

KORRIGERT FORSIDE / CORRECTED FRONT COVER



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **323574**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/54 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19984038	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1997.03.07 PCT/DK97/00101
(22)	Inng.dag	1998.09.03	(85)	Videreføringsdag	1998.09.03
(24)	Løpedag	1997.03.07	(30)	Prioritet	1996.03.08, DK, 278/96, 1996.12.20, DK, 1466/96
(41)	Alm.tilgj	1998.11.04			
(45)	Meddelt	2007.06.11			
(73)	Innehaver	Nycomed Danmark A/S, Langebjerg 1, 4000 ROSKILDE, Danmark			
(72)	Oppfinner	Annette Skinhøj, Moseholmene 3 B, DK-2610 Rødovre, Danmark			
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO			

(54)	Benevnelse	Multipelenhets doseringsmateriale for modifisert avgivelse		
(56)	Anførte publikasjoner	EP 605174 A1 GB 2170210 A1 WO 9514460		
(57)	Sammendrag			

Det beskrives et oral-farmasøytisk flerenheters materiale for modifisert avgivelse, for administrering av en analgetisk effektiv mengde av et opioid. Materiale omfatter minst to fraksjoner hvori separate enheter av etopioid er belagt med et belegningsmiddel for vedvarende avgivelse. En første fraksjon er tilpasset til å relativt hurtig avgivelse, mens en andre fraksjon er tilpasset til en forsinket avgivelse. Slike materialer gjør det mulig å oppnå både en relativt hurtig virkning av den analgetiskeeffekt og å opprettholde en analgetisk aktiv plasmakonsentrasjon i en relativt lang periode. Det beskrives videre enfremgangsmåte for fremstilling av et materiale i samsvar med oppfinnelsen.

Område for oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et oral-farmasøytisk flerenheters doseringsmateriale for modifisert avgivelse, for administrering av en analgetisk effektiv
5 mengde av et opioid for å oppnå en relativt hurtig virkning av den analgetiske effekt, og for å opprettholde en analgetisk aktiv plasmakonsentrasjon i en relativt lang periode. Det oral-farmasøytiske flerenheters doseringsmateriale for modifisert avgivelse omfatter minst to fraksjoner hvori separate enheter inneholdende et opioid som er overtrukket med et belegg for vedvarende avgivelse som er utformet for å avgi det aktive middel på en slik måte at det oppnås både en relativt hurtig virkning av den analgetiske effekt og at det opprettholdes en analgetisk aktiv
15 plasmakonsentrasjon for en relativt lang tidsperiode, idet materialet dermed er tilpasset til en administrering én eller to ganger daglig.

Bakgrunn og teknikkens stilling

20 Medikamentnivåer kan opprettholdes over det nedre nivå av den terapeutiske plasmakonsentrasjon i lengre tidsperioder ved å administrere større doser av konvensjonelt formulerte doseringsformer. Imidlertid er det ikke en egnet løsning å øke doseringene til doser som kan produsere
25 toksiske og uønskede høye medikamentnivåer. Alternativt kan en administrere medikamentet ved visse tidsintervaller, noe som resulterer i oscillerende medikamentnivåer, dvs. den såkalte "topp og bunn"-effekten. Denne løsning er vanligvis forbundet med flere mulige problemer, såsom en stor topp-

effekt (toksisk effekt), bunn-effekt (ikke-aktivt medikamentnivå) og redusert pasienttilfredshet, noe som fører til lite effektiv eller mislykket medikamentterapi. Imidlertid, dersom plasmakonsentrasjonen holdes konstant over det terapeutiske nivå ved anvendelse av konvensjonelle tabletter, er det nødvendig med en uakseptabelt høy daglig dosering av opioidet dersom ikke opioidet administreres svært ofte.

Materialer for kontrollert avgivelse som er utformet for hurtig å avgi en fraksjon av den totale medikamentdose er kjent. Denne "lastedose" er en mengde av et medikament som vil frembringe en ønsket farmakologisk respons så hurtig som mulig i henhold til de biofarmasøytiske egenskaper av medikamentet. Slike formuleringer som i starten avgir en "salve" av et terapeutisk middel, og deretter avgir midlet med en i hovedsak konstant hastighet er beskrevet i WO 95/14460, publisert 1. juni 1995. Materialet beskrevet deri vedrører en opioid-formulering for vedvarende avgivelse omfattende et antall substrater omfattende det aktive middel i en matriks for forlenget avgivelse, eller er belagt med et overtrekk omfattende et forsinkelsesmiddel for forlenget avgivelse. Kulene for forlenget avgivelse belegges deretter med et opioid i en umiddelbar avgivelsesform eller, dersom materialet er i form av en gelatinkapsel, inkorporeres det ordinære ("plain") opioid i gelatinkapselen ved å inkludere den tilstrekkelige mengde av opioidet for umiddelbart avgivelse som et pulver eller granulert inne i kapselen. I et ytterligere eksempel, er selve gelatinkapselen belagt med et sjikt for umiddelbar avgivelse av opioidet.

En vesentlig ulempe for formuleringen angitt ovenfor er at inkorporeringen av det ordinære opioid i gelatinkapsler uten et beskyttende belegg på opioidet lett kan føre til mangel på kontroll med hensyn til eksakt dosering, spesielt dersom kapselen lekker eller pasienten brenner kapselen. Det er videre ikke mulig å modifisere avgivelse i henhold til den forlengete avgivelsesfraksjon, og den eneste mulighet for å unngå toksiske plasmakonsentrasjoner, eller for å regulere topp-plasmakonsentrasjonen, er å ned-

sette den eksakte mengde av opioid i umiddelbart-avgivelsesdelen.

I WO 9514460 fremstilles partikler for forlenget frigjøring ved å belegge en kjerne av morfinsulfat med et belegg av Eudragit. Partiklerne dekkes til slutt med et lag av morfinsulfat for umiddelbar frigjøring.

I EP 605174 fremstilles en partikkel som består av en komponent for rask frigjøring, og en komponent for langsom frigjøring. Partikkelen fremstilles ved å legge flere belegningslag utenpå hverandre.

GB 2170210 beskriver fremstilling av partikler av difenhydramin som belegges i to omganger med en blanding av Eudragit og kaolin. Deretter blir partikkelen overdekket med et lag av hydroksymetylcellulose. De ovenfor beskrevne kontrollerte avgivelsesmaterialer er langtidsvirkende og avgir medikamentet på en vedvarende måte. Imidlertid kan denne type formuleringer resultere i en uønsket nedsatt biotilgjengelighet, sannsynligvis på grunn av at det aktive middel ikke frigis til riktig tid.

Flerenhetersformuleringsteknikker i samsvar med oppfinnelsen har som formål å oppnå en modifisert avgivelse av en aktiv forbindelse i et forutbestemt mønster for å redusere og utsette topp-plasmakonsentrasjonen uten å påvirke graden av medikamenttilgjengelighet. Hyppigheten av uønskede bieffekter kan reduseres, og på grunn av forsinkelsen i tiden det tar å oppnå topp-plasmakonsentrasjonen og en prolongering av tiden for den terapeutisk aktive plasmakonsentrasjon, kan administrasjonsfrekvensen reduseres til en dose som inntas kun to ganger, eller kun én gang per dag. Dette vil også øke pasientens tilfredshet. En ytterligere fordel med flerenhetersdoseringsformen for modifisert avgivelse er at høye lokale konsentrasjoner av den aktive substans i det gastrointestinale system unngås på grunn av at enhetene distribueres fritt gjennom hele fordøyelseskanalen, uavhengig av tømming.

Videre vil pasienter som lider av kroniske smerter svært ofte kreve store doseringer av analgetikum, f.eks. ca. 100 mg morfin. Dersom så store doser av opioid skal gis

én gang per dag, må avgivelsen fra doseringsformen være sikker. Formuleringen må også være svært lagringsstabil idet en umiddelbar avgivelse på grunn av en uønsket ødeleggelse av f.eks. belegget eller kapselen av en sterk doseringsform kan resultere i uønskede høye plasma-konsentrasjoner, såkalt doseringsdumping, som kan forårsake død for pasienten. Ved anvendelse av en belagt flerenheters doseringsform reduseres risikoen for doseringsdumping på grunn av f.eks. brudd i belegget idet mengden av aktivt middel i hver belagte enhet er neglisjerbart.

Imidlertid er en vesentlig ulempe for de kjente "én per dag"-behandlinger ofte en svært lav topp-plasma-konsentrasjon ved slutten av dagen, og dermed en mangel på smertestillelse. Idet behandling av smerte er en balanse mellom smertestillelse på den ene side og risikoen for bieffekter på den andre side, f.eks. på grunn av akkumulering av medikament, kalkuleres doseringsintervallet vanligvis slik at medikamentkonsentrasjonen er vesentlig redusert ved tiden for inntak av den neste dosering. Derfor vil pasienten svært ofte lide under økende smerte før medikamentkonsentrasjonen som følge av den neste dosering har nådd det terapeutiske nivå. Det skal videre bemerkes at ved behandling av smerte, behøves ofte relativt høye doseringer, korresponderende til relativt høye "topp"-konsentrasjoner, idet smerten bryter gjennom. Det kan derfor være nødvendig med relativt høye initielle plasma-konsentrasjoner av analgetikum sammenlignet med den plasma-konsentrasjon som er i stand til å opprettholde en tilstand av smertestillelse.

Idet behandling av kronisk smerte ofte omfatter en livslang behandling, og dermed involverer store kostnader, burde ikke "én per dag"-doseringsformer medføre en kostbar og komplisert produksjonsmetode, idet høyere kostnader for et slikt produkt sammenlignet med kostnader for konvensjonelle produkter vil påvirke suksessen av produktet.

Til nå har ikke noen oral-analgetiske farmasøytiske materialer blitt beskrevet som på den ene side kan produseres på en enkel, kostnadsbillig og pålitelig måte, og som

også frembringer en egnet avgivelsesprofil av aktiv substans som resulterer i en forlenget virkningsperiode slik at smerter både hurtig lindres etter administrering og unngås for en periode på fra 12 til 24 timer.

- 5 Det er derfor behov for en formulering omfattende en opioid-forbindelse som muliggjør administrering på en sikker og pålitelig måte av såvel store som små daglige doseringer kun én eller to ganger per dag, som er enkel å fremstille, og som fortrinnsvis involverer konvensjonelle
- 10 produksjonsmetoder og så få prosessstrinn som mulig. Det er også viktig at en opioidformulering for daglig administrering omfatter det aktive middel på en slik måte at formuleringen har en pålitelig oppløsningshastighet siden uventet høy oppløsning av opioidet kan være skadelig for
- 15 pasienten.

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

- Formålet med foreliggende oppfinnelse er å frembringe en flerenheters oral-formulering for modifisert avgivelse,
- 20 for administrering av en daglig dose av et opioid i en doseringsform som kun krever administrering maksimalt to ganger daglig, fortrinnsvis én gang per dag, og som unngår de ulemper som er forbundet med til nå foreslåtte formuleringer for modifisert avgivelse, idet doseringsformen
- 25 både frembringer en i hovedsak hurtig avgivelse fra en første fraksjon omfattende modifiserte avgivelses-flerenheter, og en forsinket og forlenget avgivelse fra en andre fraksjon av modifiserte avgivelses-flerenheter av opioidet ,hvorved lindring av smerte oppnås kort tid etter
- 30 administreringen og opprettholdes i minst 12 timer, fortrinnsvis 24 timer etter administrasjon.

- Et ytterligere formål med foreliggende oppfinnelse er å frembringe en fremgangsmåte for fremstilling av et materiale for et oral-farmasøytisk flerenhetsdoserings-
- 35 materiale for modifisert avgivelse, og i tillegg en fremgangsmåte for å behandle pasienter med et materiale i samsvar med oppfinnelsen hvorved intervallet mellom hver administrasjon økes til ca. 12-24 timer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører derfor en oral-farmasøytisk flerenhets-formulering for modifisert avgivelse inneholdende et opioid som det aktive middel, idet formuleringen omfatter en doseringsenhet som inneholder

5 minst to forskjellige fraksjoner av flerenheter med modifiserte avgivelsesegenskaper, idet sammensetningen av hver fraksjon med hensyn til den modifiserte avgivelse derfra, og forholdet mellom fraksjonene er tilpasset for å oppnå i) en relativt kort varighet for opptak av deler av

10 opioidet noe som resulterer i en analgetisk aktiv plasmakonsentrasjon innen en relativt kort tidsperiode som er avledet av én fraksjon av flerenhetene, og ii) en redusert og forsinket topp-plasmakonsentrasjon som resulterer i opprettholdelse av en analgetisk aktiv plasmakonsentrasjon

15 i en relativt lang tidsperiode, og som er avledet fra en andre fraksjon av flerenhetene.

Flerenheters-doseringsformen for modifisert avgivelse ifølge foreliggende oppfinnelse oppnår og opprettholder terapeutiske nivåer, samtidig som de sammenfallende bi-

20 effekter, såsom kvalme, oppkast eller døsighet, som man antar er forbundet med svært høye blodnivåer av opioid analgetikum, begrenses. Det antas også at anvendelse av foreliggende doseringsformer fører til en redusert risiko for medikamentavhengighet sammenlignet med konvensjonell

25 terapi. Videre vil flerenhetersdoseringsformene for modifisert avgivelse ifølge foreliggende oppfinnelse fortrinnsvis avgi opioidanalgetikumet med en hastighet som er uavhengig av pH hvorved pH-avhengig "doseringsdumping" ved oral administrering unngås.

30 Siden den første relativt hurtige fraksjon av formuleringen ifølge oppfinnelsen omfatter opioidet i en overtrukket/belagt form kan avgivelse av fraksjonen modifiseres til den ønskede profil, noe som er av stor viktighet for sikkerheten av medikamentet. For det første unngås "fritt

35 opioid", i en kapsel eller i et belegg, idet dette kan underlegges degradering eller lekkasje fra formuleringen.

Idet beleggingen av hver fraksjon kan utføres med i hovedsak identiske fremgangsmåter og materialer, holdes produksjonskostnadene på et lavt nivå.

5 Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således et oral-farmasøytisk flerenhetersmateriale for modifisert avgivelse av et opioid for å oppnå både en analgetisk effekt og for å opprettholde en analgetisk aktiv plasmakonsentrasjon i
10 minst 12 timer, idet en enhetsdosering av materialet omfatter minst to fraksjoner av flerenheter som følger:

en første fraksjon av belagte avgivelsesflerenheter for hurtig avgivelse in vivo av et opioid for å oppnå en terapeutisk aktiv plasmakonsentrasjon innen en kort
15 tidsperiode, og

en andre fraksjon av belagte forsinkede avgivelsesflerenheter for forsinket avgivelse in vivo av et opioid for å opprettholde en analgetisk aktiv plasmakonsentrasjon for en periode på minst 12 timer,

20 idet hurtig avgivelse og forsinket in vitro-avgivelse er tilpasset slik at den første fraksjon i hovedsak er avgitt idet avgivelse fra den andre fraksjon starter, korresponderende til minst 50% avgivelse av opioidet inneholdt i den første fraksjon på det tidspunkt hvor 10%
25 av opioidet inneholdt i den andre fraksjon avgis,

idet in vitro avgivelse av opioidet fra den første og den andre fraksjon måles med en oppløsningsmetode ved anvendelse av et USP/Ph. Eur oppløsningsapparat udstyret med en omrører, en rotationshastighet på 100 rpm og med
30 0,1N HCl som oppløsningsmedium,

idet forholdet mellom de første og andre fraksjoner av flerenheter kan være i området 1:20-1:2,
idet belegningsmaterialet er et film-dannende middel valgt fra gruppen bestående av: cellulosederivater, akryliske
35 polymerer, silikonpolymerer, silika, polykarbonat, polystyren, polyester, coumaron-inden-polymer, og polybutadien.

I tillegg kan materialet omfatte flerenheter for modifisert avgivelse hvori in vitro oppløsningsegenskapene av den første fraksjon av modifisert avgivelses-flerenhetene innen 1 time frembringer en avgivelse som definert ved

5 oppløsningsmetoden III beskrevet heri på minst 50%, såsom minst 60%, fortrinnsvis minst 70%, mer fortrinnsvis minst 80%, enda mer foretrukket minst 90%, og mest fortrinnsvis minst 95%.

In vitro oppløsningsegenskaper for den andre fraksjon

10 av flerenheter for modifisert avgivelse kan i én utførelse innen en tidsperiode på 1 time frembringe en avgivelse som definert av oppløsningsmetode III beskrevet heri i området på 0-30%, såsom i området 0-20%, fortrinnsvis i området 0-10%, mest foretrukket ca. 5%.

15 Videre kan in vitro oppløsningsegenskapene til den andre fraksjon av flerenheter for modifisert avgivelse innen en 3 timers periode frembringe en avgivelse som definert ved oppløsningsmetode III beskrevet heri i området 10-70%, såsom i området 15-60%, fortrinnsvis i området 20-

20 50%, mer foretrukket i området 25-45%, mest foretrukket ca. 35%.

Innen 6 timer, kan in vitro oppløsningsegenskapene til den andre fraksjon av flerenheter for modifisert avgivelse frembringe en avgivelse som definert ved oppløsningsmetoden

25 III beskrevet heri i området 35-95%, såsom i området 50-90%, fortrinnsvis i området 60-80%, mer foretrukket i området 65-75%, mest foretrukket ca. 70%.

I tillegg, innen 9 timer kan in vitro oppløsningsegenskapene av den andre fraksjon av flerenheter for modifisert

30 avgivelse frembringe en avgivelse som definert ved oppløsningsmetode III beskrevet heri i området 5-100%, såsom i området 60-98%, fortrinnsvis i området 70-95%, mer foretrukket i området 80-90%, mest foretrukket ca. 85%.

For å sikre at avgivelsen av den andre fraksjon har

35 det ønskede tidsintervall i forhold til avgivelse av den første fraksjon, er in vitro oppløsningsegenskapene til de første og andre fraksjoner i én utførelse tilpasset slik at den første fraksjon i hovedsak er avgitt idet avgivelse fra

den andre fraksjon starter, korresponderende til minst 50% avgivelse av den første fraksjon idet 5% av den andre fraksjon er avgitt, som målt ifølge oppløsningsmetoden III beskrevet heri. Videre er in vitro oppløsningsegenskapene

5 av de første og andre fraksjoner i det samme eller en andre utførelse som beskrevet ovenfor tilpasset slik at den første fraksjon i hovedsak er avgitt idet avgivelse av den andre fraksjon starter, korresponderende til minst 70% avgivelse av den første fraksjon ved den tid der 10% av den

10 andre fraksjon er avgitt, som målt ved oppløsningsmetode III beskrevet heri.

De to fraksjoner av modifiserte flerenheter kan utvelges, med hensyn til den modifiserte avgivelse fra hver fraksjon og forholdet mellom de to fraksjoner, slik at in vitro oppløsningsegenskapene til materialet innen 1 time

15 frembringer en avgivelse av opioidet i de første og andre fraksjoner i området 5-50%, såsom i området 5-45%, fortrinnsvis i området 15-40%, mest fortrinnsvis i området 20-35% såsom ca. 27%, som definert ifølge oppløsningsmetode

20 V beskrevet heri.

Videre kan de to fraksjoner av modifiserte flerenheter utvelges, med hensyn til den modifiserte avgivelse fra hver fraksjon og forholdet mellom de to fraksjoner, slik at in vitro oppløsningsegenskapene av materialet innen 3 timer

25 frembringer en avgivelse som definert av oppløsningsmetode V beskrevet heri i området 20-80%, såsom i området 25-70%, fortrinnsvis i området 30-60%, mest foretrukket i området 35-55%, såsom ca. 50%.

I et ytterligere aspekt, utvelges de to fraksjoner av

30 modifiserte flerenheter med hensyn til modifisert avgivelse fra hver fraksjon og forholdet mellom de to fraksjoner slik at in vitro oppløsningsegenskapene av materialet innen 6 timer frembringer en avgivelse som definert ved oppløsningsmetode V beskrevet heri i området 40-98%, såsom i

35 området 50-95%, fortrinnsvis i området 60-90%, mer foretrukket i området 65-85%, mest foretrukket i området 70-83%, såsom ca. 80%.

Ytterligere, de to fraksjoner av modifiserte flerenheter kan utvelges med hensyn til den modifiserte avgivelse fra hver fraksjon og forholdet mellom de to fraksjoner slik at in vitro oppløsningsegenskapene til

5 materialet innen 9 timer frembringer en avgivelse som definert ved oppløsningsmetode V beskrevet heri i området 50-100%, såsom i området 60-99%, fortrinnsvis i området 70-98%, mer foretrukket i området 75-97%, mest foretrukket i området 80-95% såsom i området 85-96%, såsom ca. 95%.

10 I en foretrukket utførelse oppfyller materialet de ovenfor angitte kriterier med hensyn til oppløsningsegenskaper av materialet i hele tidsperioden som er angitt.

Forholdet mellom de første og andre fraksjoner av flerenheter for modifisert avgivelse i materialet i samsvar
15 med foreliggende oppfinnelse kan være i området 1:20-1:2, såsom i området 1:10-1:3, fortrinnsvis i området 1:8-1:3, mer foretrukket i området 1:7-1:3,5, enda mer foretrukket i området 1:3,5-1:4,5, og mest foretrukket i området 1:4.

I en foretrukket utførelse er flerenhetene belagte, og
20 kryss-seksjonert, i hovedsak homogene pelleter.

De individuelle enheter av de første og andre fraksjoner er forskjellig med hensyn til modifiserte avgivelsesegenskaper, f.eks. med hensyn til mengde beleggsmiddel som påføres hver av flerenhetene av hver
25 fraksjon. Imidlertid er de individuelle enheter av de to fraksjoner fortrinnsvis i hovedsak av samme størrelse.

Det er foretrukket at de modifiserte flerenheter av den første fraksjon resulterer i en topp-plasmakonsentrasjon av opioid som i hovedsak er den samme som topp-
30 konsentrasjonen som resulterer fra den andre fraksjon. Idet topp-plasmakonsentrasjonen av den andre fraksjon tilpasses slik at toppen har en forlenget karakter på grunn av oppløsningsegenskapene av fraksjonen beskrevet heri, representerer toppen av denne andre fraksjon fortrinnsvis det
35 lavere nivå av den terapeutiske plasmakonsentrasjon. I denne foretrukne utførelse er plasmakonsentrasjonsnivået av en slik størrelse at opioid ikke foreligger i overskudd.

Idet den totale mengde av opioid inneholdt i den første fraksjon er i hovedsak relativt liten (f.eks. ca. 20%) sammenlignet med den totale mengde opioid i materialet, vil en topp-plasmakonsentrasjon av opioid
5 avledet fra den første fraksjon som er høyere enn topp-konsentrasjonen som stammer fra den andre fraksjon ikke nødvendigvis representere et stort tap av opioid.

Imidlertid, med mindre pasienten lider av store gjennombruddssmerter hvor det ofte er nødvendig med en
10 høyere plasmakonsentrasjon enn den plasmakonsentrasjon som trengs for å opprettholde smertestillelse, trenger ikke toppen av den første fraksjon å overstige toppen fra den andre fraksjon for en lengre tidsperiode.

Selv i tilfeller hvor toppen av den første fraksjon er
15 fortrinnsvis høyere enn toppen fra den andre fraksjon, kan uønskede høye plasmakonsentrasjoner (innen det toksiske nivå) som er avledet fra den første fraksjon enkelt unngås på grunn av den modifiserte avgivelse.

I en ytterligere utførelse, f.eks. i tilfeller hvor
20 pasienten behandles godt ved administrering én gang eller to ganger per dag med doseringsmaterialet ifølge oppfinnelsen, kan den første fraksjon tilpasses slik at den resulterer i en topp-plasmakonsentrasjon av opioid som er lavere enn topp-konsentrasjonen som stammer fra den andre
25 fraksjon. Dette vil ikke nødvendigvis resultere i gjennombruddssmerte idet opioid som er igjen i plasma fra den foregående dosering som ble administrert kan bidra for å opprettholde plasmakonsentrasjonen tilstrekkelig høy inntil den andre fraksjon av materialet avgis. I andre tilfeller
30 kan den daglige dosering administreres ved en egnet tid på dagen hvor pasienten opplever mindre behov for analgetikum, f.eks. før leggetid.

