



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **333380**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
C07D 489/02 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20022014	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.10.30 PCT/US2000/29953
(22)	Inng.dag	2002.04.26	(85)	Videreføringsdag	2002.04.26
(24)	Løpedag	2000.10.30	(30)	Prioritet	1999.10.29, US, 162541
(41)	Alm.tilgj	2002.06.20			
(45)	Meddelt	2013.05.21			
(73)	Innehaver	Euro-Celtique SA, 2, avenue Charles de Gaulle, LU-1653 LUXEMBOURG, Luxembourg Benjamin Oshlack, 351 East 84th Street, US-NY10028 NEW YORK, USA Hua-Ping Huang, 68 Birch Street, Englewood Cliffs, NJ 07632, USA Alfred P Tonelli, 32 Watersedge, Congers, NY 10920, USA John Masselink, 7 Windsor Place, Old Tappan, NJ 07675, USA Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	En fast oral kontrollert frigjørende doseringsform inneholdende hydrokodon			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 0647448 A, US 5968551 A, US 5958452 A, US 5508042 A, US 5286493 A			
(57)	Sammendrag				

En fast oral doseringsform av hydrokodon for kontrollert frigjøring beskrives. Doseringsformen omfatter en analgesisk effektiv smertelindrende mengde av hydrokodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en tilstrekkelig mengde av et materiale for kontrollert frigjøring for å oppnå doseringsformen som er egnet for administrering to ganger om dagen til en human pasient, hvori doseringsformen tilveiebringer et C_{12}/C_{max} -forhold på 0,55 til 0,85, hvori nevnte doseringsform tilveiebringer en terapeutisk virkning i det minste i 12 timer.

Som følge av vanskelighetene som vises ved smertefarmakoterapi, spesielt kronisk smerte, er smertestillende opioidmidler ideelle medikamenter for administrering som preparater med kontrollert frigjøring. Den foreliggende oppfinnelsen angår en fast oral doseringsform for kontrollert frigjøring for anvendelse i behandling av smerte.

Hensikten ved alle kontrollerte (langsomt) frigjørende preparater er å tilveiebringe et lengre tidsrom for farmakologisk virkning etter administrering enn det som vanligvis oppnås etter administrering av doseringsformer med øyeblikkelig frigjøring. Slike lengre responsperioder gir mange terapeutiske fordeler som ikke oppnås med tilsvarende kortvirkende, øyeblikkelig frigjørende preparater. Behandlingen kan derfor fortsette uten å avbryte pasientens søvn som er spesielt viktig, for eksempel når en pasient behandles for moderat til alvorlig smerte (for eksempel en postkirurgisk pasient, en kreftpasient osv), eller for de pasienter som opplever migrenehodepine ved oppvåkning så vel som for svekkede pasienter med et vesentlig behov for søvn.

Med mindre konvensjonell hurtigvirkende medikamentterapi administreres nøye med hyppige intervaller for å opprettholde effektive "steady state"-plasmakonsentrasjoner av medikamentet, opptrer topper og daler i plasmanivåene av det aktive medikamentet på grunn av den raske absorpsjonen, systemisk ekskresjon av forbindelsen og gjennom metabolsk inaktivering for derved å medføre spesielle problemer for vedlikeholdsterapi av pasienten. En ytterligere generell fordel ved lengre virkende medikamentpreparater er forbedret pasientoverholdelse som er et resultat av unngåelsen av tapte doser gjennom pasientens glemsomhet.

I den farmasøytiske teknikken er det kjent å fremstille preparater som tilveiebringer kontrollert frigjøring av farmakologisk aktive forbindelser inneholdt i preparatene etter oral administrering til mennesker og dyr. Slike langsomt frigjørende preparater anvendes for å forsinke absorpsjonen av et medikament inntil det har nådd spesifikke deler av fordøyelseskanalen. Slik kontrollert frigjøring av et medikament i fordøyelseskanalen opprettholder ytterligere en ønsket konsentrasjon av nevnte medikament i blodstrømmen i en lengre periode enn det som ville skje dersom konvensjonelle raskt frigjørende doseringsformer administreres.

Fremstillingen og anvendelsen av preparater som tilveiebringer kontrollert frigjøring av en aktiv forbindelse fra en bærer, dreier seg hovedsakelig ifølge den kjente teknikken om frigjøring av den aktive forbindelsen inn i den fysiologiske væsken i fordøyelseskanalen. Det er imidlertid allment akseptert at bare nærværet av en aktiv forbindelse i de gastrointestinale væskene ikke i seg selv sikrer

biotilgjengelighet.

For å bli absorbert må den aktive medikamentforbindelsen være i løsning. Tiden som kreves for en gitt andel av en aktiv forbindelse fra en enhetsdoseringsform er angitt som den del av mengden aktiv medikamentforbindelse som er frigjort fra en enhetsdoseringsform i løpet av et spesifisert tidsrom basert på en testmetode utført under standardiserte betingelser. Den fysiologiske væsken i magetarm kanalen er mediet for bestemmelse av oppløsningstid. Teknikkens stand anerkjenner mange tilfredsstillende testfremgangsmåter for å måle oppløsningstid for farmasøytiske preparater og disse testfremgangsmåtene er beskrevet i offisielle kompendier over hele verden.

Selv om det er mange forskjellige faktorer som påvirker oppløsningen av en medikamentforbindelse den bærer, er oppløsningstiden bestemt for en farmakologisk aktiv forbindelse fra det spesifikke preparatet relativt konstant og reproducerbar. Blant de ulike faktorene som kan påvirke oppløsningstiden, er det overflateareal av medikamentforbindelsen som er presentert for oppløsningsmediet, løsningsens pH, forbindelsens løselighet i det spesifikke oppløsningsmediet og drivkreftene til den mettede konsentrasjonen av oppløste materialer i løsningsmediet. En aktiv medikamentforbindelses oppløsningskonsentrasjon modifiseres derfor dynamisk i dens likevekt ettersom komponenter fjernes fra løsningsmediet gjennom absorpsjon over vevssetet. Under fysiologiske betingelser etterfylles metningsnivået til de oppløste materialene fra doseringsformreserven for å opprettholde en relativt enhetlig og konstant oppløsningskonsentrasjon i løsningsmediet, hvilket tilveiebringer en likevektsabsorpsjon.

Transporten over et vevsabsorpsjonssete i den gastrointestinale trakten påvirkes av Donnanosmotiske likevektskrefter på begge sider av membranen siden retningen til drivkreftene er forskjellen mellom konsentrasjonene av aktiv forbindelse på hver side av membranen, det vil si mengden oppløst i de gastrointestinale væsker og mengden tilstede i blodet. Ettersom blodkonsentrasjonen hele tiden modifiseres ved hjelp av fortynning, sirkulatoriske endringer, vevslagring, metabolsk omdanning og systemisk ekskresjon, er gjennomstrømningen av aktive materialer rettet fra den gastrointestinale trakten til blodstrømmen.

Forskjellige teknikker har blitt anvendt for å fremstille kontrollerte frigjøringsdoseringsformer. Spesielt er belagte pilleter, tabletter og kapsler hvori den langsomme frigjøringen av det aktive medikamentet oppnås gjennom selektiv nedbrytning av belegget på preparatet eller gjennom sammensetning med en spesiell matriks for å påvirke frigjøringen av et medikament kjent i teknikkens stand. Visse

kontrollerte frigjøringspreparater tilveiebringer beslektet sekvensiell frigjøring av en enkelt dose av en aktiv forbindelse ved forhåndsbestemte tidsrom etter administrering.

5 Spesifikke eksempler på preparater for kontrollert frigjøring av opioid som er rapportert i patentlitteraturen inkluderer for eksempel de beskrevet i U.S. patent nr. 4 990 341 og 4 844 909 (Goldie, et al.) som begge er utstedt til søkeren av den foreliggende oppfinnelsen, og som beskriver hydromorfonpreparater hvori doseringsformens oppløsningshastighet in vitro målt ved hjelp av "USP Paddle"- eller "Basket"-fremgangsmåten ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer (pH mellom 1,6
10 og 7,2) ved 37°C, er mellom 12,5 og 42,5 vekt% hydromorfon frigjort etter 1 time, mellom 25 og 55 vekt% frigjort etter 2 timer, mellom 45 og 75 vekt% frigjort etter 4 timer og mellom 55 og 85 vekt% frigjort etter 6 timer. In vitro frigjøringshastigheten som er uavhengig av pH mellom 1,6 og 7,2 og valgt slik at plasmatoppkonsentrasjonen av hydromorfon oppnådd in vivo skjer mellom 2 og 4
15 timer etter administrering av doseringsformen. I det minste 12 timer smertelindring oppnås med disse hydromorfonpreparatene.

EP 0647448 gjør kjent en forlenget frigivelses formulering for opioide smertestillende midler. Formuleringen som beskrives er multipartikulær, biotilgjengelig og gir effektive blodkonsentrasjoner av legemidlet i minst 24 timer.
20 US 5968551 beskriver en forlenget frigivelses formulering for opioide smertestillende midler som inneholder flere ulike matriser og er egnet for en gang om dagen administrering av legemidlet.

US 5958452 er det kjent biotilgjengelige forlenget frigivelse formuleringer av opioide smertestillende midler. Formuleringen er multipartikulær og fremstilt ved
25 hjelp av smelteekstrudering. US 5508042 gjør kjent oksykodon sammensetninger med kontrollert frigivelse. US 5286493 beskriver formuleringer med kontrollert frigivelse som har akrylpolymer drasjering.

Det anses som svært ønskelig å tilveiebringe kontrollerte frigjøringsdoseringsformer av andre opioide smertelindrende medikamenter som
30 kan anvendes for moderat smerte. Det er ytterligere antatt at det er svært ønskelig å tilveiebringe slike kontrollerte frigjøringspreparater med farmakokinetiske egenskaper som tilveiebringer den mest effektive smertebehandlingen i pasienter med behov for smerteterapi.

35 SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

Det er et formål ved den foreliggende oppfinnelsen og vesentlig forbedre effektiviteten og kvaliteten av smertebehandling i humane pasienter som opplever moderat smerte.

Foreliggende oppfinnelse omfatter en fast, oral kontrollert frigjørende doseringsform, kjennetegnet ved at doseringsformen inkluderer en mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt av hydrokodon ekvivalent til 5 mg til 60 mg hydrokodon og et kontrollert frigjøringsmateriale for å gjøre nevnte doseringsform egnet for administrering to ganger om dagen til en pasient, hvor nevnte doseringsform tilveiebringer et gjennomsnitts $C_{12}/C_{\max}$ -forhold på 0,55 til 0,85 etter en første administrering til en pasientpopulasjon, en terapeutisk virkning i minst 12 timer, en *in vitro* frigivelse på 8% til 42.5 vekt % av hydrokodonsaltet i en time, når målt med USP Basket Metoden ved 100 rpm i 700 ml simulert magevæske (SGF) i 55 minutter ved 37°C og deretter ombytting til 900 ml simulert tarmvæske (SIF) ved 37°C, fra 25 til 65 vekt% hydrokodonsalt frigjort etter 2 timer, fra 45 til 85 vekt% hydrokodonsalt frigjort etter 4 timer og mer enn 60 vekt% hydrokodon-salt frigjort etter 8 timer, når målt ved USP Basket Metoden ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer ved en pH på 1,2 ved 37°C, og fra 25 til 65 vekt% hydrokodonsalt frigjort etter 2 timer, fra 45 til 85 vekt% hydrokodonsalt frigjort etter 4 timer og mer enn 60 vekt% hydrokodonsalt frigjort etter 8 timer, når målt ved USP Basket Metoden ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer ved en pH på 7,5 ved 37°C.

Det er et formål ved den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe biotilgjengelige hydrokodonpreparater som vesentlig forbedrer effektiviteten og kvaliteten ved smertebehandling.

Det er ytterligere et annet formål ved den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe biotilgjengelige hydrokodonpreparater for kontrollert frigjøring som tilveiebringer en vesentlig økt varighet av virkningen sammenlignet med øyeblikkelig frigjørende hydrokodonpreparater, men som tilveiebringer en tidlig begynnende smertelindring.

Det er et ytterligere formål ved den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe oralt administrerbare opioide preparater for kontrollert frigjøring egnet for administrering to ganger pr dag som tilveiebringer en tidlig begynnelse av den terapeutiske virkningen, og som etter å ha økt til en maksimumskonsentrasjon gjennom doseringsintervallet tilveiebringer en relativt flat serum plasmaprofil som betyr at plasmanivået av opioidet tilveiebringer et $C_{12}/C_{\max}$ -forhold på 0,55 til 0,85 og som tilveiebringer effektiv smertelindring for pasienten. I alternative utførelsesformer, tilveiebringer doseringsformen et $C_{12}/C_{\max}$ -forhold på 0,65 til 0,75.

De ovenfor nevnte og andre formål oppnås i kraft av den foreliggende oppfinnelsen som i visse utførelsesformer tilveiebringer en smertestillende effektiv mengde av hydrokodon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en tilstrekkelig mengde av et kontrollert frigjøringsmateriale for å oppnå doseringsformen egnet for administrering to ganger pr dag, doseringsformen etter en enkel administrering til en human pasient eller en populasjon av pasienter, som tilveiebringer et tidsrom for plasmatoppkonsentrasjon av hydrokodon in vivo, fortrinnsvis ved fra omkring 2 til omkring 8 timer (T_{max}), og etter å ha oppnådd en maksimumskonsentrasjon, tilveiebringer et C_{12}/C_{max} -forhold på 0,55 til 0,85.

I visse foretrukne utførelsesformer, tilveiebringer den kontrollerte frigjøringsdoseringsformen en in vitro frigjøring på fra 18 til omtrent 42,5 vekt% hydrokodon eller salt derav fra doseringsformen på 1 time målt ved hjelp av USP Basket-fremgangsmåten ved 100 rpm i 700 ml simulert gastrisk væske (SGF) i 55 minutter ved 37°C og deretter bytting til 900 ml simulert intestinal væske (SIF) ved 37°C.

I visse foretrukne utførelsesformer er in vitro-oppløsningshastigheten for hydrokodondoseringsformen målt ved hjelp av "USP Basket"-fremgangsmåten ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer ved en pH på 1,2 og 7,5 ved 37°C fra omtrent 25 til omtrent 65 vekt% hydrokodon eller salt derav frigjort etter 2 timer, fra omtrent 45 til omtrent 85 vekt% av hydrokonet eller saltet derav frigjort etter 4 timer, og større enn omtrent 60 vekt% av hydrokodonet eller saltet derav frigjort etter 8 timer. Selv om in vitro-frigjøringshastigheten kan være enten pH-uavhengig eller pH-avhengig etter ønske, er frigjøringen av hydrokodon i foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen pH-uavhengige.

I visse foretrukne utførelsesformer tilveiebringes det en kontrollert frigjøringsdoseringsform omfattende en terapeutisk effektiv mengde hydrokodon hvori doseringsformen tilveiebringer en hydrokonplasmakonsentrasjon på i det minste 5 eller 6 ng/ml 12 timer etter administrering og tilveiebringer en plasmakonsentrasjon på i det minste omtrent 8 ng/ml ved fra 2 til omtrent 8 timer etter administrering.

I andre foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen tilveiebringes det en oral kontrollert frigjøringsdoseringsform av hydrokodon to ganger om dagen som tilveiebringer et C_{max} av hydrokodon som er mindre enn omtrent 50% av C_{max} for en likevektsdosering av et hydrokodon referansepreparat med øyeblikkelig frigjøring (for eksempel Lortab®), og som tilveiebringer effektiv smertelindring gjennom det 12 timer lange doseringsintervallet.

I andre foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen tilveiebringes det en kontrollert frigjøringsdoseringsform av hydrokodon to ganger pr dag hvor doseringsformen tilveiebringer en tid til 80% C_{max} som er fra omtrent 90% til omtrent 150%, fortrinnsvis fra omtrent 90% til omtrent 110% av tiden til 80% C_{max} av en
5 ekvivalent dose hydrokodon referansepreparat for øyeblikkelig frigjøring (for eksempel Lortab®). Fortrinnsvis er tiden til 80% C_{max} hydrokodon for den kontrollerte frigjøringsdoseringsformen fra omtrent 0,5 til omtrent 1,5 timer, mest foretrukket fra omtrent 0,8 til omtrent 1,2 timer. I alternative utførelsesformer, er tiden til 80% C_{max} hydrokodon for den kontrollerte frigjøringsdoseringsformen fra
10 omtrent 0,75 til omtrent 2,0 timer, mest foretrukket fra omtrent 0,9 til omtrent 1,5 timer.

Det er mulig å tilveiebringe en kontrollert frigjøringsdoseringsform av hydrokodon for administrering to ganger om dagen hvori doseringsformen tilveiebringer en tid til 90% C_{max} som er omtrent 150% til omtrent 400%, fortrinnsvis fra omtrent 150%
15 til omtrent 250% at tiden til 90% C_{max} av en ekvivalent dose av et hydrokodon referansepreparat for øyeblikkelig frigjøring.

