaittiin CR OXY -lääkinnän kolmen annostason

suhteen mitä tulee kivun helpotuksen ja huippukivun voimakkuuksien eroihin (PID), 20 mg:n ja 30 mg:n CR OXY –lääkityksen ollessa merkittävästi parempi kuin 10 mg:n annos. IR OXY oli merkittävästi parempi kuin CR OXY 10 mg:n annoksella 1 ja 2 tunnin kuluttua. IR OXY/APAP oli merkittävästi parempi kuin CR OXY:n kolme annosta 1 tunnin kuluttua ja kuin 10 mg:n CR OXY 2 – 5 tunnin kuluttua. Alkamisaika oli merkittävästi lyhyempi IR OXY- ja IR OXY/ APAP –hoitoryhmillä kuin kolmella CR OXY –hoidolla. Jakautumafunktiot kivun helpotuksen kestoajan osalta paljastavat merkittävästi pitempiä helpotuksen kesto-aikoja kolmella CR OXY –annoksella kuin IR OXY- ja IR OXY/APAP –lääkityksellä. Mistään vakavista haitallisista kokemuksista ei raportoitu. Tulokset esitetään tarkemmin seuraavassa taulukossa 19.

118252

**Taulukko 19****Potilasjärjestely**

Hoitoryhmä	IR OXY		Tehoton		CR OXY		
	15 mg	lääke	10 mg	20 mg	30 mg	2Perc <sup>x)</sup>	
Yhteensä	31	31	30	30	30	30	182
Kirjattu ja valittu satunnaisesti tutkimis hoitoon							
Aloitti tutkimushoitovaiheen	31	31	30	30	30	30	182
Päätti tutkimuksen	31	30	30	30	30	30	181
Keskeytti tutkimuksen	0	1	0	0	0	0	1
Poistettiin tehoanalyysistä							
- Oksensi alle 1 tunnissa annoksen jälkeen	0	1	0	0	0	0	1
-Sai huomaamatta apua tutkimuksen aikana	1	0	0	0	0	0	1
Analyysipopulaatio:	30	30	30	30	30	30	180
-arvioitavissa turvallisuuden ja tehon suhteen							
- arvioitavissa turvallisuuden suhteen	31	31	30	30	30	30	182

x) 2 tablettia Percocet<sup>R</sup>-valmistetta.

Aika-vaikutuskäyrät kivun voimakkuuden, kivun voimakkuuserojen ja kivun helpotuksen suhteen esitetään kuvioissa 1 – 4. 10 mg:n CR OXY –annoksella oli merkittävästi ( $p < 0,05$ ) pienemmät kivun voimakkuuslukemat kuin tehottomalla lääkkeellä hoidetuilla potilailla 3 – 11 tunnin kuluttua ja pienemmät kipulukemat kuin 15 mg:n IR OXY- ja Percocet<sup>R</sup>-tabletilta 10 tunnin kuluttua. 20 mg:n CR OXY –annoksella oli merkittävästi ( $p < 0,05$ ) pienemmät kivun voimakkuuslukemat kuin tehottomalla lääkkeellä 2 – 11 tunnin kuluttua ja merkittävästi ( $p < 0,05$ ) pienemmät kipulukemat kuin 10 mg:n CR OXY-, 15 mg:n IR OXY- ja Percocet<sup>R</sup>-tableteilla 9 – 11 tunnin kuluttua. 30 mg:n CR OXY –annoksella oli merkittävästi ( $p < 0,05$ ) pienemmät kipulukemat kuin tehottomalla lääkkeellä 2 – 11 tunnin kuluttua ja pienemmät kipulukemat kuin 10 mg:n CR OXY -annoksella 2, 3 ja 5 tunnin kuluttua ja pienemmät lukemat kuin Percocet<sup>R</sup>-tabletilta 10 tunnin kuluttua.

Tunneittain otettujen kivun helpotuslukemien luokittelu- ja visuaalisilla analogia-asteikoilla (CAT ja VAS) 10 mg:n CR OXY –annoksella oli merkittävästi ( $p < 0,05$ ) suuremmat kivun helpotuslukemat kuin tehottomalla lääkkeellä 3 – 11 tunnin kuluttua ja suuremmat helpotuslukemat kuin IR OXY- ja Percocet<sup>R</sup>-tableteilla 10 tunnin kuluttua (ja Percocet<sup>R</sup>-tabletilta 11 tunnin kuluttua). 20 mg:n CR OXY –annoksella oli merkittävästi ( $p < 0,05$ ) suuremmat helpotuslukemat kuin tehottomalla lääkkeellä 2 – 12 tunnin kuluttua ja suuremmat helpotuslukemat kuin Percocet<sup>R</sup>-tabletilta 9 – 12 tunnin kuluttua. Lisäksi CR OXY –lääkityksellä oli merkittävästi ( $p < 0,05$ ) suurempi kivun helpotus kuin IR OXY –lääkityksellä 10 – 12 tunnin kuluttua. 30 mg:n CR OXY –annoksella oli merkittävästi ( $p < 0,05$ ) suuremmat kivun helpotuslukemat kuin tehottomalla lääkkeellä 2 – 12 tunnin kuluttua ja suuremmat lukemat kuin Percocet<sup>R</sup>-tabletilta 9 – 12 tunnin ja 15 mg:n IR OXY –annoksella 10 tunnin kuluttua.

Jokainen hoitoryhmä oli merkittävästi ( $p < 0,05$ ) parempi kuin tehoton lääke kivun voimakkuuden summien erojen (SPID) ja kokonaiskivunhelpotuksen (TOTPAR) suhteen.

Kivun helpotuksen kesto aika mitattuna potilaan sekuntikellomenetelmällä osoitti, että 10, 20 ja 30 mg:n CR OXY annoksilla oli merkittävästi ( $p < 0,05$ ) pitempi vaikutuksen kesto aika kuin 15 mg:n IR OXY –annoksella ja 2 tabletilta Percocet<sup>R</sup>-lääkettä. Lisäksi näillä kolmella hallitusti vapautuvalla kokoonpanolla oli merkittävästi ( $p < 0,05$ ) pitemmät uudelleenlääkitysajat kuin Percocet<sup>R</sup>-lääkkeellä.

Ennen uudelleenlääkitystä yhteensä 104 potilasta (57 %) ilmoitti 120:sta haitallisesta kokemuksesta. Yleisimpiä olivat uneliaisuus, kuume, pyöritys ja päänsärky.