Et viktig aspekt ifølge oppfinnelsen er følgelig en utførelse hvori den første fraksjon resulterer i en terapeutisk aktiv plasmakonsentrasjon av opioid inntil den for-
35 sinkede avgivelse av et opioid fra den andre fraksjon av

flerenheter for modifisert avgivelse bidrar for å opprettholde en terapeutisk aktiv plasmakonsentrasjon av opioid.

Det er foretrukket at det modifiserte avgivelsesbelegningsmiddel av hver fraksjon omfatter i hovedsak de samme beleggingskomponenter. Tidsintervallet for frigivelse fra den andre fraksjon i forhold til den første fraksjon kan oppnås med en modifisert avgivelsesbelegging av den første fraksjon som foreligger i et område på fra ca. 10% til ca. 80%, beregnet i henhold til tørrvekt av mengden av det modifiserte avgivelsesbelegningsmiddel av den andre fraksjon.

Det er også foretrukket at den modifiserte avgivelsesbelegningsmiddel av fraksjonene i hovedsak er vannuløselige, men vann-diffusible og i hovedsak pH-uavhengige noe som vil gi en absorpsjon som er uavhengig av om det foreligger mat i magen.

Mengden av opioid av det modifiserte avgivelsesflerenhetermateriale i samsvar med oppfinnelsen kan utvelges slik at det tilsvarende ca. 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg eller 300 mg av morfin, som er de doseringer som er kjent innen fagfeltet. Imidlertid kan materialet ifølge foreliggende oppfinnelse fortrinnsvis omfatte en mengde av et opioid som er en daglig analgetisk effektiv mengde av opioidet.

Vanligvis vil det for konvensjonelle doseringsformer såsom tabletter omfattende ordinært opioid, ikke være mulig å oppnå identiske avgivelsesprofiler ved administrering sammen, idet mengden aktive ingredienser kan være forskjellige avhengig av størrelsen til tabletten. Avgivelsesprofilen for 100 mg gitt i én enkelt dose kan dermed avvike fra 100 mg gitt som 5 doseringer omfattende hver 20 mg. Selv ikke med de kommersielt tilgjengelige doseringsformer for modifisert avgivelse, oppnås det alltid en i hovedsak identisk avgivelsesprofil.

Med sammensetningen ifølge oppfinnelsen er det nå mulig å administrere forskjellige doseringer med identiske avgivelsesprofiler. Så lenge hvert flerenhetermateriale

for modifisert avgivelse i samsvar med oppfinnelsen fremstilles med de samme typer av beleggings-flerenheter av de første og andre fraksjoner og i det samme forhold, kan hver doseringsform administreres sammen for å oppnå enhver

5 ønsket total dosering uten å forandre på den samlede avgivelsesprofil fra totaldoseringen. Dermed kan man oppnå pålitelige og predikerbare plasmakonsentrasjoner under hele tidsforløpet mellom administrering uavhengig av den totale dosering.

10 En ytterligere fordel ifølge materialet i samsvar med foreliggende oppfinnelse er derfor at materialet kan fremstilles i forskjellige serier av doseringsformer på f.eks. 10 mg, 30 mg, etc., der hver serie har individuelle egenskaper som resulterer fra utviklingen av modifisert avgivelse av de første og andre fraksjoner, og likeledes fra
15 forholdet mellom fraksjonene. Enhver ønsket total dosering kan deretter utvelges fra de relevante doseringsformer innen hver av seriene.

Den foretrukne doseringsform i samsvar med foreliggende oppfinnelse er i form av en kapsel. Størrelsen av kapselen er tilpasset til mengden av opioid i materialet.

De ovenfor foreslåtte doseringsmengder er ikke ment å være begrensende for rammen av oppfinnelsen og det er innlysende for en fagkyndig at enhver ønsket mengde av opioid
25 kan påføres, og er kun begrenset av størrelsen på materialet.

Hovedformålet med foreliggende oppfinnelse er å frembringe en enhetsdosering for administreringen av en analgetisk effektiv mengde av et opioid kun én gang per dag. Imidlertid har noen pasienter fremdeles behov for,
30 eller foretrekker å motta administreringer to ganger daglig, og oppfinnelsen er derfor ikke begrenset til en "én gang per dag" enhetsdoseringsmateriale så lenge hver av enhetsdoseringsmaterialene oppfyller kriteriene med hensyn til oppløsning som angitt ovenfor.

35 I et ytterligere aspekt vedrører foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstillingen av en enhetsdosering av et oral-farmasøytisk flerenhetersmateriale for

- modifisert avgivelse som beskrevet ovenfor og i eksemplene, idet fremgangsmåten omfatter inkorporering inn i enhetsdosen minst to fraksjoner av beleggingsflerenheter som følger: en første fraksjon av belagte avgivelsesflerenheter
- 5 for hurtig avgivelse in vivo av et opioid for å oppnå en terapeutisk aktiv plasmakonsentrasjon innen en kort tidsperiode, og
- en andre fraksjon av belagte forsinkede avgivelsesflerenheter for forsinket avgivelse in vivo av et opioid
- 10 for å opprettholde en analgetisk aktiv plasmakonsentrasjon for en periode på minst 12 timer,
- idet hurtig avgivelse og forsinket in vitro-avgivelse er tilpasset slik at den første fraksjon i hovedsak er avgitt idet avgivelse fra den andre fraksjon starter,
- 15 korresponderende til minst 50% avgivelse av opioidet inneholdt i den første fraksjon på det tidspunkt hvor 10% av opioidet inneholdt i den andre fraksjon avgis,
- idet in vitro avgivelse av opioidet fra den første og den andre fraksjon måles med en oppløsningsmetode ved
- 20 anvendelse av et USP/Ph. Eur oppløsningsapparat utstyrt med en omrører, en rotationshastighet på 100 rpm og med 0,1N HCl som oppløsningsmedium,
- idet forholdet mellom de første og andre fraksjoner av flerenheter kan være i området 1:20-1:2,
- 25 idet beleggningmaterialet er et film-dannende middel valgt fra gruppen bestående av: cellulosederivater, akryliske polymerer, silikonpolymerer, silika, polykarbonat, polystyren, polyester, coumaron-inden-polymer, og polybutadien.
- 30 Termen "modifisert flerenhetersmateriale" som anvendt heri definerer avgivelse av medikamentet i en slik hastighet at plasmakonsentrasjonsnivåene opprettholdes i lengst mulig tid over det terapeutiske (det analgetisk aktive) nivå, men under det toksiske nivå.
- 35 Termen "fraksjon" av flerenheter som anvendt heri benevner en del av flerenhetene av en doseringsenhet. Fraksjonen vil som oftest være forskjellig fra en annen fraksjon av flerenheter av doseringsenheten. Selv om kun to

fraksjoner har blitt definert, er det innenfor rammen av oppfinnelsen å ha flere enn to fraksjoner i doserings-enheten. I samsvar med dette, omfatter doseringsenheten i samsvar med oppfinnelsen minst to forskjellige fraksjoner.

- 5 Termen "doseringsenhet" benevner heri én enkelt enhet, f.eks. en kapsel. En doseringsenhet representerer et antall forskjellige enheter som i samsvar med teknikkens stilling kan være i form av en kapsel, en tablett, en pose, etc.

- Termen "opioid" anvendes heri for å benevne en gruppe
10 av medikamenter som er, i varierende grad, opium- eller morfinlignende i deres egenskaper. Termen inkluderer naturlige eller syntetiske opioider og likeledes aktive metabolitter såsom morfin-6-glukuronid og morfin-3-glukuronid, samt blandinger av opioider. Farmasøytisk akseptable salt
15 og/eller komplekser av opioider er også innenfor rammen av definisjonen for opioider.

- Ytterligere relevante eksempler på opioider omfatter alfentanil, allylprodin, alfaprodin, anileridin, benzyl-morfin, bezitramid, buprenorfinbutorfanol, klonitazen,
20 kodein, cyklazocin, desomorfin, dekstromoramid, dezocin, diampromid, dihydrokodein, dihydromorfin, dimenoksadol, dimepheptanol, dimetyltiambuten, diokdafetylbutyrat, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etylmetyltiambuten, etyl-morfin, etonitazenfentanyll, heroin, hydrokondon, hydro-
25 morfon, hydroksypetidin, isometadon, dekstropropoksyfen, ketobemidon, levallorfan, levorfanol, levofenacylmorfan, lofentanil, merperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfin, myrofin, nalbufin, narcein, nikormorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, normorfin, norpipanon,
30 opium, oksykodon, oksymorfon, papaveretum, pentazocin, fenadokson, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, propheptazin, promedol, properidin, propiram, propoksyfen, sufentanil, tilidin, tramadol, salter derav, blandinger av de ovennevnte, blandede μ -agonister/
35 antagonist, μ - og/eller κ -agonister, kombinasjoner av de ovenfor, og lignende.

 Opioid-oraldoseringsformen for modifisert avgivelse ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter fortrinnsvis

morfin som den terapeutisk aktive ingrediens i en mengde korresponderende til fra 5 til ca. 800 mg morfinsulfat, basert på vekt. Alternativt kan doseringsformen inneholde molar-ekvivalente mengde av morfinsalter. I andre fore-
5 trukne utførelseseksempler hvor opioid-analgetikumet er et annet enn morfin, inneholder doseringsformen en egnet mengde for å frembringe en i hovedsak ekvivalent terapeutisk effekt.

I allminnelighet absorberes opioidene lett fra tarm-
10 kanalen etter oral administrering. Mange opioider, inkludert morfin, underlegges en "første-passasje"-effekt metabolisme i leveren. Tilfredsstillende smertefrihet for kreftpasienter er forbundet med et svært bredt område av steady-state-konsentrasjon av morfin i plasma på fra 16 til
15 364 ng/ml (Goodman og Gilman's; The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8. utgave, 1990, p 496). Halveringstiden for morfin er ca. 1,5-2 timer, imidlertid metaboliseres morfin til aktive produkter såsom morfin-6-glukuronid som har en lengre halveringstid. Den gjennomsnittlige virk-
20 ningsvarighet for den første enkeltdose på 10 mg for oral, i.m. eller s.c. morfin er ca. 4-5 timer. Eksempler på doseringer av andre opioide analgetikum som frembringer tilsvarende samme analgetiske effekt som 10 mg morfin er kjent innen fagfeltet, se f.eks. (Goodman og Gilman's; The
25 Pharmacological Basis of Therapeutics, 8. utgave, 1990, p 497).

Termen "biotilgjengelighet" benevner i hvilken grad medikamentet absorberes fra det modifiserte flerenhetersmateriale.

30 I den foreliggende sammenheng angir termen "terapeutisk aktiv plasmakonsentrasjon for en periode på minst 12 (24) timer" situasjonen hvori opioidet som er administrert har blitt metabolisert til aktive produkter som resulterer i en analgetisk effekt for den angitte periode.

I samsvar med dette vil det eksakte opioid som administrert kanskje ikke være direkte detekterbart i plasma i en mengde som generelt antas som det analgetisk effektive nivå.

Den daglige dosering for hver pasient beregnes generelt på basis av den akkumulerte dosering som er gitt oralt p.n. (= ved behov) i løpet av noen få dager. I samsvar med dette, dersom behovet for et spesifikt opioid i løpet av en periode på 48 timer har vært 120 mg, er den daglige dosering 60 mg uavhengig av om administreringen reflekterer et bestemt mønster, såsom et behov for høyere doseringer på dagen enn natten.

I en utførelse ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en første fraksjon av flerenheter en mengde av opioid korresponderende til ca. 25 til 17% (mellom 1/4 og en 1/6) av den daglige dosering. For pasienter som tilfredsstillende behandles med 4 daglige doseringer av en konvensjonell ikke-vedvarende formulering, kan den første fraksjon i ett eksempel inneholde en mengde av opioid korresponderende til 25% av den daglige dose. Den andre fraksjon kan deretter inneholde de gjenværende 75% av den daglige dosering.

Imidlertid kan en foretrukket mengde av den første fraksjon omfatte 20% av den daglige dosering, og den andre fraksjon 80% av den daglige dosering.

I en ytterligere utførelse av foreliggende oppfinnelse omfatter den første fraksjon av multiple enheter en mengde av opioid korresponderende til den mengde opioid som er nødvendig for å oppnå en analgetisk effekt som for en første enkelt oraldose av en konvensjonell ikke-vedvarende formulering av opioidet.

De separate enheter av flerenhetersformuleringer i samsvar med foreliggende oppfinnelse vil normalt være pelleter eller kuler ("beads") som har en størrelse (gjennomsnittlig diameter) på fra ca. 0,1 til 2 mm. Den mest foretrukne pelletstørrelse er fra 0,5 til 0,8 mm. Pelletene eller kulene omfatter en kombinasjon av aktiv

substans, opioidet og eksipienter. Når pelletene eller kulene ikke er belagt angis kombinasjonen av den aktive substans og eksipientene som en kjerne.

I den foreliggende sammenheng, angir termen "kjerner
5 som i tverrsnitt i hovedsak er homogene" kjerner hvori den aktive substans ikke er begrenset til et ytre sjikt på kjernelegemet, med andre ord normale kjerner som, gjennom tverrsnittet av kjernelegemet, inneholder i hovedsak den samme type sammensetning omfattende mindre partikler inne-
10 holdende aktiv substans, i motsetning til kjerner av typen "non-pareil" som hver består av et eksipientlegeme med aktiv substans påført dets overflate. Fra denne definisjon vil det fremgå at kjerner som er i tverrsnitt i hovedsak homogene normalt vil bestå av en blanding av aktiv substans
15 med eksipient(r), idet denne blanding ikke nødvendigvis vil være kvalitativt eller kvantitativt homogen gjennom det totale tverrsnittsareal av kjernen, men oppviser f.eks. en konsentrasjonsgradient av opioids substansen, eller de kan i hovedsak bestå bare av opioids substans. I den etterfølgende
20 beskrivelse og krav vil slike kjerner som i tverrsnitt i hovedsak er homogene for enkelthets skyld, ofte angis som "kjerner".

Dersom kjernen omfattende opioids substansen er i en i hovedsak homogen form betraktes dette som å frembringe en
25 mer reproducerbar avgivelse av den aktive ingrediens enn sammenlignet f.eks. med partikler hvor den aktive ingrediens utgjør en del av et belegg.

Det er foretrukket at avgivelsesprofilen av kjernen av den individuelle enhet i hovedsak ikke er begrensende med
30 hensyn til den ønskede avgivelse av den belagte pellet, f.eks. at kjernen selv frembringer ca. 100% avgivelse innen 1 time, fortrinnsvis innen 45 minutter som målt i in vitro oppløsningstesten beskrevet i eksemplene. Imidlertid er pelletkjerner som oppviser en langsommere avgivelse av den
35 aktive substans også innenfor rammen av oppfinnelsen.

Den oral-farmasøytiske flerenhetersformulering for modifisert avgivelse i samsvar med oppfinnelsen vil typisk være en kapsel inneholdende et antall av enhetene, typisk

mer enn 100, en pose ("sachet") inneholdende et antall av enhetene, typisk mer enn 1.000, eller en tablett som er laget av flere av enhetene, typisk mer enn 100, på en slik måte at tablettene vil disintegre i hovedsak umiddelbart etter at de er opptak i magen til et antall individuelle enheter som fritt er distribuert gjennom hele den gastro-intestinale trakt.

I den foreliggende sammenheng angir termen "én gang daglig"/"én gang per dag" at det kun er nødvendig å administrere den farmasøytiske formulering én gang per dag for å oppnå en egnet terapeutisk og/eller profylaktisk respons; imidlertid kan enhver administrering omfatte samtidig administrering av mer enn én doseringsenhet, såsom f.eks. 2-4 doseringsenheter dersom mengden av den aktive substans som er nødvendig ikke er formulert i kun én blandingsenhet, eller dersom en blandingsenhet av mindre størrelse foretrekkes.

I samsvar med den ovennevnte definisjon av "én gang om dagen"/"en gang per dag", benevner "to ganger om dagen"/"to ganger per dag" at det kun er nødvendig å administrere den farmasøytiske formulering maksimum to ganger per dag for å oppnå en egnet terapeutisk og/eller profylaktisk respons i pasienten.

I denne sammenheng er det en vesentlig fordel for materialet i samsvar med oppfinnelsen at avgivelsesprofilen for hver av doseringsenhetene er konstant, uavhengig av den totale mengde av aktiv ingrediens i doseringsenheten så lenge forholdstallet mellom i hovedsak identiske pelleter med "hurtig" og "langsom" avgivelse er konstant.

Uavhengig av de ovennevnte definisjoner av "én gang" og "to ganger" daglig, er det foretrukket å anvende en doseringsenhet som er konstruert for å avgi den aktive ingrediens etter kun én daglig administrering. Imidlertid vil enkelte pasienter på grunn av individuelle forhold kreve en ny dosering etter f.eks. 12 eller 18 timer dersom pasienten f.eks. har en abnormal absorpsjon eller tarmtransittid. Dersom individet har en relativt hurtig tarm-

transittid vil noe av den aktive ingrediens utskilles før full dosering oppnås, eller det avgis til tykktarmen hvorfra absorpsjonen er nedsatt.

En flerenheters farmasøytisk formulering i samsvar med foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis formet som en enhetsdoseringsform som etter oral administrering disintegrerer til et antall individuelle enheter. Doseringsenhetsformen er fortrinnsvis en doseringsenhetsform av faststoff, f.eks. en kapsel, eller en pose, spesielt i form av kapsler.

Den aktuelle mengde av opioidet i den farmasøytiske formulering i samsvar med oppfinnelsen, dvs. konsentrasjonen i % vekt/vekt av opioidet beregnet i forhold til den totale vekt av pelleten, kan avhenge av det bestemte opioid som benyttes i formuleringen. Dersom mengden av opioid i de individuelle pelletter av de to fraksjoner, og forholdet av de to fraksjoner for en doseringsenheter omfatter f.eks. 10 mg morfin er identisk med en annen doseringsenhet omfattende f.eks. 100 mg, vil avgivelsesprofilen for hver av doseringene være identiske. Dermed kan den individuelle totale dosering administreres til en pasient ved å kombinere relevante doseringsenheter, f.eks. valgt fra 10, 30 og 100 mg av opioid, uten å endre den totale avgivelsesprofil for den totale mengde opioid som administreres.

Fortrinnsvis omfatter pelletene av den farmasøytiske formulering i samsvar med oppfinnelsen ca. 10% vekt/vekt eller mer av opioidet i forhold til den totale vekt av pelleten.

Formuleringen angitt ovenfor kan fremstilles ved konvensjonelle metoder som er kjent innen fagfeltet. Foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av en oral-farmasøytisk flerenhetersformulering for modifisert avgivelse. Fremgangsmåten for fremstilling av en enhetsdosering av et oral-farmasøytisk flerenhetersmateriale for modifisert avgivelse omfatter at det i enhetsdoseringen inkorporeres minst to fraksjoner av belagte flerenheter som følger:

en første fraksjon av belagte multiple enheter for modifisert avgivelse for relativt hurtig avgivelse in vivo av et opioid for å oppnå en terapeutisk aktiv plasmakonsentrasjon innen relativt kort tid, og en andre fraksjon
5 av belagte flerenheter for modifisert avgivelse for forsinket avgivelse in vivo av et opioid for å opprettholde en analgetisk aktiv plasmakonsentrasjon i en periode på minst 12 timer, idet formuleringen av de første og de andre fraksjoner, med hensyn til modifisert avgivelse derfra og
10 med hensyn til forholdet mellom den første og den andre fraksjon i enhetsdoseringen, er tilpasset for å oppnå:

i) en relativt hurtig in vitro avgivelse av opioidet fra den første fraksjon av flerenhetene for modifisert avgivelse, som målt ved oppløsningsmetoden III angitt i
15 beskrivelsen,

ii) en forsinket in vitro avgivelse av opioidet fra den andre fraksjon av flerenhetene for modifisert avgivelse i forhold til in vitro avgivelsen av den første fraksjon av opioidet, som målt ved oppløsningsmetoden III angitt i
20 beskrivelsen,

idet den hurtige avgivelse og den forsinkede in vitro avgivelse er tilpasset slik at den første fraksjon i hovedsak er avgitt idet avgivelse fra den andre fraksjon starter, korresponderende til at minst 50% av opioidet
25 inneholdt i den første fraksjon er avgitt når 10% av opioidet inneholdt i den andre fraksjon avgis, som målt ved oppløsningsmetoden III beskrevet i beskrivelsen.

I en ytterligere utførelse vedrører oppfinnelsen er fremgangsmåte for fremstilling av en oral-farmasøytisk
30 multippelenhetsformulering for modifisert avgivelse hvori;

a) individuelle enheter inneholdende en aktiv substans belegges med en indre film-beleggingsblanding omfattende en film-dannende substans, idet en første fraksjon av de individuelle enheter av doseringsformen belegges med en
35 mengde av beleggingsmiddel, kalkulert basert på tørrvekt, som korresponderende til fra ca. 10 til 90% av mengden av

beleggingsmiddel, kalkulert basert på tørrvekt av beleggingsmiddel av den andre fraksjon av de individuelle enheter av doseringen,

5 b) de dermed belagte enheter utstyres valgfritt med et ytre filmsjikt omfattende et film-dannende middel,

c) en blanding av individuelle enheter av den første og andre fraksjon formuleres i en doseringsform i det ønskede forhold for de to fraksjoner.

10 Det film-dannende middel ifølge trinn b) kan utvelges slik at adhesjon mellom enhetene hindres ved forhøyede temperaturer, idet de belagte enheter deretter oppvarmes til en temperatur over 40°C, fortrinnsvis ikke over 65-75°C, hvorved det dannes en kontinuerlig fase i det indre filmsjikt i en homogen blanding med den film-dannende
15 substans. I noen tilfeller kan denne herdeprosess også forekomme før det ytre beleggingsjikt påføres.

Som nevnt ovenfor er pelletene omfattende opioidet som anvendes i en farmasøytisk formulering i samsvar med foreliggende oppfinnelse belagt med et modifisert avgivelses-
20 belegningsmiddel. Det modifiserte avgivelsesbelegningsmiddel påføres pelletene fra en løsning og/eller suspensjon fortrinnsvis i et vandig løsemiddel, men et organisk beleggingsmiddelmateriale kan også påføres.

Eksempler på film-dannende midler som er egnet for
25 anvendelse i samsvar med foreliggende oppfinnelse er midler som er valgt fra gruppen som består av cellulosederivater såsom f.eks. etylcellulose, celluloseacetat, cellulosepropionat, cellulosebutyrat, cellulosevalerat, celluloseacetatpropionat; akryliske polymerer såsom polymetylmetakrylat; vinylpolymerer såsom f.eks. polyvinylacetat, polyvinylformal, polyvinylbutyryl, vinylklorid-vinylacetat-kopolymer, etylen-vinylacetat-kopolymer, vinylklorid-propylen-vinylacetat-kopolymer; silikonpolymerer såsom f.eks. stigepolymer av sesquifenylsiloksan, og kolloidalt
35 silika; polykarbonat; polystyren; polyester; coumaroninden-polymer; polybutadien; og andre høymolekylære syntetiske polymerer.

I visse foretrukne utførelser er den akryliske polymer sammensatt av én eller flere ammoniometakrylat-kopolymerer. Ammoniometakrylat-kopolymerer er godt kjent innen fagfeltet, og er beskrevet i NF XVII som fullstendig polymeriserte kopolymerer av akryliske og metakryliske syreestere med et lavt innhold av kvaternære ammoniumgrupper.