I en foretrukket utførelsesform er tiden fortrinnsvis til 90% C_{max} hydrokodon for den kontrollerte frigjøringsdoseringsformen fra omtrent 1,5 til omtrent 2,5 timer, mest foretrukket fra omtrent 1,8 til omtrent 2,2 timer. I alternative utførelsesformer
20 er tiden til 90% C_{max} hydrokodon for den kontrollerte frigjøringsdoseringsformen fra omtrent 1,5 til omtrent 4,0 timer, mest foretrukket fra omtrent 1,8 til omtrent 2,5 timer.

I andre foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen tilveiebringes det en kontrollert frigjøringsdoseringsform av hydrokodon for administrering to ganger om dagen
25 hvori doseringsformen opprettholder en plasmakonsentrasjon innen 80% C_{max} fra omtrent 0,5 til 10 timer, fortrinnsvis fra omtrent 1 til omtrent 9 timer eller fra omtrent 4 til omtrent 8 timer.

I andre foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen tilveiebringes det en kontrollert frigjøringsdoseringsform av hydrokodon for administrering to ganger om dagen som
30 opprettholder en plasmakonsentrasjon av hydrokodon innen 90% C_{max} fra omtrent 1 til 6,5 timer, fortrinnsvis fra omtrent 2 til omtrent 5 timer eller fra omtrent 2 til omtrent 6,5 timer.

I andre foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen tilveiebringes det en kontrollert frigjøringsdoseringsform av hydrokodon for administrering to ganger om dagen som
35 tilveiebringer en gjennomsnittlig in vivo-absorpsjonshastighet fra administrering til T_{max} fra omtrent 1,5 mg/timer til omtrent 5 mg/timer og en gjennomsnittlig

- absorpsjonshastighet fra Tmax til slutten av doseringsintervallet som er mindre enn omtrent 0,5 mg/timer basert på oral administrering av en doseringsform inneholdende 15 mg hydrokodonbitartrat. Fortrinnsvis tilveiebringer doseringsformen en gjennomsnittlig in vivo absorpsjonshastighet fra
- 5 administreringen til Tmax fra omtrent 2 mg/timer til omtrent 4 mg/timer og en gjennomsnittlig in vivo absorpsjonshastighet fra Tmax til slutten av den 12 timer lange doseringsintervallet som er fra omtrent 0,08 mg/timer til omtrent 0,4 mg/timer basert på oral administrering av en doseringsform inneholdende 15 mg hydrokodonbitartrat.
- 10 I andre foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen tilveiebringes det en oral kontrollert frigjøringshydrokodondoseringsform for administrering to ganger om dagen som tilveiebringer en absorpsjonshastighet i løpet av tidsrommet fra Tmax til omtrent 12 timer etter oral administrering av doseringsformen som er fra omtrent 55% til omtrent 85% av elimineringshastigheten i løpet av det samme tidsrommet.
- 15 De ovenfor angitte utførelsesformer av oppfinnelsen så vel som andre utførelsesformer, tilveiebringer fortrinnsvis en tid til Tmax ved et tidspunkt som er 3 til 4 ganger senere enn Tmax tilveiebrakt ved hjelp av en ekvivalent dose av en øyeblikkelig frigjørende hydrokodonreferanse. Tmax tilveiebrakt ved hjelp av det forsinkede frigjøringspreparatet skjer fortrinnsvis ved fra omtrent 2 til omtrent 8
- 20 timer, fra omtrent 3 til omtrent 7 timer eller fra omtrent 4 til omtrent 6 timer etter oral administrering.
- Den foreliggende oppfinnelsen er videre rettet mot hydrokodonpreparater som tilveiebringer en Cmax av hydrokodon som er mindre enn omtrent 50%, fortrinnsvis mindre enn omkring 40% av Cmax tilveiebrakt ved hjelp av en ekvivalent dose av
- 25 et øyeblikkelig frigjørende referanseprodukt.
- For eksempel ble det overraskende oppdaget at når hydrokodon formuleres i avleveringssystemet beskrevet i U.S. patent nr. 4 861 598 og 4 970 075, var Cmax av hydrokodonet tilveiebrakt ved hjelp av leveringssystemet som en prosent av Cmax av et øyeblikkelig frigjørende referanseprodukt betraktelig lavere enn den
- 30 samme beregningen for oksykodonpreparater i det samme leveringssystemet. Dette fenomenet er tydelig, uavhengig av det faktum at de kontrollerte frigjøringspreparatene av oksykodon og hydrokodon utøver lignende in vitro-oppløsningsparametere.
- Når den foreliggende oppfinnelsen formuleres ved anvendelse av
- 35 leveringssystemene beskrevet i U.S. patent nr. 4 861 598 og 4 970 075, er Cmax til leveringssystemet som en prosent av Cmax til det øyeblikkelig frigjørende

referanseproduktet mindre enn omtrent 50% og mindre enn omtrent 40% i foretrukne utførelsesformer, imens oksykodon utøver en beregning på større enn 50%.

5 "Hydrokodon" er for formål ifølge oppfinnelsen definert å skulle inkludere hydrokodon fri base, så vel som farmasøytisk akseptable salter og komplekser av hydrokodon.

Uttrykket "USP Paddle eller Basket-fremgangsmåte" er "Paddle"- og "Basket"-fremgangsmåtene som beskrevet for eksempel i U.S. Pharmacopoeia XXII (1990).

10 Uttrykket "pH-avhengig" er for formål ifølge den foreliggende oppfinnelsen definert ved å ha egenskaper (for eksempel oppløsning) som varierer ifølge pH-miljøet.

Uttrykket "pH-uavhengig" er for formål ifølge den foreliggende oppfinnelsen definert gjennom å ha egenskaper (for eksempel oppløsning) som vesentlig ikke påvirkes av pH.

15 Uttrykket "biotilgjengelighet" er for formål ved den foreliggende oppfinnelsen definert som i hvilken grad medikamentet (for eksempel hydrokodon) absorberes fra enhetsdoseringsformen.

20 Uttrykket "kontrollert frigjøring" for formål ved den foreliggende oppfinnelsen definert som medikamentfrigjøringen (for eksempel hydrokodon) ved slik hastighet at blodkonsentrasjoner (for eksempel plasma) opprettholdes innenfor det terapeutiske området men under toksiske konsentrasjoner over et tidsrom på omtrent 12 timer eller lenger.

Uttrykket "Cmax" angir maksimum plasmakonsentrasjon oppnådd i løpet av doseringsintervallet.

25 Uttrykket "Tmax" angir tiden til maksimum plasmakonsentrasjon (Cmax) oppnås.

Uttrykket $T_{1/2}$ (abs) angir det tidsrommet som er nødvendig for at halvparten av den absorberbare dosen av opioidet blir overført til plasma.

30 Uttrykket "steady state" betyr at en plasmakonsentrasjon for et gitt medikament har blitt oppnådd og at det opprettholdes med påfølgende doser av medikamentet ved en konsentrasjon som er ved eller over den minimale effektive terapeutiske konsentrasjonen og under den minste toksiske plasmakonsentrasjonen for et gitt medikament. For opioide smertestillende medikamenter vil den minimale effektive terapeutiske konsentrasjonen delvis være bestemt av mengden smertelindring som

oppnås i en gitt pasient. Fagfolk på området vil forstå at smertemålinger er svært subjektive og at store individuelle variasjoner kan opptre blant pasienter.

Uttrykket "oppretholdelsesterapi" og "kronisk terapi" er for formål ved den foreliggende oppfinnelsen definert som den medikamentterapi som administreres til en pasient etter at en pasient er titrert med et opioidsmertestillende middel til en "steady state" som definert ovenfor.

Uttrykket "minste effektive smertestillende konsentrasjon" eller "MEAC" med hensyn til konsentrasjoner av opioider slik som hydrokodon er svært vanskelig å kvantifisere. Imidlertid er det vanligvis en minste effektiv smertelindrende konsentrasjon av plasmahydrokodon hvorunder det ikke oppnås noen smertelindring. Mens det er et indirekte forhold mellom for eksempel plasmahydrokodonnivåer og smertelindring, er høyere og forlengede plasmanivåer vanligvis assosiert med overordnet smertelindring. Det er en forsinkelsestid eller hysteres mellom tidspunktet for topplasmahydrokodonnivåer og tidspunktet for medikamentvirkninger. Dette gjelder behandlingen av smerte med opioidsmertelindrende midler generelt.

Uttrykket "gjennomsnittlig resonanstid" (MRT) er definert som den gjennomsnittlige tiden et medikamentmolekyl forblir i kroppen. Denne beregningen, som er en funksjon av absorpsjon, fordeling og eliminering, avhenger blant annet av doseringsformen som inneholder den aktive ingrediensen.

Uttrykket "en pasient" betyr for formål ved den foreliggende oppfinnelsen, om ikke angitt, at beskrivelsen (eller krav) er rettet mot de farmakokinetiske parametrene til en individuell pasient eller individ.

Uttrykket "populasjon av pasienter" betyr at beskrivelsen (eller kravene) er rettet mot betydning av farmakokinetiske parametre av i det minste to pasienter eller individer.

Uttrykket "gjennombruddsmerte" betyr smerte som pasienten opplever til tross for det faktum at pasienten vanligvis administreres effektive mengder av den faste orale doseringsformen for forsinket frigjøring ifølge oppfinnelsen inneholdende hydromorfon.

Uttrykket "befrielse" henviser en smertelindrende dose som administreres til en pasient som opplever gjennombruddsmerte.

Uttrykket "effektiv smertebehandling" betyr en objektiv vurdering av en human pasients respons (opplevelse av smerte kontra bivirkninger) på den smertelindrende

behandlingen ved hjelp av en lege så vel som subjektiv vurdering av den terapeutiske behandlingen av pasienten som gjennomgår slik behandling. Fagfolk på området vil forstå at effektiv smertelindring vil variere i forhold til mange faktorer, inkludert individuell pasientvariabilitet.

- 5 Uttrykket "øyeblikkelig frigjørende hydrokodonreferansepreparat" er for formål ved den foreliggende oppfinnelsen en ekvivalent mengde hydrokodonporsjon av Lortab[®], kommersielt tilgjengelig fra UCB Pharma, Inc, eller et farmasøytisk produkt som tilveiebringer en øyeblikkelig frigjøring av hydrokodon eller et salt derav.

- 10 For formål ved oppfinnelsen, er de kontrollerte frigjøringspreparatene beskrevet heri og kontrollpreparatet for øyeblikkelig frigjøring proporsjonale med hensyn til dose. I slike preparater øker de farmakokinetiske parametrene (for eksempel AUC og C_{max}) lineært fra en doseringsstyrke til en annen. De farmakokinetiske parametrene til en bestemt dose kan derfor trekkes fra parametrene til en ulik dose av det samme preparatet.

- 15 De farmakokinetiske parametrene beskrevet heri er for formål ved oppfinnelsen, om ikke annet er angitt, basert på administreringen av en enkelt dose av et hydrokodonpreparat til en individuell pasient. Farmakokinetiske parametre basert på en pasientpopulasjon vil bli angitt som "gjennomsnitt"-data.

- 20 Uttrykket "første administrering" betyr en enkelt dose av den foreliggende oppfinnelsen ved terapiinnledningen til en individuell pasient eller en pasientpopulasjon.

- 25 Den faste orale kontrollerte frigjøringsdoseringsformen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan overraskende være opioidsparsom. Det er mulig at den kontrollerte frigjørende orale faste doseringsformen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan doseres ved en vesentlig lavere daglig dose sammenlignet med konvensjonelle produkter for øyeblikkelig frigjøring uten noen forskjell i smertelindrende effekt. Ved sammenlignbare daglige doser, kan større virkning være et resultat ved anvendelsen av de kontrollerte frigjørende orale faste doseringsformene ifølge den foreliggende oppfinnelsen sammenlignet med
30 konvensjonelle produkter for øyeblikkelig frigjøring.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

De vedlagte figurene illustrerer utførelsesformer ved oppfinnelsen og er ikke ment å begrense rammen av oppfinnelsen som omfattet av kravene.

Figur 1 er en grafisk presentasjon av den gjennomsnittlige hydrokodon-

plasmakonsentrasjonen i eksempel 1, eksempel 2, eksempel 3 og en ekvivalent dose av øyeblikkelig frigjort hydrokodon.

Figur 2 er en grafisk presentasjon av den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen fra eksempel 1, eksempel 2 og eksempel 3 mot ulike prøver av kontrollert frigjort oksykodon fremstilt ifølge fremgangsmåtene i eksempel 4 og ulike prøver av kontrollert frigjort morfin fremstilt ifølge fremgangsmåtene i eksempel 5.

Figur 3 er en grafisk presentasjon av den prosentvise hydrokodonfraksjonen absorbert over tid fra eksempel 1, eksempel 2, eksempel 3 og en ekvivalent dose øyeblikkelig frigjort hydrokodon.

10 **DETALJERT BESKRIVELSE**

De ovenfor nevnte utførelsesformer av oppfinnelsen kan tilveiebringes ved hjelp av et stort antall kontrollerte frigjøringspreparater kjent for fagfolk på området. For eksempel beskrives egnede kontrollerte frigjøringsdoseringsformer i U.S. patent nr. 4 861 598 og 4 970 075.

15 I visse utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen er en effektiv mengde opioid i øyeblikkelig frigjort form inkludert i preparatet. Den øyeblikkelig frigjørende formen av opioidet er inkludert i en mengde som effektivt forkorter tiden for å nå maksimumskonsentrasjonen av opioidet i blodet (for eksempel plasma), slik at T_{max} forkortes til et tidsrom på for eksempel fra omtrent 2 til
20 omtrent 5 timer, eller fra omtrent 2 til omtrent 4 timer. Det har blitt oppdaget at ved å inkludere en slik effektiv mengde av et øyeblikkelig frigjørende opioid i enhetsdosen, vil opplevelsen av relativt høye nivåer av smerte i pasienter reduseres signifikant. I slike utførelsesformer kan en effektiv mengde av opioidet i øyeblikkelig frigjøringsform belegges på forbindelsene ifølge den foreliggende
25 oppfinnelsen. Når den forsinkede frigjøringen av opioid fra preparatet forårsakes av et kontrollert frigjøringsbelegg, vil for eksempel det øyeblikkelige frigjøringslaget være belagt på toppen av belegget for kontrollert frigjøring. På den annen side kan laget for øyeblikkelig frigjøring være belagt på overflaten av substratene hvori opioidet er inkorporert i en kontrollert frigjøringsmatriks. Når et flertall av de
30 forsinkede frigjøringssubstratene som omfatter en effektiv enhetsdose av opioidet (for eksempel multipartikulære systemer inkludert pilleter, sfærer, kuler og lignende) er inkorporert i en hard gelatinkapsel, kan den øyeblikkelige frigjøringsdelen av opioiddosen være inkorporert i gelatinkapselen via inneslutning av den tilstrekkelige mengden av øyeblikkelig frigjort opioid som et pulver eller
35 granulat inne i kapselen. Alternativt kan gelatinkapselen i seg selv være belagt med et øyeblikkelig frigjørende lag av opioidet. Fagfolk på området vil gjenkjennende

enda ytterligere alternative måter for inkorporering av den øyeblikkelig frigjørende opioiddelen i enhetsdosen. Slike alternativer er ment å være omfattet av de vedlagte kravene.

En fordel ved opioiddoseringsformene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, er at terapeutiske konsentrasjoner vanligvis oppnås uten vesentlig signifikant økning i intensiteten og/eller graden av konkurrerende bivirkninger, slik som kvalme, oppkast eller døsighet som ofte er assosiert med høye blodkonsentrasjoner av opioider. Det er også beviser for å antyde at anvendelsen av de foreliggende doseringsformene medfører en redusert risiko for medikamentavhengighet.

10 **AKTIVE MIDLER**

Den orale doseringsformen for kontrollert frigjøring kan inkludere fortrinnsvis fra omtrent 0,5 mg til omtrent 1250 mg hydrokodon eller en ekvivalent mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav. I foretrukne utførelsesformer kan doseringsformen inkludere fra omtrent 5 mg til omtrent 60 mg, for eksempel 15 mg. Egnede farmasøytisk akseptable salter av hydrokodon inkluderer hydrokodonbitartrat, hydrokodonbitartrathydrat, hydrokodonhydroklorid, hydrokon-p-toluensulfonat, hydrokodonfosfat, hydrokodontiosemikarbazon, hydrokodonsulfat, hydrokontrifluoracetat, hydrokodonhemipentahydrat, hydrokodonpentafluorpropionat, hydrokodon-p-nitrofenylhydrazon, hydrokodon-o-metyloksim, hydrokodonsemikarbazon, hydrokodonhydrobromid, hydrokodonmucat, hydrokodonoleat, dibasisk hydrokodonfosfat, monobasisk hydrokodonfosfat, uorganisk hydrokodonsalt, organisk hydrokodonsalt, hydrokodonacetattri-hydrat, hydrokodonbis(heptafluorbutyrat), hydrokodonbis(metylkarbamat), hydrokodonbis(pentafluorpropionat), hydrokodonbis(pyridinkarboksylat), hydrokodonbis(trifluoracetat), hydrokodonklorhydrat og hydrokodonsulfatpentahydrat. Fortrinnsvis er hydrokodonet tilstedet som bitartratsaltet.