Tämän tutkimuksen perusteella päätellään, että tämän keksinnön  
5 hallitusti vapautuvat oksikodonikokoonpanot helpottavat kohtalaista ja ankaraa leikkauksen jälkeistä kipua, joka johtuu esim. vatsa- tai gynekologisesta leikkauksesta naisilla. Todetaan annosreaktio, jossa tehoton lääke < 10 mg < 20 mg < 30 mg CR OXY yhden annoksen jälkeen. Vaikutuksen alkaminen tapahtui yhdessä tunnissa ja huippuvaikutukset todettiin 2 – 5 tunnissa ja vaikutuksen kesto-aika oli 10 – 12 tuntia. Kroonisen kivun tilanteessa jatkuva annostus  
10 voi pidentää tätä vaikutusta. Sivuvaikutuksia on odotettavissa ja ne ovat helposti hallittavissa. Päänsärky saattaa olla verrannollinen annokseen. Pyörrytyksestä ja uneliaisuudesta ilmoitettiin.

15 15 mg:n IR OXY -annoksella on keskivoimakas huippuvaikutus verrattuna hallitusti vapautuvaan oksikodoniin. Sen vaikutusaika on lyhyempi (6 – 8 tuntia). Percocet<sup>R</sup>-lääke on melko tehokas mitä tulee alkamisaikaan, huippuvaikutukseen ja turvallisuuteen. Vaikutuksen kesto-aika on 6 – 8 tuntia.

Yhteenvetona CR OXY oli selvästi tehokas oraalinen kipulääke, jolla oli hitaampi alku, mutta pitempi vaikutuksen kesto kuin sekä IR OXY- että IR  
20 OXY/APAP -lääkityksellä.

### Esimerkki 18

#### Kliiniset tutkimukset

Esimerkissä 18 suoritettiin muuttumattoman tilan ristikkäiskoe 21  
normaalilla miespuolisella henkilöllä verraten

- 25 a. 10 mg:n CR OXY -annosta annettuna joka 12. tunti (q12h); ja  
b. 5 mg:n annosta oraalista Roxicodone<sup>R</sup>-liuosta (ROX) annettuna joka 6. tunti (q6h).

30 Hoito (b) oli tutkimuksen vertailustandardi. Keski-ikä oli 34 vuotta, pituus 176 cm ja paino 75 kg. Ryhmässä ei havaittu mitään epätavallisia piirteitä.

Kuvio 5 esittää oksikodonin keskipitoisuuksia plasmassa näillä kahdella kokoonpanolla 12 tunnin annostusajan kuluessa. Tulokset on koottu taulukkoon 18 keskiarvoina, keskiarvojen suhteina ja 90 %:n luotettavuusväleinä.

35 Kuten taulukon 18 tarkastelu paljastaa, yhtä poikkeusta lukuun ottamatta mitään merkittäviä eroja ei todettu näiden kahden kokoonpanon välillä.

Ainoa poikkeus on CR OXY -lääkinnän 3,18 tunnin keskimääräinen  $t_{max}$ -aika, joka kuten hallitusti vapautuvalta kokoonpanolta on odotettavissa, ylitti merkittävästi, 1,38 tunnin keskimääräisen ajan ROX-lääkinnällä.

Keskimääräinen AUC-pohjainen biologinen käyttökelpoisuus (ROX = 100 %) oli 104,4 %, 90 %:n luotettavuusrajojen ollessa 90,9 – 117,9 %. Näin ollen FDA-spesifikaation + 20 % täytetään, joten tutkimustulokset tukevat oksikodonin yhtäläisen käyttökelpoisuuden puolustamista.

### Taulukko 20

10 **Yhteenveto oksikodonin farmakokineettisistä parametreista yhden annoksen jälkeen CR OXY -lääkettä (10 mg q12H) ja oraalista Roxicodone<sup>R</sup>-liuosta (5 mg, q6H)**

Parametri	CR OXY	ROXI-CODONE-liuos	OXY/ROXI (%)	90 % CI*
$C_{max}$ (ng/ml)				
Aritm. keskiarvo (SD)	15,11 (4,69)	15,57 (4,41)	97,08	85,59-108,50
Geom. keskiarvo	14,43	15,01	95,14	
$C_{min}$ (ng/ml)				
Aritm. keskiarvo (SD)	6,24 (2,64)	6,47 (3,07)	96,41	80,15-112,74
Geom. keskiarvo	5,62	5,83	96,48	
$t_{max}$ (h)				
Aritm. keskiarvo (SD)	3,18 (2,21)	1,38 (0,71)*	230,17	160,71-298,71
AUC (0 - 12 h)				
Aritm. keskiarvo (SD)	103,50 (40,03)	99,10 (35,04)	104,44	90,92-117,94
Geom. keskiarvo	97,06	93,97	103,29	
Heilahtelu, %				
Aritm. keskiarvo (SD)	176,36 (139,0)	179,0 (124,25)	98,53	62,06-134,92
Vaihtelu, %				
Aritm. keskiarvo (SD)	108,69 (38,77)	117,75 (52,47)	92,22	76,81-107,57
Päätepiste, %				
Aritm. keskiarvo (SD)	-1,86 (2,78)	-1,86 (2,19)	99,97	117,77-22,23

\*90 %:n luotettavuusväli

--- Merkittävä ero  $p < 0,05$

## Esimerkki 19

### Kliiniset tutkimukset

Esimerkissä 19 kaksikymmentäneljä normaalia, tervettä miespuolista henkilöä kirjattiin satunnaisotannalla suoritettuun yhden annoksen kak-  
 5 sisuuntaiseen ristikkäistutkimukseen plasmassa olevien oksikodonipitoisuuksi-  
 en vertaamiseksi, jotka on saatu annostuksen jälkeen käyttäen kahta 10 mg:n  
 hallitusti vapautuvaa oksikodonitablettia tai 20 mg (20 ml liuosta, jossa 5  
 mg/ml) välittömästi vapautuvaa (IR) oksikodonihydrokloridin liuosta. Kaksi-  
 kymmentäkolme henkilöä läpikävi tutkimuksen ja olivat analyysikelpoisia.