I et foretrukket utførelseseksempel, er det akryliske belegg en akrylisk harpikslakk anvendt i form av en vandig dispersjon, såsom det som er kommersielt tilgjengelig fra Rohm Pharma under varemerkenavnet Eudragit®. I ytterligere foretrukne utførelseser, omfatter det akryliske belegg en blanding av to akryliske harpikslakker kommersielt tilgjengelige fra Rohm Pharma under varemerkene Eudragit® RL 30 D og Eudragit® RS 30 D, respektivt. Eudragit® RL 30 D og Eudragit® RS 30 D er kopolymerer av akryliske og metakryliske estere med et lavt innhold av kvaternære ammoniumgrupper, idet det molare forhold av ammoniumgrupper til det gjenværende nøytrale (met)akryliske estere er 1:20 i Eudragit® RL 30 D og 1:40 i Eudragit® RS 30 D. Eudragit® RL/RS-blandinger er uløselige i vann og i fordøyelsesvæske. Imidlertid er beleggninger formet fra det samme materiale sveilebare og permeable i vandige løsninger og fordøyelsesvæsker. Eudragit® RL/RS-dispersjonene kan blandes sammen i ethvert ønsket forhold for til slutt å oppnå en modifisert avgivelsesformulering som har en ønsket oppløsningsprofil. De mest ønskede modifiserte avgivelsesformuleringer kan oppnås fra et retardant belegg basert på Eudragit® NE 30D, som er en nøytral harpiks med en molekylvekt på 800.000.

Mengden av beleggingsmiddel som påføres tilpasses for å oppnå en forutbestemt oppløsningssegenskap av fraksjonen av materialet. Prosentvekt av det modifiserte avgivelsesbeleggingsmiddel for den individuelle pellet vil, for den fraksjon som frembringer den forlengete varighet av effekten av opioide substansen, være på det meste ca. 15% vekt/vekt i gjennomsnitt, såsom f.eks. 12% vekt/vekt, fortrinnsvis på det meste ca. 10% vekt/vekt i gjennomsnitt, mer fortrinnsvis i området fra ca. 6-9% vekt/vekt i gjennomsnitt, basert på vekten av den ikke-belagte indi-

viduelle pellet. Mengden av beleggingsmiddel som påføres er avhengig av de forutbestemte oppløsningsegenskaper av det bestemte kjernemateriale og den ønskede avgivelsesprofil for fraksjonen. For den fraksjon som frembringer en i
5 hovedsak umiddelbar avgivelse av opioidsubstansen, kan mengden av beleggingsmiddel være på det meste ca. 8% vekt/vekt i gjennomsnitt, såsom på det meste ca. 6% vekt/vekt, fortrinnsvis på det meste ca. 5% vekt/vekt i gjennomsnitt, fortrinnsvis på det meste ca. 4% vekt/vekt såsom ca. 3,5%
10 vekt/vekt, fortrinnsvis ca. 3% vekt/vekt i gjennomsnitt, basert på vekten av den ikke-belagte individuelle pellet. Imidlertid skal mengden av beleggingsmiddel som påføres også tilpasses slik at der ikke oppstår brekkasjeproblemer.

Beleggingsmidlet kan sammenblandes med forskjellige
15 eksipienter såsom mykningsmidler, anti-adhesive midler såsom f.eks. kolloidalt silisiumdioksid, inerte fyllstoff, og pigmenter på i og for seg kjente måter.

Klebrighet av den vann-dispergerende film-dannende substans kan løses ved enkelt å inkorporere et anti-
20 adhesivt middel i beleggingsmidlet. Det anti-adhesive middel er fortrinnsvis et finfordelt i hovedsak uløselig, farmasøytisk akseptabelt ikke-fuktende pulver som har anti-adhesive egenskaper i beleggingen. Eksempler på anti-adhesive midler er metalliske stearater såsom magnesiumstearat eller kalsiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose,
25 eller mineralsubstanser såsom kalsitt, i hovedsak vannuløselige kalsiumfosfater eller i hovedsak vannuløselige kalsiumsulfater, kolloidalt silika, titaniumdioksid, bariumsulfater, hydrogenerte aluminiumsilikater, vann-
30 holdige aluminiumkaliumsilikater og talk. Det anti-adhesive middel som foretrekkes er talk. Det anti-adhesive middel eller blandinger av anti-adhesive midler inkorporeres fortrinnsvis i beleggingsmidlet i en mengde på ca. 0,1-70 vekt%, fortrinnsvis ca. 1-60 vekt%, og fortrinnsvis ca.
35 8-50 vekt% i forhold til vekten av det indre filmsjikt. Ved å velge en liten partikkelstørrelse for talken, oppnås et

større overflateareal, og den derav følgende større adhesive effekt gjør det mulig å inkorporere mindre mengder av spesifikke anti-adhesive midler.

De individuelle belagte flerenheter for kontrollert
 5 avgivelse kan videre omfatte et andre belegg. Et slikt belegg kan være tilpasset for å stabilisere de belagte flerenheter for kontrollert avgivelse og for å hindre uønskede forandringer i avgivelsesprofilen for hver belagte enhet. Derfor vil det andre lakksjikt eller belegg bevirke
 10 at avgivelsesprofilen for doseringsenheten stabiliseres.

Det er overraskende blitt funnet at dersom kalsium tilsettes til det andre beleggingsmateriale, f.eks. i form av kalsiumsulfat, oppnås en forbedret lagringsstabilitet.

Flerenhetene kan dermed fordelaktig ytterligere om-
 15 fatte et ytre filmsjikt.

I en utførelse omfatter det ytre andre sjikt et vannbasert film-dannende middel som hindrer adhesjon mellom enhetene ved forhøyede temperaturer samt at det gir enhetene flytbarhet, idet det vannbaserte filmdannende middel
 20 har en anti-adhesiv effekt ved temperaturer over ca. 40°C, spesielt ved temperaturer over ca. 50°C, såsom en temperatur mellom ca. 60°C og ca. 120°C, og at det utvelges blant diffusjonsbeleggingsmaterialer såsom etylcellulose eller enteriske beleggingsmaterialer såsom anionisk poly(met)-
 25 akrylisk syreester, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, celluloseacetatftalat, polyvinylacetatftalat, polyvinylacetatftalat-krotonisk syre-kopolymerisater, eller blandinger derav, eller vannløselige beleggingsmaterialer såsom vannløselige cellulosederivater, f.eks. hydroksy-
 30 propylcellulose, karboksymetylcellulose, metylcellulose, propylcellulose, hydroksyetylcellulose, karboksyetylcellulose, karboksymetylhydroksyetylcellulose, hydroksymetylcellulose, karboksymetyletylcellulose, metylhydroksypropylcellulose eller hydroksypropylmetylcellulose.

Eksempler på mykningsmidler for anvendelse i samsvar med foreliggende oppfinnelse omfatter triacetin, acetyliert monoglycerid, rapsolje, olivenolje, sesamolje, acetyltributylcitrat, acetyltrietylцитrat, glyserin, sorbitol,

dietyloksalat, dietylmalat, dietylmaleat, dietylfumarat, dietylsuccinat, dietylmalonat, dioktylftalat, dibutylsebacetat, trietylcitrat, tributylcitrat, glyseroltributyrat, polyetylenglykol, propylenglykol, og blandinger
 5 derav. Mykningsstoffene inkorporeres normalt i en mengde på mindre enn 10 vekt%, kalkulert i forhold til innhold av tørrstoff av beleggsmateriale.

I tillegg til den aktive medikamentsubstans i formen av belagte pilleter, kan det farmasøytiske materiale i
 10 samsvar med oppfinnelsen ytterligere omfatte farmasøytisk akseptable eksipienter.

Termen "farmasøytisk akseptabel eksipient" benevner ethvert materiale som er inert i den oppfatning at det i hovedsak ikke har noen terapeutisk og/eller profylaktisk
 15 effekt per se. En farmasøytisk akseptabel eksipient kan tilsettes til den aktive medikamentsubstans med det som formål å gjøre det mulig å oppnå en farmasøytisk formulering som har akseptable tekniske egenskaper. Selv om en farmasøytisk akseptabel eksipient kan ha noen effekt på
 20 avgivelse av den aktive medikamentsubstans, så er ikke materialer som er anvendelige for å oppnå modifisert avgivelse inkludert i denne definisjon.

Fyllstoff/spemidler/bindemidler kan inkorporeres, såsom sukrose, sorbitol, mannitol, laktose (f.eks. spraytørket laktose, α -laktose, β -laktose, Tablettose®, forskjellige grader av Pharmatose®, Microtose eller Fast-Floc®), mikrokrySTALLinsk cellulose (f.eks. forskjellige grader av Avicel®, såsom Avicel® PH101, Avicel® PH 102 eller Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®,
 30 Ming Tai® og Solka Floc®), L-hydroksypropylcellulose (lavsubstituert) (f.eks. L-HPC-CH31 og L-HPC-LH11), dekstriner, maltodekstriner (f.eks. Lodex® 5 og Lodex® 10), stivelse eller modifisert stivelse (inkludert potetstivelse, maisstivelse og risstivelse), natriumklorid, natriumfosfat, kalsiumfosfat (f.eks. basisk kalsiumfosfat), kalsiumsulfat,
 35 kalsiumkarbonat. I farmasøytiske formuleringer i samsvar med foreliggende oppfinnelse har spesielt mikrokrySTALLinsk

cellulose, L-hydroksypropylcellulose, dekstriner, malto-dekstriner, stivelser og modifiserte stivelser vist seg å være spesielt egnet.

Desintegreringsmidler såsom cellulosederivater,
5 inkludert mikrokrySTALLinsk cellulose; stivelser, inkludert potetstivelse; croscarmellosenatrium (dvs. kryssbundet karboksymetylcellulosenatriumsalt; f.eks. Ac-Di-Sol®); alginisk syre eller alginater; uløselige polyvinylpyrrolidon (f.eks. Polyvidon® CL, Polyvidon® CL-M, Kollidon®
10 CL, Polyplasdone® XL, Polyplasdone® XL-10); natriumkarboksymetylstivelse (f.eks. Primogel® og Explotab®).

Andre egnede farmasøytisk akseptable eksipienter kan inkludere fargestoff, smaksstilsetningsmidler, surfaktanter og buffermidler.

15 Oppfinnelsen er videre beskrevet i de følgende eksempler.

Kort beskrivelse av figurene

Fig. 1 viser et diagram av avgivelsesprofilen for de
20 belagte kjerner for modifisert avgivelse fremstilt i sam-svar med eksempel 1.

Fig. 2 viser et diagram av avgivelsesprofilen for de belagte kjerner for modifisert avgivelse fremstilt i sam-svar med eksempel 2.

25 Fig. 3 viser et diagram av avgivelsesprofilen for de belagte kjerner for modifisert avgivelse fremstilt i sam-svar med eksempel 3.

Fig. 4 viser et diagram av avgivelsesprofilen for de belagte kjerner for modifisert avgivelse fremstilt i sam-svar med eksempel 19.
30

Fig. 5 viser et diagram av avgivelsesprofilen for de belagte kjerner for modifisert avgivelse fremstilt i sam-svar med eksempel 22, prøve nr. 1.

Fig. 6 viser et diagram av avgivelsesprofilen for de
35 belagte kjerner for modifisert avgivelse fremstilt i sam-svar med eksempel 22, prøve nr. 2.

Fig. 7 viser et diagram av avgivelsesprofilen for de belagte kjerner for modifisert avgivelse fremstilt i samsvar med eksempel 22, prøve nr. 3.

Fig. 8 viser et diagram av avgivelsesprofilen for de belagte kjerner for modifisert avgivelse fremstilt i samsvar med eksempel 22, prøve nr. 4.

Fig. 9 viser et diagram av avgivelsesprofilen for de belagte kjerner for modifisert avgivelse fremstilt i samsvar med eksempel 22, prøve nr. 5.

Fig. 10 viser et diagram av avgivelsesprofilen for de belagte kjerner for modifisert avgivelse fremstilt i samsvar med eksempel 23.

Fig. 11 viser et diagram av avgivelsesprofilen for de belagte kjerner for modifisert avgivelse fremstilt i samsvar med eksempel 24.

Fig. 12 viser et diagram over plasmakonsentrasjonen for morfin (morfin sulfat) for vilkårlige konsentrasjonsenheter etter administrering av identiske totale mengder av morfin. Den andre fraksjon i begge formuleringer er identisk og har en i hovedsak langsom avgivelse. Formuleringen som er illustrert med små hvite firkanter omfatter 10% ordinært morfin sulfat (ikke-modifisert). Den andre formulering som er illustrert ved fylte firkanter omfatter en tilsvarende mengde av morfin i form av en fraksjon av flerenheter for modifisert avgivelse i samsvar med oppfinnelsen. Diagrammet er basert på forutsetningen om en ett-roms åpen modell, hvori elimineringshastighetskonstanten (K_e) for morfin er 0,5; absorpsjonshastighetskonstanten (K_a) for ordinært morfin er 10; absorpsjonshastighetskonstanten for flerenhetene for langsom modifisert avgivelse av den andre fraksjon er 0,2; og 0,8 for flerenhetene for hurtig modifisert avgivelse av den første fraksjon. Denne modell er ment å illustrere effekten av en første fraksjon omfattende modifiserte avgivelsesflerenheter sammenlignet med ikke-modifisert avgivelse.

Fig. 13 viser et tilsvarende diagram som det som er vist i fig. 12, men hvori forholdet mellom den første og andre fraksjon i hver formulering er 2/10. Formuleringen

som omfatter 20% ordinært morfin er illustrert ved et kryss og formuleringen som omfatter den samme mengde av en første modifisert avgivelsesflerenheters fraksjon er angitt med en stjerne. Den andre fraksjon for hver av formuleringene er
5 identisk.

Fig. 14 viser et diagram tilsvarende til det som er angitt i fig. 12, men hvori forholdet mellom fraksjonene er 5/10 og formuleringen som omfatter ordinært morfin er illustrert med en stjerne og formuleringen som omfatter en
10 første modifisert avgivelsesflerenheters fraksjon er illustrert med en fylt boks.

Fig. 15 viser et diagram av tre formuleringer hvori forholdet mellom de to fraksjoner er 2/10. Kurven som er illustrert med et kryss omfatter ordinært morfin i den
15 hurtige fraksjon, kurven illustrert med en stjerne omfatter modifiserte avgivelsesflerenheter som har en absorpsjonshastighetskonstant på 0,8 som den første fraksjon og kurven illustrert med fylte triangler omfatter en hurtigere modifisert avgivelsesflerenheters fraksjon som har en absorpsjonshastighetskonstant på 2. De modifiserte avgivelsesflerenheter av den andre fraksjon av alle tre formuleringer har en absorpsjonshastighetskonstant på 0,2. Tidsperioden for absorpsjon av denne andre fraksjon er 3 timer, tilsvarende formuleringene som er angitt i fig. 12, 13 og 14.
20

Fig. 16 viser et diagram over morfinplasmakonsentrasjoner etter administrering av tre forskjellige morfinmaterialer. For ytterligere detaljer se test 1.
25

Fig. 17 viser in vivo og in vitro oppløsningsprofiler, respektivt, for Repro-Dose® morfin, jfr. test 1.

Fig. 18 viser korrelasjonen mellom in vitro- og in vivo-oppløsningen av Repro-Dose® morfin, jfr. test 1.
30

Fig. 19 viser et Levy-plot for Repro-Dose® morfin, jfr. test 1.

Fig. 20 viser estimerte morfinplasmanivåer; for ytterligere detaljer se test 1.
35

Fig. 21 viser et diagram av morfin-plasmakonsentrasjoner etter enkeltdose av en modifisert avgivelsesflerenheters kapsel fremstilt med eksempel 12, benevnt som

Repro-Dose® morfin (RDM) og MST Continus® (MST) tatt uten næringsinntak (fastet) og med næringsinntak (fôret).

Ytterligere detaljer fremgår fra test 2.

Fig. 22 viser et diagram korresponderende til det ene som er vist i fig. 21, med unntak av at morfin-6-glukuronid-plasmakonsentrajoner er vist.

Fig. 23 viser et diagram korreponderende til det som er vist i fig. 21, med unntak av at morfin-3-glukuronid-plasmakonsentrajoner er vist.

Fig. 24 viser et diagram av morfin-plasmakonsentrasjoner etter administrering av to forskjellige morfin-materialer, jfr. test 3.

Fig. 25 viser et diagram av gjennomsnittlig smerteintensitet; for ytterligere detaljer se test 3.

Fig. 26 viser en effektevaluering av behandlingspreferanser, jfr. test 3.

Materialer og metoder

Materialer som er benyttet i formuleringene som ble undersøkt under utviklingen av foreliggende oppfinnelse er gitt i det følgende. I de tilfeller hvor referanse er gitt til en offisiell legemiddelekatalog, er refereransen gitt til den nyeste katalog.

Følgende forkortelser er benyttet:

Ph. Eur.:	European Pharmacopoeia
BP:	British Pharmacopoeia
USP:	United States Pharmacopoeia
NF:	National Formulary

<u>Eksipienter</u>	<u>Kvalitet</u>	<u>Produsent</u>
Morfinsulfat	BP	Macfarlan
Natriumalginat LF 200S	Ph.Eur.	Protan Biopolymer
Aspartam	NF	Holland Sweetner
Company		
Maydis Amylum	Ph.Eur.	Cerestar
Natrii Citras	Ph.Eur.	Kirsch
Natrii Hydrogencarbonas	Ph.Eur.	Solvay

	Titanii Dioxidum	Ph.Eur.	Bayer
	Acidum Tartaricum	Ph.Eur.	Vinal
	Sitronsaftsmak		Givaudan Dübendorf
	Sitronsmak		Givaudan Dübendorf
5	Polyvidonum K 30	Ph.Eur.	ISP og BASF
	Cellulosum microcristallinum	Ph.Eur.	FMC
	Karboksymetylcellulosum		
	Natricum	Ph.Eur.	Henkel
10	Lactosum monohydricum	Ph.Eur.	Hollandse Melks- virkerfabrik og DMV
	Aqua Purificate	Ph.Eur.	
	Metylhydroksypropylcellulosum		
	(Pharma Coat 606)	Ph.Eur.	Shin-etsu
15	Metylhydroksypropylcellulosum		
	(Metocel E 5 Premium)	Ph.Eur.	Dow
	Magnesii stearas	Ph.Eur.	Akcros Chemicals
	Talk	Ph.Eur.	Whittaker, Clark og Daniels
20	Simeticone Emulsion	USP	Dow Corning
	Eudragit NE 30 D		Supplied by: Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, BRD
25			
	Calciumsulfat	NF	Giulini Chemie
	Polysorbatum	Ph.Eur.	Hefti
	Syloid 244	Ph.Eur.	Grace
	Tablettose	Ph.Eur.	Meggle
30	Pregelatinisert stivelse	NF	Colorcon

Oppløsningsmetode I for opioid (morfinsulfat)
(morfinenheter)

35	Apparat:	USP/Ph.Eur. oppløsningsapparat + PERKIN ELMER fullautomatisert oppløsningssystem + PEDS PC- program
	Glassfiberfilter:	Whatman GF/D
40	Oppløsningsmedium:	900 ml 0,1 N HCl
	Rotasjonshastighet:	100 rpm.
	Omrører:	"Paddle"

Prøvetid: Som det fremgår fra tabeller
 Bølgelengde for deteksjon: $\lambda = 284 \text{ nm}$
 Måleutstyr: UV-spektrofotometer, 1 cm
 cuvette

- 5 Temperatur av oppløsningsmedium: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Fremstilling av reagenser:

- 10 Oppløsningsmedium 0,1 N HCl: 83 ml av konsentrert HCl (37%) fortynnes med renset H_2O opptil 10 l.

- 15 Standard forrådsløsning S (2 løsninger fremstilles): 100 mg (=1, mg) av morfinsulfat R oppløses i 50 ml 0,1 N HCl.

Kontroll av de 2 standarder: 3 ml av S fortynnes med 0,1 N HCl til 200 ml(b). Blankprøve: 0,1 N HCl(c).

- 20 Måling: Ved et maksimum på ca. 284 nm, måles forskjellen i absorbans mellom løsning b og c (k_1). Ph.Eur. V.6.19.

Beregning: For hver av k_1 -målingene kalkuleres responsen (med 3 signifikante siffer)

25

$$R_1 = \frac{k_{1,1}}{q_1} \quad R_2 = \frac{k_{1,2}}{q_2}$$

Avviket mellom R_1 og R_2 skal ikke overstige 2%.

30

Bestemmelse av $E_{1\text{cm}}^{1\%}$:

- 35 Forrådsløsninger 1 og 2 blandes i et forhold på 1:1. 4 ml av denne løsning fortynnes med 0,1 N HCl til 200 ml. Standardløsningen og blankprøven (0,1 N HCl) oppvarmes til 37°C . Når de to løsninger har oppnådd en temperatur på 37°C , pumpes blankprøven (0,1 N HCl) inn i målecellen. Pumpingen utføres inntil alle mulige luftbobler er fjernet fra cellen.

Bakgrunns-korreksjonsprosedyrer utføres og standard-løsningen pumpes inn i en målecelle. Absorbans for standarden måles og $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ beregnes:

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{\text{abs}_{\text{st}} \times 50 \times 200 \times 10}{q_{\bar{x}} \times 4}$$

abs_{st} = absorbans for standarden som er anvendt

$q_{\bar{x}}$ = gjennomsnittlig vekt (mg) av morfinsulfat R vektet i forhold til de 2 standardløsninger

Kalkulert $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ innsettes i PEDS PC-programmet

15

Programmering av PEDS-programmet i samsvar med manualen av PERKIN ELMER.

- 20 Fremgangsmåte: 900 ml oppløsningsmedium 0,1 N HCl fylles til hvert av de ønskede antall på 7 kar som er oppvarmet til $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Oppløsningsmedium i de 7 kar pumpes inn i målecellene til UV-spektrofotometere og bakgrunns-korreksjonsprosedyren utføres. 6 morfinsulfatenheter og
- 25 en placeboenhet veies hver i en 25 ml kopp. Placeboenheten anvendes som en blank prøve under kjøringen.

Fremgangsmåte for fremstilling og overføring av enhetene:

1. Innholdet i koppene blandes utførlig.
- 30 2. 10 ml springvann helles over i måleglasset. Vannet overføres til koppen, og omrøring utføres inntil blandingen ser homogen ut. Blandingen er klar for anvendelse etter 1 minutt.
- 35 3. Blandingen omrøres umiddelbart før den overføres til USP-karet. De 7 enheter som er fremstilt overføres til separate kar. Hver kopp skylles med oppløsningsmedium fra karet slik at hele blandingen overføres til karet.

4. Umiddelbart etter at alle enheter er overført til karene startes oppløsningskjøringen.

Oppløsningsmetode II for opioid (morfin sulfat)

5 (morfin kapsler 10 mg, 30 mg og 60 mg)

10	Apparat:	USP/Ph.Eur. oppløsningsapparat + autosampler (ISCO/Sotax oppløsningssampler) eller PERKIN ELMER fullautomatisert oppløsningssystem.
	Glassfiberfilter:	Som beskrevet i metode 1.
	Oppløsningsmedium:	Som beskrevet i metode 1.
	Rotasjonshastighet:	Som beskrevet i metode 1.
15	Omrører:	Som beskrevet i metode 1.
	Prøvetider:	Som beskrevet i metode 1.
20	Prøvetaking:	Automatisk, ca. 9 ml (v), ingen erstatning for væske som fjernes (kompensasjon utføres ved kalkulering)
		PERKIN ELMER fullautomatisert oppløsningssystem: UV-målinger ved hvert 10. minutt i løpet av 16 timers testtid.
25	Bølgelengde for deteksjon:	Som beskrevet i metode 1.
	Måleutstyr:	Som beskrevet i metode 1.
	Temperatur av oppløsningsmedium:	Som beskrevet i metode 1.