Doseringsformene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan ytterligere inkludere en eller flere ytterligere medikamenter som kan eller ikke kan virke synergistisk med hydrokodonsmertestillende midler ifølge foreliggende oppfinnelse. Eksempler på slike ytterligere medikamenter inkluderer ikke-steroide antiinflammatoriske midler, inkludert ibuprofen, diclofenac, naproksen, benoksaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oksaprozin, pramoprofen, muprofen, trioksaprofen, suprofen, aminoprofen, tiaprofensyre, fluprofen, bucloksinsyre, indometacin, sulindac, tolmetin, zomepirac, tiopinac, zidometacin, acemetacin, fentiazac, clidanac, okspinac, mefenaminsyre,

meclofenaminsyre, flufenaminsyre, nifluminsyre, tolfenaminsyre, diflurisal, flufenisal, piroksicam, sudoksicam eller isoksicam og lignende. Slike ikke-steroider antiinflammatoriske midler inkluderer også syklooksigenaseinhibitorer slik som celecoksib (SC-58635), DUP-697, flosulid (CGP-28238), meloksicam, 6-metoksy-
 5 2-naftyleddiksyre (6-MNA), Vioxx (MK-966), nabumeton (forløpermedikament for 6-MNA), nimesulid, NS-398, SC-5766, SC-58215 og &-614 som amantadin (1-aminoadamantin) og memantin (3,5 dimetylaminoadamanton) som blandinger og farmasøytisk akseptable salter derav.

Andre ytterligere medikamenter ikke-toksiske NMDA reseptorantagonister slik som
 10 dekstrorfan, dekstrometorfan, 3-(1-naftalenyl)-5-(fosfonometyl)-L-fenylalanin, 3-(1-naftalenyl)-5-(fosfonometyl)-DL-fenylalanin, 1-(3,5-dimetylphenyl)naftalen, og 2-(3,5-dimetylphenyl) naftalen, 2SR,4RS-4-(((1H-tetrazol-5-yl)metyl)oksy)piperidin-2-karboksylysyre; 2SR,4RS-4-(((1H-tetrazol-5-yl)metyl)oksy)metyl)piperidin-2-karboksylysyre; E og Z 2SR-4-(O-(1H-tetrazol-5-yl)metyl)ketoksimino)piperidin-2-
 15 karboksylysyre; 2SR,4RS-4-((1H-tetrazol-5-yl)tio)piperidin-2-karboksylysyre; 2SR,4RS-4-((1H-tetrazol-5-yl)tio)piperidin-2-karboksylysyre; 2SR,4RS-4-(5-merkapto-1H-tetrazol-1-yl)piperidin-2-karboksylysyre; 2SR,4RS-4-(5-merkapto-2H-tetrazol-2-yl)piperidin-2-karboksylysyre; 2SR,4RS-4-(5-merkapto-1H-tetrazol-1-yl)piperidin-2-karboksylysyre; 2SR,4RS-4-(5-merkapto-2H-tetrazol-2-yl)piperidin-2-
 20 karboksylysyre; 2SR,4RS-4-(((1H-tetrazol-5-yl)tio)metyl)piperidin-2-karboksylysyre; 2SR,4RS-4-((5-merkapto-1H-tetrazol-1-yl)metyl)piperidin-2-karboksylysyre; eller 2SR,4RS-4-((5-merkapto-2H-tetrazol-2-yl)metyl)piperidin-2-karboksylysyre, blandinger og farmasøytisk akseptable salter derav.

Andre ytterligere egnede medikamenter som kan inkluderes i doseringsformene
 25 ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer acetaminofen, aspirin, nerveaktive steroider (slik som de beskrevet i U.S. serienr. 09/026 520, innlevert 20. februar 1998) og andre ikke-opioide smertelindrende midler.

Dersom et annet (ikke-opioid) medikament inkluderes i preparatet, kan for eksempel slike medikamenter inkluderes i kontrollert frigjøringsform eller
 30 øyeblikkelig frigjøringsform. Det ytterligere medikamentet kan inkorporeres i den kontrollerte frigjøringsmatriksen sammen med opioidet; inkorporeres inn i det kontrollerte frigjøringsbelegget; inkorporeres som et separat kontrollert frigjøringslag eller øyeblikkelig frigjøringslag; eller kan inkorporeres som et pulver, granulat osv i en gelatinkapsel med substratene ifølge den foreliggende
 35 oppfinnelsen.

I visse foretrukne utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen, er en effektiv

mengde av hydrokodon i øyeblikkelig frigjøringsform inkludert i den kontrollerte frigjøringsenhetsdosen av hydrokodonpreparatet som skal administreres. Den øyeblikkelige frigjøringsformen av hydrokodonet inkluderes i en mengde som effektivt vil forkorte tiden til Cmax for hydrokodonet i blodet (for eksempel plasma). I slike utførelsesformer kan en effektiv mengde av hydrokodonet i øyeblikkelig frigjøringsform belegges på substratene ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Når den forsinkede hydrokodonfrigjøringsformen av preparatet forårsakes av et kontrollert frigjøringsbelegg, kan for eksempel det øyeblikkelige frigjøringslaget belegges på toppen av det kontrollerte frigjøringsbelegget. På den annen side kan det øyeblikkelige frigjøringslaget belegges på overflaten av substratene hvori hydrokodonet er inkorporert i en kontrollert frigjøringsmatriks. Når et flertall av de forsinkede frigjøringssubstratene omfatter en effektiv enhetsdose av hydrokodon (for eksempel multipartikulære systemer inkludert pelleter, sfærer, kuler og lignende) er inkorporert i en hard gelatinkapsel, kan den øyeblikkelige frigjøringsdelen av opioiddosen være inkorporert i gelatinkapselen via inneslutning av den tilstrekkelige mengden av det øyeblikkelig frigjorte hydrokodonet som et pulver eller granulat inne i kapselen. Alternativ kan gelatinkapselen i seg selv være belagt med et øyeblikkelig frigjøringslag av hydrokodonet. Fagfolk på området vil gjenkjenne enda andre alternativer måter å inkorporere hydromorfondelen for øyeblikkelig frigjøring i enhetsdosen. Slike alternativer tolkes å være omfattet av de vedlagte krav. Det har blitt oppdaget at ved å inkludere en slik effektiv mengde av øyeblikkelig frigjort hydrokodon i enhetsdosen, reduseres opplevelsen av relativt høyere smertenivåer i pasienter signifikant.

25 **DOSERINGSFORMER**

Den kontrollerte frigjøringsdoseringsformen kan eventuelt inkludere et kontrollert frigjøringsmateriale som er inkorporert i en matriks sammen med hydrokodonet eller som anvendes som et forsinket frigjøringsbelegg over et substrat omfattende medikamentet (uttrykket "substrat" omfatter kuler, pelleter, sfærer, tabletter, tablettkjerner osv). Materialet for kontrollert frigjøring kan være hydrofobt eller hydrofilt etter ønske. Den orale doseringsformen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan tilveiebringes som for eksempel granulater, sfæroider, pelleter (heretter samlet referert til som "multipartikulære former"). En mengde av de multipartikulære formene som effektivt tilveiebringer den ønskede opioiddosen over tid kan plasseres i en kapsel eller kan inkorporeres i enhver annen egnet oral fast form, for eksempel komprimeres til en tablett. På den annen side kan den orale doseringsformen ifølge den foreliggende oppfinnelsen fremstilles som en

tablettkjerne belagt med et kontrollert frigjøringsbelegg eller som en tablett omfattende en matriks av medikament, kontrollert frigjøringsmateriale og eventuelt andre farmasøytisk ønskelige ingredienser (for eksempel fortynningsmidler, bindemidler, fargemidler, smøremidler osv).

5 **PREPARATER MED KONTROLLERT FRIGJØRINGSMATRIKS**

I visse foretrukne utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen oppnås kontrollerte frigjøringspreparater via en matriks (for eksempel en matrikstablett) som inkluderer et kontrollert frigjøringsmateriale som beskrevet ovenfor. En doseringsform som inkluderer en kontrollert frigjøringsmatriks tilveiebringer in vitro-oppløsningshastigheter av opioidet innenfor det foretrukne området og som frigjør opioidet på en pH-avhengig eller pH-uavhengig måte. Materialene som er egnet for inkludering i en kontrollert frigjøringsmatriks avhenger av fremgangsmåten som anvendes for å danne matriksen. Den orale doseringsformen kan inneholde mellom 1 og 80 vekt% av i det minste ett hydrofilt eller hydrofobt kontrollerende frigjøringsmateriale.

En ikke-begrensende liste av egnede kontrollerte frigjøringsmaterialer som kan inkluderes i en kontrollert frigjøringsmatriks ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer hydrofile og/eller hydrofobe materialer slik som gummi, celluloseetere, akrylharpikser, proteinutledede materialer, voks, skjellakk og oljer slik som hydrogenert lakserolje, hydrogenerte vegetabiliske oljer. Imidlertid kan ethvert farmasøytisk akseptabelt hydrofobt eller hydrofilt kontrollert frigjøringsmateriale som er i stand til å gi opioidet kontrollert frigjøring anvendes i henhold til den foreliggende oppfinnelsen. Foretrukne kontrollerte frigjørende polymerer inkluderer alkylcelluloser slik som etylcellulose, akryl- og metakrylsyrepolymerer og copolymerer, og celluloseetere, spesielt hydroksyalkylcelluloser (spesielt hydroksypropylmetylcellulose) og karboksyalkylcelluloser. Foretrukne akryl- og metakrylsyrepolymerer og copolymerer inkluderer metylmetakrylat, metylmetakrylat copolymerer, etoksyetylmetakrylater, cyanoetylmetakrylat, aminoalkylmetakrylat copolymerer, poly(akrylsyre), poly(metakrylsyre), metakrylsyrealkylamin copolymerer, poly(metylmetakrylat), poly(metakrylsyre)(anhydrid), polymetakrylat, polyakrylamid, poly(metakrylsyreanhydrid), og glycidylmetakrylat copolymerer. Visse foretrukne utførelsesformer anvender blandinger av hvilke som helst av de foran nevnte kontrollerte frigjørende materialene i matriksen ifølge oppfinnelsen.

Matriksen kan også inkludere et bindemiddel. I slike utførelsesformer bidrar bindemiddelet fortrinnsvis til den kontrollerte frigjøringen av hydrokodonet fra den

kontrollerte frigjøringsmatriksen.

Foretrukne hydrofobe bindemiddelmaterialer er vannuløselige med mer eller mindre uttalte hydrofile og/eller hydrofobe tendenser. Fortrinnsvis har de hydrofobe bindemiddelmaterialene anvendelige i oppfinnelsen et smeltepunkt fra omtrent 30
5 til omtrent 200°C, fortrinnsvis fra omtrent 45 til omtrent 90°C. Når det hydrofobe materialet er et hydrokarbon, har hydrokarbonet fortrinnsvis et smeltepunkt på mellom 25°C og 90°C. Av de langkjede (C₈-C₅₀) hydrokarbonmaterialene er (alifatiske) fettalkoholer foretrukket. Den orale doseringsformen kan inneholde opptil 80 vekt% av i det minste ett fordøyelig langkjedet hydrokarbon.

10 Fortrinnsvis inneholder den orale doseringsformen opptil 80 vekt% av i det minste ett polyalkylenglykol. Spesielt kan det hydrofobe bindemiddelmaterialer inneholde naturlig eller syntetisk voks, fettalkoholer (slik som lauryl-, myristyl-, stearyl-, cetyl- eller fortrinnsvis cetostearylalkohol), fettsyrer, inkludert men ikke begrenset til fettsyrestere, fettsyreglyserider (mono-, di- og triglyserider), hydrogenert fett,
15 hydrokarboner, normal voks, stearinsyre, stearylalkohol og hydrofobe og hydrofile materialer med hydrokarbonskjellet. Egnert voks inkluderer for eksempel bivoks, glykolvoks, lakseroljevoks og karnaubavoks. For formål ved den foreliggende oppfinnelsen er vokslignende forbindelser definert som ethvert materiale som normalt er fast ved romtemperatur og som har et smeltepunkt på fra omtrent 30 til
20 omtrent 100°C.

Foretrukne hydrofobe bindemiddelmaterialer som kan anvendes i henhold til den foreliggende oppfinnelsen inkluderer fordøyelige, langkjedede (C₈-C₅₀, spesielt C₁₂-C₄₀), substituerte eller usubstituerte hydrokarboner slik som fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, mineral- og vegetabiliske oljer, naturlig og syntetisk voks
25 og polyalkylenglykoler. Hydrokarboner med et smeltepunkt på mellom 25°C og 90°C er foretrukket. Av langkjedede hydrokarbonbindemiddel-materialene er (alifatiske) fettalkoholer foretrukket i visse utførelsesformer. Den orale doseringsformen kan inneholde opptil 80 vekt% av i det minste ett fordøyelig langkjedet hydrokarbon.

30 En kombinasjon av to eller flere hydrofobe bindemiddelmaterialer kan være inkludert i matrikspreparatene. Dersom et ytterligere hydrofobt bindemiddelmateriale inkluderes, velges det fortrinnsvis fra naturlig og syntetisk voks, fettsyrer, fettalkoholer og blandinger av disse. Eksempler inkluderer bivoks, carnaubavoks, stearinsyre og stearylalkohol. Denne listen er ikke ment å være
35 uttømmende.

En spesielt egnet kontrollert frigjøringsmatriks omfatter i det minste én vannløselig

hydroksyalkylcellulose, i det minste én C₁₂-C₃₆, fortrinnsvis C₁₄-C₂₂, alifatisk alkohol og eventuelt i det minste ett polyalkylenglykol. Hydroksyalkylcellulosen er fortrinnsvis en hydroksy (C₁ til C₆)-alkylcellulose, slik som hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og spesielt hydroksyetylcellulose.

- 5 Mengden av i det minste én hydroksyalkylcellulose i den foreliggende orale doseringsformen vil bestemmes, inter alia, av den presise opioidfrigjørings-hastigheten som kreves. Den alifatiske alkoholen kan for eksempel være laurylalkohol, myristylalkohol og stearylalkohol.

- 10 I den foreliggende orale doseringsformen, kan imidlertid i det minste den ene alifatiske alkoholen være cetylalkohol eller cetostearylalkohol. Mengden av den alifatiske alkoholen i den foreliggende orale doseringsformen bestemmes som ovenfor av den presise opioidfrigjøringshastigheten som kreves. Det vil også avhenge av hvorvidt i det minste ett polyalkylenglykol er tilstede i eller fraværende fra den orale doseringsformen. I fraværet av i det minste ett polyalkylenglykol, 15 inneholder den orale doseringsformen fortrinnsvis mellom 20 og 50 vekt% av den alifatiske alkoholen. Når et polyalkylenglykol er tilstede i den orale doseringsformen, utgjør den kombinerte vekten av den alifatiske alkoholen og polyalkylenglykolet fortrinnsvis mellom 20 og 50 vekt% av den totale dosen.

- 20 Forholdet av for eksempel den i det minste ene hydroksyalkylcellulosen eller akrylharpiksen til den i det minste ene alifatiske alkoholen/polyalkylenglykolen bestemmer i betydelig grad frigjøringshastigheten av opioidet fra preparatet. Et forhold mellom hydroksyalkylcellulosen og den alifatiske alkoholen/polyalkylenglykolen på mellom 1:2 og 1:4 er foretrukket, hvor et forhold på mellom 1:3 og 1:4 er spesielt gunstig.

- 25 Polyalkylenglykolen kan for eksempel være polypropylenglykol eller, hvilket er foretrukket, polyetylenglykol. Den gjennomsnittlige molekylvekten for det i det minste ene polyalkylenglykolet er fortrinnsvis mellom 1000 og 15000, spesielt mellom 1500 og 12000.

- 30 En annen egnet kontrollert frigjøringsmatriks omfatter en alkylcellulose (spesielt etylcellulose), en C₁₂-til C₃₆-alifatisk alkohol og eventuelt et polyalkylenglykol.

I tillegg til de ovenfor nevnte ingredienser, kan en kontrollert frigjøringsmatriks også inneholde egnede mengder av andre materialer, for eksempel fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, granuleringssyrer, fargestoffer, aromastoffer og glidemidler som er konvensjonelle i den farmasøytiske teknikken.

- 35 For å lette fremstillingen av en fast, kontrollert frigjørende oral doseringsform

ifølge den foreliggende oppfinnelsen, er det mulig å benytte en fremgangsmåte for fremstilling av en fast, kontrollert frigjørende doseringsform i henhold til den foreliggende oppfinnelsen omfattende inkorporering av opioider eller et salt derav i en kontrollert frigjøringsmatriks. Inkorporeringen i matriksen kan utføres for eksempel ved hjelp av

- (a) dannelse av granulater omfattende i det minste et hydrofobt og/eller hydrofilt materiale som beskrevet ovenfor (for eksempel en vannløselig hydroksyalkylcellulose) sammen med hydrokodonet;
- (b) blanding av det i det minste ene hydrofobe og/eller hydrofile materialet inneholdende granulater med i det minste ett sett av C₁₂-C₃₆-alifatisk alkohol, og
- (c) eventuelt komprimering og forming av granulatene.

Granulatene kan formes ved hjelp av en hvilken som helst fremgangsmåte velkjent for fagfolk på området farmasøytisk formulering. I en fremgangsmåte kan for eksempel granulatene dannes ved hjelp av våtgranulering av hydroksyalkylcellulose/opioid med vann. En spesielt gunstig form av denne fremgangsmåten er mengden vann tilsatt i løpet av våtgranuleringstrinnet fortrinnsvis mellom 1,5 og 5 ganger, spesielt mellom 1,75 og 3,5 ganger tørrvekten av opioidet.