10 Plasman oksikodonipitoisuudet määritettiin korkean suorituskyvyn  
 nestekromatografiamenettelyllä. Yksittäisistä plasman oksikodonipitoisuus/  
 aikatuloksista lasketut  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC- ja puoliintumisaikaparametrien arit-  
 meettiset keskiarvot esitetään taulukossa 21:

**Taulukko 21**

Farmakoki- neettinen parametri	Vertailutuote IR-oksikodoni 20 mg	Koetuote CR-oksikodoni 2 x 10 mg	F. %	90 %:n luotettavuus- aste
$C_{max}$ (ng/ml)	41,60	18,62	44,75	32,5-57,0
$t_{max}$ (h)	1,30	2,62	200,83	169,8-232,6
AUC (0-36) (mg x h/ml)	194,35	199,62	102,71	89,5-115,9
AUC(0-∞) (ng x h/ml)	194,38	208,93	107,49	92,9-121,9
$t_{1/2}$ (elim.) (h)	3,21	7,98 <sup>x)</sup>	249,15	219,0-278,8
$t_{1/2}$ (abs.) (h)	0,35	0,92 <sup>x)</sup>	264,17	216,0-310,7

15 F. % = Biologinen käyttökelpoisuus oraalisesti (CR-oksikodoni 2 x 10 mg/IR-  
 oksikodoni 20 mg)

x) Tilastollisesti merkittävä ( $p = 0,0001$ )

20 Parametreilla  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$ (elim.) ja  $t_{1/2}$ (abs) esiintyy tilastollisesti  
 merkittäviä eroja CR OXY- ja IR OXY -lääkitysten välillä. Mitään tilastollisesti  
 merkittäviä eroja ei esiintynyt näiden kahden hoidon välillä absorboitumisen  
 määrässä [AUC (0,36), AUC (0,00)]. 90 %:n luotettavuusväli suhteelle CR  
 OXY/IR OXY oli 89,5 – 115,9 % parametrilla AUC (0,36) ja 92,9 – 121,9 % pa-

rametrilla AUC (0,00). 90 %:n luotettavuusvälianalyysin perusteella hallitusti vapautuvilla oksikodonitableteilla oli yhtä suuri absorboitumismäärä (AUC 0,36) kuin välittömästi vapautuvalla oksikodoniliuoksella. Hallitusti vapautuvan oksikodonin absorboituminen oli noin 1,3 tuntia hitaampaa. Mitään tilastollisesti merkittäviä eroja ei havaittu näiden kahden hoidon välillä mitä tulee haitallisiin kokemuksiin, joista mitään ei pidetty kliinisesti epätavallisena opiaateille tämän tyyppisessä tutkimuksessa.

Edellä esitetyt tutkimukset osoittavat merkittävää annos-reaktio-riippuvuutta käytettäessä tämän keksinnön hallitusti vapautuvia oksikodonikonpanoja 10, 20 ja 30 mg:n annoksilla, mikä ei poikkea yhdensuuntaisuudesta MS Contin -valmisteen annos-reaktiokäyrien kaltevuuksista samalla tavoin suunnitelluissa MS Contin -valmisteen hyvin hallituissa kivuntunnotto-  
muustehotutkimuksissa, joista ovat raportoineet Kaiko, R.S., Van Wagoner D., Brown J., et al., "Controlled-Release Oral Morphine (MS ContinR Tablets, MSC) in Postoperative Pain", Pain Suppl., 5:S149 1990, jossa verrattiin 30, 60, 90 ja 120 mg:n MS Contin-annoksia 10 mg:n lihaksensisäiseen morfiiniannokseen ja tehottomaan lääkkeeseen, ja Bloomfield et al., "Analgesic Efficacy and Potency of Two Oral Controlled-Release Morphine Preparations", Clinical Pharmacology & Therapeutics (painossa), jossa verrattiin 30 ja 90 mg:n MS Contin-annoksia 30 ja 90 mg:n annoksiin toista hallitusti vapautuvaa oraalista morfiinivalmistetta, Oramorph SR 30 mg:n tabletteina.

Edellä esitettyjen esimerkkien ei ole tarkoitettu olevan poissulkevia. Monet muut tämän keksinnön muunnelmat olisivat alaan perehtyneille ilmeisiä ja niiden on ajateltu kuuluvan oheisten patenttivaatimusten suojapiiriin.





**Patenttivaatimukset**

1. Menetelmä hallitusti vapautuvan formulaation valmistamiseksi, tunnettu siitä, että formulaatio käsittää oksikodonisuolaa, joka sisällytetty  
5 hallitusti vapautuvaan matriisiin siten, että

(a) muodostetaan rakeita, jotka käsittävät vähintään yhtä akryylihartsia ja oksikodonisuolaa, märkärakeistamalla vedellä,

(b) sekoitetaan akryylihartsia sisältäviin rakeisiin vähintään yhtä ali-  
faattista C<sub>12-36</sub>-alkoholia,

10 jolloin mainittu formulaatio käsittää 10 – 160 mg oksikodonihydrokloridia, ja mainittu alifaattinen alkoholi on stearyylialkoholi ja formulaatio käsittää 20 paino-% (laskettuna koko formulaatiosta) stearyylialkoholia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että märkärakeistusvaiheen aikana lisätty veden määrä on 1,5 – 5 kertaa ja erityisesti 1,75 – 3,5 kertaa oksikodonin kuivapaino.  
15

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, akryylihartsi on poly(met)akrylaatti, jossa on 5 % trimetyyliammoniummetakrylaattikloridia.

4. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että formulaatio kykenee vapauttamaan oksikodonia  
20 vapautumisnopeudella, joka on oleellisesti pH-riippumaton pH:ssa 1,6 ja pH:ssa 7,2.

5. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva oksikodoniformulaatio, joka käsittää 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, tai 160 mg oksikodoni-  
25 hydrokloridia.

6. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva 10 mg:n oksikodoniformulaatio, joka käsittää 10 mg oksikodonihydrokloridia.

7. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva 20 mg:n oksikodoniformulaatio, joka käsittää 20 mg oksikodonihydrokloridia.  
30

8. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva 40 mg:n oksikodoniformulaatio, joka käsittää 40 mg oksikodonihydrokloridia.  
35

9. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva 80 mg:n oksikodoniformulaatio, joka käsittää 80 mg oksikodonihydrokloridia.

10. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva 160 mg:n oksikodoniformulaatio, joka käsittää 160 mg oksikodonihydrokloridia

11. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 5 – 10 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva oksikodoniformulaatio, joka käsittää

- 10 (a) 8 paino-% oksikodonihydrokloridia  
(b) 55,4 paino-% laktoosia (spray-kuivattua)  
(c) 4 paino-% povidonia  
(d) 8 paino-% Eudragit<sup>R</sup> RS 30D:a (kuiva-aine)  
(e) 1,6 paino-% Triacetin<sup>R</sup>
- 15 (f) 20 paino-% stearyylialkoholia  
(g) 2 paino-% talkkia  
(h) 1 paino-% magnesiumstearaattia.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva oksikodoniformulaatio, joka käsittää

- 20 (a) 10 mg oksikodonihydrokloridia  
(b) 69,25 mg laktoosia (spray-kuivattua)  
(c) 5,0 mg povidonia  
(d) 10,0 mg Eudragit<sup>R</sup> RS 30D:a (kuiva-aine)  
(e) 2,0 mg Triacetin<sup>R</sup>
- 25 (f) 25,0 mg stearyylialkoholia  
(g) 2,5 mg talkkia  
(h) 1,25 mg magnesiumstearaattia.

13. Patenttivaatimuksen 11 tai 12 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva oksikodoniformulaatio, joka on hallitusti vapautuva 10 mg:n oksikodonihydrokloriditabletti.

14. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 5 – 10 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva oksikodoniformulaatio, joka käsittää

- 35 (a) 20 mg oksikodonihydrokloridia  
(b) 59,25 mg laktoosia (spray-kuivattua)  
(c) 5 mg povidonia

(d) 10 mg Eudragit<sup>R</sup> RS 30D:a (kuiva-aine)

(e) 2 mg Triacetin<sup>R</sup>

(f) 25 mg stearyylialkoholia

(g) 2,5 mg talkkia

5 (h) 1,25 mg magnesiumstearaattia.

15 15. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 5 – 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva oksikodonifor-  
mulaatio, jolla on in vitro –liukenemisnopeus, joka mitattuna USP Paddle –me-  
netelmällä nopeudella 100 rpm käyttäen 900 ml vesipitoista puskuria (pH välillä  
10 1,6 – 7,2) 37 °C:ssa on välillä 12,5 – 42,5 % (painosta) vapautunutta oksiko-  
donisuolaa 1 tunnin kuluttua, välillä 25 – 55 % (painosta) vapautunutta oksiko-  
donisuolaa 2 tunnin kuluttua, välillä 45 – 75 % (painosta) vapautunutta oksiko-  
donisuolaa 4 tunnin kuluttua ja välillä 55 – 85 % (painosta) vapautunutta oksiko-  
donisuolaa 6 tunnin kuluttua.

15 16. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 5 – 15 mukainen mene-  
telmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva oksikodonifor-  
mulaatio, jolla on in vitro –liukenemisnopeus, joka mitattuna USP Paddle –me-  
netelmällä nopeudella 100 rpm käyttäen 900 ml vesipitoista puskuria (pH välillä  
1,6 – 7,2) 37 °C:ssa on välillä 17,5 – 38 % (painosta) vapautunutta oksikodoni-  
20 suolaa 1 tunnin kuluttua, välillä 30 – 50 % (painosta) vapautunutta oksikodoni-  
suolaa 2 tunnin kuluttua, välillä 50 – 70 % (painosta) vapautunutta oksikodoni-  
suolaa 4 tunnin kuluttua ja välillä 60 – 80 % (painosta) vapautunutta oksiko-  
donisuolaa 6 tunnin kuluttua.

25 17 Minkä tahansa patenttivaatimuksen 5 – 16 mukainen mene-  
telmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva oksikodonifor-  
mulaatio, jolla on in vitro –liukenemisnopeus, joka mitattuna USP Paddle –me-  
netelmällä nopeudella 100 rpm käyttäen 900 ml vesipitoista puskuria (pH välillä  
1,6 – 7,2) 37 °C:ssa on välillä 17,5 – 32,5 % (painosta) vapautunutta oksiko-  
donisuolaa 1 tunnin kuluttua, välillä 35 – 45 % (painosta) vapautunutta oksiko-  
30 donisuolaa 2 tunnin kuluttua, välillä 55 – 65 % (painosta) vapautunutta oksiko-  
donisuolaa 4 tunnin kuluttua ja välillä 65 – 75 % (painosta) vapautunutta oksiko-  
donisuolaa 6 tunnin kuluttua.

35 18 Minkä tahansa patenttivaatimuksen 5 – 17 mukainen mene-  
telmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva oraallinen an-  
nosformulaatio, jonka in vitro –vapautumisnopeus on oleellisesti pH-riippu-  
maton pH:ssa 1,6 ja pH:ssa 7,2.

19. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva oraallinen annosmuoto, joka on kapseli.

20. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan hallitusti vapautuva oraallinen annosmuoto, joka on tabletti.

118252

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en formulering med kontrollerad frigöring, kännetecknat av att formuleringen omfattar ett oxikodonsalt, som ingår i en matris med kontrollerad frigöring så att

(a) granuler, som omfattar minst ett akrylharts och ett oxikodonsalt, bildas genom våtgranulering med vatten,

(b) minst en alifatisk C<sub>12-36</sub>-alkohol blandas med granulerna som innehåller akrylharts,

varvid nämnda formulering omfattar 10-160 mg oxikodonhydroklorid, och nämnda alifatiska alkohol är stearylalkohol och formuleringen omfattar 20 vikt-% (beräknat på hela formuleringen) stearylalkohol.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att den under våtgranuleringssteget tillförda mängden vatten är 1,5-5 gånger och särskilt 1,75-3,5 gånger oxikodonets torrsvikt.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, kännetecknat av att akrylhartsset är poly(met)akrylat med 5 % trimetylammoniummetakrylatklorid.

4. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att formuleringen är kapabel att frigöra oxikodon med en frigöringshastighet som är väsentligen oberoende av pH vid ett pH-värde 1,6 och pH-värde 7,2.

5. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att man framställer en oxikodonformulering med kontrollerad frigöring, vilken oxikodonformulering omfattar 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg eller 160 mg oxikodonhydroklorid.

6. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att man framställer en 10 mg oxikodonformulering med kontrollerad frigöring, vilken formulering omfattar 10 mg oxikodonhydroklorid.

7. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att man framställer en 20 mg oxikodonformulering med kontrollerad frigöring, vilken formulering omfattar 20 mg oxikodonhydroklorid.

8. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att man framställer en 40 mg oxikodonformulering med kontrollerad frigöring, vilken formulering omfattar 40 mg oxikodonhydroklorid.

9. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att man framställer en 80 mg oxikodonformulering med kontrollerad frigöring, vilken formulering omfattar 80 mg oxikodonhydroklorid.

rad frigöring, vilken formulering omfattar 80 mg oxikodonhydroklorid.

10. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att man framställer en 160 mg oxikodonformulering med kontrollerad frigöring, vilken formulering omfattar 160 mg oxikodonhydroklorid.

5 11. Förfarande enligt något av patentkraven 5-10, kännetecknat av att man framställer en oxikodonformulering med kontrollerad frigöring, som omfattar

(a) 8 vikt-% oxikodonhydroklorid

(b) 55,4 vikt-% laktos (spraytorkat)

10 (c) 4 vikt-% povidon

(d) 8 vikt-% Eudragit<sup>R</sup> RS 30D (torrämne)

(e) 1,6 vikt-% Triacetin<sup>R</sup>

(f) 20 vikt-% stearylalkohol

(g) 2 vikt-% talk

15 (h) 1 vikt-% magnesiumstearat.

12. Förfarande enligt patentkrav 11, kännetecknat av att man framställer en oxikodonformulering med kontrollerad frigöring, som omfattar

(a) 10 mg oxikodonhydroklorid

(b) 69,25 mg laktos (spraytorkat)

20 (c) 5,0 mg povidon

(d) 10,0 mg Eudragit<sup>R</sup> RS 30D (torrämne)

(e) 2,0 mg Triacetin<sup>R</sup>

(f) 25,0 mg stearylalkohol

(g) 2,5 mg talk

25 (h) 1,25 mg magnesiumstearat.

13. Förfarande enligt patentkrav 11 eller 12, kännetecknat av att man framställer en oxikodonformulering med kontrollerad frigöring, som är en 10 mg oxikodonhydrokloridtablett med kontrollerad frigöring.

30 14. Förfarande enligt något av patentkraven 5-10, kännetecknat av att man framställer en oxikodonformulering med kontrollerad frigöring, som omfattar



- (a) 20 mg oxikodonhydroklorid
- (b) 59,25 mg laktos (spraytorkat)
- (c) 5 mg povidon
- (d) 10 mg Eudragit<sup>R</sup> RS 30D (torrämne)
- 5 (e) 2 mg Triacetin<sup>R</sup>
- (f) 25 mg stearylalkohol
- (g) 2,5 mg talk
- (h) 1,25 mg magnesiumstearat.

10 15. Förfarande enligt något av patentkraven 5-14, kännetecknat  
av att man framställer en oxikodonformulering med kontrollerad frigöring och  
med en in vitro-upplösningshastighet som uppmätt med USP Paddle-metoden  
med en hastighet av 100 rpm vid användning av 900 ml vattenhaltig buffert  
(pH 1,6-7,2) vid 37 °C är 12,5-42,5 % (av vikten) frigjort oxikodon efter 1 tim-  
me, 25-55 % (av vikten) frigjort oxikodon efter 2 timmar, 45-75 % (av vikten)  
15 frigjort oxikodon efter 4 timmar och 55-85 % (av vikten) frigjort oxikodon efter 6  
timmar.

20 16. Förfarande enligt något av patentkraven 5-15, kännetecknat  
av att man framställer en oxikodonformulering med kontrollerad frigöring och  
med en in vitro-upplösningshastighet som uppmätt med USP Paddle-metoden  
med en hastighet av 100 rpm vid användning av 900 ml vattenhaltig buffert  
(pH 1,6-7,2) vid 37 °C är 17,5-38 % (av vikten) frigjort oxikodon efter 1 timme,  
30-50 % (av vikten) frigjort oxikodon efter 2 timmar, 50-70 % (av vikten) frigjort  
oxikodon efter 4 timmar och 60-80 % (av vikten) frigjort oxikodon efter 6 tim-  
mar.

25 17. Förfarande enligt något av patentkraven 5-16, kännetecknat  
av att man framställer en oxikodonformulering med kontrollerad frigöring och  
med en in vitro-upplösningshastighet som uppmätt med USP Paddle-metoden  
med en hastighet av 100 rpm vid användning av 900 ml vattenhaltig buffert  
(pH 1,6-7,2) vid 37 °C är 17,5-32,5 % (av vikten) frigjort oxikodon efter 1 tim-  
me, 35-45 % (av vikten) frigjort oxikodon efter 2 timmar, 55-65 % (av vikten)  
30 frigjort oxikodon efter 4 timmar och 65-75 % (av vikten) frigjort oxikodon efter 6  
timmar.

35 18. Förfarande enligt något av patentkraven 5-17, kännetecknat  
av att man framställer en oral dosformulering med kontrollerad frigöring, vars in  
vitro-upplösningshastighet är väsentligen oberoende av pH vid ett pH-värde  
1,6 och pH-värde 7,2.

19. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att man framställer en oral dosform med kontrollerad frigöring, vilken dosform är en kapsel.

20. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att man framställer en oral dosform med kontrollerad frigöring, vilken dosform är en tablett.