30 Fremstilling av reagenser:

Oppløsningsmedium 0,1 N HCl: Som beskrevet i metode 1.

Standard forrådsløsning (S) (2 løsninger fremstilles):

35 Som beskrevet i metode 1.

Løsninger for fortynning av standarden

10 mg

1 klar kapsel, størrelse 5, oppløses i 900 ml 0,1N HCl.

30 mg

5 1 klar kapsel, størrelse 3, oppløses i 900 ml 0,1N HCl.

60 mg

1 klar kapsel, størrelse 1, oppløses i 900 ml 0,1N HCl.

- 10 Disse løsninger anvendes for fortynning av standarden, og som blank prøve (c).

Standardløsning:

- 15 10 mg: 5 ml S fortynnes med 0,1 N HCl til 50 ml. 10 ml fortynnes med 0,1 N HCl opp til 100 ml (b).
30 mg: 3 ml S fortynnes med 0,1 N HCl til 200 ml (b).
60 mg: 3 ml S fortynnes med 0,1 N HCl opp til 100 ml (b).

- 20 Testløsninger: Prøvene måles ufortynnet (a).

Måling: Ved et maksimum på ca. 284 nm måles forskjellene i absorbanse mellom løsninger b og c (k_1), og mellom løsninger a og c (k_2). Ph.Eur. V.6.19.

25

Beregning: Som beskrevet i metode 1.

Manuell kalkulerings:

$$GSR = \frac{1}{2} (R_1 + R_2)$$

- 35 Avgitt mengde av morfin sulfat (y) i mg er beregnet med følgende formel:

10 mg

1 time:

$$y_1 = \frac{k_2 \times n \times 900 \times 5 \times 10}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 50 \times 100} \quad (\text{mg morfin sulfat avgitt})$$

5

3 timer:

$$z_3 = \frac{k_2 \times n \times (900 - v) \times 5 \times 10}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 50 \times 100}$$

10

$$y_3 = z_3 + y_1 \times \frac{v}{900}$$

15 6 timer:

$$z_6 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 2 \times v) \times 5 \times 10}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 50 \times 100}$$

20

$$y_6 = z_6 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v}$$

9 timer:

25

$$z_9 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 3 \times v) \times 5 \times 10}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 50 \times 100}$$

30

$$y_9 = z_9 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v} + y_6 \times \frac{v}{900 - 2 \times v}$$

30 mg

1 time:

35

$$y_1 = \frac{k_2 \times n \times 900 \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 200}$$

(mg morfin sulfat avgitt)

3 timer:

$$z_3 = \frac{k_2 \times n \times (900 - v) \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 200}$$

$$y_3 = z_3 + y_1 \times \frac{v}{900}$$

10

6 timer:

$$z_6 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 2 \times v) \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 200}$$

15

$$y_6 = z_6 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v}$$

9 timer:

20

$$z_9 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 3 \times v) \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 200}$$

$$y_9 = z_9 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v} + y_6 \times \frac{v}{900 - 2 \times v}$$

25

60 mg:

1 time:

30

$$y_1 = \frac{k_2 \times n \times 900 \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 100}$$

(mg morfinsulfat avgitt)

35

3 timer:

$$z_3 = \frac{k_2 \times n \times (900 - v) \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 100}$$

$$y_3 = z_3 + y_1 \times \frac{v}{900}$$

6 timer:

$$z_6 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 2 \times v) \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 100}$$

$$y_6 = z_6 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v}$$

10

9 timer:

$$z_9 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 3 \times v) \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 100}$$

15

$$y_9 = z_9 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v} + y_6 \times \frac{v}{900 - 2 \times v}$$

n = renheten av morfinsulfatstandarden i prosent.

20 v = prøvemengde i ml.

Resultater i % er $(y \times 100) / x$

x = angitt mengde (10, 30 eller 60).

25 Fremgangsmåte: 900 ml oppløsningsmedium 0,1 N HCl fylles i hvert av det ønskede antall kar, f.eks. 6 kar, som er oppvarmet til $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$. En kapsel overføres til hvert av karene.

30 Justering av autosampler: i samsvar med instruksjonene for apparatet.

Oppløsningsmetode utført med et fullautomatisert utstyr

35 Apparat: USP/Ph.Eur. oppløsningsapparat + PERKIN ELMER oppløsningssystem (PEDS) + PEDS PC-program.

Kontroll av de 2 standarder: Som beskrevet i metode 1.

Måling: Som beskrevet i metode 1.

Beregning: Som beskrevet i metode 1.

- 5 Bestemmelse av: $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ Som beskrevet i metode 1.

Prosedyre: 900 ml oppløsningsmedium 0,1 N HCl fylles i hvert av f.eks. 7 kar som er oppvarmet til $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

- 10 Oppløsningsmedium i de 7 kar pumpes inn i målecellene i UV-spektrofotometeret og bakgrunnsprosedyren utføres. En kapsel overføres til hvert av 6 kar. Til det 7. kar tilføres den relevante klare kapsel og anvendes som en blank prøve under kjøringen:

15

10 mg: 1 klar kapsel, størrelse 5.

30 mg: 1 klar kapsel, størrelse 3.

- 20 60 mg: 1 klar kapsel, størrelse 1.

Oppløsningsmetode III for flerelenheter for modifisert avgivelse av opioid (morfinsulfat)

- | | | |
|----|---------------------|---|
| 25 | Apparat: | Som beskrevet i metode II. |
| | Glassfiberfilter: | Som beskrevet i metode I. |
| | Oppløsningsmedium: | Som beskrevet i metode I. |
| | Rotasjonshastighet: | Som beskrevet i metode I. |
| | Omrører: | Som beskrevet i metode I. |
| 30 | Prøvetider: | USP/Ph.Eur. oppløsningssystem + autosampler: flerelenheter for langsom modifisert avgivelse, 1, 3, 6, 9 timer |
| | | Flerelenheter for fast |
| 35 | | modifisert avgivelse: 1/2, 1 time |
| | | Blanding av flerelenheter for langsom og hurtig modifisert avgivelse: 1, 3, 6, 9 timer |
| | Prøvetaking: | Som beskrevet i metode II. |

PERKIN ELMER fullautomatisert oppløsningssystem som beskrevet i metode II.

Bølgelengde for

- 5 deteksjon: Som beskrevet i metode I.
 Måleutstyr: Som beskrevet i metode I.
 Temperatur av
 oppløsningsmedium: Som beskrevet i metode I.

- 10 Fremstilling av reagenser: Som beskrevet i metode I.

Standard forrådsløsning(S): 2 løsninger fremstilles): Som beskrevet i metode I.

- 15 Standardløsning: 3 ml S fortynnes med 0,1 N HCl opptil 100 ml (b).

Testløsninger: Prøvene måles ufortynnet (a). Blank prøve: 0,1 N HCl (c).

20

Målinger: Som beskrevet i metode I.

Beregning: Som beskrevet i metode I.

- 25 Manuell beregning:

$$GSR = \frac{1}{2}(R_1 + R_2)$$

- 30 Avgitt mengde av morfinsulfat (y) i mg er beregnet med følgende formel:

Langsomme modifiserte avgivelsesflerenheter

- 35 1 time:

$$y_1 = \frac{k_2 \times n \times 900 \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} \quad (\text{mg morfinsulfat avgitt})$$

3 timer:

$$5 \quad z_3 = \frac{k_2 \times n \times (900 - v) \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 100} \quad y_3 = z_3 + y_1 \times \frac{v}{900}$$

6 timer:

$$10 \quad z_6 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 2 \times v) \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 100}$$

$$15 \quad y_6 = z_6 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v}$$

9 timer:

$$20 \quad z_9 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 3v) \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 100}$$

$$25 \quad y_9 = z_9 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v} + y_6 \times \frac{v}{900 - 2v}$$

Hurtige modifiserte avgivelseflerenheter

30 Halv time

$$y_{1/2} = \frac{k_2 \times n \times 900 \times v \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 100} \quad \text{mg morfinsulfat avgitt}$$

35

1 time:

$$z_1 = \frac{k_2 \times n \times (900 - v) \times v \times 3}{\text{GSR} \times 100 \times 50 \times 100}$$

5 n = renhet av morfinsulfatstandard i prosent.

v = prøvemengde i ml.

$$y_1 = z_1 + y_{1/2} \times \frac{v}{900}$$

- 10 Prosedyre: 900,0 ml oppløsningsmedium 0,1 N HCl fylles i hvert av 6 kar som oppvarmes til $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$. En mengde av multippelenheter for modifisert avgivelse (= p , mg) korresponderende til 60 mg morfinsulfat overføres til hvert kar.

Justering av autosampler: I samsvar med instruksjonene
15 for apparatet.

Oppløsningsmetode utført med et fullautomatisert apparat

USP/Ph.Eur. oppløsningsapparat + PERKIN ELMER
oppløsningssystem (PEDS) + PEDS PC-program.

20

Kontroll av de 2 standarder: Som beskrevet i metode I.

- Fremgangsmåte: 900,0 ml oppløsningsmedium, 0,1 N HCl fylles til hvert av 6 kar som er oppvarmet til $37,0^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$. En
25 mengde av multippelenheter for modifisert avgivelse (= p , mg) korresponderende til 60 mg morfinsulfat overføres til hvert av de 6 kar. I kar 7 tilsettes en standardløsning som har en konsentrasjon korresponderende til 0,07 mg/ml (60 mg/900 ml).

- 30 Programmering av PEDS-programmet er i samsvar med PERKIN ELMER-manualen.

Oppløsningsmetode IV for opioid (morfinsulfat)

- (Morfintabletter 40 mg og modifisert avgivelsesflerenheter
35 for tabletter)

Apparat: Som beskrevet i metode I.

Glassfiberfilter: Som beskrevet i metode I.

Oppløsningsmedium: Som beskrevet i metode I.
 Rotasjonshastighet: Som beskrevet i metode I.
 Omrører: Som beskrevet i metode I.
 Prøvetider: Som det fremgår fra tabeller.
 5 Temperatur av oppløsningsmedium: Som beskrevet i metode I.

Fremstilling av reagenser:

10 Oppløsningsmedium 0,1 N HCl: Som beskrevet i metode I.

Standard forrådsløsning S (2 løsninger fremstilles): Som beskrevet i metode I.

15 Kontroll av de to standarder: Som beskrevet i metode I.

Måling: Som beskrevet i metode 1.

Beregning: Som beskrevet i metode 1.

20 Bestemmelse av $E_{1\text{cm}}^{1\%}$: Som beskrevet i metode 1.

25 Prosedyre: 900 ml oppløsningsmedium 0,1 N HCl fylles i hvert av det bestemte antall kar som er oppvarmet til $37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Tabletter:

En tablett overføres til hvert kar.

30

Modifisert avgivelsesflerenheter:

En mengde enheter tilsvarende 40 mg morfinsulfat overføres til hvert av karene.

35 Oppløsningsmetode V for opioid (morfinsulfat)
(Morfinkapsler 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg og 100 mg)

Apparat: USP/Ph.Eur. oppløsningsapparat + autosampler (ISCO/Sotax)

- Glassfiberfilter: Whatman GF/F.
 Oppløsningsmedium: Som beskrevet i metode I.
 Rotasjonshastighet: Som beskrevet i metode I.
 Omrører: Som beskrevet i metode I.
 5 Prøvetider: Som det fremgår fra tabeller.
 Prøver: Som det fremgår av metode II.
 Temperatur for oppløsningsmedium: Som beskrevet i metode I.

10 Fremstilling av reagenser:

Oppløsningsmedium 0,1 N HCl: Som beskrevet i metode I.

Fremgangsmåte: Som beskrevet i metode II.

15

Standard forrådsløsning S (2 løsninger fremstilles): Som beskrevet i metode I.

- 20 Kalibreringskurve: Hver av de to standard-forrådsløsninger (løsning S) fortynnes med oppløsningsmedium for å oppnå standardløsninger som dekker tre konsentrasjonsnivåer:

Nivå, kalibreringskurve	Konsentrasjon
1	ca. 18% av oppgitt innhold
2	ca. 60% av oppgitt innhold
3	ca. 105% av oppgitt innhold

Måling:

- 25 Måling av standard- og testløsninger utføres ved HPLC.

Kolonne: Superspher RP 18 100, 250 · 4,6 mm
 Detektor: UV-absorpsjonsdetektor, $\lambda = 287$ nm

- 30 Mobil fase: 11,54 g natriumlaurylsulfat 15,60 g NaH_2PO_4 , $2\text{H}_2\text{O}$ oppløses i 500 ml H_2O av HPLC-kvalitet, 500 ml acetonitril og 5,00 ml trietylamin tilsettes og

mikses ut-førlig. pH justeres deretter med

- 5 fosforsyre (konsentrert) til pH 3,6
 ± 0,05 (ca. 3 ml). Vakuumfiltrering
 gjennom filter av typen Whatman GF/A.

Gjennomstrømnings-

hastighet: 1 ml/min.

Sløyfe: 20 µl for 50, 60 og 100 mg kapsler.

100 µl for 10, 20 og 30 mg kapsler.

10

Kromatograferingstid for test- og standardløsning: ca.
 1,75* $t_{r, \text{morfin}}$ [minutter] (= ca. 10 minutter).

Bemerkning:

- 15 Testløsningsprøven for HPLC-bestemmelse av prøvene
 (= testløsning) og løsninger for kalibreringskurve
 filtreres gjennom filter av typen Whatman GF/F før analyse.
 Testløsninger er ikke fortynnet.

- 20 Beregning: De seks løsninger som er beskrevet i
 "kalibreringskurve" analyseres før prøvene injiseres, og
 lineær regresjon av responsene i forhold til konsentra-
 sjonene utføres. Stigningen (stigning_{kalib-kurve}) og
 skjæringspunkt (skjæringspunkt_{kalib-kurve}) anvendes for
 25 beregning.

95%-konfidensintervallet i skjæringspunkt må inkludere
 origo.

- Mengde (y_1, y_3, y_6, y_9) av morfinsulfat oppløst i
 prosent av det angitte innhold i hver av kapslene kalku-
 30 leres med følgende formler:

1 time:

35
$$y_1 = \frac{(A_2 - \text{skjæringspunkt}_{\text{kalib-kurve}}) \times n \times 900 \times 100}{\text{stigning}_{\text{kalib-kurve}} \times 100 \times x}$$

3 timer:

$$z_3 = \frac{(A_2 - \text{skjæringspunkt}_{\text{kalib-kurve}}) \times n \times (900 - v) \times 100}{\text{stigning}_{\text{kalib-kurve}} \times 100 \times x}$$

$$y_3 = z_3 + y_1 \times \frac{v}{900}$$

6 timer:

$$z_6 = \frac{(A_2 - \text{skjæringspunkt}_{\text{kalib-kurve}}) \times n \times (900 - 2 \times v) \times 100}{\text{stigning}_{\text{kalib-kurve}} \times 100 \times x}$$

$$y_6 = z_6 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v}$$

9 timer:

$$z_9 = \frac{(A_2 - \text{skjæringspunkt}_{\text{kalib-kurve}}) \times n \times (900 - 3 \times v) \times 100}{\text{stigning}_{\text{kalib-kurve}} \times 100 \times x}$$

$$y_9 = z_9 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v} + y_6 \times \frac{v}{900 - 2 \times v}$$

25

A_2 = Areal for morfintoppen i kromatogrammet av testløsning.

n = Renhet av morfinsulfatstandarden i prosent-

v = Prøvemengde i ml.

30 x = Oppgitt innhold i kapselen.

Eksempel 1

I eksempel 1 ble belagte kjerner for modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved å fremstille kjerner og deretter belegge disse med en mengde på 13,5% (% av kjernevekt).

Kjernene ble fremstilt ved anvendelse av en ekstruderings/kuleformings("spheronization")-teknikk.

Ingrediensene er angitt i tabell 1. Ingrediensene blandes og fuktes i en blander av typen "Diosna high shear" hvori vann påføres med en dyse (trykkdyse av typen Delevan CJ med åpning på 4,0 mm).

Tabell 1

	Ingredienser	Mengde (kg)
5	Morfinsulfat	8,10
	Mikrokrystallinsk cellulose	7,26
	Laktose	29,16
10	Natriumkarboksymetylcellulose	0,45
	Renset vann	12,6
15	Den fuktede masse ble ekstrudert i en ekstruder av typen Nica E 140 med en siktstørrelse av 0,6 mm. Ekstrudatet ble kuleformet i en Fuji-Paudal Marumerizer i 4 minutter. Kjernene som ble produsert ble tørket på brett i ca. 13 timer ved 40°C.	
20	De tørkede kjerner ble fraksjonert i et Sweco-apparat utstyrt med en lavere sikt av 0,500 mm og en øvre sikt av 0,790 mm.	
	27,9 kg av disse kjerner ble belagt med et innerbelegg, et midtre belegg og et ytterbelegg i et fluidisert pulverbad av typen Glatt WSG 30 med en 1,8 mm spraydyse og et spraytrykk på 3 bar for innerbelegget og 3,5 bar for det midtre belegg og ytterbelegget. Sammensetningen av bleggingsmidlet er vist i tabell 2.	

30 Tabell 2

	Ingredienser	Mengde (kg)
		Innerbelegg
35	Hydroksypropylmetylcellulose	0,163
	Magnesiumstearat	0,034

	Talk	0,304
	Simetikon-emulsjon	0,025
5	Eudragit NE 30 D	10,800
	Renset vann	13,674
10	Totalt	25,000

Midtre belegg

	Kalsiumsulfat	1,817
15	Hydroksypropylmetylcellulose	0,230
	Simetikon-emulsjon	0,012
20	Polysorbatum 20	0,017
	Eudragit NE 30 D	2,428
	Renset vann	6,941
25	Totalt	11,500

Ytre belegg

30	Hydroksypropylmetylcellulose	0,360
	Talk	0,360
35	Renset vann	8,280
	Totalt	9,000

I beleggingsprosessen ble de følgende mengder av indre, midtre og ytre belegg påført. Mengden av tørt materiale påført beregnet i prosent av kjernevekten fremgår også av det følgende.

5

Indre belegg: 15,82 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 8,5% av kjernevekten)

10

Midtre belegg: 4,59 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

Ytre belegg: 3,49 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

15

Under beleggingsprosessen ble sjikttemperaturen opprettholdt i hovedsak i intervallet fra 19,5 til 20,9°C ved å justere væskegjennomstrømningshastigheten.

20

Temperaturen på luften som strømmet inn ble holdt på ca. 43°C. Etter appliseringen av beleggene, ble de belagte kjerner herdet ved en sjikttemperatur på ca. 70°C i 30 minutter, og deretter ble de belagte kjerner nedkjølt til en sjikttemperatur under 35°C.

Den ønskede oppløsningsprofil (mål) og de nedre og øvre grenser for oppløsningshastigheten er angitt nedenfor:

25

	Mål	Nedre grense	Øvre grense
1 time	5,0%	0%	21,0%
3 timer	33,0%	11,0%	55,0%
30 6 timer	68,0%	52,0%	84,0%
9 timer	84,0%	73,0%	-

Etter belegging ble de belagte kjernene siktet gjennom en 1,2 mm sil. Materiale av for stor størrelse ble kastet.

35

De belagte kjernene som ble produsert hadde oppløsningsdata som vist i tabell 3 (bestemt ifølge oppløsningsmetode III angitt ovenfor):

Tabell 3

	1 time	2,1%
5	2 timer	9,9%
	3 timer	19,9%
	4 timer	31,3%
	5 timer	42,8%
	6 timer	53,4%
10	7 timer	62,6%
	8 timer	70,3%
	9 timer	76,2%
	10 timer	80,7%
	12 timer	86,8%
15	16 timer	92,5%

Eksempel 2

I eksempel 2 ble belagte kjerner for modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved å fremstille kjerner og deretter belegge disse med en mengde på 11,5% (prosent av kjernevekt).

Kjernene ble fremstilt og belagt som beskrevet i eksempel 1, med det unntak at i eksempel 2 ble 30 kg kjerner belagt med en mengde indre, midtre og ytre belegging som følger:

Indre belegging: 13,01 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 6,5% av kjernevekten)

30 Midtre belegging: 4,94 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

Ytre belegging: 3,75 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

35

og under beleggingsprosessen ble sjikttemperaturen opprettholdt i hovedsak i intervallet fra 19 til 20,8°C ved å justere væskestrømningshastigheten.

De belagte kjernene som ble produsert hadde oppløsningsdata som vist i tabell 4 (bestemt ifølge oppløsningsmetode III angitt ovenfor):

5 Tabell 4

	1 time	18,2%
	2 timer	37,4%
10	3 timer	53,3%
	4 timer	65,8%
	5 timer	75,3%
	6 timer	82,1%
	7 timer	86,8%
15	8 timer	90,1%
	9 timer	92,4%
	10 timer	94,0%
	12 timer	95,9%
	16 timer	97,5%

20

Eksempel 3

I eksempel 3 ble belagte kjerner for modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved å fremstille kjerner, og deretter belegge disse med en mengde av 8,0% (prosent av kjernevekt).

25

Kjernene ble belagt som beskrevet i eksempel 1, med det unntak at i eksempel 3 ble 30 kg kjerner belagt med en mengde av indre, midtre og ytre belegg som følger:

30 Indre belegg: 6,00 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 3,0% av kjernevekten)

Midtre belegg: 4,94 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

35

Ytre belegg: 3,75 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

Den ønskede oppløsningsprofil (mål) og de nedre og øvre grenser for oppløsningshastigheten er angitt nedenfor.

	Mål	Nedre grense	Øvre grense
5			
	0,5 time 67,0%	47,0%	95,0%
	1 time 91,0%	71,0%	-

og under beleggingsprosessen ble sjikttemperaturen opprettholdt hovedsak i intervallet fra 19,3 til 20,5°C ved å justere væskestrømningshastigheten.

De belagte kjernene som ble produsert hadde oppløsningsdata som angitt i tabell 5 (bestemt ifølge oppløsningsmetode III beskrevet ovenfor):

15

Tabell 5

	10 minutt	49,0%
20	20 minutt	77,6%
	30 minutt	89,5%
	40 minutt	94,6%
	50 minutt	97,2%
	60 minutt	98,4%

25

Eksempel 4

I eksempel 4 ble belagte kjerner for modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved å fremstille kjerner, og deretter belegging av disse med en mengde på 12,5% (prosent av kjernevekt).

Kjernene ble fremstilt og belagt som beskrevet i eksempel 1, med det unntak at mengden av væske som ble tilsatt under fuktingen i Diosna-blanderen i eksempel 4 var 12,83 og at 30 kg kjerner ble belagt med en mengde av indre, midtre og ytre belegg som følger:

Indre belegg: 15,01 kg beleggingsløsning

(Tørt materiale: 7,5% av kjernevekten)

Midtre belegg: 4,94 kg beleggingsløsning

(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

5 Ytre belegg: 3,75 kg beleggingsløsning

(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

og at sjikttemperaturen under beleggingsprosessen ble opprettholdt i hovedsak i et intervall fra 18,0 til 19,6°C
10 ved å justere væskestrømningshastigheten.

De belagte kjerner som ble fremstilt hadde oppløsningsdata som vist i tabell 6 (bestemt ved oppløsningsmetode III angitt ovenfor):

15 Tabell 6

	1 time	10,3%
	2 timer	24,9%
20	3 timer	40,2%
	4 timer	54,4%
	5 timer	66,7%
	6 timer	76,1%
	7 timer	83,1%
25	8 timer	88,1%
	9 timer	91,6%
	10 timer	94,1%
	12 timer	97,3%
	16 timer	100,1%

30

Eksempel 5

I eksempel 5 ble belagte kjerner for modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved å fremstille kjerner, og deretter belegging av disse med en mengde på
35 13,5% (prosent av kjernevekt).