Matriksene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også fremstilles via en smeltepelleteringsteknikk. Under slike forhold kombineres opioidet i finfordelt form med et bindemiddel (også i partikulær form) og andre eventuelle inerte ingredienser, og deretter pelletteres blandingen for eksempel ved hjelp av mekanisk bearbeiding av blandingen i en høyskjæreblander for å danne pelletter (granulater, sfærer). Deretter kan pelletene (granulatene, sfærene) siktes for å oppnå pelletter med den nødvendige størrelsen. Bindemiddelmaterialiet er fortrinnsvis i partikulær form og har et smeltepunkt på over omkring 40°C. Egne bindemiddelforbindelser inkluderer for eksempel hydrogenert lakserolje, hydrogenert vegetabilsk olje, annet hydrogenert fett, fettalkoholer, fettsyreestere, fettsyreglyserider og lignende.

Kontrollerte frigjøringsmatrikser kan også fremstilles ved hjelp av for eksempel smeltegranulerings- eller smelteekstruderingssteknikker. Generelt involverer smeltegranuleringsteknikker smelting av normalt faste hydrofobe bindemiddelmaterialer, for eksempel en voks, og inkorporering av et pulverisert medikament deri. For å oppnå en kontrollert frigjøringsdoseringsform kan det være nødvendig å inkorporere en hydrofobt kontrollert frigjøringsmatriks, for eksempel etylcellulose eller en vannløselig akrylpolymer inn i det smeltede hydrofobe

bindemiddelvoksmaterialet. Eksempler på kontrollerte frigjøringspreparater fremstilt via smeltegranuleringsteknikker finnes for eksempel i U.S. patent nr. 4 861 598 utstedt til søkeren av den foreliggende oppfinnelsen.

5 Det ytterligere hydrofobe bindemiddelmaterialer kan omfatte en eller flere vannuløselige vokslignende termoplastiske forbindelser muligens blandet med en eller flere vokslignende termoplastiske forbindelser som er mindre hydrofobe enn nevnte ene eller flere vannløselige vokslignende forbindelser. For å oppnå kontrollert frigjøring, bør de individuelle vokslignende forbindelsene i preparatet være vesentlig ikke-nedbrytbare og uløselige i gastrointestinale væsker gjennom
10 den innledende frigjøringsfasen. Anvendelige vannuløselige vokslignende bindemiddelforbindelser kan være de med en vannløselighet som er mindre enn omtrent 1:5000 (vekt/vekt).

I tillegg til de ovenfor nevnte ingredienser, kan en kontrollert frigjøringsmatriks også inneholde egnede mengder av andre materialer, for eksempel
15 fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, granuleringssyrer, fargestoffer, aromastoffer og glidemidler som er konvensjonelle i den farmasøytiske teknikken om ønskelig i mengder opptil omtrent 50 vekt% av det partikulære middelet. Mengden av disse ytterligere materialene vil være tilstrekkelig for å tilveiebringe den ønskede virkningen til det ønskede preparatet.

20 Spesifikke eksempler på farmasøytisk akseptable bærere og eksipienter som kan anvendes for å formulere orale doseringsformer er beskrevet i Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

Fremstillingen av en egnet smelteekstrudert matriks kan for eksempel inkludere trinnene: Blanding av det opioide smertelindrende middelet sammen med et
25 kontrollert frigjøringsmateriale og fortrinnsvis et bindemiddelmateriale for å oppnå en homogen blanding. Den homogene blandingen varmes deretter til en temperatur som er tilstrekkelig for i det minste å myke opp blandingen tilstrekkelig til å ekstrudere den samme. Den resulterende homogene blandingen ekstruderes deretter for eksempel ved anvendelse av en tvillingskrueekstruder for å danne tråder.
30 Ekstrudatet avkjøles fortrinnsvis og kuttes i multipartikulære former ved hjelp av midler i teknikkens stand. Trådene avkjøles og kuttes til multipartikulære former. De multipartikulære formene fordeles deretter i enhetsdoser. Ekstrudatet har fortrinnsvis en diameter på fra omtrent 0,1 til omtrent 5 mm og tilveiebringer kontrollert frigjøring av det terapeutisk aktive middelet i et tidsrom på fra omtrent 8
35 til omtrent 24 timer.

En eventuell fremgangsmåte for fremstilling av det smelteekstruderte preparatene

ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer direkte dosering av et hydrofobt kontrollert frigjøringsmateriale, et terapeutisk aktivt middel og eventuelt et bindemiddelmateriale inn i en ekstruder; oppvarming av den homogene blandingen; ekstrudering av den homogene blandingen for derved å danne tråder; avkjøling av trådene inneholdende den homogene blandingen; kutting av trådene til partikler med en størrelse på fra omtrent 0,1 mm til omtrent 12 mm; og fordele nevnte partikler i enhetsdoser. I dette aspektet av oppfinnelsen realiseres en relativt kontinuerlig fremstillingsprosedyre.

Bløtgjøringsmidler slik som de beskrevet i det ovenfor nevnte, kan inkluderes i smelteekstruderte matrikser. Bløtgjøringsmidlene inkluderes fortrinnsvis som fra omtrent 0,1 til omtrent 30 vekt% av matriksen. Andre farmasøytiske eksipienter, for eksempel talkum, mono- eller polysakkarider, fargestoffer, aromastoffer, smøremidler og lignende kan om ønskelig inkluderes i de kontrollerte frigjøringsmatriksene ifølge den foreliggende oppfinnelsen. De inkluderte mengdene avhenger av de ønskede egenskapene som skal oppnås.

Diameteren på ekstruderapparatet eller utgangsåpningen kan justeres for å variere tykkelsen på de ekstruderte trådene. Videre trenger ikke ekstruderens utgang å være rund; den kan være avlang, rektangulær osv. De utgående trådene kan reduseres til partikler ved anvendelse av en varm trådkutter, giljotin osv. Et smelteekstrudert multipartikulært system kan for eksempel være i form av granulater, sfærer eller pelleter avhengig av ekstruderens utgangsmunning. For formål ved den foreliggende oppfinnelsen, henviser uttrykkene "smelteekstrudert multipartikulær(e) form(er)" og "smelteekstrudert multipartikulær(e) system(er)" og "smelteekstruderte partikler" til en majoritet av enheter, fortrinnsvis innen et område av lik størrelse og/eller form og inneholdende en eller flere aktive midler og en eller flere eksipienter, fortrinnsvis inkludert et hydrofobt kontrollert frigjøringsmateriale som beskrevet heri. Fortrinnsvis er de smelteekstruderte multipartikulære formene i et område på fra omtrent 0,1 til omtrent 12 mm i lengde og har en diameter på fra omtrent 0,1 til omtrent 5 mm. I tillegg skal det forstås at de smelteekstruderte multipartikulære formene kan være av en hvilken som helst geometrisk form innenfor dette størrelsesområdet som lett kan eksemplifiseres ved kuler, frø, pelleter osv. Alternativt kan ekstrudatet simpelthen kuttes i de ønskede lengdene og fordeles i enhetsdoser for det terapeutisk aktive middelet uten behov for sfæroidiseringstrinn.

Det er mulig å fremstille de orale doseringsformer som inkluderer en effektiv mengde av smelteekstruderte multipartikulære former inne i en kapsel. For eksempel kan flertallet av de smelteekstruderte multipartikulære formene plasseres i en gelatinkapsel i en mengde tilstrekkelig for å tilveiebringe en effektiv kontrollert

frigjøringsdose når den inntas og kommer i kontakt med gastrisk væske.

Det kan også komprimeres en egnet mengde av det multipartikulære ekstrudatet til en oral tablett ved anvendelse av konvensjonelt tablettdannende utstyr ved anvendelse av standardteknikker. Teknikker og preparater for å danne tabletter (komprimerte og støpte), kapsler (hard og myk gelatin) og piller er også beskrevet i Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

I enda en annen foretrukket utførelsesform kan ekstrudatet formes til tabletter slik som beskrevet i U.S. patent nr. 4 957 681 (Klimesch, et al.), som beskrevet i ytterligere detalj ovenfor.

Eventuelt kan de multipartikulære systemene eller tablettene med den kontrollerte frigjøringsmatriksen belegges eller gelatinkapselen kan ytterligere belegges med et kontrollert frigjøringsbelegg slik som de kontrollerte frigjøringsbeleggene beskrevet ovenfor. Slike belegg inkluderer fortrinnsvis en tilstrekkelig mengde hydrofobt og/eller hydrofilt kontrollert frigjøringsmateriale for å oppnå en vektnivågevinst på fra omtrent 2 til omtrent 25%, selv om belegget kan være større avhengig av for eksempel blant annet de fysikalske egenskapene til det spesifikke opioide smertestillende middelet som anvendes og den ønskede frigjøringshastigheten.

Doseringsformen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan inkludere kombinasjoner av smelteekstruderte multipartikulære former inneholdende en eller flere opioide smertestillende midler. Videre kan doseringsformen også inkludere en mengde av et øyeblikkelig frigjørende terapeutisk aktivt middel for rask terapeutisk virkning. Det øyeblikkelig frigjorte terapeutisk aktive middelet kan inkorporeres for eksempel som separate pelleter inne i en gelatinkapsel eller de kan belegges på overflaten av for eksempel kuler eller smelteekstruderte multipartikulære former.

Enhetsdoseringsformen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan også inneholde kombinasjoner av for eksempel kontrollerte frigjorte kuler og multipartikulære matrikser for å oppnå en ønsket effekt.

Preparatene for kontrollert frigjøring ifølge den foreliggende oppfinnelsen frigjør fortrinnsvis det terapeutisk aktive middelet langsomt, for eksempel når det inntas og eksponeres for magevæsker og deretter for tarmvæsker. Den kontrollerte frigjøringsprofilen de smelteekstruderte preparatene kan endres for eksempel ved å variere mengden kontrollert frigjørende materiale, ved å variere mengden bløtgjørende midler i forhold til andre matriksbestanddeler, hydrofobt materiale, ved å inkludere ytterligere ingredienser eller eksipienter, ved å endre fremstillingsprosedyren osv.

I andre utførelsesformer av oppfinnelsen fremstilles smelteekstruderte preparater uten inkludering av det terapeutisk aktive middelet som deretter tilsettes til ekstrudatet. Slike preparater har typisk det terapeutisk aktive middelet blandet sammen med det ekstruderte matriksmaterialet, og blandingen vil deretter bli formet til tabletter for å tilveiebringe et langsomt frigjørende preparat. Slike preparater kan for eksempel være fordelaktige når det terapeutisk aktive middelet inkludert i preparatet er sensitivt for temperaturer som behøves for bløtgjøring av det hydrofobe materialet og/eller det forsinkende materialet.

Typiske smelteekstrusjonsproduksjonssystemer egnet for anvendelse i henhold til den foreliggende oppfinnelsen inkluderer en egnet ekstruderdrivmotor med variabel hastighet og konstant dreiemomentkontroll, start-stopppkontroll og ammeter. I tillegg vil produksjonssystemet inkludere en temperaturkontrollenhet som inkluderer temperatursensorer, kjølemidler og temperaturindikatorer gjennom hele ekstruderlengden. I tillegg vil produksjonssystemet inkludere en ekstruder slik som en tvillingskrueekstruder som består av to motsatt roterende inngripende skruer innesperret i en sylinder eller tønne med en spalte eller matrise ved utgangen derav. Materialet som fores går inn gjennom en matetrakt og flyttes gjennom tønningen ved hjelp av skruer og trykkes gjennom spalten til tråder som deretter transporteres slik som ved et kontinuerlig bevegelig belte for å tillate avkjøling og for å bli dirigert til en pelleterer eller annet egnet utstyr for å omdanne de ekstruderte båndene til det multipartikulære systemet. Pelleterereren kan bestå av valser, fikserte kniver, roterende kuttere og lignende. Egnede instrumenter og systemer er tilgjengelige fra distributører slik som C.W. Brabender Instruments, Inc., i South Hackensack, New Jersey. Andre egnede apparater vil være åpenbare for fagfolk på området.

Det er også mulig å fremstille smelteekstruderte multipartikulære former som beskrevet ovenfor på en måte som kontrollerer mengden luft som inkluderes i det ekstruderte produktet. Ved å kontrollere luftmengden som inkluderes i ekstrudatet, har det overraskende blitt funnet at frigjøringshastigheten for det terapeutisk aktive middelet fra for eksempel det multipartikulære ekstrudatet signifikant kan endres. I visse utførelsesformer har det overraskende blitt funnet at pH-avhengigheten av det ekstruderte produktet også kan endres.

Det smelteekstruderte produktet kan derfor fremstilles på en måte som vesentlig ekskluderer luft gjennom ekstruderingsfasen av prosessen. Dette kan oppnås for eksempel ved å anvende en Leistritz-ekstruder med et vakuumvedheng. Det har overraskende blitt funnet at ekstruderte multipartikulære former fremstilt i henhold til oppfinnelsen ved anvendelsen av Leistritz-ekstruderen under vakuum tilveiebringer et smelteekstrudert produkt med ulike fysiske egenskaper. Spesielt

er ekstrudatet vesentlig ikke-porøst når det forstørres, for eksempel ved anvendelse av et scanningelektronmikroskop som tilveiebringer en SEM (scanningelektronmikrografi). I motsetning til det som er allment antatt, har det blitt funnet at slike vesentlige ikke-porøse preparater tilveiebringer en hurtigere frigjøring av det terapeutisk aktive middelet i forhold til det samme preparatet fremstilt uten vakuum. SEM av de multipartikulære formene fremstilt ved anvendelse av en ekstruder under vakuum virker svært glatte, og de multipartikulære formene synes å være mer robuste enn de multipartikulære formene fremstilt uten vakuum. Det har blitt observert at i det minste visse preparater tilveiebringer anvendelsen av ekstrudering under vakuum et ekstrudert multipartikulært produkt som er mer pH-avhengig enn dets motsvarende preparater fremstilt uten vakuum.

FREM GANGSMÅTER FOR FREMSTILLING AV MATRIKSKULER

Kontrollerte frigjøringsdoseringsformer i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan også fremstilles som matrikskulepreparater. Matrikskulene inkluderer et sferoniserende middel og hydrokodonet.

Hydrokodonet omfatter fortrinnsvis fra 0,01 til omtrent 99 vekt% av matrikskulene. Det er foretrukket at hydrokodonet inkluderes som omtrent 0,1 til omtrent 50 vekt% av matrikskulen.

Sferoniserende midler som kan anvendes for å fremstille matrikskulepreparatene inkluderer ethvert velkjent sferoniserende middel. Cellulosederivater er foretrukket og mikrokrySTALLINSK cellulose er spesielt foretrukket. En egnet mikrokrySTALLINSK cellulose er for eksempel materialet som selges som Avicel PH 101 (Varemerke, FMC Corporation). Det sferoniserende middelet inkluderes fortrinnsvis som omtrent 1 til omtrent 99 vekt% av matrikskulen.

I tillegg til den aktive ingrediensen og det sferoniserende middelet, kan sferoidene også inneholde et bindemiddel. Egnede bindemidler slik som vannløselige polymerer med lav viskositet er velkjente for fagfolk innenfor den farmasøytiske teknikk. Imidlertid er vannløselige hydroksy lavere alkylcelluloser, slik som hydroksypropylcellulose foretrukket.

I tillegg til det opioide smertestillende middelet og sferoniseringsmiddelet, kan matrikskulepreparatene inkludere et kontrollert frigjøringsmateriale slik som de beskrevet heri ovenfor. Foretrukne kontrollerte frigjøringsmaterialer for inneslutning i matrikskulepreparatene inkluderer akryl- og metakrylsyrepolymere eller copolymerer og etylcellulose. Når disse er tilstede i preparatet, vil det

kontrollerte frigjøringsmaterialet være inkludert i en mengde på fra omtrent 1 til omtrent 80 vekt% av matrikskulen. Det kontrollerte frigjøringsmaterialet inkluderes fortrinnsvis i matrikskulepreparatet i en mengde som effektivt tilveiebringer kontrollert frigjøring av det opioide smertestillende middelet fra kulen.

- 5 Hjelpemidler for den farmasøytiske fremstillingen slik som bindemidler, fortynningsmidler og lignende kan inkluderes i matrikskulepreparatene. Mengdene av disse midlene inkludert i preparatene vil variere med den ønskede virkningen som preparatet skal ha.

- 10 Matrikskulene kan belegges med et kontrollert frigjøringsbelegg inkludert et kontrollert frigjøringsmateriale slik som de beskrevet heri ovenfor. Det kontrollerte frigjøringsbelegget påføres til en vektgevinst på fra omtrent 5 til omtrent 30%. Mengden av det kontrollerte frigjørende belegget som påføres varierer i henhold til flere faktorer, for eksempel sammensetningen av matrikskulen og de kjemiske og/eller fysikalske egenskapene til det opioide smertestillende middelet (for
15 eksempel hydrokodon).