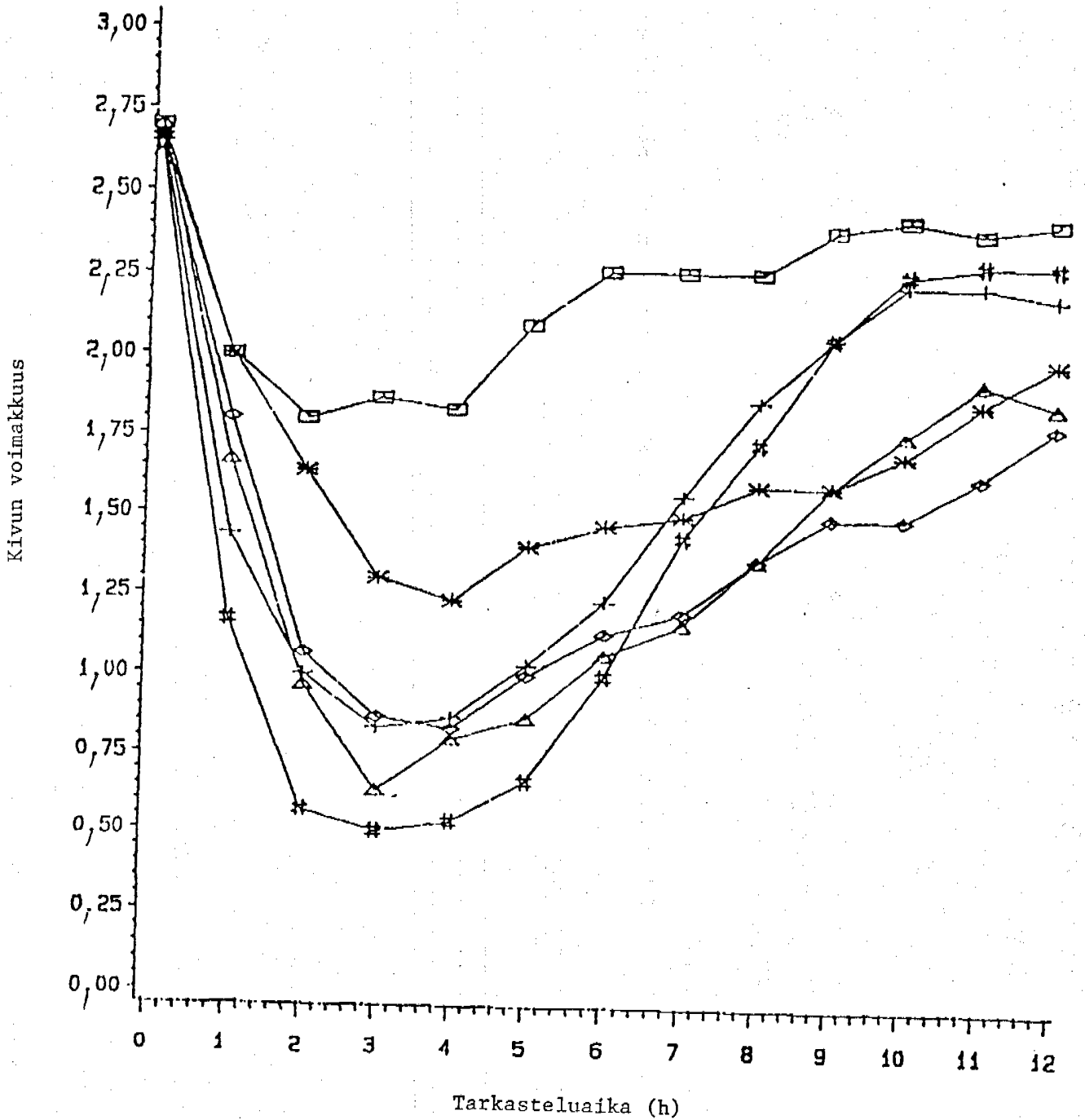
118252



Kuvio 1

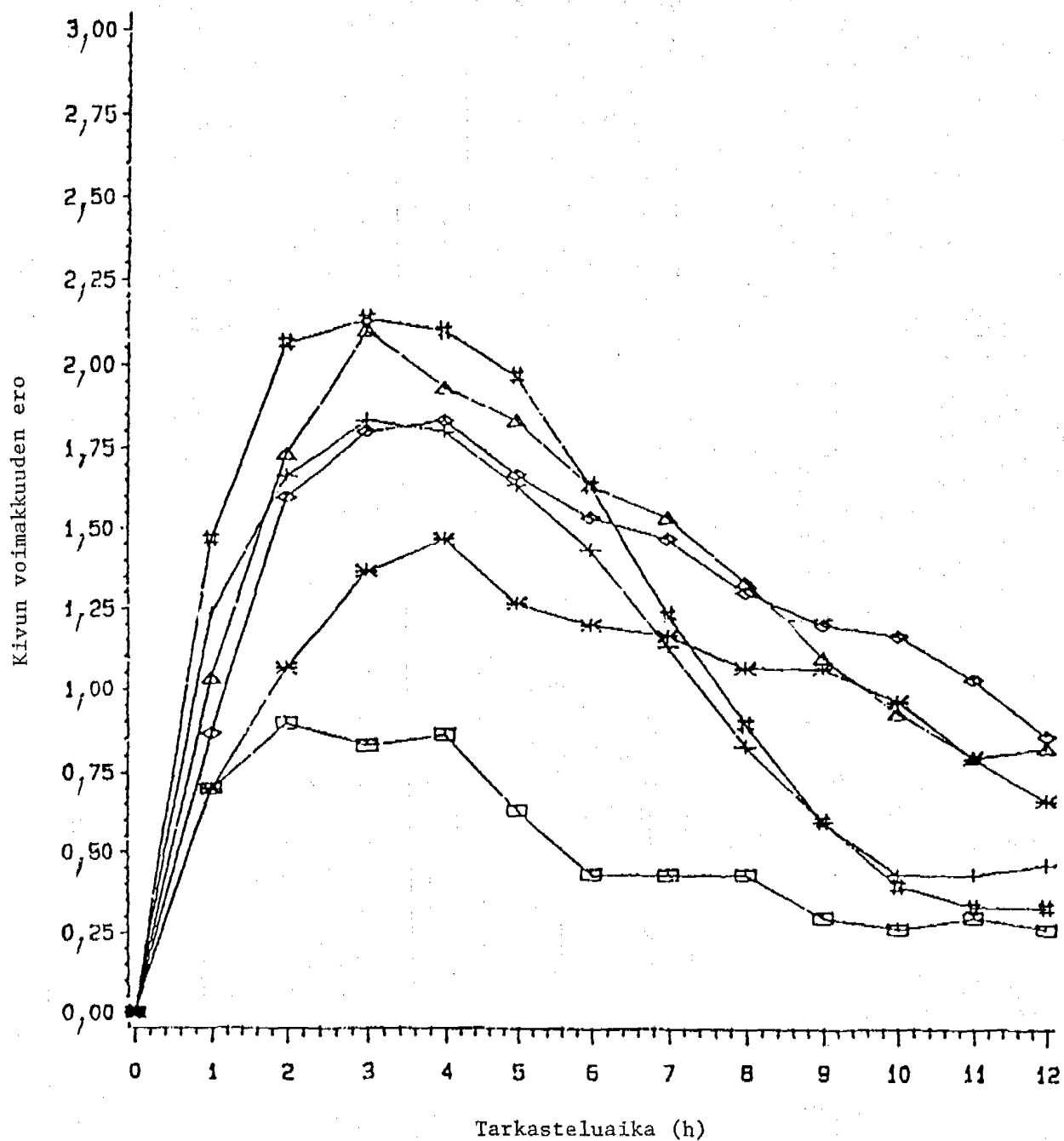
Keskimääräinen kivun voimakkuus ajan kuluessa (h)

(Luokitusasteikko)



Hoitoryhmä    +++ IR OXY 15mg    □□□ Tehoton lääke    \*\*\* CR OXY 10mg  
 ◆◆◆ CR OXY 20mg    ▲▲▲ CR OXY 30mg    ### PERCOCET