Kjernene ble belagt som beskrevet i eksempel 4 med det unntak at i eksempel 5 ble 30 kg kjerner belagt med en mengde av indre, midtre og ytre belegg som følger:

Indre belegg: 17,01 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 8,5% av kjernevekten)

5 Midtre belegg: 4,94 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

Ytre belegg: 3,75 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

10

og under beleggingsprosessen ble sjikttemperaturen opprettholdt hovedsak i intervallet fra 18,3 til 19,8°C ved å justere væskestrømningshastigheten.

De belagte kjernene som ble produsert hadde opp-
15 løsningsdata som angitt i tabell 7 (bestemt ifølge opp-
løsningsmetode III beskrevet ovenfor):

Tabell 7

20

	1 time	3,4%
	2 timer	10,1%
	3 timer	19,8%
	4 timer	31,3%
25	5 timer	43,5%
	6 timer	54,9%
	7 timer	64,9%
	8 timer	72,9%
	9 timer	79,1%
30	10 timer	83,7%
	12 timer	90,0%
	16 timer	95,8%

Eksempel 6

35 I eksempel 6 ble belagte kjerner for modifisert
avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved å fremstille
kjerner, og deretter belegging med en mengde på 8,0%
(prosent av kjernevekt).

Kjernene ble fremstilt og belagt som beskrevet i eksempel 4 med en ønsket oppløsningsprofil som beskrevet i eksempel 3. Videre ble følgende unntak fra eksempel 4 valgt: I eksempel 6, ble 30 kg kjerner belagt med en mengde av indre, midtre og ytre belegg som følger:

Indre belegg: 6,0 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 3,0% av kjernevekten)

10 Midtre belegg: 4,94 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

Ytre belegg: 3,75 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

15

og at sjikttemperaturen under beleggingsprosessen ble opprettholdt hovedsak i et intervall fra 18,2 til 19,8°C ved å justere væskestrømningshastigheten.

De belagte kjerner som ble fremstilt hadde oppløsningsdata som vist i tabell 8 (bestemt ved oppløsningsmetode III angitt ovenfor):

Tabell 8

25

	10 minutt	51,0%
	20 minutt	79,1%
	30 minutt	90,5%
	40 minutt	95,5%
30	50 minutt	98,0%
	60 minutt	99,2%

Eksempel 7

35 I eksempel 7 ble belagte kjerner for modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved å fremstille kjerner, og deretter belegging av disse med en mengde på 13,0% (prosent av kjernevekt).

Kjernene ble fremstilt og belagt som beskrevet i eksempel 1 med det unntak at mengden av væske som ble tilsatt under fuktingen i Diosna-blanderen i eksempel 7 var 12,38, og at 30 kg kjerner ble belagt med en mengde av
5 indre, midtre og ytre belegg som følger:

Indre belegg: 16,01 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 8,0% av kjernevekten)

10 Midtre belegg: 4,94 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

Ytre belegg: 3,75 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

15

og at sjikttemperaturen under beleggingsprosessen ble opprettholdt i hovedsak i et intervall fra 20,5 til 22,5°C ved å justere væskestrømningshastigheten.

De belagte kjerner som ble fremstilt hadde opp-
20 løsningsdata som vist i tabell 9 (bestemt ved oppløsningsmetode III angitt ovenfor):

Tabell 9

	1 time	4,3%
25	2 timer	12,3%
	3 timer	24,3%
	4 timer	38,6%
	5 timer	52,6%
	6 timer	64,4%
30	7 timer	73,6%
	8 timer	80,5%
	9 timer	85,4%
	10 timer	88,9%
	12 timer	93,4%
35	16 timer	97,4%

Eksempel 8

I eksempel 8 ble belagte kjerner for modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved å fremstille kjerner, og deretter belegging av disse med en mengde på 8,0% (prosent av kjernevekt).

- 5 Kjernene ble fremstilt og belagt som beskrevet i eksempel 7, men med en ønsket oppløsningsprofil som beskrevet i eksempel 3 og med det unntak at i eksempel 8 ble 30 kg kjerner belagt med en mengde av indre, midtre og ytre belegg som følger:

10

Indre belegg: 6,0 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 3,0% av kjernevekten)

15

Midtre belegg: 4,94 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

Ytre belegg: 3,75 kg beleggingsløsning
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

20

og at sjikttemperaturen under beleggingsprosessen ble opprettholdt i hovedsak i et intervall fra 20,0 til 22,2°C ved å justere væskestrømningshastigheten.

- De belagte kjerner som ble fremstilt hadde oppløsningsdata som vist i tabell 10 (bestemt ved oppløsningsmetode III angitt ovenfor):

25

Tabell 10

30	10 minutt	41,1%
	20 minutt	70,7%
	30 minutt	84,9%
	40 minutt	92,2%
	50 minutt	96,0%
	60 minutt	98,1%

35

Eksempel 9

I eksempel 9 ble belagte kjerner for modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved å fremstille kjerner,

og deretter belegging med en mengde på 12,2% (prosent av kjernevekt).

Fremstillingen av disse belagte kjerner ble utført som beskrevet i eksempel 7 med det unntak at i eksempel 9 ble
 5 30 kg kjerner belagt med en mengde av indre, midtre og ytre belegg som følger:

Indre belegg: 14,41 kg beleggingsløsning
 (Tørt materiale: 7,2% av kjernevekten)

10

Midtre belegg: 4,94 kg beleggingsløsning
 (Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

15

Ytre belegg: 3,75 kg beleggingsløsning
 (Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

og under beleggingsprosessen ble sjikttemperaturen opprettholdt i hovedsak i intervallet fra 20,0 til 22,2°C ved å justere væskestrømningshastigheten.

20

De belagte kjernene som ble produsert hadde oppløsningsdata som angitt i tabell 11 (bestemt ifølge oppløsningsmetode III beskrevet ovenfor):

Tabell 11

25

	1 time	12,2%
	2 timer	28,7%
	3 timer	44,6%
	4 timer	59,1%
30	5 timer	70,5%
	6 timer	78,6%
	7 timer	84,2%
	8 timer	88,1%
	9 timer	90,5%
35	10 timer	92,3%
	12 timer	94,7%
	16 timer	96,4%

Eksempel 10

I eksempel 10 ble belagte kjerner for modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved belegging av kjernene med en mengde av 13,5% (prosent av kjernevekt).

- 5 Kjernene ble fremstilt ved anvendelse av en ekstruderings/kuleformingsteknikk. Ingrediensene er angitt i tabell 12. Ingrediensene ble blandet og fuktet i en blander av typen "Diosna high shear" hvori vann påføres med en dyse (trykkdyse, Delevan CJ med en åpning på 2,5 mm).

Tabell 12

	Ingredienser	Mengde (kg)
5	Morfinsulfat	7,20
	Mikrokrystallinsk cellulose	6,48
10	Laktose	25,92
	Natriumkarboksymetylcellulose	0,40
	Renset vann	10,6

15

Den fuktede masse ble ekstrudert i en ekstruder av typen Nica E 140 med en siktstørrelse av 0,6 mm. Ekstrudert ble kuleformet i en Fuji-Paudal Elanco Marumerizer i 3,5 minutter. Kjernene som ble fremstilt på denne måte ble tørket på brett i ca. 7 timer ved 40°C.

20

De tørkede kjerner ble fraksjonert i et Sweco-apparat utstyrt med en lavere sikt på 0,5 mm og en øvre sikt på 0,790 mm.

Den ovennevnte fremgangsmåte ble gjentatt fire ganger og ga et totalt utbytte på 147 kg kjerner.

25

28 kg av disse kjerner ble belagt med et indre belegg, et midtre belegg og et ytre belegg i et fluidisert pulverbad av typen Glatt WSG 30 med en 1,8 mm spraydyse og et spraytrykk på 3 bar for det indre belegg og 3,5 bar for det midtre og ytre belegg. Sammensetningen av beleggingsmateriale er angitt i tabell 13.

30

Tabell 13

35	Ingredienser	Mengde (kg)
		Indre belegg

	Hydroksypropylmetylcellulose	0,104
	Magnesiumstearat	0,022
5	Talk	0,194
	Simetikon-emulsjon	0,016
	Eudragit NE 30 D	6,912
10	Renset vann	8,752
	Totalt	16,000
15		
	Midtre belegg	
	Kalsiumsulfat	0,790
20	Hydroksypropylmetylcellulose	0,100
	Simetikon-emulsjon	0,005
	Polysorbatum 20	0,0075
25	Eudragit NE 30 D	1,055
	Renset vann	3,0425
30	Totalt	5,000
	Ytre belegg	
35	Hydroksypropylmetylcellulose	0,160
	Talk	0,160

Renset vann 3,680

Totalt 4,000

- 5 I beleggingsprosessen ble følgende mengder av indre, midtre og ytre belegg påført.

Indre belegg: 15,88 kg beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 8,5% av kjernevekten)

10

Midtre belegg: 4,61 kg beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

15

Ytre belegg: 3,50 kg beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

- 20 Under beleggingsprosessen ble sjikttemperaturen opprettholdt hovedsakelig i intervallet fra 18 til 20,5°C ved å justere væskestrømningshastigheten. Temperaturen på inngangsluften ble holdt ved ca. 30°C. Etter påføring av belegget ble de belagte kjernene herdet ved en sjikttemperatur på ca. 70°C i 30 minutter og deretter ble de belagte kjernene nedkjølt til en sjikttemperatur på under 35°C.

- 25 Etter belegging ble de belagte kjernene siktet gjennom en 1,0 mm sil. Materiale av for stor størrelse ble kastet.

De belagte kjernene som ble fremstilt på denne måte hadde oppløsningsdata som angitt i tabell 14 (bestemt ifølge oppløsningsmetode III angitt ovenfor):

30

Tabell 14

	1 time	5,4%
	2 timer	15,6%
35	3 timer	29,1%
	4 timer	43,6%
	5 timer	57,4%
	6 timer	68,6%

	7 timer	77,2%
	8 timer	83,6%
	9 timer	88,1%
	10 timer	91,3%
5	12 timer	95,4%
	16 timer	99,0%

Eksempel 11

I eksempel 11 ble belagte kjerner for modifisert
10 avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved belegging av
kjernene med en mengde på 8% (prosent av kjernevekten).

Kjernene ble fremstilt som beskrevet i eksempel 10.
Imidlertid ble kjernene belagt med en mengde av indre,
midtre og ytre beleggingsmiddel som følger:

15

Indre belegg: 5,6 kg beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 3,0% av kjernevekten)

20

Midtre belegg: 4,61 kg beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

Ytre belegg: 3,50 kg beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

25

og under beleggingsprosessen ble sjikttemperaturen
oppretholdt i hovedsak i intervallet fra 18,5 til 22,0°C
ved å justere væskestrømningshastigheten.

De belagte kjernene som ble produsert på denne måte
hadde oppløsningsdata som angitt i tabell 15 (bestemt
30 ifølge oppløsningsmetode III angitt ovenfor):

Tabell 15

35	10 minutter	38,5%
	20 minutter	70,2%
	30 minutter	86,6%
	40 minutter	94,0%

50 minutter	97,8%
60 minutter	99,6%

Eksempel 12

- 5 I eksempel 12 ble de belagte kjernene fra eksempel 10 og eksempel 11 blandet i en trommelblander i 5 minutter. Forholdet mellom kjernene som ble blandet var:

- Eksempel 10: 20,09 kg
10 Eksempel 11: 4,73 kg

- Disse forholdstall ble beregnet på grunnlag av at 80% av morfinsulfatet i blandingen skulle være i form av belagte kjerner fremstilt i samsvar med eksempel 10, og at
15 20% av morfinsulfatet i blandingen skulle være i form av belagte kjerner fremstilt i samsvar med eksempel 11.

Blandingen av kjerner ble sammenblandet med 0,186 kg talk i en trommelmikser i 5 minutter.

- Blandingen av belagte kjerner som var fremstilt på
20 denne måte hadde oppløsningsdata som angitt i tabell 16 (bestemt ifølge oppløsningsmetode III angitt ovenfor):

Tabell 16

25	1 time	24,0%
	2 timer	31,8%
	3 timer	41,7%
	4 timer	52,7%
	5 timer	63,5%
30	6 timer	73,1%
	7 timer	80,1%
	8 timer	85,6%
	9 timer	89,8%
	10 timer	92,8%
35	12 timer	96,8%
	16 timer	100,5%

Blandingen av belagte kjerner ble fylt i kapsler ved hjelp av en kapselfyller av typen Zanasi AZ 40. Egenskapene for kapslene er angitt i tabell 17 (bestemt ifølge oppløsningsmetode II angitt ovenfor):

5

Tabell 17

	Kapselstørrelse	5	3	1
10	Mengde av belagte kjerner (mg)	62,5	187,4	374,8
	Dose av morfinsulfat (mg)	10	30	60
	1 times oppløsning (%)	23,1	22,1	22,9
	3 timers oppløsning (%)	41,3	40,0	40,8
	6 timers oppløsning (%)	72,9	71,8	72,4
15	9 timers oppløsning (%)	91,3	88,9	89,8

Eksempel 13

I eksempel 13 ble belagte kjerner for modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt med en fremstilling av kjerner og deretter belegging med en mengde av 12,5% (prosent av kjernevekten).

De belagte kjernene ble fremstilt som beskrevet i eksempel 10, med det unntak at kjernene ble belagt med en mengde av indre, midtre og ytre beleggingsmiddel som følger:

Indre belegg: 14,0 kg beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 7,5% av kjernevekten)

30 Midtre belegg: 4,61 kg beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

Ytre belegg: 3,50 kg beleggingsløsning/suspensjon
35 (Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

og under beleggingsprosessen ble sjikttemperaturen opprettholdt i hovedsak i intervallet fra 18,0 til 22°C ved å justere væskestrømningshastigheten.

De belagte kjerner fremstilt på denne måte hadde opp-
5 løsningsdata som angitt i tabell 18 (bestemt ifølge opp-
løsningsmetode III angitt ovenfor):

Tabell 18

10	1 time	10,5%
	2 timer	26,5%
	3 timer	42,0%
	4 timer	55,9%
	5 timer	67,5%
15	6 timer	76,8%
	7 timer	83,7%
	8 timer	88,4%
	9 timer	91,8%
	10 timer	94,5%
20	12 timer	97,4%
	16 timer	99,9%

Eksempel 14

I eksempel 14 ble belagte kjerner for modifisert av-
25 givelse av morfinsulfat fremstilt med en fremstilling av
kjerner og deretter belegging med en mengde av 14,5%
(prosent av kjernevekten).

Fremstilling av de belagte kjernene ble utført som
beskrevet i eksempel 10 med det unntak at kjernene ble
30 belagt med en mengde av indre, midtre og ytre beleggings-
middel som følger:

Indre belegg: 17,75 kg beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 9,5% av kjernevekten)

35 Midtre belegg: 4,61 kg beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

Ytre belegg: 3,50 kg beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

5 og under beleggingsprosessen ble sjikttemperaturen
opprettholdt i hovedsak i intervallet fra 18,0 til 22,2°C
ved å justere væskestrømningshastigheten.

De belagte kjernene som ble produsert på denne måte
hadde oppløsningsdata som angitt i tabell 19 (bestemt
ifølge oppløsningsmetode III angitt ovenfor):

10

Tabell 19

	1 time	3,3%
	2 timer	9,4%
15	3 timer	18,3%
	4 timer	30,4%
	5 timer	43,7%
	6 timer	56,8%
	7 timer	67,1%
20	8 timer	75,4%
	9 timer	81,7%
	10 timer	86,6%
	12 timer	92,6%
	16 timer	98,0%

25

Eksempel 15

I eksempel 15 ble poser for modifisert avgivelse av
morfinulfat fremstilt ved fremstilling av kjerner og
påfølgende belegg med en mengde på 15,0% (prosent av
30 kjernevekten).

Kjernene ble fremstilt ved å anvende en ekstrusjons/
kuleformingsteknikk. Ingrediensene er angitt i tabell 20.
Ingrediensene ble blandet og fuktet i en blander av typen
"Fielder high shear".

35

Tabell 20

Ingredienser	Mengde (kg)
Morfinsulfat	0,900
5 Mikrokrystallinsk cellulose	1,200
Maisstivelse	1,800
Laktose	1,980
10	
Polyvidon	0,120
Renset vann	2,550
15	Den fuktede masse ble ekstrudert i en Nica E 140 ekstruder med en siktstørrelse av 0,6 mm. Ekstrudatet ble kuleformet i "lab-enhet" i 1,75 minutter. Kjernene som ble fremstilt på denne måte ble tørket på brett i ca. 5 timer ved 40°C.
20	De tørkede kjerner ble fraksjonert i et Retsch-apparat utstyrt med en nedre sikt på 0,5 mm og en øvre sikt på 0,8 mm.
	100 g av disse kjerner ble belagt med et indre belegg, et midtre belegg og et ytre belegg i et fluidisert pulver-
25	bad av "lab-type" med en 0,7 mm spraydyse og et spraytrykk på 0,6 bar. Sammensetningen av beleggingsmidlet er angitt i tabell 21.
30	<u>Tabell 21</u>

Ingredienser	Mengde (g)
	Indre belegg
35	
Hydroksypropylmetylcellulose	6,50
Magnesiumstearat	1,35

	Talk	12,15
	Simetikon-emulsjon	1,00
5	Eudragit NE 30 D	432,00
	Renset vann	547,00
10	Totalt	1000,00

Midtre belegg

15	Kalsiumsulfat	79,00
	Hydroksypropylmetylcellulose	10,00
	Simetikon-emulsjon	0,50
20	Polysorbatum 20	0,75
	Eudragit NE 30 D	105,50
25	Renset vann	304,25
	Totalt	500,00

Ytre belegg

30	Hydroksypropylmetylcellulose	10,00
	Talk	10,00
35	Renset vann	230,00
	Totalt	250,00

I beleggingsprosessen ble følgende mengder av indre, midtre og ytre belegg påført.

- Indre belegg: 66,70 kg beleggingsløsning/suspensjon
 5 (Tørt materiale: 10,0% av kjernevekten)
- Midtre belegg: 16,50 kg beleggingsløsning/suspensjon
 (Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)
- 10 Ytre belegg: 12,50 kg beleggingsløsning/suspensjon
 (Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

- Under beleggingsprosessen ble temperaturen av inngangsluften opprettholdt ved ca. 40°C og temperaturen av
 15 utgangsluften ved ca. 30°C. Etter at kjernene var påført belegget ble de herdet ved en sjikttemperatur på ca. 70°C i 30 minutter, og deretter ble de belagte kjerner nedkjølt til en sjikttemperatur på under 35°C.

- Etter belegging ble de belagte kjernene siktet gjennom
 20 en 1,0 mm sil. Materiale av for stor størrelse ble kastet.

- 45,0 g av de belagte kjerner som ble fremstilt på denne måte og 35,0 g av en blanding av materialet angitt i tabell 22 ble fylt i poser ved å fylle 230 mg belagte
 25 kjerner og 171 mg av blandingen angitt i tabell 22 i hver pose.

Tabell 22

30

	(mg)
Natriumcitrat	41,00
Natriumbikarbonat	77,80
35 Titaniumdioksid	51,10
Tartarsyre	45,00
Sitronsaftsmak	4,10
Sitronsaft	4,10

Aspartam	4,10
Natriumalginat LF 200S	122,80

5 Natriumcitrat, natriumbikarbonat og titaniumdioksid ble malt i en mølle av typen Fritzh-lab utstyrt med en 0,2 mm sikt. Tartarsyren ble også malt i Fritzh-utstyret.

Blandingene av belagte kjerner og pulvere fra posene hadde oppløsningsdata som angitt i tabell 23 (bestemt ved oppløsningsmetode I beskrevet ovenfor):

10

Tabell 23

	1 time	5,4%
	2 timer	17,5%
15	3 timer	32,8%
	4 timer	47,1%
	5 timer	58,8%
	6 timer	68,3%
	7 timer	75,1%
20	8 timer	80,7%
	9 timer	84,2%
	12 timer	91,1%
	16 timer	95,5%

25 Eksempel 16

I eksempel 16 ble poser for modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved å fremstille kjerner og deretter belegge disse med en mengde av 11% (prosent av kjernevekt).

30 Posene ble fremstilt som beskrevet i eksempel 15 med unntak av at kjernene ble belagt med en mengde av indre, midtre og ytre belegg som følger:

Indre belegg: 40 g beleggingsløsning/suspensjon

(Tørt materiale: 6,0% av kjernevekten)

35

Midtre belegg: 16,5 kg beleggingsløsning/suspensjon

(Tørt materiale: 4,0% av kjernevekten)

Ytre belegg: 12,5 kg beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

- Blandingen av belagte kjerner og pulver fra posene
5 hadde oppløsningsdata som angitt i tabell 24 (bestemt ifølge oppløsningsmetode I angitt ovenfor):

Tabell 24

10		
	0,5 time	19,6%
	1 time	47,2%
	1,5 time	66,4%
	3 timer	91,5%
15	6 timer	101,1%

Eksempel 17

- I eksempel 17 ble 4 satser av belagte kjerner for
modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved å
20 fremstille kjerner og deretter belegge disse med en mengde på 7,0% eller 9,0% eller 11,0% eller 13,0% (prosent av kjernevekt).

- Kjernene ble fremstilt ved å anvende en ekstrusjon/
kuleformings-teknikk. Ingrediensene er angitt i tabell 25.
25 Ingrediensene blandes og fuktes i en blander av typen "Kenwood Major laboratory mixer".

Tabell 25

30		
	Ingredienser	Mengde (g)
	Morfinsulfat	75,00
35	Mikrokrystallinsk cellulose	85,00
	Laktose	340,00

Renset vann 180,00

Den fuktete masse ble ekstrudert i en ekstruder av typen Nica E 140 med en siktstørrelse på 0,6 mm. Ekstrudatet ble kuleformet i en laboratorieenhet i 2 minutter. De fremstilte kjerner ble tørket i et fluidisert pulverbad i laboratorieskala ved 40°C i ca. 8 minutter.

De tørkede kjernene ble fraksjonert i et Retsch-apparat utstyrt med en nedre sikt på 0,5 mm og en øvre sikt på 0,800 mm.

100 g av disse kjerner ble belagt med et indre og et ytre belegg i et fluidisert pulverbad av laboratorietype utstyrt med en 0,7 mm spraydyse og et spraytrykk på 0,6 bar. Sammensetningen av beleggingsmidlet er angitt i tabell 26.

Tabell 26

	Ingredienser	Mengde (g)
20		Indre belegg
	Hydroksypropylmetylcellulose	1,30
25	Magnesiumstearat	0,27
	Talk	2,43
	Simetikon-emulsjon	0,20
30	Eudragit NE 30 D	86,40
	Renset vann	109,40
35	Totalt	200,00
		Ytre belegg

	Hydroksypropylmetylcellulose	4,00
	Talk	4,00
5	Renset vann	92,00

De følgende mengder av indre og ytre belegg ble påført.

- 10 I
Indre belegg: 39,84 g beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 6,0% av kjernevekten)
- Ytre belegg: 12,50 g beleggingsløsning/suspensjon
15 (Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)
- II
Indre belegg: 53,12 g beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 8,0% av kjernevekten)
- 20 Ytre belegg: 12,50 g beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)
- III
25 Indre belegg: 66,40 g beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 10,0% av kjernevekten)
- Ytre belegg: 12,50 g beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)
- 30 IV
Indre belegg: 79,70 g beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 12,0% av kjernevekten)
- 35 Ytre belegg: 12,50 g beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

Under beleggingsprosessen ble temperaturen av inn-
gangsluften opprettholdt ved ca. 40°C og temperaturen av
utgangsluften ved ca. 33°C. Etter at kjernene var påført
belegget ble de herdet ved en sjikttemperatur på ca. 70°C i
5 30 minutter og deretter ble de belagte kjerner nedkjølt til
en sjikttemperatur på under 35°C.

Etter belegging ble de belagte kjernene siktet gjennom
en 1,0 mm sil. Materiale av for stor størrelse ble kastet.

De belagte kjernene som ble fremstilt på denne måte
10 hadde oppløsningsdata som angitt i tabell 27.