- Matrikskuler fremstilles vanligvis ved hjelp av granulering av det sferoniserende middelet sammen med det opioide smertestillende middelet, for eksempel ved hjelp av våtgranulering. Granulatet sferoniseres deretter for å fremstille matrikskulene. Matrikskulene blir deretter eventuelt belagt med det kontrollerte frigjørende
20 belegget ved hjelp av fremgangsmåter slik som de beskrevet heri ovenfor.

- En annen fremgangsmåte for fremstilling av matrikskuler, for eksempel ved hjelp av (a) dannelse av granulater omfattende i det minste én vannløselig hydroksyalkylcellulose og opioid eller et opioidsalt; (b) blanding av hydroksyalkylcellulosen inneholdende granulater med i det minste én C₁₂-C₃₆-
25 alifatisk alkohol; og (c) eventuelt komprimere og forme granulatene. Fortrinnsvis formes granulatene ved hjelp av våtgranulering av hydroksyalkylcellulosen/opioid med vann. I en spesielt foretrukket utførelsesform av denne fremgangsmåten, er vannmengden tilsatt gjennom våtgranuleringstrinnet fortrinnsvis mellom 1,5 og 5 ganger, spesielt mellom 1,75 og 3,5 ganger tørrvekten av opioidet.

- 30 I enda en annen alternativ utførelsesform kan et sferoniserende middel sammen med den aktive ingrediensen sferoniseres for å danne sferoider. MikrokrySTALLINSK cellulose er foretrukket. En egnet mikrokrySTALLINSK cellulose er for eksempel materialet som selges som Avicel PH 101 (Varemerke, FMC Corporation). I slike utførelsesformer kan sferoidene i tillegg til den aktive ingrediensen og det
35 sferoniserende middelet også inneholde et bindemiddel. Egnede bindemidler slik som vannløselige polymerer med lav viskositet vil være velkjente for fagfolk

innenfor den farmasøytiske teknikk. Imidlertid er vannløselig hydroksy lavere alkylcellulose slik som hydroksypropylcellulose foretrukket. I tillegg (eller alternativt) kan sferoidene inneholde en vannløselig polymer, spesielt en akrylpolymer, en akrylcopolymer slik som en metakrylsyre-etylakrylatcopolymer eller etylcellulose. I slike utførelsesformer vil det forsinkede frigjøringsbelegget vanligvis inkludere et vannløselig materiale slik som (a) en voks, enten alene eller i blanding med en fettalkohol; eller (b) skjellakk eller zein.

KONTROLLERTE FRIGJØRINGSKULEPREPARATER

Den orale doseringsformen kan omfatte et effektivt antall kontrollerte frigjøringskuler inneholdt inne i en gelatinkapsel.

Videre kan den omfatte den kontrollerte frigjøringsdoseringsformen sferoider inneholdende den aktive ingrediensen belagt med et kontrollert frigjøringsbelegg inkludert et kontrollert frigjøringsmateriale. Uttrykket "sferoid" er kjent innenfor den farmasøytiske teknikken og betyr for eksempel et sfærisk granulat med en diameter på mellom 0,1 mm og 2,5 mm, spesielt mellom 0,5 mm og 2 mm.

Sfæroidene er fortrinnsvis filmbelagt med et kontrollert frigjørende materiale som tillater frigjøring av opioidet (eller saltet) ved en kontrollert hastighet i et vandig medium. Filmbelaget velges for å oppnå, i kombinasjon med de andre angitte egenskapene, in vitro-frigjøringshastigheten angitt ovenfor (for eksempel i det minste omtrent 12,5% frigjort etter 1 time). Preparatene med kontrollert frigjøringsbelegg ifølge den foreliggende oppfinnelsen har fortrinnsvis en sterk, kontinuerlig film som er glatt og elegant, i stand til å støtte pigmenter og andre beleggingsadditiver, ikke-toksisk, inert og klebefritt.

BELEGG

Doseringsformene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan eventuelt belegges med ett eller flere belegg egnet for frigjøringsreguleringen eller for beskyttelsen av preparatet. I en utførelsesform tilveiebringes belegg som tillater enten pH-avhengig- eller pH-uavhengig frigjøring, for eksempel når det eksponeres for gastrointestinal væske. Når et pH-uavhengig belegg er ønskelig, konstrueres belegget for å oppnå optimal frigjøring uavhengig av pH-endringer i omgivelsesvæsken, for eksempel GI-trakten. Andre foretrukne utførelsesformer inkluderer et pH-avhengig belegg som frigjør opioidet i ønskede områder av den gastrointestinale trakten (GI), for eksempel magen eller tynntarmen, slik at det tilveiebringes en absorpsjonsprofil som er i stand til å gi i det minste omtrent 12 timers eller fortrinnsvis opptil 24 timers smertelindring til en pasient. Det er også mulig å formulere preparater som

frigjør en del av dosen i et ønsket område av GI-trakten, for eksempel magen, og frigjør den gjenværende dosen i andre områder GI-trakten, for eksempel tynntarmen.

Preparater ifølge den foreliggende oppfinnelsen som utnytter pH-avhengige belegg kan også bibringe en repetert virkningseffekt hvorved ubeskyttede medikamenter belegges over et enterisk belegg og frigjøres i magen mens det gjenværende som er beskyttet av det enteriske belegget frigjøres ytterligere ned i den gastrointestinale trakten. Belegg som er pH-avhengige kan anvendes i henhold til den foreliggende oppfinnelsen og inkluderer et kontrollert frigjøringsmateriale slik som for eksempel skjellakk, celluloseacetatftalat (CAP), polyvinylacetatftalat (PVAP), hydroksypropylmetylcelluloseftalat og metakrylsyreestercopolymerer, zein og lignende.

Videre er det mulig å frembringe en stabilisert fast kontrollert doseringsform omfattende et opioid belagt med et hydrofobt kontrollert frigjøringsmateriale valgt fra (i) en alkylcellulose; (ii) en akrylpolymer; eller (iii) blandinger derav. Belegget kan påføres i form av en organisk- eller vandig løsning eller dispersjon.

I visse utførelsesformer utledes det kontrollerte frigjøringsbelegget fra en vandig dispersjon av det hydrofobt kontrollerte frigjøringsmaterialet. Det belagte substratet inneholdende opioidet (-ene) (for eksempel en tablettkjerne eller inerte farmasøytiske kuler eller sferoider) lagres deretter inntil et endepunkt nås hvorved substratet tilveiebringer en stabil oppløsning. Lagringsendepunktet kan bestemmes ved sammenligning av oppløsningsprofilen (kurven) av doseringsformen umiddelbart etter lagringen og oppløsningsprofilen (kurven) til doseringsformen etter eksponering for akselererte lagringsbetingelser, for eksempel i det minste 1 måned ved en temperatur på 40°C og en relativ fuktighet på 75%. Disse preparatene er beskrevet i detalj i U.S. patent nr. 5 273 760 og 5 286 493, utstedt til søkeren av den foreliggende oppfinnelsen. Andre eksempler på kontrollerte frigjøringspreparater og belegg som kan anvendes i henhold til den foreliggende oppfinnelsen, inkluderer søkerens U.S. patent nr. 5 324 351; 5 356 467 og 5 472 712.

De kontrollerte frigjøringsbeleggene kan inkludere et bløtgjøringsmiddel slik som de beskrevet ovenfor.

I visse utførelsesformer er det nødvendig å overtrekke substratet omfattende det opioide smertestillende middelet med en tilstrekkelig mengde av den vandige dispersjonen av for eksempel alkylcellulose eller akrylpolymer for å oppnå et vektgevinstnivå på fra omtrent 2 til omtrent 50%, for eksempel omtrent 2 til omtrent

25% for å oppnå et kontrollert frigjøringspreparat. Overtrekket kan være mindre eller større, avhengig av for eksempel de fysiske egenskapene til det terapeutisk aktive middelet og den ønskede frigjøringshastigheten, inkluderingen av bløtgjørende midler i den vandige dispersjonen og måten sistnevnte inkorporeres på.

ALKYLCELLULOSEPOLYMERER

Cellulosematerialer og polymerer, inkludert alkylcelluloser, er kontrollerte frigjøringsmaterialer som er godt egnet for belegging av substratene, for eksempel kuler, tabletter osv. En foretrukket alkylcellulosepolymer er for eksempel etylcellulose selv om fagfolk vil forstå at andre celluloser- og/eller alkylcellulosepolymerer lett kan anvendes, alene eller i en hvilken som helst kombinasjon, som alt eller del av et hydrofobt belegg.

En kommersielt tilgjengelig vandig dispersjon av etylcellulose er Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, USA). Aquacoat® fremstilles ved å løse opp etylcellulosen i et vannløselig organisk løsningsmiddel og deretter emulgere dette i vann i nærværet av et overflateaktivt middel og en stabilisator. Etter homogeniseringen for å danne submikrondråper, fordampes det organiske løsningsmiddelet under vakuum for å danne en pseudolateks. Det bløtgjørende middelet inkorporeres ikke i pseudolateksen i løpet av fremstillingsfasen. Forut for anvendelsen av dette som et belegg, er det derfor nødvendig å øyeblikkelig blande Aquacoat® med et egnet bløtgjøringsmiddel forut for anvendelse.

En annen vandig dispersjon av etylcellulose er kommersielt tilgjengelig som Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, USA). Dette produktet fremstilles ved hjelp av inkorporering av bløtgjøringsmiddel i dispersjonen i løpet av fremstillingsprosessen. En varm polymersmelte, bløtgjøringsmiddel (dibutylsebacat), og stabilisator (oleinsyre) fremstilles som en homogen blanding som deretter fortynnes med en alkalisk løsning for å oppnå en vandig dispersjon som kan påføres direkte på substratene.

AKRYLPOLYMERER

Det kontrollerte frigjøringsmaterialet omfattende det kontrollerte frigjøringsbelegget kan være en farmasøytisk akseptabel akrylpolymer, inkludert men ikke begrenset til, akrylsyre og metakrylsyrecopolymerer, metylmetakrylatcopolymerer, etoksyetylmetakrylater, cyanoetylmetakrylat, poly(akrylsyre), poly(metakrylsyre), metakrylsyrealkylamidcopolymer, poly(metylmetakrylat), polymetakrylat, poly(metylmetakrylat)-copolymer,

polyakrylamid, aminoalkylmetakrylatcopolymer, poly(metakrylsyreanhydrid) og glysidylmetakrylatcopolymerer.

Akrylpolymeren kan bestå av en eller flere ammoniometakrylatcopolymerer.

Ammoniometakrylatcopolymerer er velkjente i den kjente teknikk, og blir beskrevet
5 i NF XVII som fullstendig polymeriserte copolymerer av akryl- og metakrylsyreestere med et lavt innhold av kvarternære ammoniumgrupper.

For å oppnå en ønsket oppløsningsprofil kan det være nødvendig å inkorporere to eller flere ammoniometakrylatcopolymerer med forskjellige fysiske egenskaper, slik som ulike molare forhold av de kvarternære ammoniumgruppene til de nøytrale
10 (met)akrylesterne.

Visse metakrylsyreestertypepolymerer anvendes for fremstilling av pH-avhengige belegg som kan anvendes i henhold til den foreliggende oppfinnelsen. For eksempel finnes det en copolymerfamilie som er syntetisert fra dietylaminooetyl-metakrylat og andre nøytrale metakrylestere, også kjent som metakrylsyre-copolymer eller
15 polymeriske metakrylater, kommersielt tilgjengelige som Eudragit® fra Röhm Tech, Inc. Det er flere ulike typer av Eudragit®. For eksempel er Eudragit E et eksempel på en metakrylsyrecopolymer som sveller og oppløses i sure media. Eudragit L er en metakrylsyrecopolymer som ikke sveller ved omkring pH < 5,7 og er løselig omtrent ved pH > 6. Eudragit S sveller ikke ved omtrent pH < 6,5 og er
20 løselig omtrent ved pH > 7. Eudragit RL og Eudragit RS sveller i vann og mengden vann som absorberes av disse polymerene er pH-avhengig. Imidlertid er doseringsformer belagt med Eudragit RL og -RS pH-uavhengige.

Akrylbelegget kan omfatte blandinger av to akrylharpikslakker kommersielt tilgjengelige fra Rohm Pharma under henholdsvis varemerkene Eudragit® RL30D
25 og Eudragit® RS30D. Eudragit® RL30D og Eudragit® RS30D er copolymerer av akryl- og metakrylestere med et lavt innhold av kvarternære ammoniumgrupper hvor det molare forholdet av ammoniumgrupper og de gjenværende nøytrale (met)akrylestrene er 1:20 i Eudragit® RL30D og 1:40 i Eudragit® RS30D. Den gjennomsnittlige molekylvekten er omtrent 150000. Kodeangivelsene RS (høy
30 permeabilitet) og RS (lav permeabilitet) henviser til disse midlenes permeabilitetsegenskaper. Eudragit® RL/RS-blandinger er uløselige i vann og i fordøyelsesvæsker. Imidlertid er belegg som dannes fra disse permeable og sveller i vandige løsninger og fordøyelsesvæsker.

Eudragit® RL/RS-dispersjonene kan blandes sammen i et hvilket som helst ønsket
35 forhold for til sist å oppnå et kontrollert frigjøringspreparat med en ønsket oppløsningsprofil. Ønskede kontrollerte frigjøringspreparater kan oppnås for

eksempel fra et forsinkelsesbelegg utledet fra 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL og 50% Eudragit® RS, og 10% Eudragit® RL:Eudragit® 90% RS. Selvfølgelig vil fagfolk på område gjenkjenne andre akrylpolymerer som kan anvendes, slik som for eksempel Eudragit® L.

5 **BLØTGJØRENDE MIDLER**

Der hvor belegget omfatter en vandig dispersjon av et hydrofobt kontrollert frigjørende materiale, vil inkluderingen av en effektiv mengde av et bløtgjørende middel i den vandige dispersjonen av hydrofobt materiale ytterligere forbedre de fysikalske egenskapene til det kontrollerte frigjøringsbelegget. Fordi etylcellulose har en relativt høy glassovergangstemperatur og ikke danner fleksible filmer under normale beleggingsbetingelser, er det for eksempel fordelaktig å inkorporere et bløtgjørende middel i et etylcellulosebelegg inneholdende kontrollert frigjøringsbelegg før anvendelsen av den samme som et beleggingsmateriale. Vanligvis er mengden bløtgjørende middel som inkluderes i en beleggingsløsning basert på konsentrasjonen av filmdanneren, for eksempel oftest fra omtrent 1 til omtrent 50 vekt% av filmdanneren. Konsentrasjonen av det bløtgjørende middelet kan imidlertid passende bestemmes etter nøye eksperimentering med den spesifikke beleggingsløsningen og fremgangsmåten for påføring.

Eksempler på egnede bløtgjørende midler for etylcellulose inkluderer vannuløselige bløtgjørende midler slik som dibutylsebacat, dietylftalat, trietylcitrat, tibutylcitrat og triacetin, selv om det er mulig at andre vannuløselige bløtgjørende midler (slik som acetylerede monoglyserider, ftalatestere, lakserolje osv) kan anvendes. Trietylcitrat er et spesielt foretrukket bløtgjørende middel for den vandige dispersjonen av etylcellulose.

Eksempler på egnede bløtgjørende midler for akrylpolymerene kan inkludere sitronsyreestere slik som trietylcitrat NF XVI, tributylcitrat, dibutylftalat og muligens 1,2-propylenglykol. Andre bløtgjørende midler som har vist seg å være egnet for å øke elastisiteten av filmer dannet fra akrylfilmer slik som Eudragit® RL/RS-lakkløsninger inkluderer polyetylenglykoler, propylenglykol, dietylftalat, lakserolje og triacetin. Trietylcitrat er et spesielt foretrukket bløtgjørende middel for den vandige dispersjonen av etylcellulose.

Det har videre blitt oppdaget at tilsetningen av en liten mengde talkum til det kontrollerte frigjøringsbelegget reduserer den vandige dispersjonens tendens til å klebe i løpet av fremstillingen og virker som et poleringsmiddel.

35 **FREMSTILLING AV BELAGTE KULEPREPARATER**

Når en vandig dispersjon av hydrofobt materiale anvendes for å belegge substrater, for eksempel inerte farmasøytiske kuler slik som "nu pariel 18/20"-kuler, kan et flertall av de resulterende, stabiliserte, faste kontrollerte frigjøringskulene deretter plasseres i en gelatinkapsel i en mengde tilstrekkelig for å tilveiebringe en effektiv kontrollert frigjøringsdose når den inntas og kommer i kontakt med en omliggende væske, for eksempel magevæske eller oppløsningsmedium.

De stabiliserte kontrollerte frigjøringskulepreparatene frigjør langsomt det opioide smertestillende middelet, for eksempel når det inntas og eksponeres for magevæsker og deretter for tarmvæsker. Den kontrollerte frigjøringsprofilen til preparatene ifølge oppfinnelsen kan endres for eksempel ved å variere mengden av overtrekk med den vandige dispersjonen av hydrofobt kontrollert frigjøringsmateriale, hvilket endrer den måten hvori det bløtgjørende middelet tilsettes til den vandige dispersjonen av hydrofobt kontrollert frigjøringsmateriale, ved å variere mengden bløtgjøringsmiddel i forhold til det hydrofobt kontrollerte frigjøringsmaterialet, ved inkludering av ytterligere ingredienser eller eksipienter, ved å endre fremstillingsmetoden osv. Det endelige produktets oppløsningsprofil kan også modifiseres for eksempel ved hjelp av økning eller minking av tykkelsen på det kontrollerte frigjøringsbelegget.