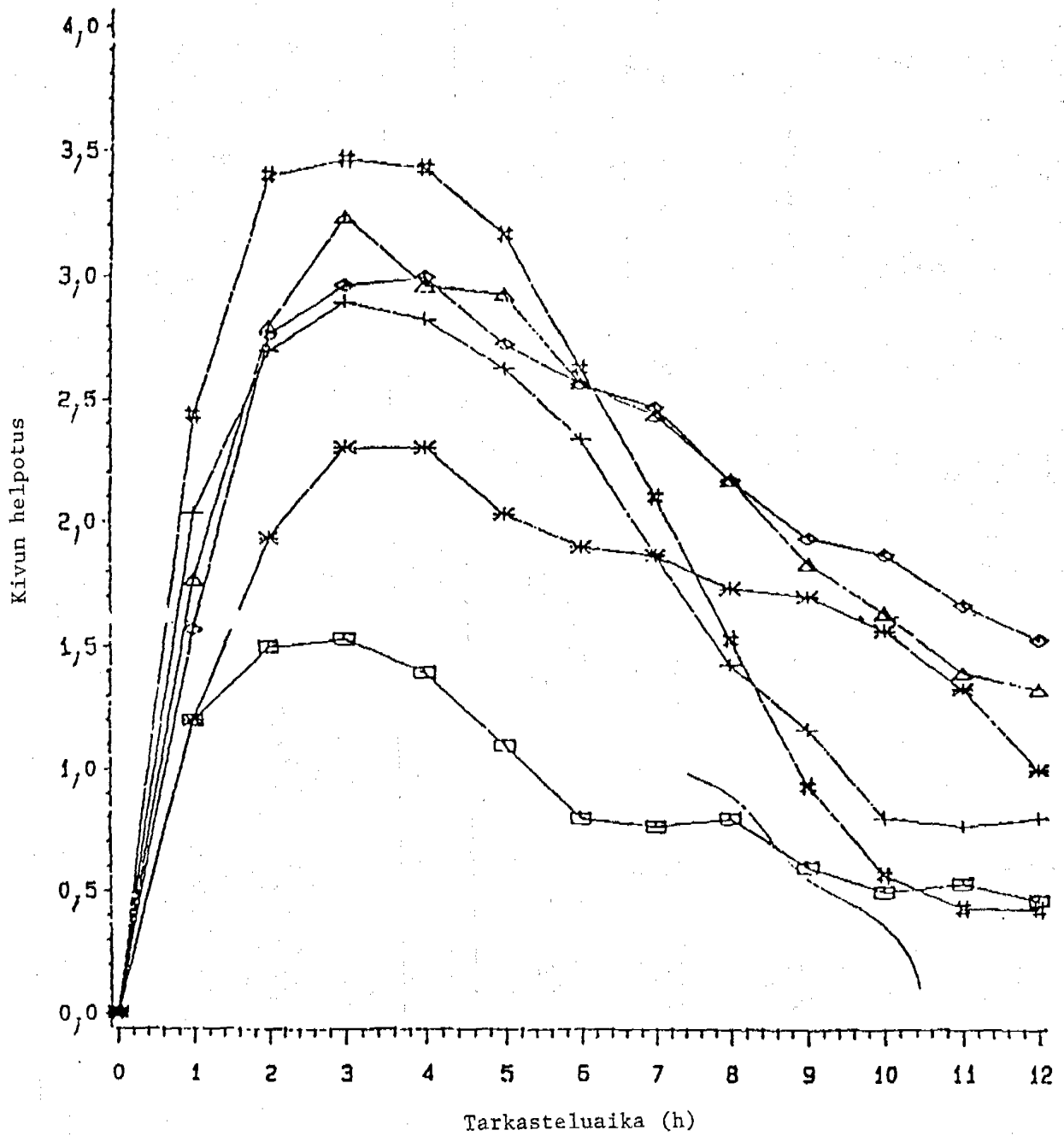
Kuvio 2  
 Keskimääräinen kivun voimakkuuden ero ajan kuluessa (h)  
 (Luokitusasteikko)



Hoitoryhmä +--+ IR OXY 15mg    □□□ Tehoton lääke    \*-\*-\* CR OXY 10mg  
 ◆◆◆ CR OXY 20mg    ▲▲▲ CR OXY 30mg    #-#-# PERCOCET

Kuvio 3

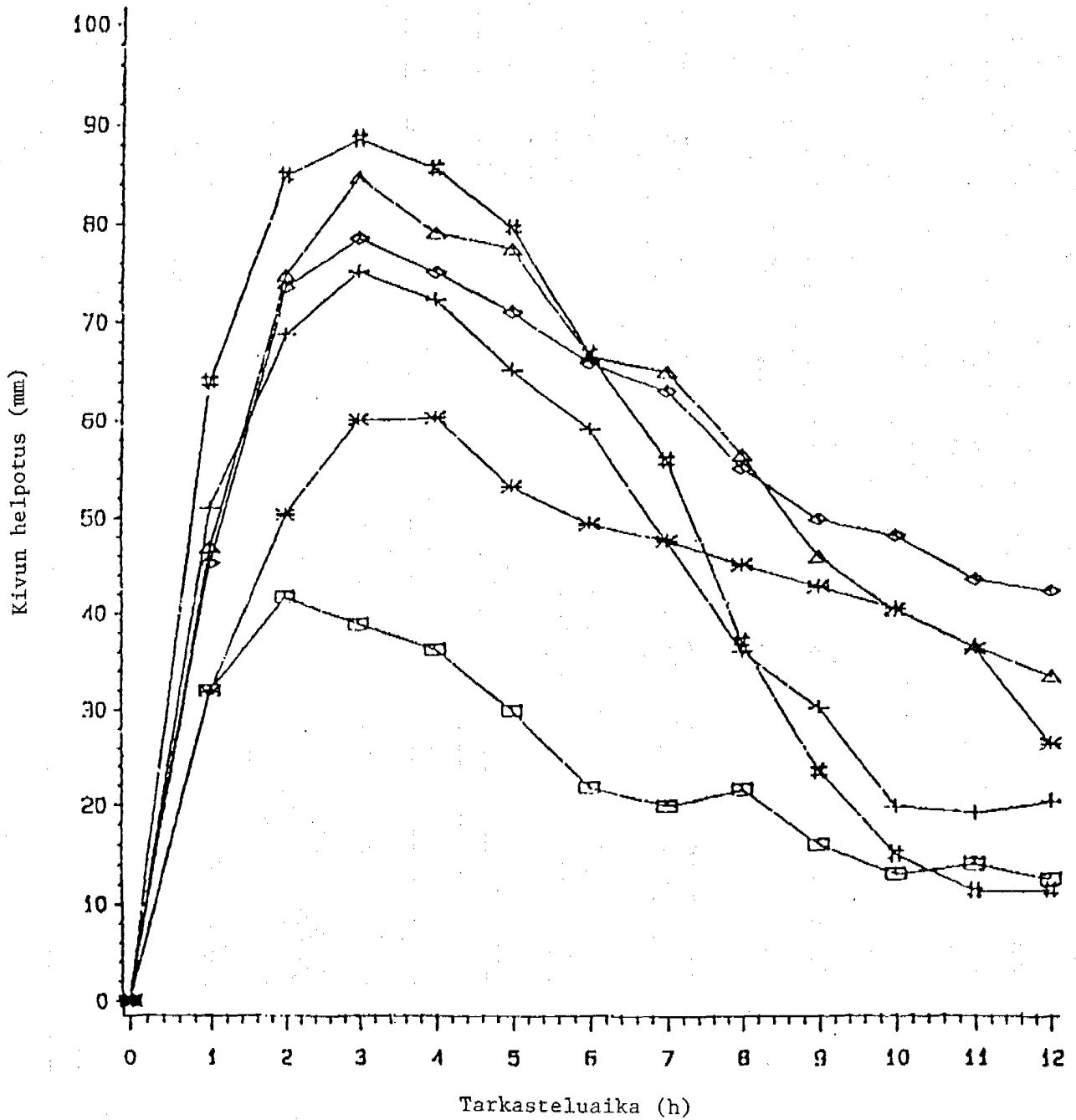
Keskimääräinen kivun helpotus ajan kuluessa (h)  
(Luokitusasteikko)