Tabell 27

	I	II	III	IV
	(%)	(%)	(%)	(%)
15				
1 time	15,4	8,9	7,4	2,7
2 timer	29,4	15,9	11,19	4,8
3 timer	43,1	23,7	15,6	7,1
20				
4 timer	55,9	33,9	21,6	10,8
6 timer	75,1	55,6	41,7	26,9
9 timer	88,7	77,2	67,7	56,2
10 timer	90,9	81,5	73,6	63,4
11 timer	92,3	84,5	77,8	69,2
25				
12 timer	93,8	87,5	81,9	74,0
16 timer	96,2	92,8	90,0	85,3

Eksempel 18

I eksempel 18 ble belagte kjerner for modifisert
30 avgivelse av morfinsulfat fremstilt ved å fremstille
kjerner og deretter belegge disse med en mengde på 13,0%
(prosent av kjernevekt). Kjernene som ble fremstilt på
denne måte ble presset til tabletter.

Kjernene ble fremstilt ved å anvende en ekstrusjon/
35 kuleformings-teknikk. Ingrediensene er angitt i tabell 28.
Ingrediensene ble blandet og fuktet i en laboratoriemikser
av typen "Kenwood Major".

Tabell 28

	Ingredienser	Mengde (g)
5	Morfinsulfat	37,50
	Mikrokrystallinsk cellulose	42,50
10	Laktose	170,00
	Renset vann	90,00

Den fuktete masse ble ekstrudert i en ekstruder av typen Nica E 140 med en siktstørrelse av 0,6 mm. Ekstrudatet ble kuleformet i en laboratorieenhet i 2 minutter. Kjernene som ble fremstilt på denne måte ble tørket i et fluidisert pulverbad i laboratoriestørrelse ved 40°C i ca. 10 minutter.

De tørkede kjerner ble fraksjonert i et Retsch-apparat utstyrt med en nedre sikt på 0,5 mm og en øvre sikt på 0,8 mm.

100 g av disse kjerner ble belagt som beskrevet i eksempel 17 med påføring av de følgende indre og ytre belegg:

Indre belegg: 79,70 g beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 12,0% av kjernevekten)

Ytre belegg: 12,50 g beleggingsløsning/suspensjon
(Tørt materiale: 1,0% av kjernevekten)

De belagte kjerner ble blandet i en kubisk mikser med to satser på ca. 100 g av belagte kjerner fremstilt som beskrevet i eksempel 17 (ved påføring av 12,0% + 1,0% tørt materiale) som gir en total sats på ca. 300 g belagte kjerner.

Disse belagte kjerner ble anvendt i en tørr-granulering. Sammensetningen av dette granulat er beskrevet i tabell 29.

5 Tabell 29

	Ingredienser	Mengde (g)
10	Morfin, belagte kjerner	67,50
	Stivelse 1500	6,03
	Mikrokrystallinsk cellulose	12,06
15	Tablettose	1,53
	Sylloid	1,08
20	Magnesiumstearat	0,18
	Talk	1,62

Blandingen ble utført i en kubisk mikser som allerede
25 kjent. Tørr-granuleringen ble gjentatt og ga en total på 180 g granulat.

Tablettene ble fremstilt fra dette granulat ved å
anvende en pressemaskin av typen "Fette exacta". Komprimer-
ingskreftene som ble påført var enten ca. 17 kN (benevnt
30 som 1) eller ca. 9 kN (benevnt som 2), og massen av
tablettene var ca. 400 mg.

Tablettene som ble fremstilt på denne måte hadde opp-
løsningsdata som angitt i tabell 30 (bestemt ifølge opp-
løsningsmetode IV beskrevet ovenfor). Dataene for avgivelse
35 av de korresponderende belagte kjerner er angitt i tabell
31 (bestemt med oppløsningsmetode IV beskrevet ovenfor):

Tabell 30

	I	II
	(%)	(%)
5		
1 time	35,2	32,1
3 timer	60,9	57,1
6 timer	77,6	75,4
10 9 timer	87,2	87,3
12 timer	94,0	94,4
15 timer	-	100,4
16 timer	97,2	-

15 Tabell 31

	1 time	8,9%
	3 timer	18,8%
	6 timer	38,7%
20 9 timer	59,5%	
12 timer	74,3%	
15 timer	82,9%	

Eksempel 19

25 I eksempel 19 ble de belagte kjerner fra eksemplene 1, 2 og 3 blandet i en trommelmikser i 5 minutter. Forholdene mellom de blandete materialer var:

	Eksempel 1:	29,5 kg
30	Eksempel 2:	20,5 kg
	Eksempel 3:	12,1 kg

Disse forholdstall ble beregnet slik at 80% av den resulterende mengde av morfinsulfatet i blandingen ville
 35 være fra morfinet ifra formuleringene i eksempel 1 og eksempel 2, og 20% av morfinsulfatet i blandingen ville være fra morfinet fra eksempel 3-formuleringen.

Mengdene av eksempel 1- og eksempel 2-formuleringer ble valgt for å oppnå en oppløsning av denne blanding så nær som mulig som det mål som er beskrevet i eksempel 1.

Den totale blanding av kjerner som beskrevet ovenfor ble sammenblandet med 0,466 kg talk i en trommelmikser i 5 minutter.

Blandingen av de belagte kjerner som ble fremstilt på denne måte hadde oppløsningsdataene som vist i tabell 32 (bestemt ifølge oppløsningsmetode III beskrevet ovenfor):

10

Tabell 32

	1 time	29,7%
	2 timer	41,2%
15	3 timer	52,2%
	4 timer	62,3%
	5 timer	71,2%
	6 timer	78,5%
	7 timer	84,8%
20	8 timer	88,9%
	9 timer	92,2%
	10 timer	94,8%
	12 timer	98,1%

25 Blandingen av belagte kjerner ble fylt i kapsler ved å anvende en kapselfyller av typen Zanasi AZ 40. Egenskapene for kapslene er angitt i tabell 33 (oppløsning bestemt ifølge oppløsningsmetode V angitt ovenfor):

30 Tabell 33

	Kapselstørrelse	3	1
35	Mengde av belagte kjerner (mg)	125,8	377,5
	Dosering av morfinsulfat (mg)	20	60
	1 times oppløsning	30,3	29,9
	3 timers oppløsning	53,7	52,2

6 timers oppløsning	80,3	79,7
9 timers oppløsning	94,4	94,5

Eksempel 20

- 5 I eksempel 20 ble belagte kjerner fra eksempel 4, 5 og 6 blandet i en trommelmikser i 5 minutter. Forholdene mellom komponentene i blandingen var:

Eksempel 4:	31,2 kg
10 Eksempel 5:	30,1 kg
Eksempel 6:	14,5 kg

- Disse forhold ble beregnet som beskrevet ovenfor utfra det forhold at 80,0% av morfinsulfatet i blandingen skulle
15 være i form av formuleringer ifølge eksempel 4 og eksempel 5, og 20% av morfinsulfatet i blandingen skulle være i form av eksempel 6-formuleringer.

- Mengdene av formuleringer ifølge eksempel 4 og eksempel 5 ble valgt for å oppnå en oppløsning av denne
20 blanding så nær som mulig til den mål-oppløsning som er angitt i eksempel 1.

Den totale blanding av kjerner beskrevet ovenfor ble sammenblandet med 0,569 kg talk i en trommelmikser i 5 minutter.

- 25 Blandingen av belagte kjerner som ble fremstilt på denne måte hadde oppløsningsdataene som vist i tabell 34 (bestemt ifølge oppløsningsmetode III beskrevet ovenfor):

Tabell 34

30

	1 time	23,3%
	2 timer	33,4%
	3 timer	44,3%
	4 timer	55,2%
35	5 timer	65,3%
	6 timer	73,2%
	7 timer	80,2%
	8 timer	85,1%

9 timer	88,8%
10 timer	91,3%
12 timer	94,9%
16 timer	98,0%

5

Blandingen av belagte kjerner ble fylt i kapsler ved å anvende en kapselfyller av typen Zanasi AZ 40. Egenskapene for kapslene er angitt i tabell 35 (oppløsning bestemt ifølge oppløsningsmetode V angitt ovenfor):

10

Tabell 35

	Kapselstørrelse	00
15	Mengde av belagte kjerner (mg)	629,1
	Dosering av morfinulfat (mg)	100
	1 times oppløsning	26,5
	3 timers oppløsning	48,0
20	6 timers oppløsning	77,5
	9 timers oppløsning	93,5

Eksempel 21

I eksempel 21 ble belagte kjerner fra eksempel 7, 8 og 9 blandet i en trommelmikser i 5 minutter. Forholdstallene for bestanddelene i blandingen var:

	Eksempel 7:	32,2 kg
	Eksempel 8:	13,3 kg
30	Eksempel 9:	25,0 kg

Disse forhold ble beregnet som beskrevet ovenfor utfra det forhold at 80,0% av morfinulfatet i blandingen skulle være i form av formuleringer ifølge eksempel 7 og eksempel 9, og 20% av morfinulfatet i blandingen skulle være i form av eksempel 8-formulering.

Mengdene av eksempel 7 og eksempel 8 formuleringer ble valgt for å oppnå en oppløsning av denne blanding så nær

som mulig til den mål-oppløsning som er angitt i eksempel 1.

Blandingen av kjerner ble sammenblandet med 0,530 kg talk i en trommelmikser i 5 minutter.

- 5 Blandingen av belagte kjerner som ble fremstilt på denne måte hadde oppløsningsdataene som vist i tabell 36 (bestemt ifølge oppløsningsmetode III beskrevet ovenfor):

Tabell 36

10	1 time	24,7%
	2 timer	36,2%
	3 timer	47,2%
	4 timer	59,3%
15	5 timer	69,3%
	6 timer	77,1%
	7 timer	83,1%
	8 timer	86,9%
	9 timer	89,7%
20	10 timer	91,8%
	12 timer	94,4%
	16 timer	96,6%

- 25 Blandingen av belagte kjerner ble fylt i kapsler ved å anvende en kapselfyller av typen Zanasi AZ 40. Egenskapene for kapslene er angitt i tabell 37 (oppløsning bestemt ifølge oppløsningsmetode V angitt ovenfor):

Tabell 37

30				
	Kapselstørrelse	4	3	1
	Mengde av belagte kjerner (mg)	62,9	188,7	314,6
35	Dosering av morfinsulfat (mg)	10	30	50
	1 times oppløsning (%)	23,9	25,4	23,8
	3 timers oppløsning (%)	44,6	47,5	47,6
	6 timers oppløsning (%)	76,2	79,3	78,6

9 timers oppløsning (%) 90,2 92,5 92,9

Eksempel 22

I eksempel 22 ble belagte kjerner for modifisert avgivelse av morfinsulfat fremstilt, og deretter belagt som beskrevet i eksempel 1. Mengder av belagte kjerner og indre belegg påført, og likeledes oppløsningsdatametoden for bestemmelse av avgivelse av morfinsulfat (bestemt ifølge oppløsningsmetode III angitt ovenfor), fremgår fra tabell 38 nedenfor:

Tabell 38

15	Sats nr.	1	3
	Mengde av kjerner som er belagt (kg)	27,7	27,7
	Indre belegg påført (% av kjerner)	7,5	8,9
	Produkttemperatur, belegging (ca. °C)	19,0-21,8	19,4-21,6
20	1 times oppløsning (%)	9,9	3,9
	2 timers oppløsning (%)	25,9	10,8
	3 timers oppløsning (%)	41,7	21,5
	4 timers oppløsning (%)	56,7	34,6
	5 timers oppløsning (%)	69,0	48,9
25	6 timers oppløsning (%)	78,3	61,0
	9 timers oppløsning (%)	92,3	83,7
	10 timers oppløsning (%)	94,6	87,7
	14 timers oppløsning (%)	-	95,8
	16 timers oppløsning (%)	99,7	-
30	Sats nr.	4	5
	Mengde av kjerner som er belagt (kg)	27,7	27,9
	Indre belegg påført (% av kjerner)	8,0	8,4
35	Produkttemperatur, belegging (ca. °C)	18,8-22,0	19,5-21,6
	1 times oppløsning (%)	6,3	4,7
	2 timers oppløsning (%)	18,0	11,7
	3 timers oppløsning (%)	32,4	22,2

	4 timers oppløsning (%)	47,6	35,5
	5 timers oppløsning (%)	61,2	49,4
	6 timers oppløsning (%)	72,0	61,7
	7 timers oppløsning (%)	-	71,4
5	9 timers oppløsning (%)	89,9	84,2
	10 timers oppløsning (%)	92,8	87,8
	14 timers oppløsning (%)	99,3	-
	16 timers oppløsning (%)	-	97,2
10	Sats nr.	2	
	Mengde av kjerner som er belagt (kg)	27,7	
	Indre belegg påført (% av kjerner)	3,0	
	Produkttemperatur, belegging (ca. °C)	19,0-21,9	
15	10 minutters oppløsning (%)	50,9	
	20 minutters oppløsning (%)	78,9	
	30 minutters oppløsning (%)	91,0	
	40 minutters oppløsning (%)	96,2	
	50 minutters oppløsning (%)	98,7	
20	60 minutters oppløsning (%)	100,1	

Eksempel 23

I eksempel 23 ble belagte kjerner fra eksempel 22, sats 1, 2 og 3 blandet i en trommelmikser i 5 minutter.

25 Mengdene som ble blandet var:

Eksempel 22, sats nr. 1: 27,3 kg
 Eksempel 22, sats nr. 2: 13,2 kg
 Eksempel 22, sats nr. 3: 28,4 kg

30

Disse forhold ble beregnet som beskrevet ovenfor utfra det forhold at 80,0% av morfinsulfatet i blandingen skulle være i form av formuleringer av typen eksempel 22, sats nr. 1 og eksempel 22, sats nr. 3, og 20% av morfinsulfatet i blandingen skulle være i form av formuleringen ifølge eksempel 22, sats nr. 2.

Mengdene av eksempel 22, sats nr. 1 og eksempel 22, sats nr. 3 formuleringer ble valgt for å oppnå oppløsningen

av denne blanding så nær som mulig målet beskrevet i eksempel 1.

Blandingen av kjerner ble sammenblandet med 0,520 kg talk i en trommelmikser i 5 minutter.

- 5 Blandingen av belagte kjerner som ble fremstilt på denne måte hadde oppløsningsdataene som vist i tabell 39 (bestemt ifølge oppløsningsmetode III angitt ovenfor):

Tabell 39

10	1 time	23,0%
	2 timer	32,2%
	3 timer	43,1%
	4 timer	54,6%
15	5 timer	65,0%
	6 timer	73,6%
	7 timer	79,9%
	8 timer	84,6%
	9 timer	87,9%
20	10 timer	90,3%
	12 timer	93,3%
	16 timer	96,0%

- 25 Blandingen av belagte kjerner ble fylt i kapsler ved å anvende en kapselfyller av typen Zanasi AZ 40. Egenskapene for kapslene er angitt i tabell 40 (oppløsning bestemt ifølge oppløsningsmetode V angitt ovenfor):

Tabell 40

30	Kapselstørrelse	00
	Mengde av belagte kjerner (mg)	629,1
35	Dosering av morfinulfat (mg)	100
	1 times oppløsning	25,1
	3 timers oppløsning	45,6
	6 timers oppløsning	76,1

9 timers oppløsning

90,4

Eksempel 24

I eksempel 24 ble belagte kjerner fra eksempel 22,
 5 sats 2, 4 og 5 blandet i en trommelmikser i 5 minutter.
 Mengdene som ble blandet sammen var:

Eksempel 22, sats nr. 2:	12,1 kg
Eksempel 22, sats nr. 4:	29,0 kg
10 Eksempel 22, sats nr. 5:	21,9 kg

Disse egenskaper ble beregnet utfra det forhold at
 80,0% av morfinsulfatet i blandingen skulle være i form av
 formuleringer av typen eksempel 22, sats nr. 4 og eksempel
 15 22, sats nr. 5, og 20% av morfinsulfatet i blandingen
 skulle være i form av formuleringer ifølge eksempel 22,
 sats nr. 2.

Mengdene av formuleringer ifølge eksempel 22, sats nr.
 4 og eksempel 22, sats nr. 5 ble valgt for å oppnå en opp-
 20 løsningen av denne blanding så nær som mulig til målet
 angitt i eksempel 1.

Blanding av kjerner ble sammenblandet med 0,470 kg
 talk i en trommelmikser i 5 minutter.

Blanding av belagte kjerner som ble fremstilt på
 25 denne måte hadde oppløsningsdata som angitt i tabell 41
 (bestemt ifølge oppløsningsmetode III angitt ovenfor):

Tabell 41

30	1 time	21,8%
	2 timer	30,7%
	3 timer	40,3%
	4 timer	51,2%
	5 timer	61,3%
35	6 timer	70,3%
	7 timer	77,3%
	8 timer	81,9%
	9 timer	85,4%

88

10 timer	88,1%
12 timer	91,9%
16 timer	94,6%

Blandingen av belagte kjerner ble fylt i kapsler ved å anvende en kapselfyller av typen Zanasi AZ 40. Egenskapene for kapslene er angitt i tabell 42 (oppløsning bestemt ifølge oppløsningsmetode V angitt ovenfor):

5

Tabell 42

	Kapselstørrelse	4	0
10	Mengde av belagte kjerner (mg)	62,9	377,9
	Dosering av morfinsulfat (mg)	10	60
	1 times oppløsning	22,7	25,0
	3 timers oppløsning	40,9	44,1
15	6 timers oppløsning	71,7	73,8
	9 timers oppløsning	88,4	89,2

Klinisk undersøkelse

I den følgende test benevnes kapsler for modifisert avgivelse fremstilt i samsvar med eksempel 12 som Repro-Dose® morfin.

Test 1 (kode PDMO-012):

En sammenlignende, enkeltdose, åpen, vilkårlig, tre-
 25 fase, cross-over-undersøkelse i friske frivillige evaluerte biotilgjengeligheten for to modifiserte avgivelsespreparater: Repro-Dose® morfin (RDM) og Kapanol® (KAP) versus en ordinær morfintablett, Morfin DAK® (MOR).

Forsøksinstitusjon: Daw Park Repatriation Hospital,
 30 Daws Road, Daw Park, Adelaide, South Australia 5041.

Formålet med forsøket:

Formålet med undersøkelsen var i) å undersøke enkelt-dose-farmakokinetiske profiler av morfin fra Repro-Dose®
 35 morfin, Kapanol® og Morfin DAK® for å sammenligne hastigheten og mengden av absorpsjon, samt in vivo avgivelsesegenskaper av en enkelt dose av de tre preparater, og ii)

undersøke in vitro/in vivo korrelasjoner og for å undersøke de "ugunstige forhold" ("adverse events") rapportert under prøveperioden.

5 Design og antall frivillige:

Undersøkelsen var en enkeltdose, åpen, vilkårlig, tre-fase cross-over-undersøkelse i 24 friske frivillige. Alle som ikke fullførte eller som trakk seg ble erstattet.

10 Frivillige:

Friske frivillige av begge kjønn, 18-45 år, vekt $\pm 10\%$ av ideell kroppsvekt basert på alder, høyde og kroppsbygning, som hadde gitt skriftlig samtykke. Frivillige som tok andre medisiner, som hadde en medikamenteksponering som skyldes misbruk av medikament eller avhengighet, som hadde donert blod i løpet av de siste 3 måneder før undersøkelsen, som hadde vært med i undersøkelser i løpet av de siste 3 måneder, som hadde en historie av emosjonell ustabilitet eller psykiatrisk lidelse, personer som mest sannsynlig ikke ville etterkomme protokollen, som hadde mottatt opiatet (andre enn kodein) i løpet av de siste 6 måneder før undersøkelsen og som hadde tatt kodein i den siste måned før undersøkelsen, personer hvis alkoholforbruk oversteg mer enn 40 g alkohol (4 standard alkoholdrinker) for menn og 20 g alkohol (2 standard alkoholdrinker) for kvinner, respektivt, som hadde positive hepatitt B og/eller hepatitt C overflateantigen eller HIV, eller som hadde en form for allergi eller lav toleranse for forbindelser, som hadde akutte eller kroniske lidelser som kunne influere på helsen til de frivillige eller på forsøksresultatene, som hadde klinisk relevante abnorme laboratorietester eller som var gravide eller som ammet ble ikke inkludert.

Forsøksmedisinering:

35 Repro-Dose® morfin modifiserte avgivelseskapsler 30 mg, Kapanol® modifiserte avgivelseskapsler 20 mg eller Morfin DAK® tabletter 30 mg.

Enkeltdoser av 60 mg Repro-Dose Morfin® og Kapanol® og 30 mg Morfin DAK® ble gitt sammen med 240 ml vann.

Primær variabel:

- 5 Arealene under plasmakonsentrasjonstidskurven av morfin fra 0 til 36 timer (AUC^{0-36}) (RDM og KAP) og fra 0 til 16 timer (AUC^{0-16}) (MOR) er de primære testvariable for biotilgjengelighet.

10 Sekundære variable:

De andre avledede farmakokinetiske variable ble vurdert som sekundære testvariable (AUC^{0-36} (M-6-G, M-3-G), $AUC^{0-\infty}$, C_{maks} , T_{maks} , T_{lag} , MRT, HVD, $T_{=75\% C_{maks}}$, k_e).

15 Sikkerhetsparametre:

- Frivillige ble spurt om å rapportere enhver forandring i normal helse til den som utfører undersøkelsen. Den som foretar undersøkelsen rapporterte i CRFene, hendelsen, data og tid for angrepet og opphør av dette, frekvens, alvorlighetsgrad, utgang, årsaksforhold, klassifisering og enhver handling som ble foretatt.
- 20

Forsøksutførelse:

- Hver frivillig undergikk forundersøkelsesscreening innen 4 uker før den første dosering av testmedisineringen. Screeningen omfattet medisinsk rulleblad, legemlig undersøkelse og laboratorieundersøkelser.
- 25

- Kvelden før doseringen meldte den frivillige seg til Daw Park Repatriation Hospital kl 18:00, og ble undersøkt for å bekrefte deres berettigelse. Videre ble en urinprøve undersøkt for medikamentmisbruk.
- 30

- Den morning doseringen ble gitt undergikk de kvinnelige frivillige en graviditetstest, som måtte være negativ. De frivillige ble fysiologisk monitorert (pulshastighet, blodtrykk, respirasjonsrate og pulsoksymetri) før dosering og 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 23 og 36 timer etter dosering i de perioder hvor Kapanol® eller Repro-Dose® morfin ble
- 35

administrert, og før dosering, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 10 og 16 timer etter dosering i perioder hvor Morfin DAK® ble gitt. De frivillige måtte oppholde seg ved (Daw Park Repatriation Hospital) i 36 timer etter dosering. De frivillige måtte faste fra etter kvelds kl 22:00 kvelden før til etter prøven kl 04:00. Fluid-inntak fra 1 time før og til 4 timer etter doseringen ble standardisert. Måltider var standardisert for de 24 første timer. I de periodene hvor de to modifiserte avgivelsespreparater ble administrert ble blodprøver tatt like før doseringen og 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 23, 27, 31 og 36 timer etter doseringen. Blodprøver ble tatt før dosering og 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 og 16 timer etter doseringen i de perioder hvor frivillige mottok ordinær morfintablett. Prøvene ble analysert ved PMC i Sverige.

Frivillige hadde en "utvaskingsperiode" på 1 uke mellom undersøkelsesperiodene.

De frivillige undergikk en etterundersøkelsesscreening inkluderende laboratorieundersøkelser innen 3-10 dager etter avslutning av den siste undersøkelsesperiode.

Resultater av biotilgjengelighetsundersøkelse:

Totalt var 26 frivillige inkludert i undersøkelsen. To frivillige avsluttet i løpet av den første periode (RDM og KAP), og ble erstattet. Totalt 24 frivillige fullførte undersøkelsen. De 24 frivillige som fullførte undersøkelsen var 15 menn og 9 kvinner. Alderen var i området 18-38 år, med en gjennomsnittlig alder på $24,1 \pm 5,3$ år. Vekten var i området fra 50-82 kg, med en gjennomsnittlig vekt på $66,1 \pm 9,1$ kg.