Substrater belagt med et terapeutisk aktivt middel fremstilles for eksempel ved å oppløse det terapeutisk aktive middelet i vann og deretter sprøyte løsningen på et substrat, for eksempel "nu pariel 18/20"-kuler, ved anvendelse av en "Wuster"-innsats. Eventuelt tilsettes også ytterligere ingredienser forut for beleggingen av kulene for å hjelpe bindingen av opioidet til kulene, og/eller for å farge løsningen osv. For eksempel kan et produkt som inkluderer hydroksypropylmetylcellulose osv med eller uten fargestoffer (for eksempel Opadry®, kommersielt tilgjengelig fra Colorcon, Inc.) tilsettes til løsningen og løsningen blandes (for eksempel i omtrent 1 time) forut for påføringen av det samme på substratet. Det resulterende belagte substratet kan deretter eventuelt overtrekkes med et barrieremiddel for å separere det terapeutisk aktive middelet fra det hydrofobt kontrollerte frigjøringsbelegget.

Et eksempel på et egnet barrieremiddel er et som omfatter hydroksypropylmetylcellulose. Imidlertid kan enhver filmdanner kjent i teknikkens stand anvendes. Det er foretrukket at barrieremiddelet ikke påvirker oppløsningshastigheten til det endelige produktet.

Substratet kan deretter overtrekkes med en vandig dispersjon av det hydrofobe kontrollerte frigjøringsmaterialet. Den vandige dispersjonen av hydrofobt kontrollert frigjøringsmateriale inkluderer ytterligere fortrinnsvis en effektiv

mengde av et bløtgjørende middel, for eksempel trietylцитrat. På forhånd formulerte vandige dispersjoner av etylcellulose, slik som Aquacoat® eller Surelease® kan anvendes. Dersom Surelease® anvendes, er det ikke nødvendig å separat tilsette et bløtgjørende middel. Alternativt kan på forhånd formulerte vandige dispersjoner av
 5 akrylpolymerer slik som Eudragit® anvendes.

Beleggingsløsningene inneholder fortrinnsvis i tillegg til filmdanneren, bløtgjørende middel og oppløsningssystem (det vil si vann) et fargestoff for å tilveiebringe smakfullhet og produktatskillelse. Farge kan tilsettes til løsningen av det terapeutisk aktive middelet i stedet for eller i tillegg til den vandige
 10 dispersjonen av hydrofobt materiale. For eksempel kan farge tilsettes til Aquacoat® via anvendelsen av alkohol- eller propylenglykolbaserte fargedispersjoner, malte aluminiumlakkfarger og opasifiseringsmidler slik som titaniumdioksid ved å tilsette farge til vannløselig polymerløsning med skjæring og deretter anvendelse av lav skjæring på bløtgjøringsmiddelet Aquacoat®. Alternativt kan enhver egnet
 15 fremgangsmåte for å tilveiebringe farge til preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelsen anvendes. Egnede ingredienser for å tilveiebringe farge til preparatet når en vandig dispersjon av en akrylpolymer anvendes inkluderer titaniumdioksid og fargepigmenter slik som jernoksidpigmenter. Inkorporeringen av pigmenter kan imidlertid øke beleggets forsinkingseffekt.

20 Den vandige dispersjonen av hydrofobt kontrollert frigjøringsmateriale med bløtgjørende middel kan påføres på substratet omfattende det terapeutisk aktive middelet ved sprøyting ved anvendelse av ethvert allment kjent sprøyteutstyr. I en foretrukket fremgangsmåte anvendes et "Wuster"-fluidisert pulverbadsystem hvori en luftstråle injiseres fra undersiden og fluidiserer kjernematerialet og bevirker
 25 tørkingen mens akrylpolymerbelegget sprøytes på. En tilstrekkelig mengde av den vandige dispersjonen av hydrofobt materiale for å oppnå en på forhånd bestemt kontrollert frigjøring av nevnte terapeutisk aktive middel når nevnte belagte substrat utsettes for vandige løsninger, for eksempel magevæske, påføres fortrinnsvis, hvor det tas hensyn til det terapeutisk aktive middelets fysikalske
 30 egenskaper, måten det bløtgjørende middelet inkorporeres på osv. Etter belegging med det hydrofobe kontrollerende frigjøringsmaterialet påføres eventuelt et ytterligere overtrekk av en filmdanner, slik som Opadry®, på kulene. Dette overtrekket tilveiebringes dersom det er tilstede for å vesentlig redusere agglomereringen av kulene.

35 Frigjøringen av det terapeutisk aktive middelet fra det kontrollerte frigjøringspreparatet ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan ytterligere påvirkes, det vil si justeres til en ønsket hastighet, ved tilsetting av en eller flere

frigjøringsmodifiserende midler eller ved å tilveiebringe en eller flere passasjer gjennom belegget. Forholdet mellom hydrofobt kontrollert frigjøringsmateriale og vannløselig materiale bestemmes blant andre faktorer av frigjøringshastigheten som kreves og det valgte materialets løselighetsegenskaper.

- 5 Frigjøringsmodifiserende midler som fungerer som poredannere kan være organiske eller uorganiske og inkluderer materialer som kan oppløses, ekstraheres eller lekke fra belegget i det anvendte miljøet. Poredannerne kan omfatte en eller flere hydrofile materialer slik som hydroksypropylmetylcellulose.

- 10 De kontrollerte frigjøringsbeleggene kan også inkludere erosjonspromotorende midler slik som stivelse og gummi.

De kontrollerte frigjøringsbeleggene kan også inkludere materialer som er anvendelige for å danne mikroporeaktige hinner i anvendelsesmiljøet, slik som polykarbonater omfattende lineære polyestere av karbonsyre hvori karbonatgruppene igjen forekommer i polymerkjeden.

- 15 Det frigjøringsmodifiserende middelet kan også omfatte en semipermeabel polymer. I visse utførelsesformer velges det frigjøringsmodifiserende middelet fra hydroksypropylmetylcellulose, laktose, metallstearater og blandinger av enhver av de foregående.

- 20 Det kontrollerte frigjøringsbelegget kan også inkludere utgangsmidler omfattende i det minste én passasje, munning eller lignende. Passasjen kan dannes ved hjelp av slike fremgangsmåter som de beskrevet i U.S. patent nr. 3 845 770; 3 916 889; 4 063 064; og 4 088 864. Passasjen kan ha enhver form slik som rund, trekantet, firkantet, elliptisk, irregulær osv.

- 25 En annen fremgangsmåte for å fremstille kontrollerte frigjøringskulepreparater egnet for omtrent 24 timers administrering er via pulverlaglegging. U.S. patent nr. 5 411 745, utstedt til søkeren av den foreliggende oppfinnelsen, beskriver fremstillingen av 24 timers morfinpreparater fremstilt via pulverlagleggingsteknikker ved anvendelse av en fremstillingshjelper bestående vesentlig av vannholdig, flyktig laktose. De pulverbelagte kulene fremstilles ved å
30 sprøyte en vandig bindemiddelløsning på inerte kuler for å tilveiebringe en klebrig overflate og deretter sprøyte et pulver som er en homogen blanding av morfinsulfat og vannholdig, flyktig laktose på de klebrige kulene. Kulene tørkes deretter og belegges med et hydrofobt materiale slik som de beskrevet ovenfor for å oppnå den
35 ønskede frigjøringen av medikamentet når det endelige preparatet eksponeres for omgivelsesvæsker. En passende mengde av de kontrollerte frigjøringskulene

innkapsles for eksempel deretter for å tilveiebringe en endelig doseringsform som gir effektive plasmakonsentrasjoner av morfin i omtrent 12 timer.

EKSEMPLER

- 5 De følgende eksempler og referanse eksempler illustrerer ulike aspekter ved den foreliggende oppfinnelsen. De er på ingen måte ment å skulle tolkes begrensende for kravene.

Eksempel 1

Hydrokodonforsinkede frigjørings-tabletter ble fremstilt med formelen angitt i tabell I nedenfor:

10 **Tabell I**

Ingredienser	Mengde/enhet (mg)	Mengde/prøve (gm)
Hydrokodonbitartrat	15,0	150,0
Forstøvningstørket laktose	56,0	560,0
Povidon	4,0	40,0
Eudragit RS30D (faste stoffer)	10,0	100,0
Triacetin	2,0	20,0
Stearylalkohol	20,0	200,0
Talkum	2,0	20,0
Magnesiumstearat	1,0	10,0
Totalt	110,0	1100,0

I henhold til den følgende fremgangsmåten:

1. Forsinkelsesdispersjon: Eudragit RS30D og triacetin ble blandet ved anvendelse av en spenningsblander.
- 15 2. Stearylalkohol smeltes.
3. Forsinkelsesdispersjon sprøytes på hydrokodonbitartrat, forstøvningstørket laktose og povidon ved anvendelse av fluidisert pulverbadgranulator.

4. Prøven tørkes på et brett av rustfritt stål i 15 minutter eller inntil konstant vekt oppnås.
5. Den smeltede stearylalkoholen inkorporeres i prøven ved anvendelse av en Hobart-blander.
- 5 6. Det voksede granulatet tørkes på et brett av rustfritt stål i 30 minutter eller til granuleringstemperaturen når 35°C eller mindre.
7. Det avkjølte granulatet males gjennom en "CoMil".
8. Granulatet smøres med talkum og magnesiumstearat ved anvendelse av en Hobart-blander.
- 10 9. Granulatet komprimeres til tabletter ved anvendelse av en tablettpresse.

Tablettene ble deretter testet for oppløsning ved anvendelse av den følgende fremgangsmåten:

1. Utstyr: USP fremgangsmåte I (kurv), 100 rpm.
2. Medium: 700 ml SGF i 55 minutter, deretter 900 ml SIF uten enzym.
- 15 3. Prøvetakingstid: 1, 2, 4, 8 og 12 timer.
4. Analytisk: Høytrykks væskekromatografi.

Oppløsningsparametrene er beskrevet i tabell II nedenfor:

Tabell II

Tid (timer)	% oppløst
1	39,7
2	51,5
4	67,4
8	86,4
12	96,1

- C_{max} og T_{max} ble deretter oppnådd fra eksempel 1 og en øyeblikkelig frigjøringsreferansestandard i en biotilgjengelighetsstudie hvor 15 mg administrert hydrokodon som et øyeblikkelig frigjøringspreparat (Lortab 7,5 mg X 2) ble sammenlignet med det ovenfor nevnte CR-preparatet i friske humane individer som beskrevet i tabell III nedenfor:

Tabell III

Farmakokinetiske data	Hydrokodonbitartrat
C _{max} (ng/ml) IR-referanseprodukt	35,4
C _{max} (ng/ml) CR-produkt	13,4
C _{max} (CR)/C _{max} (IR)	38%
T _{max} (time) IR-referanseprodukt	1,32
T _{max} (time) CR-produkt	4,07

Eksempel 2

- 10 Forsinkede frigjørings-tabletter med hydrokodon ble fremstilt med formelen angitt i tabell IV nedenfor:

Tabell IV

Ingredienser	Mengde/enhet (mg)	Mengde/prøve (gm)
Hydrokodonbitartrat	15,0	150,0
Forstøvningsstørket laktose	51,0	510,0
Povidon	4,0	40,0

Eudragit RS30D (faste stoffer)	10,0	100,0
Triacetin	2,0	20,0
Stearylalkohol	25,0	250,0
Talkum	2,0	20,0
Magnesiumstearat	1,0	10,0
Totalt	110,0	1100,0

i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1.

Oppløsningsparametrene ble deretter oppnådd ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1. Resultatene er vist i tabell V nedenfor:

Tabell V

Tid (timer)	% oppløst
1	36
2	45,8
4	60,5
8	78,9
12	90,4

5

Eksempel 3

Forsinket frigjøringskapsler med hydrokodon ble fremstilt med formelen angitt i tabell VI nedenfor:

Tabell IV

Ingredienser	Mengde/enhet (mg)	Mengde/prøve (gm)
Hydrokodonbitartrat	15,0	320,0
Eudragit RSPO	76,0	1520,0
Eudragit RLPO	4,0	80,0

Stearylalkohol	25,0	500,0
Totalt	120,0	2400,0

I henhold til den følgende fremgangsmåten:

1. Malt sterylalkohol, Eudragit RLPO, hydrokodonbitartrat og Eudragit RSPO ble blandet ved anvendelse av en Hobart-blander.
- 5 2. Granulatet ble ekstrudert ved anvendelse av en pulvermater, smelteekstruder (utstyrt med 6 x 1 mm dysehode), overfører, laserdriver og granuleringsanordninger under de følgende betingelser:

Sone 1	10°C
Sone 2	20°C
Sone 3	120°C
Sone 4	120°C
Sone 5	120°C
Sone 6	120°C
Sone 7	95°C
Sone 8	95°C
MGA	120°C
Dyse	117°C

- Pulvermatingshastigheten - 40 g/min; skruehastighet - 185 rpm; vakuum - ~980 mBar, overfører - slik at diameteren til ekstrudatet er 1 mm, granuleringsanordning - slik at pelletene kuttes til 1 mm i lengde.

3. Pelleter analyseres ved anvendelse av #16 mesh- og #20 mesh-analysator. Materialet som passerer gjennom #16 mesh-sikten og holdes igjen i på #20 mesh-sikten ble samlet.
- 15 4. Klare gelatinkapsler med størrelse #2 fylles med pelletene. Område: NLT

114 mg og NMT 126 mg.

Oppløsningsparametrene ble deretter oppnådd ved anvendelse av fremgangsmåten i eksempel 1. Resultatene er vist nedenfor i tabell VII:

Tabell VII

Tid (timer)	% oppløst
1	23,9
2	34,7
4	51,7
8	74,6
12	85,2

5

Eksempel 4

Forsinkede frigjørings-tabletter med oksykodon ble fremstilt med formelen angitt i tabell VIII nedenfor:

Tabell VIII

Ingredienser	Mengde/enhet (mg)	Mengde/prøve (gm)
Oksykodon HCl	20,0	22,0
Forstøvningsstørket laktose	59,25	65,175
Povidon	5,0	5,5
Eudragit RS30D (faste stoffer)	10,0	11,0
Triacetin	2,0	2,2
Stearylalkohol	25,0	27,5
Talkum	2,5	2,75
Magnesiumstearat	1,25	1,375
Opaliserende rosa Y-S-14518A	4,0	4,26

Totalt	129,0	141,76
--------	-------	--------

Ifølge den foreliggende fremgangsmåten:

1. Granulering: Eudragit/triacetindispersjonen ble sprøytet på oksykodon-HCl, forstøvningstørket laktose og povidon ved anvendelse av en fluidisert pulversenggranulator.
 2. Maling: Granulatet ble tømt av og ført gjennom en kvern.
 3. Voksing: Stearylalkoholen ble smeltet og tilsatt til det malte granulatet ved anvendelse av en blanding. Tillatt avkjølt.
 4. Maling: Det avkjølte granulatet ble ført gjennom en kvern.
 5. Smøring: Granulatet ble smurt med talkum og magnesiumstearat ved anvendelse av en blander.
 6. Komprimering: Granulatet ble komprimert til tabletter ved anvendelse av en tablettpresse.
 7. Filmbelegging: Et vandig filmbelegg ble påført på tablettene.
- Tablettene ble deretter testet for oppløsning ved anvendelse av den følgende fremgangsmåten:
1. Apparat: USP type II (hjulskovl), 150 rpm.
 2. Medium: 700 ml SGF i den første timen, deretter tilsatt til 900 ml med fosfatbuffer til pH 7,5.
 3. Prøvetakingstid: 1, 2, 4, 8, 12, 18 og 24 timer.
 4. Analytisk: Høytrykks væskekromatografi.

Oppløsningsparametrene er angitt i tabell IX nedenfor:

Tabell IX

Tid (timer)	% oppløst
1	45
2	55

4	70
8	87
12	96
18	101
24	102

C_{max} og T_{max} ble deretter oppnådd i eksempel 4 og en øyeblikkelig frigjøringsreferansestandard i en biotilgjengelighetsstudie, som beskrevet i tabell X nedenfor:

5 **Tabell X**

Farmakokinetiske data	Oksykodon HCl
C _{max} (ng/ml) IR-referanseprodukt	38,2
C _{max} (ng/ml) CR-produkt	21,7
C _{max} (CR)/C _{max} (IR)	57%
T _{max} (time) IR-referanseprodukt	1,10
T _{max} (time) CR-produkt	2,62

Eksempel 5

Forsinkede frigjørings-tabletter med morfin ble fremstilt med formelen angitt i tabell XI nedenfor:

Tabell XI

Ingredienser	Mengde/enhet (mg)	Mengde/prøve (gm)
Morfinsulfat	30,0	138,0
Forstøvningstørket laktose	70,0	322,0
Hydroksyetylcellulose	10,0	46,0
Cetostearylalkohol	35,0	161,0
Talkum	3,0	13,8
Magnesiumstearat	2,0	9,2
”Opadry” Y-S-1-4729	5,0	23,0
Totalt	155,0	713,0

5

I henhold til den følgende fremgangsmåten:

1. Granulering: Vann ble tilsatt til morfinsulfat, forstøvningstørket laktose og hydroksyetylcellulose i en blander og tørket ved anvendelse av en fluidiserende pulversenggranulator.
- 10 2. Screening: Granulatet ble tømt av og ført gjennom en sikt.
3. Voksing: Cetostearylalkoholen ble smeltet og tilsatt til det malte granulatet ved anvendelse av en blander. Tillatt avkjølt.
4. Screening: Det avkjølte granulatet ble ført gjennom en sikt.
5. Smøring: Granulatet ble smurt med talkum og magnesiumstearat ved
15 anvendelse av en blander.
6. Komprimering: Granulatet ble komprimert til tabletter ved anvendelse av en tablettpresse.
7. Filmbelegging: Et vandig filmbelegg ble påført tablettene.