Hoitoryhmä    +++ IR OXY 15mg    □□□ Tehoton lääke    \*-\*-\* CR OXY 10mg  
 ◊-◊-◊ CR OXY 20mg    △-△-△ CR OXY 30mg    #-#-# PERCOCET

Kuvio 4

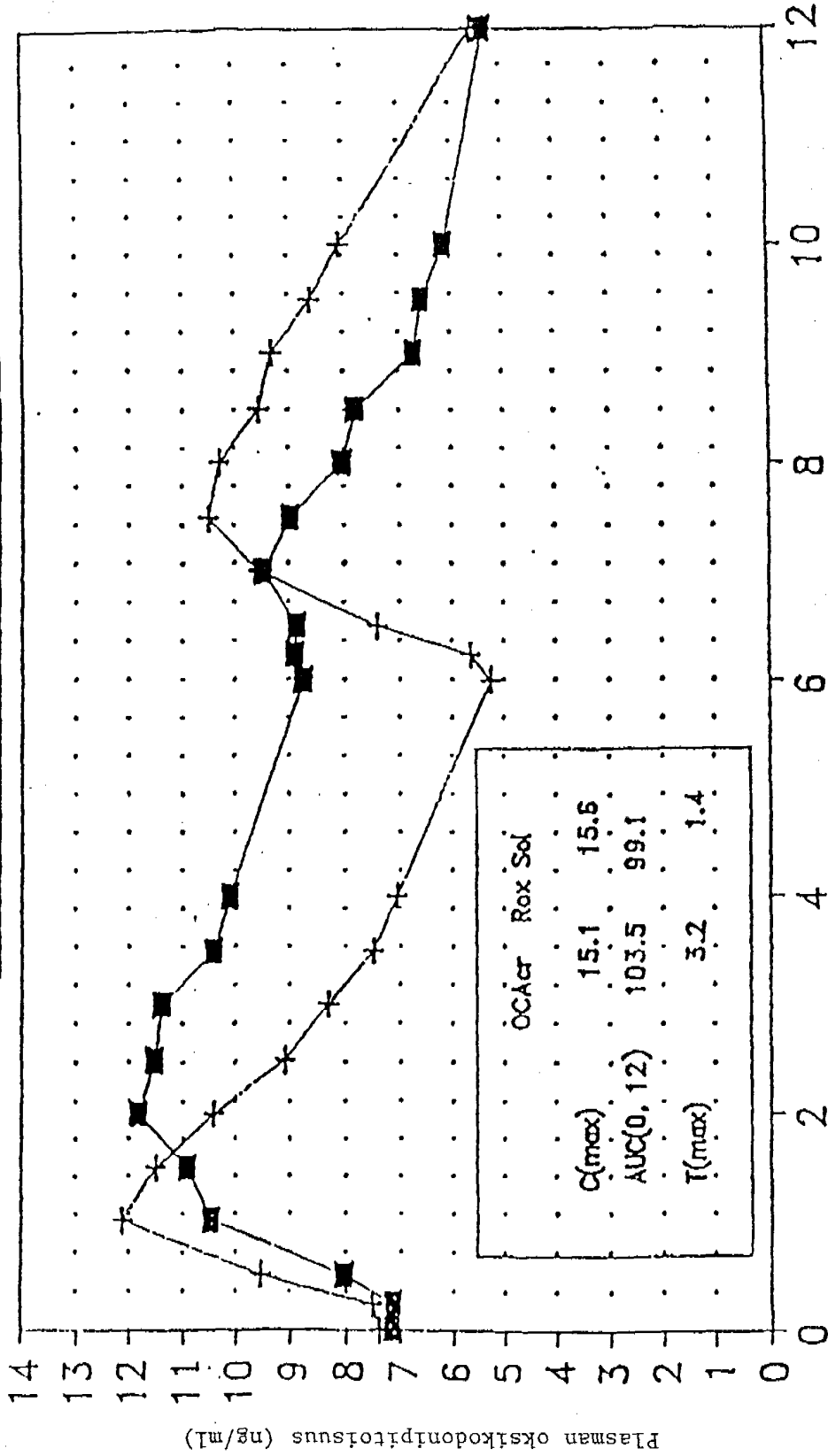
Keskimääräinen kivun helpotus ajan kuluessa (h)  
(VAS)



Hoitoryhmä +--+ IR OXY 15mg    □□□□ Tehoton lääke    \*-\*-\* CR OXY 10mg  
 ◆◆◆◆ CR OXY 20mg    ▲▲▲▲ CR OXY 30mg    # # # PERCOET

PRELIMINARY DATA

Kuvio 5  
Muuttumattoman tilan biologinen käyttökelpoisuus



Aika viimeisestä annoksesta (h)

OCActr ROX

000000000000000000000000