Plasmakonsentrasjon-tidskurvene for morfin er vist i fig. 16. For morfin ble gjennomsnitt $\pm$ SD AUC^{0-36} (nmol/l x time) funnet å være 467 ± 191 (RDM) og 445 ± 175 (KAP) og AUC^{0-16} ble funnet å være 201 ± 64 (MOR 30 mg) og 402 ± 128 (MOR normalisert til 60 mg).

Forholdet (%) og 90%-konfidensgrensene for RDM/KAP var 104,1% [97,1:111,6], for RDM/MOR (60) var forholdet 113,0% [105,4:121,1]. RDM absorberes i samme utstrekning som KAP og noe mer enn MOR, og begge konfidensgrensene var innen
5 bioekvivalensgrensene 80-125%.

For morfin ble middelerdi $\pm$ SD C_{maks} (nmol/l) bestemt til å være 29,8 $\pm$ 12,3, 34,4 $\pm$ 20,6 (KAP), 84,4 $\pm$ 35,0 (MOR 30 mg) og 168,8 $\pm$ 69,9 (MOR normalisert til 60 mg). De
10 nedsatte maksimumkonsentrasjoner etter RDM og KAP sammenlignet med MOR behandling resulterte i jevnere plasma-konsentrasjonstidskurver.

Median (område) T_{maks} (timer:minutter) for morfin ble bestemt å være 5:00 (1:00-8:00) for RDM, 8:00 (1:00-12:00) for KAP og 0:45 (0:15-1:30) for MOR. En signifikant for-
15 sinkelse i tid med hensyn til maksimumkonsentrasjon ble funnet for KAP sammenlignet med RDM, og begge var betydelig forsinket sammenlignet med MOR.

Resultatene for T_{lag} viste også en liten forsinkelse i absorpsjon av KAP sammenlignet med RDM.

20 De forlengete avgivelsesprofiler av RDM og KAP sammenlignet med MOR bekreftes av forskjellene detektert i MRT, HVD og $T_{=75\%C_{maks}}$ bestemt for de tre preparater.

De farmakokinetiske profiler for morfinmetabolittene var som forventet utfra morfinnivåene for de tre
25 preparater.

Av de 24 frivillige som fullførte undersøkelsen rapporterte 16 frivillige 38 episoder av ugunstige forhold ("Adverse events" - AE).

30 Signifikant flere frivillige rapporterte ugunstige forhold under KAP-perioden enn under RDM-perioden ($p < 0,014$).

AEene som ble rapportert i alle tre behandlinger var hovedsakelig svake, noen få moderate og kun to alvorlige tilfeller. AEene som ble rapportert å sannsynlig være
35 forbundet med RDM, KAP og MOR var alle vanlige og godt kjente AEer etter administrering av morfin; f.eks. oppkast, kvalme, hodeverk og svimmelhet.

Ingen av de farmakokinetiske profiler for de individuelle frivillige viste bevis på doseringsdumping etter en av behandlingene.

Ingen alvorlige AEer og ingen uventede AEer forekom.

5

Konklusjon:

Mengden av morfin absorbert fra RDM er funnet å være ca. 104% (90% konfidensintervall 97,1-111,6%) av det som ble absorbert fra KAP når preparatene ble gitt som like
10 enkeltdoser i fastende tilstand. Preparatene kan derfor ansees som ekvivalente (90% konfidensintervall innen 80-125%) under disse forhold.

Plasmaprofilene for morfin etter administrering av RDM og KAP viste forlenget absorpsjon og jevnere plasmakonsen-
15 trasjons-tidskurver enn det som ble målt for MOR.

Topp-konsentrasjonen forekom tidligere for RDM enn for KAP, og RDM har en tendens mot å være mer forlenget enn KAP.

Færre frivillige opplevde ugunstige forhold med RDM
20 enn med KAP.

De farmakokinetiske data, samt data over ugunstige forhold rapportert i denne undersøkelse indikerer at RDM kan være en verdifull formulering for én gang per dag doseringer, og tilveiebringer kliniske relevante fordeler i
25 forhold til KAP.

Resultater av in vitro - in vivo korrelasjoner:

Ved anvendelse av dekonvolveringsteknikker for plasma-
dataene fra RDM og KAP sammenlignet med MOR og oral-opp-
30 løsningsdata (indre data), har in vivo oppløsningsprofiler blitt funnet (fig. 17). Disse profiler korrelerer godt med in vitro oppløsningsdata ved nivå A:

$$\text{in vivo \% avgivelse} = b \times \text{in vitro \% avgivelse} + a$$

35

Preparat	b	a	R ²	N
RDM	0,9535	-1,0058	0,9926	19
KAP	0,6635	-3,7095	0,953	5

Disse data viser en god korrelasjon mellom in vitro og in vivo oppløsningsprofiler for RDM-preparatet (fig. 18), og en dårligere korrelasjon for KAP-preparatet.

- 5 Ved anvendelse av Levy-plot (fig. 19) basert på følgende formel: $T \text{ vivo} = b \times T \text{ vitro} + a$, er korrelasjonene som følger:

Preparat	b	a	R ²	N
RDM	1,092	0,2149	0,9844	11
KAP	1,6085	0,336	0,9966	11

10

- For begge preparat er skjæringspunktet a nær ved null for RDM, stigningen b) er nær ved 1 og for begge preparat er korrelasjonskoeffisientene forholdsvis høye, noe som betyr at in vitro og in vivo oppløsningsprofilene er svært like og nær ved en 1:1 korrelasjon.

15

Ved å anvende konvolveringsteknikker på in vitro oppløsnings øvre og nedre spesifikasjonsgrenser kan plasma-nivåer estimeres, og dette omgir de oppnådde plasmaprofiler svært godt for RDM (fig. 20).

20

Test 2 (kode PDMO-013):

- Enkeltdose, åpen, vilkårlig, fire-veis cross-over-undersøkelse i friske frivillige evaluerte biotilgjengelighet for Repro-Dose® morfin og MST Continus® med og uten næring.

25

Forsøksinstitusjon: Leicester Clinical Research Centre Limited, 72 Hospital Close, Evington, Leicester, LE5 4WW, England.

30

Forsøksformål:

Formålet med undersøkelsen var i) å sammenligne biotilgjengeligheten for Repro-Dose® morfin med MST Continus® i friske frivillige og ii) undersøke hvordan næring

påvirker absorpsjon av Repro-Dose® morfin og MST Continus® og for å evaluere de ugunstige forhold som ble rapportert under forsøksperioden.

5 Design og antall frivillige:

Undersøkelsen var en enkeltdose, åpen, vilkårlig, fire-veis, overkryss-undersøkelse i 16 friske frivillige. Alle som avsluttet eller trakk seg tilbake ble erstattet.

10 Frivillige:

Friske frivillige av begge kjønn, 18-50 år, vekt 55-110 kg, som hadde gitt skriftlig samtykke. Frivillige som tok andre medisiner, som hadde en medikamenteksponering som skyldes misbruk av medikament eller avhengighet, som hadde donert blod i løpet av de siste 3 måneder før undersøkelsen, som hadde vært med i undersøkelser i løpet av de siste 3 måneder, som hadde en historie av emosjonell ustabilitet eller psykiatrisk lidelse, personer som mest sannsynlig ikke ville etterkomme protokollen, som hadde mottatt opioider i løpet av det siste år før undersøkelsen, personer hvis alkoholforbruk nærmet seg misbruk, som hadde positive hepatitt B overflateantigen eller HIV, eller som hadde en form for allergi eller lav toleranse for forbindelsene, som hadde akutte eller kroniske lidelser som kunne influere på helsen til de frivillige eller på forsøksresultatene, som hadde klinisk relevante abnorme laboratorietester eller som var gravide eller som ammet, ble ikke inkludert.

30 Forsøksmedisinering:

Repro-Dose® morfin modifiserte avgivelseskapsler 30 mg eller MST Continus® modifiserte avgivelsestabletter 30 mg.

Enkeltdose på 60 mg ble med eller uten en standardisert frokost.

Primær variabel:

Arealene under plasmakonsentrasjonstidskurven av morfin fra 0 til 36 timer (AUC^{0-36}) var den primære testvariabel for biotilgjengelighet.

5 Sekundære variabler:

De andre avledede farmakokinetiske variabler ble behandlet som sekundære testvariabler (AUC^{0-36} (M-6-G, M-3-G), $AUC^{0-\infty}$, C_{maks} , T_{maks} , T_{lag} , MRT, HVD, $T_{=75\% C_{maks}}$, k_e).

10

Sikkerhetsparametre:

Frivillige ble spurt om å rapportere enhver forandring i normal helse til den som utfører undersøkelsen. Den som foretar undersøkelsen rapporterte i CRFene, hendelsen, data og tid for angrepet og opphør av dette, frekvens, alvorlighetsgrad, utgang, årsaksforhold, klassifisering og enhver handling som ble foretatt.

15

Forsøksutførelse:

20 Hver frivillig undergikk forundersøkelsesscreening innen 3 uker før den første dosering av testmedisineringen. Screeningen inkluderte medisinsk rolleblad, legemlig undersøkelse og laboratorieundersøkelser.

25 Kvelden før doseringen meldte den frivillige seg til LCRC før kl 19:00, og ble undersøkt for å bekrefte deres berettigelse. Videre ble en urinprøve undersøkt for medikamentmisbruk.

30 Den morning doseringen ble gitt undergikk de kvinnelige frivillige en graviditetstest, som måtte være negativ. De frivillige ble fysiologisk monitorert (pulshastighet, blodtrykk og respirasjonsrate) før dosering og 2, 8, 24 og 48 timer etter doseringen. Videre ble et pulsoksimeter plassert på de frivillige under søvnperioder i de første 24 timer etter dosering. De frivillige måtte faste fra etter 35 kvelde kl 22:00 kvelden før til etter prøven kl 04:00. På undersøkelsesdagen ble med næring ble en standardisert frokost gitt ikke mer enn 20 minutter før medikamentinntak som foregikk om morgenen sammen med inntak av 240 ml vann.

Fluid-inntak fra 1 time før og til 3 timer etter doseringen ble standardisert. Måltider var standardisert for de 24 første timer. Blodprøver ble foretatt før doseringen ($-\frac{1}{2}$ time) og ved $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2, $2\frac{1}{2}$, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28 og 36 timer etter doseringen. Blodprøver ble tatt før dosering og 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 og 16 timer etter doseringen. Prøvene ble analysert ved PMC i Sverige.

Frivillige hadde en utvaskingsperiode på 1 uke mellom undersøkelsesperiodene.

De frivillige undergikk en etterundersøkelsesscreening inkluderende laboratorieundersøkelser innen 3-10 dager etter avslutning av den siste undersøkelsesperiode.

15 Resultater:

Totalt var 17 frivillige omfattet av undersøkelsen. En frivillig avsluttet før doseringen, og ble erstattet. Totalt fullførte 16 frivillige forsøket. Av de 16 frivillige som fullførte forsøket var 9 menn og 7 kvinner. Alderen var i området fra 19-49 år med en gjennomsnittsalder på $28,2 \pm 8,7$ år. Vekten deres var i området fra 54,6-89 kg med en gjennomsnittsvekt på $70,8 \pm 9,9$ kg.

Plasmakonsentrasjon-tidskurvene for morfin er vist i fig. 21. For morfin var middelerdien $\pm$ SD AUC⁰⁻³⁶ (nmol/l x time) funnet å være 426 ± 127 (RDM fastet), 416 ± 116 (RDM føret), 473 ± 138 (MST fastet) og 483 ± 126 (MST føret). Forholdet (%) og 90%-konfidensgrensene for RDM/MST var 89,6% [84,1:95,5] (fastet), 86,1% [80,8-91,7] (føret). Til sammenligning var RDM føret/fastet-forholdet 98,5% [92,5:105,0]. RDM absorberes i samme utstrekning som MST utfra konfidensgrensene som er innen bioekvivalens-grensene 80-125%.

For morfin var middelerdi $\pm$ SD C_{maks} (nmol/l) bestemt til å være $34,2 \pm 12,2$ (RDM fastet), $33,0 \pm 11,7$ (RDM føret), $82,8 \pm 35,5$ (MST fastet) $68,3 \pm 26,6$ (MST føret). De reduserte maksimumskonsentrasjoner etter RDM-behandling resulterte i jevnere plasmakonsentrasjonstidskurver.

Median (område) T_{maks} (timer:minutter) for morfin ble bestemt til 1:48 (1:00-6:00) for RDM fastet, 2:30 (1:00-8:00) for RDM føret, 1:30 (0:30-2:30) for MST fastet og 2:30 (1:00-5:00) for MST føret. En ikke-signifikant forsinkelse i tiden for å oppnå maksimum konsentrasjon ble funnet idet RDM og MST ble administrert sammen med mat.

Resultatene for T_{lag} viste også en liten forsinkelse i absorpsjon av RDM gitt sammen med en frokost rik på fett.

Den forlengete avgivelsesprofil for RDM sammenlignet med den for MST bekreftes med forskjellen som detekteres i MRT, HVD og $T_{75\%C_{maks}}$ som er bestemt for de to preparater.

Ingen signifikant næringseffekt for RDM ble observert for morfin eller de to metabolitter.

De farmakokinetiske profiler for morfinmetabolittene var som forventet ut fra morfinnivåene for de to preparater.

Av de 16 frivillige som fullførte undersøkelsen rapporterte 12 frivillige 83 episoder av ugunstige forhold (AEer). Signifikant flere frivillige rapporterte ugunstige forhold under MST-periodene enn under RDM-periodene både i føret og fastet tilstand ($p < 0,046$), men der var ingen forskjell i forekomst av ugunstige forhold under førings- og fasteperioder for RDM.

AEene rapportert i alle fire behandlinger var i hovedsak milde, noen få moderate og kun tre ble rapportert som alvorlige. AEene som ble rapportert å være relatert til RDM og MST var alle vanlige og godt kjente AEer etter administrasjon av morfin; f.eks. oppkast, kvalme, hodeverk og svimmelhet. En trend mot en lavere forekomst av medikamentrelaterte AEer ble notert for RDM sammenlignet med MST-behandlinger.

Ingen av de farmakokinetiske profiler for de individuelle frivillige viste bevis på doserings-dumping sekundært til en av behandlingene.

Ingen alvorlige AEer og ingen uventede AEer forekom.

Konklusjon:

Mengden av morfin absorbert fra RDM er funnet å være ca. 90% (90% konfidensintervall 84,1-95,5%) av det som ble absorbert fra MST idet de to preparater gis som like
5 enkeltdoseringer i en fastende tilstand. Preparatene kan derfor ansees som ekvivalente (90% konfidensintervall innen 80-125%) under disse forhold.

Plasmaprofilen for morfin etter administrering av RDM viser forlenget absorpsjon og en jevnere plasmakonsentra-
10 sjon-tids-kurve enn det som er rapportert for MST.

Næringsinntak innvirket ikke på biotilgjengeligheten for RDM.

Færre frivillige opplevde ugunstige forhold med RDM enn med MST.

15 De farmakokinetiske data, samt data over ugunstige forhold som er rapportert i denne undersøkelse indikerer at RDM er en gunstig formulering for "én gang per dag"-dosering og tilveiebringer klinisk relevante fordeler over MST.

20

Test 3 (kode PDMO-018):

Åpen, vilkårlig, to-veis cross-over-undersøkelse i friske frivillige for å evaluere biotilgjengelighet for Repro-Dose® morfin én gang daglig og MST Continus® to
25 ganger daglig i steady state.

Forsøksinstitutt: Leicester Clinical Research Centre Limited, 72 Hospital Close, Evington, Leicester, LE5 4WW, England.

30

Forsøksformål:

Formålet med undersøkelsen var i) å sammenligne biotilgjengeligheten i steady state av Repro-Dose® morfin gitt én gang per dag til biotilgjengeligheten for MST
35 Continus® gitt to ganger daglig til friske frivillige, og ii) for å evaluere de ugunstige forhold som rapporteres under forsøksperioden.

Design og antall frivillige:

Undersøkelsen var en multi-doserings, åpen, vilkårlig, to-veis, cross-over-undersøkelse i 16 friske frivillige. Alle som avsluttet eller trakk seg tilbake ble erstattet.

5

Frivillige:

Friske frivillige av begge kjønn, 18-50 år, vekt 55-110 kg, som hadde gitt skriftlig samtykke. Frivillige som tok andre medisiner, som hadde en medikamenteksponering som skyldes misbruk av medikament eller avhengighet, som hadde donert blod i løpet av de siste 3 måneder før undersøkelsen, som hadde vært med i undersøkelser i løpet av de siste 3 måneder, som hadde en historie av emosjonell ustabilitet eller psykiatrisk lidelse, personer som mest sannsynlig ikke ville etterkomme protokollen, som hadde mottatt opiatmer (andre enn kodein) i løpet av det siste år før undersøkelsen, personer hvis alkoholforbruk nærmet seg misbruk, som hadde positive hepatitt B og/eller hepatitt C overflateantigen eller HIV, eller som hadde en form for allergi eller lav toleranse for forbindelser, som hadde akutte eller kroniske lidelser som kunne influere på helsen til de frivillige eller på forsøksresultatene, som hadde klinisk relevante abnorme laboratorietester eller som var gravide eller som ammet, ble ikke inkludert.

25

Forsøksmedisinering:

Repro-Dose® morfin modifiserte avgivelseskapsler 30 mg, eller MST Continus® modifiserte avgivelsestabletter 30 mg.

30 Enkeltdosering av 60 mg Repro-Dose® morfin ble gitt hver morgen i 5 dager.

Enkeltdosering av 30 mg MST Continus® ble gitt hver morgen og kveld i 5 dager.

35 Primær variabel:

Arealene under plasmakonsentrasjonstidskurven av morfin fra 0 til 24 timer (AUC^{0-24}) var primær testvariabelen for biotilgjengelighet.

Sekundære variable:

De andre avledede farmakokinetiske variable ble vurdert som sekundære testvariable (AUC⁰⁻²⁴ (M-6-G, M-3-G).
 5 AUC⁰⁻¹², AUC¹²⁻²⁴, C_{maks}, C_{min}, C_{gjennom}, C_{av}, % PTF, T_{maks}, HVD, T_{75% Cmaks}).

Sikkerhetsparametre:

Frivillige ble bedt om å rapportere enhver forandring
 10 i normal helse til den som foretok undersøkelsen. Den som foretok undersøkelsen rapporterte i CRF hendelsen, dato og tid for når angrepet startet og avsluttet, frekvens, alvorlighetsgrad, resultat, årsaksforhold, klassifisering og handling som ble foretatt.

15

Forsøksutførelse:

Alle frivillig undergikk førundersøkelsesscreening innen 3 uker før den første dosering av forsøksmedisineringen. Screeningen inkluderte medisinsk rulleblad,
 20 legemlig undersøkelse og laboratorieundersøkelser.

Alle frivillige ankom Leicester Clinical Research Centre 26 timer før den første morfindosering i hver periode, og ble stilt spørsmål for å bekrefte deres rettighet. Videre ble en urinprøve screenet for medikamentmisbruk og en graviditetstest ble utført for kvinnelige
 25 frivillige. Dersom det ble oppnådd negative medikament- eller graviditetstester ble de frivillige kun i den første periode gitt en direkte i.v.-injeksjon på ca. 0,5 ml naloxon 0,4 mg/ml (Narcan®). Dersom ingen ugunstige forhold forekom etter denne utfordring etter minst 15-20
 30 minutter, ble 2 naltrexon-tabletter gitt oralt (100 mg) ca. 24 timer før den første morfindose.

De frivillige ble fysiologisk monitorert (pulshastighet, blodtrykk og respirasjonsrate) før dosering og ved 2
 35 og 8 timer etter doseringen om morgenen på dag 1 og ved 4 timer etter doseringen om morgenen på dag 2-5. Videre ble et puls-oksimeter plassert på de frivillige under søvn-

perioder hver natt inntil 24 timer etter den siste dosering om morgenen i hver periode. De frivillige måtte oppholde seg ved et LCRC i 48 timer etter den siste morgendosering. Repro-Dose® morfin ble gitt om morgenen og MST Continus® ble gitt om morgenen og om kvelden (på dag 5 etter 12 timers prøvepunktet). Naltrexon ble gitt innen 24 timer for hver av morfindoseringene, og ved 24 timer etter den siste morfindosering. Naltrexon- og morfindoser ble separert med minst 60 minutter. De frivillige måtte faste fra etter kvelds kl 22:00 på kvelden (dag 4) før prøvetaking (dag 5), inntil etter fullføring av prøvepunktet ved 4 timer etter dosering. De frivillige fastet fra 10 timer til 16 timer prøvetid, hvor det ble gitt et lite måltid. Frokost neste morgen ble gitt etter prøvepunktet ved 24 timer. Måltidene ble standardisert under begge forsøksperiodene. På dag 1 ble det ikke tillatt fluid-inntak fra 1 time før morgendoseringen til 1 time doseringen, og igjen fra 1 time før kveldsdoseringen til 1 time etter doseringen, med unntak av 240 ml vann som ble tatt sammen med morfindoseringen. På dag 3 og 4 ble det tatt blodprøver umiddelbart før morgendoseringen i hver forsøksperiode. På dag 5 ble det tatt blodprøver før dosering (0 timer) og ved 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22 og 24 timer etter morgendosering. Prøvene ble analysert ved Department of Drug Disposition, Linz.

Frivillige hadde en utvaskingsperiode på 2 uker mellom forsøksperiodene.

De frivillige undergikk en screening etter at forsøket ble avsluttet som inkluderte laboratorieundersøkelser innen 3-10 dager etter den siste forsøksperiode.

Resultater:

19 frivillige var omfattet av undersøkelsen. Tre frivillige avsluttet, én etter naltrexon/naloxon, men før forsøksmedisineringen, og to i MST-perioden. Alle tre frivillige ble erstattet. Totalt 16 frivillige fullførte forsøket. Av de 16 frivillige som fullførte undersøkelsen var 9 menn og 7 kvinner. Alderen var i området fra 22-46 år

med en gjennomsnittsalder på $31,4 \pm 7,2$ år. Deres vekt var i området fra 55,0-88,8 kg med en gjennomsnittsvekt på $68,4 \pm 10,1$ kg.

5 Gjennomsnittlig "trough"-konsentrasjoner C_{trough} dag 3-5 indikerte at steady state nivåer ble oppnådd for begge behandlingsperiode.

10 Plasmakonsentrasjonstidskurvene for morfin er vist i fig. 24. Gjennomsnittlig AUC^{0-24} for begge preparater var $657 \text{ nmol/l} \times \text{time}$ med hensyn til morfin. Forholdene som ble funnet ved parvis sammenligning var 101% med konfidensgrenser på 92-111%. Ekvivalens med hensyn til AUC^{0-24} ble også funnet for metabolittene (90% konfidensintervall innen 80-125%).

15 AUC^{0-12} var høyere for RDM sammenlignet med MST for alle tre analyttene. I motsetning var arealet under kurven høyere for MST i tidsintervallet 12-24 timer.

20 C_{maks} oppnådd for RDM og MST respektivt var 50 ± 20 og $62 \pm 30 \text{ nmol/l}$. Ekvivalens med hensyn til denne parameter ble ikke funnet. Høyere topp-plasmakonsentrasjoner for MST ble også funnet for metabolittene.

Median T_{maks} forekom 1,5 timer senere i RDM-perioden; MST nådde toppnivå etter median 2 timer.

25 Fluktueringene av morfin i RDM og MST-periodene var 135% og 184%, respektivt. Fluktueringene for M-6-G og M-3-G var også mer uttalt i MST-perioden.