Tablettene ble deretter testet for oppløsning ved anvendelse av den følgende fremgangsmåten:

1. Apparat: USP fremgangsmåte I (kurv), 50 rpm.
2. Medium: 900 ml renset vann, 37°C.
- 5 3. Prøvetakingstid: 1, 2, 3, 4 og 6 timer.
4. Analytisk: UV-deteksjon, 285 nm og 305 nm, 2-punktsfremgangsmåte ved anvendelse 5 cm celler.

Oppløsningsparametrene er vist i tabell XII nedenfor:

Tabell XII

Tid (timer)	% oppløst
1	34,2
2	49,9
3	64,2
4	75,5
6	90,3

10

C_{max} og T_{max} ble deretter oppnådd fra eksempel 5 og en øyeblikkelig frigjøringsreferansestandard i en biotilgjengelighetsstudie, som vist i nedenfor i tabell XIII:

Tabell XIII

Farmakokinetiske data	Oksykodon HCl
C _{max} (ng/ml) IR-referanseprodukt	22,1
C _{max} (ng/ml) CR-produkt	12
C _{max} (CR)/C _{max} (IR)	54%

Tmax (time) IR-referanseprodukt	0,98
Tmax (time) CR-produkt	2,09

Eksempel 6

De farmakokinetiske parametrene fra eksempel 1, eksempel 4 og eksempel 5 ble sammenlignet med hverandre. Det ble overraskende funnet at selv om oppløsningen av de kontrollerte frigjørings-tablettene med hydrokodon HCl fra eksempel 1 var svært like de kontrollerte frigjørings-tablettene inneholdende oksykodon fra eksempel 4 og de kontrollerte frigjørings-tablettene med morfinsulfat fra eksempel 5 var Cmax-forholdet mellom CR og IR for hydrokodonpreparatet 38%, mens oksykodontablettene og morfintablettene var over 50%. Sammenligningsresultatene er vist i tabell XIV nedenfor:

Farmakokinetiske data	Hydrokodonbitartrat	Oksykodon HCl	Morfinsulfat
Cmax (ng/ml) IR-referanseprodukt	35,4	38,2	22,1
Cmax (ng/ml) CR-produkt	13,4	21,7	12
Cmax (CR)/Cmax (IR)	38%	58%	54%
Tmax (time) IR-referanseprodukt	1,32	1,10	0,98
Tmax (time) CR-produkt	4,07	2,62	2,09

10

Eksempel 7

En enkelt dose, fire behandlinger, åpent merket, farmakokinetisk sammenligning av preparater for kontrollert frigjøring av hydrokodon fra eksempel 1, eksempel 2, eksempel 3 og to øyeblikkelig frigjørings-tabletter (IR-eksempel) med hydrokodonbitartrat 7,5 mg/acetaminofen 500 mg i fastende normale frivillige ble

15

utført. Plasmakonsentrasjonene for disse preparatene er vist i tabellene 15-18 nedenfor:

Tabell 15

Plasmakonsentrasjonen av hydrokodon (ng/ml) etter administrering av en (1) 15 mg tablettpreparat A for kontrollert frigjøring av hydrokodonbitartrat

Individ	Tid (timer)													36
	-0,8	0,5	0,75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	
1	0,00	4,55	11,1	9,11	15,8	15,5	17,4	15,4	14,5	12,1	6,33	3,58	2,25	1,29
2	0,00	7,81	8,76	9,20	11,3	14,8	15,5	14,5	10,5	9,30	5,40	3,39	2,10	0,921
3	0,00	4,63	7,66	8,95	15,9	15,6	16,9	16,3	12,3	9,41	6,55	4,10	2,38	0,986
4	0,00	3,48	9,48	9,11	10,7	11,9	13,0	12,4	10,7	8,96	5,22	3,08	1,56	0,558
5	0,00	1,43	4,25	7,20	12,8	13,5	13,0	12,5	9,62	7,01	4,38	3,26	1,93	1,01
6	0,00	4,69	7,60	10,5	12,8	13,9	13,3	15,1	12,3	8,59	4,52	3,11	1,59	0,702
7	0,00	0,56	1,86	3,85	7,54	8,26	8,18	8,90	6,23	4,56	2,99	1,61	0,752	0,00
8	0,00	3,68	7,61	11,5	12,4	13,2	12,7	12,5	9,10	7,09	4,33	2,93	1,24	0,509
9	0,00	8,06	9,79	9,98	11,4	10,7	11,4	11,9	7,66	5,98	3,85	2,10	1,12	0,573

10	0,00	3,83	5,71	7,84	8,49	10,8	11,6	11,5	8,02	6,70	3,34	2,33	1,31	0,00
11	0,00	3,64	5,20	8,00	10,3	11,8	12,5	10,8	7,44	7,84	4,75	2,21	1,11	0,00
12	0,00	3,07	6,14	8,51	14,3	15,0	14,9	14,7	12,1	7,75	4,34	2,52	1,69	0,859
13	0,00	1,95	3,82	4,47	9,55	9,15	8,31	8,05	5,85	3,93	2,45	7,68	1,35	1,07
14	0,00	2,21	4,56	7,33	11,2	12,9	13,3	13,2	10,6	8,41	4,68	3,11	2,35	0,978
Gj. snitt	0,00	3,83	6,68	8,25	11,7	12,6	13,0	12,7	9,78	7,69	4,51	3,22	1,62	0,675
SD	0,00	2,13	2,62	2,10	2,48	2,31	2,70	2,41	2,54	2,09	1,15	1,44	0,513	0,425
%CV	0,00	21,7	39,2	25,5	21,2	18,3	20,8	19,0	26,0	27,2	25,5	44,7	31,7	63,0

Tabell 16

Plasmakonsentrasjonen av hydrokodon (ng/ml) etter administrering av en (1) 15 mg tablettpreparat B for kontrollert frigjøring av hydrokodonbitartrat

Individ	Tid (timer)															
	-0,8	0,5	0,75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36		
1	0,00	3,18	5,64	11,8	11,4	12,4	13,5	14,3	11,4	9,28	5,69	3,23	2,23	1,10		
2	0,00	2,61	7,04	8,53	10,7	12,4	11,5	13,6	11,4	9,25	6,43	4,13	2,59	1,35		
3	0,00	5,49	7,57	9,67	13,5	15,6	15,7	14,4	12,6	9,41	7,83	5,19	3,45	1,77		
4	0,00	2,71	5,67	6,35	8,88	11,3	13,7	12,0	8,72	8,18	5,58	4,33	2,63	1,26		
5	0,00	3,98	6,59	7,38	10,6	11,8	11,6	9,42	6,75	4,81	5,28	3,67	2,43	1,25		
6	0,00	0,711	2,85	7,98	12,9	13,6	13	13,8	10,1	8,04	5,17	3,71	2,33	0,940		
7	0,00	1,82	3,03	3,97	7,22	8,04	8,05	7,87	5,97	3,77	2,53	2,12	1,94	1,19		
8	0,00	2,47	3,99	6,03	10,9	13,2	13,8	12,6	9,49	7,60	6,11	4,74	2,38	0,856		
9	0,00	5,02	10,4	8,48	9,06	9,90	9,88	7,96	4,78	3,99	3,77	3,42	1,53	0,805		

10	0,00	3,20	8,17	10,7	9,08	10,7	11,8	11,2	9,08	6,20	3,38	2,75	1,84	0,672
11	0,00	4,20	6,86	6,36	9,97	11,3	11,3	10,2	7,79	5,08	4,38	2,67	1,53	0,815
12	0,00	4,73	7,71	9,48	11,9	15,1	16,5	15,5	13,2	8,89	4,58	3,60	2,67	2,12
13	0,00	1,56	2,87	3,89	6,31	7,43	7,87	7,64	7,01	5,34	3,57	2,12	1,35	1,41
14	0,00	0,663	2,20	3,86	8,74	14,7	15,0	15,3	13,6	10,7	6,84	4,47	2,39	1,59
Gj. snitt	0	3,02	5,76	7,46	10,1	12	12,4	11,8	9,42	7,18	5,08	3,58	2,24	1,22
SD	0	1,53	2,45	2,53	2,03	2,45	2,61	2,81	2,77	2,27	1,48	0,943	0,556	0,408
%CV	0	50,7	42,5	33,9	20,1	20,4	21	23,8	29,4	31,6	29,1	26,3	24,8	33,4

Tabell 17

Plasmakonsentrasjonen av hydrokodon (ng/ml) etter administrering av en (1) 15 mg tablettpreparat C for kontrollert frigjøring av hydrokodonbitartrat

Individ	Tid (timer)													
	-0,8	0,5	0,75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0,00	40,6	41,6	45,4	32,1	26,3	22,7	15,2	9,95	6,08	2,58	1,20	0,585	0,00
2	0,00	44,3	50,7	40,1	28,6	23,3	20,2	15,6	9,46	6,08	2,96	1,68	0,872	0,00
3	0,00	17,6	42,3	42,6	37,8	35,4	31,2	21,0	13,0	7,79	3,12	1,77	0,685	0,00
4	0,00	21,2	43,3	36,5	26,9	23,5	20,7	15,4	9,39	5,09	2,27	1,17	0,523	0,00
5	0,00	37,4	39,3	36,1	27,9	22,4	18,1	14,1	7,91	4,98	2,37	1,07	0,546	0,00
6	0,00	3,17	8,67	16,3	17,5	16,9	13,8	11,3	6,52	4,22	1,71	0,703	0,00	0,00
7	0,00	0,900	6,76	14,7	18,3	17,1	14,1	9,66	5,52	3,32	1,21	0,00	0,00	0,00
8	0,00	2,97	13,7	22,2	32,4	28,8	24,2	18,3	10,9	6,46	2,17	1,02	0,00	0,00
9	0,00	50,0	39,3	33,7	24,2	20,1	17,0	13,0	6,84	4,01	1,47	0,565	0,00	0,00

10	0,00	0,627	14,8	25,2	22,4	17,3	16,5	10,9	5,90	3,15	1,05	0,00	0,00	0,00
11	0,00	8,46	13,3	29,3	31,3	24,8	21,0	14,0	9,43	6,04	2,62	1,14	0,00	0,00
12	0,00	30,6	44,4	44,4	40,0	30,8	29,1	19,9	11,3	6,86	3,15	1,47	0,634	0,00
13	0,00	3,73	12,2	17,9	19,1	19,8	16,3	13,9	8,72	5,43	2,51	0,706	0,00	0,00
14	0,00	18,0	29,7	35,3	30,7	26,6	23,4	16,1	9,20	6,24	2,60	1,27	0,556	0,00
Gj. snitt	0,00	20,0	28,6	31,4	27,8	23,8	20,6	14,9	8,86	5,41	2,27	0,983	0,314	0,00
SD	0,00	17,7	16,0	10,6	6,93	5,48	5,21	3,26	2,15	1,36	0,676	0,541	0,336	0,00
%CV	0,00	88,5	55,9	33,8	24,9	23,0	25,3	21,9	24,3	25,1	29,8	55,0	107	0,00

Tabell 18

Plasmakonsentrasjonen av hydrokodon (ng/ml) etter administrering av en (1) 15 mg tablettpreparat D for kontrollert frigjøring av hydrokodonbitartrat

Individ	Tid (timer)													
	-0,8	0,5	0,75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0,00	1,76	4,07	5,17	8,33	9,72	11,1	14,0	13,6	11,7	8,78	6,14	3,91	1,97
2	0,00	2,76	4,83	5,13	6,17	10,4	10,6	13,5	11,8	10,1	6,57	3,71	2,57	1,34
3	0,00	2,91	4,25	6,01	10,1	12,3	12,0	14,8	13,5	11,4	7,40	4,16	2,65	1,46
4	0,00	1,69	5,93	6,26	8,29	8,37	8,06	10,5	8,91	8,70	4,58	2,61	1,63	0,536
5	0,00	0,616	2,74	4,47	8,58	9,16	8,60	10,1	8,66	6,64	4,72	2,57	2,05	0,986
6	0,00	0,663	2,40	4,87	7,50	10,1	11,7	13,0	11,5	8,30	5,38	3,88	2,39	1,25
7	0,00	0,00	1,55	2,32	4,61	6,38	7,22	7,41	6,75	4,82	3,10	1,72	0,984	0,578
8	0,00	1,26	3,03	5,15	7,26	8,80	8,81	9,34	9,07	9,28	6,81	3,31	1,93	1,25
9	0,00	3,36	3,63	6,38	8,31	8,04	8,20	9,55	8,28	6,49	3,72	2,25	1,92	0,901

10	0,00	0,692	2,91	2,95	5,11	6,09	7,37	7,11	6,33	5,67	3,76	2,76	1,43	0,573
11	0,00	1,11	2,87	3,28	6,82	9,69	10,3	12,0	12,2	8,81	5,76	3,25	2,10	1,08
12	0,00	2,25	3,31	4,72	8,03	11,4	11,2	12,1	11,0	9,75	5,64	3,51	2,71	1,34
13	0,00	0,00	1,29	2,71	5,51	6,67	8,92	8,44	7,13	7,01	3,99	2,41	1,04	0,858
14	0,00	1,02	2,94	4,53	8,82	10,5	11,7	14,1	13,0	10,2	6,37	3,56	1,93	1,61
Gj. snitt	0,00	1,44	3,27	4,57	7,39	9,12	9,70	11,1	10,1	8,49	5,47	3,27	2,09	1,12
SD	0,00	1,06	1,23	1,31	1,57	1,86	1,71	2,57	2,55	2,11	1,61	1,08	0,754	0,419
%CV	0,00	73,6	37,6	28,7	21,2	20,4	17,6	23,2	25,2	24,9	29,4	33,0	36,1	37,4

De farmakokinetiske parametrene er vist i tabell 19 nedenfor:

Tabell 19

	Gjennomsnitt ^a		% forhold ^{b,c}	90% CI ^b	
Parametere	Eks. 1 fastende	IR eks. fastende	Eks. 1/IR eks. fastende	Nedre	Øvre
AUC (0, sist) (ng• time/ml)	200,95	216,35	93,36	86,96	100,23
Cmax (ng/ml)	13,16	33,37	39,48	35,26	44,20
Tmax (time)	4,07	1,32	208,11	257,17	357,80
W50 (time)	13,41	4,67	287,38	265,91	314,15
T½(abs) (time)	1,64	0,69	237,65	197,73	284,44
T½(elim) (time)	6,44	3,09	208,78	184,43	234,20
Parametere	Eks. 2 fastende	IR eks. fastende	Eks. 2/IR eks. fastende	Nedre	Øvre
AUC (0, sist) (ng• time/ml)	201,57	216,35	93,21	86,82	100,07
Cmax (ng/ml)	12,42	33,37	37,36	33,37	41,83
Tmax (time)	4,20	1,32	317,57	262,19	362,83
W50 (time)	13,08	4,67	280,31	257,03	305,26
T½(abs) (time)	1,57	0,69	227,91	183,84	270,55
T½(elim) (time)	7,86	3,09	254,85	231,54	281,31

Parametere	Eks. 3 fastende	IR eks. fastende	Eks. 3/IR eks. fastende	Nedre	Øvre
AUC (0, sist) (ng• time/ml)	194,40	216,35	90,28	84,09	96,92
Cmax (ng/ml)	10,93	33,37	32,69	29,20	36,60
Tmax (time)	5,93	1,32	448,65	398,87	499,51
W50 (time)	16,30	4,67	349,21	328,68	376,92
T½(abs) (time)	2,98	0,69	431,26	395,95	482,67
T½(elim) (time)	6,96	3,09	225,61	200,49	250,26

^aGeometriske gjennomsnitt for AUC (0, sist) og Cmax og aritmetriske gjennomsnitt for Tmax, W50, T½(abs), og T½(elim).

^bForhold og 90% CI er basert på minste kvadrats metoder.

5 ^cForhold (%): (Testmetode/referansem metode) x 100, basert på minste kvadrats metoder.

Eksempel 8

Hydrokodonforsinkede frigjørings-tabletter ble fremstilt med formelen angitt i tabell XX nedenfor:

10 **Tabell XX**

Ingredienser	Mengde/enhet (mg)	Mengde/prøve (gm)
Hydrokodonbitartrat	15	15,0
Dibasisk kalsiumfosfat	31	31,0
Glycerylbehenat	10	10,0
Stearylalkohol	22	22,0
Mikrokrystallinsk cellulose	31	31,0
Magnesiumstearat	1,0	1,0

Opaliserende purpur YS-1-10371-A	5,0	5,0
Renset vann	N/A ¹	28,33 ¹
	115,0 mg	115,0 kg

¹Fordampes i løpet av prosessen og er ikke en del av det endelige produktet.

I henhold til den følgende fremgangsmåten:

1. Maling: Stearylalkoholflak føres gjennom en kvern.
2. Blanding: Hydrokodonbitartrat, dibasisk kalsiumfosfat, glycerylbehenat, stearylalkohol og mikrokrySTALLINSK cellulose blandes med en egnet blander.
3. Ekstrudering: Det blandede materialet føres kontinuerlig i en tvillingskrueekstruder ved en forhøyet temperatur for å bløtgjøre og forme et ekstrudat.
4. Avkjøling: Ekstrudatet ble tillatt avkjølt på en overfører.
5. Maling: Det avkjølte ekstrudatet ble ført gjennom en kvern for å oppnå et granulat med passende partikkelstørrelse.
6. Blanding: Det malte ekstrudatet ble blandet med magnesiumstearatet.
7. Komprimering: Det resulterende granulatet ble komprimert ved anvendelse av en tablettpresse.
8. Belegging: En filmbeleggingsløsning ble klargjort ved å dispergere det "Opadry" i renset vann og påføre det på tablettkjernene.

Tablettene ble deretter testet for oppløsning ved anvendelse av den følgende fremgangsmåten:

1. Apparat: USP type I (kurv), 100 rpm.
2. Medium: 700 ml SGF (uten enzymer) i de første 55 minuttene, deretter til 900 ml med fosfatbuffer til pH 7,5.
3. Prøvetakingstid: 1, 2, 4, 6 og 12 timer.
4. Analytisk: Høytrykks væskechromatografi.

Oppløsningsparametrene er vist i tabell 21 nedenfor:

Tabell XXI

Tid (timer)	% oppløst
1	22
2	37
4	58
8	84
12	99

Eksempel 9

- 5 En 3 gangers overkryssende farmakokinetisk sammenligningsstudie av en enkelt dose på 15 mg hydrokodon i en kontrollert frigjøringstablett (eksempel 8) i forede og fastende og 15 mg hydrokodon i et øyeblikkelig frigjøringspreparat (2 x 7,5 mg tabletter) ble gitt over to Q6H-doser i fastende normale frivillige.

- 10 C_{max} og T_{max} ble deretter oppnådd fra eksempel 8 og en øyeblikkelig frigjøringsreferansestandard i en biotilgjengelighetsstudie, som vist i nedenfor i tabell XXII og XXIII:

Tabell XXII

Farmakokinetiske data (fastende tilstand)	Hydrokodonbitartrat
C _{max} (ng/ml) IR-referanseprodukt (dose justert)	43,16
C _{max} (ng/ml) CR-produkt	17,87
C _{max} (CR)/C _{max} (IR)	41%
T _{max} (time) IR-referanseprodukt	6,42

Tmax (time)	4,04
CR-produkt	

Tabell XXIII

Farmakokinetiske data	Hydrokodonbitartrat CR 15 mg tabletter (fastende)	Hydrokodonbitartrat CD 15 mg tabletter (forede)	Hydrokodonbitartrat IR 2 x 7,5 mg tabletter (fastende)
c	17,87	19,23	21,58
C _{12 timer}	11,06	12,84	
C _{12 timer} /C _{max}	62%	67%	
Tmax (timer)	4,04	4,81	6,42
AUC	267,43	277,58	229,33

P a t e n t k r a v

1.

En fast, oral kontrollert frigjørende doseringsform, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at doseringsformen inkluderer en mengde av et farmasøytisk
5 akseptabelt salt av hydrokodon ekvivalent til 5 mg til 60 mg hydrokodon og et
kontrollert frigjøringsmateriale for å gjøre nevnte doseringsform egnet for
administrering to ganger om dagen til en pasient, hvor nevnte doseringsform
tilveiebringer et gjennomsnitt C_{12}/C_{max} -forhold på 0,55 til 0,85 etter en første
administrering til en pasientpopulasjon, en terapeutisk virkning i minst 12 timer, en
10 *in vitro* frigivelse på 8% til 42.5 vekt % av hydrokodonsaltet i en time, når målt
med USP Basket Metoden ved 100 rpm i 700 ml simulert magevæske (SGF) i 55
minutter ved 37°C og deretter ombytting til 900 ml simulert tarmvæske (SIF) ved
37°C, fra 25 til 65 vekt% hydrokodonsalt frigjort etter 2 timer, fra 45 til 85 vekt%
hydrokodonsalt frigjort etter 4 timer og mer enn 60 vekt% hydrokodonsalt frigjort
15 etter 8 timer, når målt ved USP Basket Metoden ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer
ved en pH på 1,2 ved 37°C, og fra 25 til 65 vekt% hydrokodonsalt frigjort etter 2
timer, fra 45 til 85 vekt% hydrokodonsalt frigjort etter 4 timer og mer enn 60 vekt%
hydrokodonsalt frigjort etter 8 timer, når målt ved USP Basket Metoden ved 100
rpm i 900 ml vandig buffer ved en pH på 7,5 ved 37°C.

20 2.

Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
nevnte hydrokodonsalt er dispergert i en matriks omfattende nevnte kontrollerte
frigjøringsmateriale.

3.

25 Doseringsform ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at
nevnte matriks er i multipartikulær form.

4.

Doseringsform ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at
nevnte multipartikulære form er komprimert til en tablett.

30 5.

Doseringsform ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at
nevnte multipartikulære form er fordelt i en farmasøytisk akseptabel kapsel.

6.

Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den tilveiebringer et $C_{12}/C_{\max}$ -forhold på 0,65 til 0,75.

7.

- 5 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den tilveiebringer en $T_{\max}$ for hydrokodon i en pasientpopulasjon fra 2 til 8 timer etter oral administrering av doseringsformen.

8.

- 10 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den tilveiebringer en $T_{\max}$ for hydrokodon i en pasientpopulasjon fra 3 til 7 timer etter oral administrering av doseringsformen.

9.

- 15 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den tilveiebringer en $T_{\max}$ for hydrokodon i en pasientpopulasjon fra 4 til 6 timer etter oral administrering av doseringsformen.

10.

- 20 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den tilveiebringer en gjennomsnitt- plasmakonsentrasjon av hydrokodon på minst 8 ng/ml fra 2 til 8 timer etter administrering til en pasientpopulasjon og tilveiebringer en gjennomsnitt- plasmakonsentrasjon av hydrokodon på minst 6 ng/ml ved 12 timer etter administrering pasientpopulasjon, basert på oral administrering av en doseringsform inneholdende 15 mg hydrokodonbitartrat.

11.

- 25 Doseringsform ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at den tilveiebringer en gjennomsnitts- plasmakonsentrasjon av hydrokodon på minst 8 ng/ml ved fra 3 til 7 timer etter administrering til en pasientpopulasjon.

12.

- 30 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den tilveiebringer en tid til 80% gjennomsnittlig $C_{\max}$ for hydrokodon fra 0,5 til 1,5 time etter administrering til en pasientpopulasjon.

13.

Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den tilveiebringer en tid til 90% gjennomsnittlig $C_{\max}$ for hydrokodon fra 1,5 til 2,5 timer etter administrering til en pasientpopulasjon.

5 14.

Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den tilveiebringer en tid til 90% gjennomsnittlig $C_{\max}$ for hydrokodon fra 1,8 til 2,2 timer etter administrering til en pasientpopulasjon.

15.

10 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den opprettholder en gjennomsnitt- plasmakonsentrasjon innen 80% $C_{\max}$ i 1 til 9 timer i løpet av det 12 timer lange doseringsintervallet etter administrering til en pasientpopulasjon.

16.

15 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den opprettholder en gjennomsnitt- plasmakonsentrasjon innen 80% $C_{\max}$ i 4 til 8 timer i løpet av det 12 timer lange doseringsintervallet.

17.

20 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den opprettholder en gjennomsnitt- plasmakonsentrasjon innen 90% $C_{\max}$ i 1 til 6,5 timer i løpet av det 12 timer lange doseringsintervallet etter administrering til en pasientpopulasjon.

18.

25 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den opprettholder en gjennomsnitt-plasmakonsentrasjon innen 90% $C_{\max}$ i 2 til 5 timer i løpet av det 12 timer lange doseringsintervallet etter administrering til en pasientpopulasjon.

19.

30 Doseringsform ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den tilveiebringer en gjennomsnittlig *in vivo*-absorpsjonshastighet fra administrering til $T_{\max}$ på fra 1,5 mg/time til 5 mg/time og tilveiebringer en

gjennomsnittlig absorpsjonshastighet fra $T_{\max}$ til slutten av doseringsintervallet etter administrasjon til en pasientpopulasjon som er mindre enn 0,5 mg/time basert på oral administrering av en doseringsform inneholdende 15 mg hydrokodonbitartrat.

20.

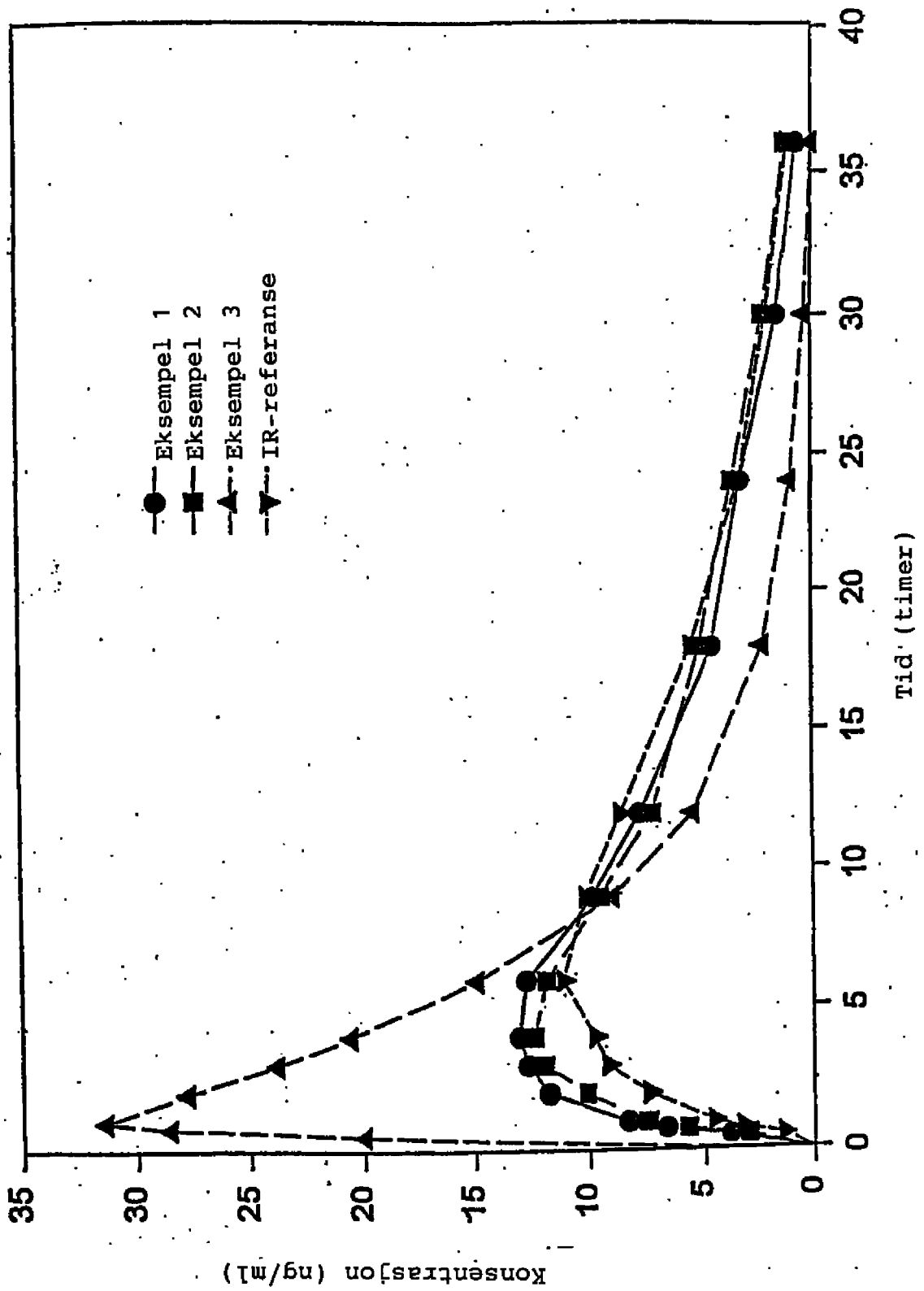
- 5 Doseringsform ifølge krav 19, k a r a k t e r i s e r t v e d at den tilveiebringer en gjennomsnittlig *in vivo* absorpsjonshastighet fra administrering til $T_{\max}$ på fra 2 mg/time til 4 mg/time etter administrasjon til en pasientpopulasjon.

21.

- 10 Doseringsform ifølge krav 19, k a r a k t e r i s e r t v e d at den tilveiebringer en gjennomsnittlig *in vivo*-absorpsjonshastighet fra $T_{\max}$ slutten av det 12 timer lange doseringsintervallet etter administrasjon til en pasientpopulasjon som er fra 0,08 mg/time til 0,4 mg/time.

1/3

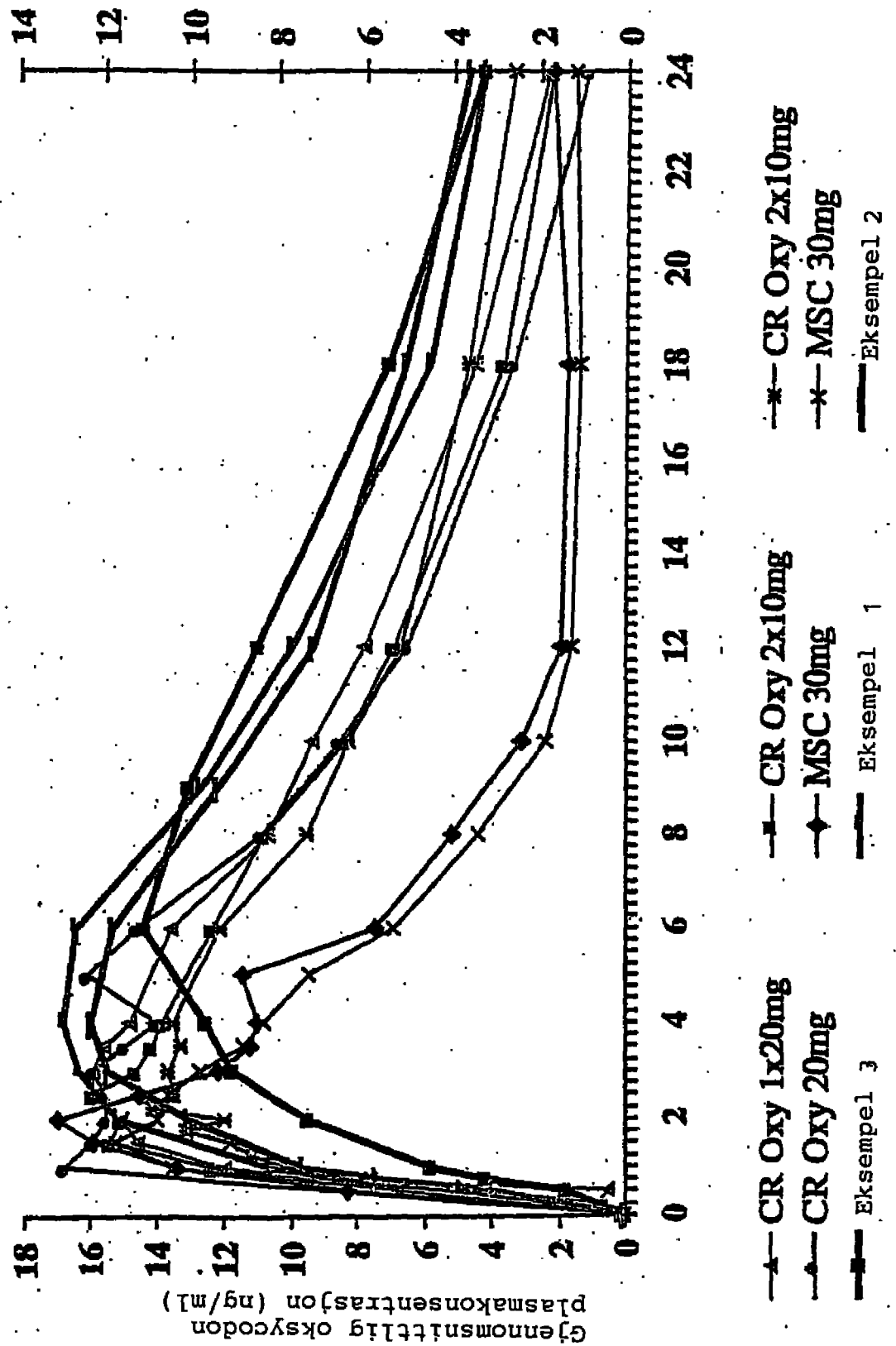
FIGUR 1



2/3

Gjennomsnittlig morfin- og
hydrocodonplasmakonsentrasjon (ng/ml)

FIGUR 2



3/3

FIGUR 3
% Fraksjonsabsorbert hydrocodon over tid