30 Morfin-HVD for RDM (14,1 timer) var to ganger HVDen for MST (7,3 timer). Data som støtter dette med hensyn til $T_{=75\%C_{\text{maks}}}$ ble funnet for morfin 6,5 timer RDM og 3,3 timer MST, respektivt. Resultater for metabolittene med hensyn til disse parametre var i samsvar med resultatene for morfin.

35 Av de 19 frivillige som startet dette forsøk rapporterte 14 frivillige 44 episoder av ugunstige forhold (AEer); 13 AEer (RDM), 14 AEer (MST), 13 AEer (naltrexon) og 4 AEer (før eller etter undersøkelsen).

Ingen signifikante forskjeller i antallet frivillige rapporterte AEer ble funnet mellom RDM og MST-behandlinger.

AEene som ble rapportert var hovedsakelig milde og hovedandelen hadde karakter av opioid-bieffekter, spesielt GI-systemlidelser. Sikkerhetsprofilen for MST-behandlingen tenderte til å ikke være forskjellig fra det som ble funnet for RDM, selv om færre AEer ble rapportert for RDM. I motsetning til MST-perioden, ble ingen psykiatriske lidelser rapportert i RDM-perioden. Videre ble det rapportert flere tilfeller av oppkast i MST-perioden. Ingen av de farmakokinetiske profiler for de individuelle frivillige viste bevis på doserings-dumping fra noen av behandlingene.

Ingen alvorlige eller uventede AEer forekom.

Konklusjoner:

Undersøkelsen viste at kronisk dosering med RDM gitt én gang daglig og MST gitt to ganger daglig var ekvivalent med hensyn til AUC⁰⁻²⁴ for både morfin og dets metabolitter (M-6-G og M-3-G) i steady state forhold. Selv om RDM-behandling resulterte i lavere C_{maks} som forekom senere enn C_{maks} for MST, ga RDM-formuleringen initielle plasmakonsentrasjoner som kan sammenlignes med konsentrasjonene i MST-perioden. Imidlertid forlenget RDM-formuleringen avgivelse av morfin, og ga dermed opphav til en jevnere og mer forlenget plasmaprofil. Videre reduserte RDM-formuleringene fluktueringene under 24-timers doseringsintervallet sammenlignet med MST. Disse trekk indikerer at RDM muliggjør signifikante kliniske fordeler i forhold til MST, og muliggjør at et regime med dosering én gang per dag kan anvendes.

I dette forsøk ble naltrexon anvendt for å antagonisere mulige bieffekter av kronisk morfinbehandling. Denne behandling gjorde undersøkelsen for en frivillig sikker.

Ingen alvorlige eller uventede AEer ble rapportert. Sikkerhetsprofilen for de to behandlingsperioder kunne ikke skilles.

Forsøk 4 (kode PDMO-001):

Et vilkårlig, dobbelt-blind-, cross-over-forsøk evaluere effektiviteten og biotilgjengeligheten i kroniske smertepasienter behandlet med Repro-Dose® morfin og MST Continus® i steady state.

5

Forsøkssentre: King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, England, St. Christopher's Hospital, 51-59 Lawrie Park Road, Sydenham, London SE 26, England og St. Francis' Hospice, The Hall, Broxhill Road, Havering-atte-Bower, Romford, Essex, England.

10

Forsøksformål:

Formålet med undersøkelsen var i) å undersøke den analgetiske effektivitet og skadelige medikamentreaksjonsprofil for Repro-Dose® morfin sammenlignet med den for MST Continus® i pasienter med stabil opioid-responsiv kronisk smerte, og ii) undersøke den farmakokinetiske profil for Repro-Dose® morfin sammenlignet med den for MST Continus®.

20 Design og antall pasienter:

Undersøkelsen var en cross-overundersøkelse, og 40 pasienter ble vilkårlig allokert til én av behandlingsgruppene nedenfor, etter en 5-dagers screening-periode. Personer som sluttet eller trakk seg ble erstattet.

25

Gruppe A: MST Continus® gitt i 5 dager etterfulgt av Repro-Dose® morfin i 5 dager.

Gruppe B: Repro-Dose® morfin gitt i 5 dager etterfulgt av MST Continus® i 5 dager.

30

De to behandlinger ble gitt i daglige dosering på 20, 40, 60, 90 eller 120 mg.

Opptil 10 pasienter med daglige morfinkrav på 40, 60, 90 eller 120 mg ble inkludert i den farmakokinetiske del av undersøkelsen.

35

Pasienter:

Pasienter inkludert i dette forsøk var "inn- og ut"-pasienter som lider av smerte fra cancer, alvorlige vaskulære lidelser eller andre kroniske smerter som krever kronisk morfinbehandling. Forsøkspersonene var kvinner og menn med en alder på minst 18 år, og kroppsvekten for pasientene som var omfattet av den farmakokinetiske del var mellom 40-90 kg. De skulle bli gitt MST Continus® i stabile doseringer under 5-dagers screening-perioden før inkludering. Deres morfinkrav skulle være 20, 40, 60, 90 eller 120 mg daglig under forsøksperioden. Pasientene fikk ta andre medisineringer for å oppnå smertestillelse (f.eks. NSAIDer, kortikosteroider, anti-krampemidler, tricykliske antidepressanter), men denne medisinering skulle tas i stabile doseringer under screening-perioden og under forsøket. Annen samtidig behandling (f.eks. radioterapi, kjemoterapi) ble ikke tillatt. Pasienter som lider av gastrointestinale lidelser eller med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon ble unntatt fra denne undersøkelse idet dette kan influere på absorpsjon, metabolisme og/eller ekskresjon av medikamentet. Kvinner som var gravide eller ammet ble unntatt fra forsøket.

Forsøksmedisinering:

Repro-Dose® morfin modifiserte avgivelseskapsler i daglige doser på 20, 40, 60, 90 eller 120 mg gitt én gang daglig ble sammenlignet med MST Continus® modifiserte avgivelsestabletter gitt to ganger daglig i de angitte daglige doseringer. MST Continus® ble imidlertid dosert som 10, 20, 30, 45 og 60 mg to ganger per dag.

Begge preparat ble innkapslet i røde gelatinkapsler og gitt oralt.

"Escape"-medisinering ble tilveiebrakt som Palfium (dekstromoramid) tabletter, 5 mg.

Primær effektivitetsvariabel:

Den primære effektivitetsvariabel for dette forsøk var antallet av "behandlingsfeil". En pasient ble vurdert som en behandlingsfeil dersom han/hun forbrukte mer escape-

medisinering under de siste tre dager av Repro-Dose® morfin perioden under forsøket enn under de siste tre dager av MST Continus® perioden.

5 Sekundære effektivitetsvariabler:

De sekundære variabler som ble undersøkt var, tiden inntil første escape-medisinering etter hver dosering (morgen, kveld) i de siste tre dager av hver periode, gjennomsnittlig smerteintensitetsverdi i de siste tre dager av hver av periodene, pasientenes totale vurdering for hver av behandlingene, pasientenes preferanse for én av behandlingsperiodene.

Sikkerhetsparametre:

15 Pasientene ble spurt hver kveld av den som foretok undersøkelsen om de hadde opplevd og bemerket seg ugunstige forhold. Dersom svaret var positivt noterte den som foretok undersøkelsen type, alvorlighetsgrad, varighet, resultat, adjuvant behandling og bemerket relasjonen til forsøks-
20 medisinerings på et skjema for ugunstige forhold.

Forsøksutførelse:

Fem dager før inkluderingen ble pasientene screenet for forsøket og gitt skriftlig og muntlig informasjon om
25 forsøket. Dersom, etter screening-perioden, pasienten ønsket å bli inkludert i forsøket ble han/hun bedt om å gi hans/hennes skriftlige samtykke. Ved dette screeningsbesøk ble pasientens demografiske data, medisinske rulleblad, ko-medisinering, smertested og bestemmelse av lever- og nyre-
30 funksjon etter blodprøver notert.

Under 5-dagers screening-perioden ble pasientens smerteintensitet og medisinerings monitorert av en undersøkelsesperson, og dersom den forble stabil, kunne pasienten starte forsøket.

35 Ved dag 0 ble pasientene inkludert i undersøkelsen, gitt forsøksmedisinering og escape-medisinering (Palfium-tabletter) i de følgende 5 dager.

På dag 5 ble pasientene byttet til den motsatte behandling, og de returnerte all gjenværende medisiner (inkludert escape-medisiner) for de siste 5 dager.

5 Under hele forsøksperioden vurderte pasientene deres smerteintensitet to ganger daglig før konsumpsjon av forsøksmedisinering, og om kvelden rapporterte i deres dagbok om de hadde eller ikke opplevd ugunstige forhold.

Ved slutten av hver av forsøksperiodene vurderte pasientene deres totale mening av behandlingen, og i
10 slutten av forsøket ga de sin preferanse til én av handlingene, dersom mulig.

På dag 10 (ved slutten av forsøket) ble pasientenes totale bilirubin- og s-kreatinin-konsentrasjoner bestemt for å evaluere om pasientenes lever- og nyrefunksjon hadde
15 vært stabil under forsøksperioden.

Det ble tatt blodprøver av pasientene som deltok i den farmakokinetiske del av undersøkelsen under 24-timers perioden på dag 4-5 og 9-10. Videre ble det innsamlet urin for disse 24-timers perioder.

20

Resultater - klinisk del:

Undersøkelsen ble utført fra 19. februar 1994 til 8. februar 1996. Et totalt antall av 55 pasienter ble screenet, og 47 pasienter var omfattet. 40 pasienter ble
25 evaluert i "intent-to-treat"-populasjonen (ITT) og 31 pasienter i per-protokoll-populasjonen. ITT-populasjonen besto av 19 menn og 21 kvinner; 30 var cancerpasienter og 10 ikke-cancerpasienter; gjennomsnittlig alder 68,3 år (område 42,5-86,3), og gjennomsnittlig vekt 63,9 kg (+
30 12,1). 7 pasienter avsluttet eller ble trukket tilbake fra undersøkelsen hvorav tre pasienter avsluttet på grunn av AEer, én på grunn av mangel på effekt, to på grunn av problemer med forsøksmedisineringen og én på grunn av en ledsagende lidelse. Analysene ble utført med hensyn til
35 data som for et enkeltcenter ved å anvende data fra alle dosenivåer som ble gitt.

14 (35%) pasienter forbrukte mindre Palfium i RDM-perioden enn i MST-perioden, og 15 (38%) forbrukte til-

svarende mengder i begge perioder. For totalt 29 (72,5%) pasienter (95% konfidensintervall 56,1-85,4%) var behandlingen suksessfull. Det vil si at 56% av pasientene ikke hadde behov for escape-medisinering overhodet, eller
5 behøvde mindre enn eller tilsvarende mengder av escape-medisinering i RDM-perioden sammenlignet med MST-perioden, og kan ansees som behandlingssuksess i 97,5% konfidensnivå.

25 (63%) av pasientene tok escape-medisinering under de siste tre dager av RDM-perioden og 27 (68%) pasienter i
10 MST-perioden. Forskjellen mellom prosentandelen av pasienter som tok escape-medisinering under de to behandlingsperioder var ikke signifikant.

I de siste tre dager av RDM-perioden var median-tid til første escape-medisinering mellom 22 og 25 timer. I
15 siste tre dager av MST-perioden var median-tid til første escape-medisinering mellom 10 og 13 timer i nattintervallene og 13 timer i dagintervallene.

Gjennomsnittlig smerteintensitet (numerisk ratingskala) og 90% konfidensintervall under de tre siste behandlingsdager var 2,7 (2,2-3,2) i RDM-perioden og 2,5 (2,0-3,1) i MST-perioden (fig. 25). Det var ingen signifikant forskjell mellom gjennomsnittlig smerteintensitet i de to behandlingsperioder.

Gjennomsnittlig total vurdering $\pm$ standardavvik var
25 $3,2 \pm 0,9$ i RDM-perioden og $3,0 \pm 0,9$ i MST-perioden. Der var ingen forskjell i pasientenes totale vurdering av behandlingene.

18 (45%) pasienter hadde en preferanse for RDM-behandlingsperioden, 9 (22,5%) pasienter for MST-perioden
30 og 13 (32,5%) pasienter hadde ingen preferanse (fig. 26). Prosentandelen av pasienter som foretrekker RDM-behandling pluss de som ikke hadde noen preferanse var signifikant høyere enn prosentandelen av pasienter som foretrakk MST-behandling ($p=0,0003$).

35 Ingen doseeffekt ble observert for de forskjellige doseringsnivåer i dette forsøk.

38 av 47 inkluderte pasienter rapporterte totalt 158 ugunstige forhold (AEer), av hvilke 42 AEer ble rapportert

av pasienter som avsluttet eller ble trukket tilbake. Totalt 116 AEer ble rapportert av 31 pasienter i "intent-to-treat"-populasjonen, inkludert 24 pasienter som rapporterte 56 AEer i RDM-perioden og 26 pasienter som
5 rapporterte 60 AEer i MST-perioden.

Ingen SAEer forekom under forsøksperioden. To SAEer forekom under RDM-oppfølgingsbehandling; ingen av disse var medikamentrelatert.

AEene rapport av pasienter er godt kjente opioid-
10 eller lidelsesrelaterte forhold. En betydelig andel av de rapporterte AEer ble vurdert som at de sannsynligvis ikke var relatert til forsøksmedikamentet. AEene var i hovedsak milde eller moderate, og noen få alvorlige. AEene var jevnt fordelt mellom behandlingene. De mest vanlige AEer var
15 kvalme og oppkast.

Konklusjoner - klinisk del:

Resultatene indikerte at RDM administrert én gang per dag er like effektiv og tolereres like godt som tilsvarende
20 dosering av MST administrert i to avdelte doseringer.

RDM gitt én gang per dag ble foretrukket av flere pasienter enn MST gitt to ganger per dag.

Samsvaret mellom data som ble oppnådd i denne undersøkelse indikerer at det design som er anvendt er gyldig
25 for denne type av effektivitetsforsøk, og har betydelig styrke. Der var en god korrelasjon mellom relevante parametre som ble anvendt for å undersøke effektivitet.

Sikkerhetsprofilen av RDM er tilsvarende til den for MST.

30

Alle AEer klassifisert som medikamentrelatert har tidligere blitt beskrevet for morfin-behandling. Ingen SAEer ble observert under forsøksperiodene. Under RDM-oppfølgingsbehandlingen ble to SAEer observert, ingen av
35 disse var medikamentrelatert.

Resultater - farmakokinetisk del:

Den første pasient ble opptatt 28. januar og forsøket pågår fremdeles. Den siste pasient som ble opptatt i data-listene fullførte 22. mai 1996. Fem pasienter ble inkludert i den interim-kliniske forsøksrapport, fire av disse

5 fullførte undersøkelsen. Prøver for én av de pasienter som fullførte har ikke ennå blitt analysert. Alle pasienter som var inkludert var menn i alderen fra 55 til 72 år (p 8), vekt 50-68 kg. Én pasient avsluttet på grunn av at han sluttet med å ta forsøksmedisinering.

10 Alle pasienter hadde den samme totale vurdering i forhold til RDM og MST. Én pasient foretrakk RDM, de andre hadde ingen preferanse.

De følgende forhold (RDM/MST) for pasienter nr. 137, 140 og 155, respektivt, ble beregnet: AUC^{0-24} (0,86; 0,85; 0,84), AUC^{0-21} (1,22; 1,51; 1,18); AUC^{12-24} (0,47; 0,47; 0,58), C_{maks} (0,83; 0,72; 0,60), C_{min} (0,89; 1,98; 0,57), C_{trough} (0,78; 1,38; 0,62), fluktueringsindeks (0,95; 0,72; 0,72), og X_u total (1,63; 0,83; 0,68).

20 De følgende forskjeller i timer (RDM - MST) for pasient nr. 137, 140 og 155, respektivt, ble beregnet: og T_{maks} (0; 3; -2), HVD (5,45; -0,63; 1,93), og $T_{=75\% C_{maks}}$ (3,53; -1,88; -5,03).

25 Fire pasienter rapporterte 23 episoder av ugunstige forhold (AEer). Tre av pasientene som fullførte undersøkelsen rapporterte 20 AEer, inkludert to pasienter som rapporterte 10 AEer i RDM-perioden og tre pasienter som rapporterte 10 AEer i MST-perioden.

Ingen SAEer forekom under denne del av undersøkelsen.

Test 5 (kode PDMO-009)

Et vilkårlig, dobbel-blind, tre-veis, cross-over-forsøk evaluerende effektiviteten og biotilgjengeligheten i kroniske smertepasienter behandlet med Repro-Dose® Morfin og Contalgin® i steady state.

Forsøkssenter: Geriatric Treatment Centre, Tranehaven, Schiøldannsvej 31, DK-2920 Charlottenlund, Danmark.

10 Forsøksformål:

Formålet med dette forsøk er i) å undersøke den analgetiske effektivitet og skadelige medikamentreaksjonsprofil av Repro-Dose® morfin administrert én eller to ganger daglig sammenlignet med den for Contalgin® administrert to ganger daglig i pasienter med stabil opioid-responsiv kronisk smerte, og ii) undersøke den farmakokinetiske profil av Repro-Dose® morfin sammenlignet med den av Contalgin® i det angitte doseringsregime.

20 Design og antall pasienter:

Forsøket er et tre-veis cross-over-forsøk, og 42 pasienter allokteres tilfeldig til én av behandlingssekvensene nedenfor etter en 5-dagers screening-periode. De som avslutter eller trekker seg vil bli erstattet.

25 Hver av de angitte behandlinger administreres under en 5-dagers periode:

30 A-B-C
A-C-B
B-A-C
B-C-A
C-A-B
C-B-A

35 Behandling A: Contalgin®. Halvparten av den daglige dosering av morfin gis om morgenen og halvparten av den daglige dosering om kvelden.

Behandling B: Repro-Dose® morfin (én dosering per dag).

Den totale daglige dosering av morfin gis om kvelden mens placebo-kapsler gis om morgenen.

- 5 Behandling C: Repro-Dose® morfin (dosering to ganger per dag). Halvparten av den daglige dose av morfin gis om morgen og halvparten av den daglige dose om kvelden.

- 10 De tre behandlinger gis i daglige doseringer på 20, 40, 60, 80 eller 120 mg.

18 av de inkluderte pasienter hvis daglige morfinkrav er 60, 80 eller 120 mg vil inkluderes i den farmakokinetiske del av undersøkelsen.

15

Pasienter:

- Pasienter inkludert i dette forsøk er "inn- og ut"-pasienter som lider av kronisk morfinkrevende smerte etter osteoartritis, leddgikt og prostatisk cancer. De er menn og
- 20 kvinner med en alder på minst 18 år, og kroppsvekten for pasientene inkludert i den farmakokinetiske del er mellom 40-100 kg. De skulle motta Doltard® og Contalgin® i stabile doseringer under 5-dagers screening-perioden før opptak. Deres morfinkrav er 20, 40, 60, 80 eller 120 mg
- 25 daglig under prøveperioden. Pasientene kan innta medisinering, med unntak av opioider, for å oppnå smertestillelse (f.eks. NSAIDer, kortikosteroider, anti-brekkmidler, tri-cykliske anti-depressiva) og lidelsesmodifiserende midler (DMARDer inkludert kortikosteroider), men denne medisi-
- 30 nering skal inntas i stabile doseringer under screening-perioden og under forsøket. Annen sammenfallende behandling (f.eks. radioterapi, kjemoterapi) tillates ikke. Pasienter som lider av gastrointestinale sykdommer eller som har ned-
- 35 satt lever- og/eller nyrefunksjon ekskluderes fra denne undersøkelse idet dette kan influere på absorpsjonen, metabolisme og/eller utskillelse av medikamentet.

Forsøksmedisinering:

- Repro-Dose® morfin modifiserte avgivelseskapsler i daglige doseringer på 20, 40, 60, 80 eller 120 mg (administrert én eller to ganger per dag) sammenlignes med
- 5 Contalgin® modifiserte avgivelsestabletter gitt to ganger i de angitte daglige doseringer. Contalgin® vil imidlertid bli dosert som 10, 20, 30, 40 eller 60 mg to ganger daglig. Begge preparat er innkapslet i røde gelatinkapsler, og administreres oralt. Escape-medisinering vil gis som
- 10 Palfium (dekstromoramid) tabletter, 5 mg.

Primær effektivitetsvariabel:

- Den primære effektivitetsvariabel av Repro-Dose® morfin (én gang per dag) vil være antallet av behandlings-
- 15 feil. En pasient vurderes som en behandlingsfeil dersom han/hun forbruker mere escape-medisinering under de siste tre dager av Repro-Dose® morfin (én gang per dag) periode av forsøket enn under de siste tre dagers Contalgin® periode.
- 20 Primær effektivitetsvariabel av Repro-Dose® morfin (to ganger daglig) vil være forbruk av escape-medisinering i de siste tre dager av Repro-Dose® morfin periode (to ganger per dag) sammenlignet med forbruket av escape-medisinering i de siste tre dager av Contalgin® perioden.

25

Sekundære effektivitetsvariabler:

- De sekundære variabler som evalueres er: tid før den første escape-medisinering etter hver dosering (morgen, kveld) for de siste tre dager i hver periode, gjennom-
- 30 snittlig smerteintensitetsverdi de siste tre dager av hver av periodene, pasientens og den som foretar undersøkelsen sin totale vurdering for hver av behandlingene, og pasienten og den som foretar undersøkelsen sin preferanse for hver av behandlingsperiodene, dersom mulig.

35

Sikkerhetsparametre:

- Pasienter vil spørres hver kveld av den som foretar undersøkelsen om de har opplevd og bemerket noen ugunstige forhold. Dersom svaret er positivt vil den som foretar
- 5 undersøkelsen registrere hendelsen, alvorlighetsgrad, varighet, resultat, intensitet og registrere relasjonen til forsøksmedisineringen i et skjema over ugunstige forhold.

Forsøksutførelse:

- 10 Fem dager før inkluderingen screenes pasientene for forsøket, og de gis skriftlig og muntlig informasjon vedrørende forsøket. Dersom pasientene ønsker å inkluderes i forsøket vil han/hun bli bedt om å gi deres skriftlige samtykke. Ved denne screening blir besøkspasientenes demo-
- 15 grafiske data, medisinske rulleblad, ko-medisinering, begrunnelse for morfinbehandling samt bestemmelse av lever- og nyrefunksjon etter blodprøver bli registrert.

- Under den 5-dagers lange screening-periode vil pasientenes smerteintensitet og medisineringsmonitoreres av
- 20 den som foretar undersøkelsen, og dersom den forblir stabil vil pasientene bli godkjent for forsøket.

Ved dag 0 inkluderes pasientene i undersøkelsen, de gis forsøksmedisinering og escape-medisinering (Palfium-tabletter) for de nærmeste 5 dager.

- 25 På dag 5 og dag 10 vil pasientene bytte til den neste behandling i sekvensen og returnere all gjenværende medisinering (inkludert escape-medisinering) fra de foregående 5 dager.

- Under hele forsøksperioden undersøker pasientene deres
- 30 smerteintensitet to ganger per dag før inntak av forsøksmedisinering, og de registrerer om kvelden i deres dagbok om de har opplevd ugunstige forhold eller ikke.

- Ved slutten av hver forsøksperiode vurderer pasienten og den som foretar undersøkelsen deres totale vurdering av
- 35 behandlingen, og ved slutten av forsøket opplyser de om deres preferanse til hver av de tre behandlinger, derom mulig.

På dag 15 (ved slutten av forsøket) bestemmes pasientenes totale bilirubin- og s-kreatinin-konsentrasjoner for å evaluere om pasientenes lever- og nyrefunksjon har vært stabil under forsøksperioden.

- 5 For pasienter som også deltar i den farmakokinetiske del av undersøkelsen vil blodprøver bli tatt under en 24-timers periode på dag 4-5, 9-10 og 14-15. Videre vil det innsamles urinprøver for disse 24-timers perioder.
- 10 Repro-Dose® morfin - summarisk konklusjon:
- Kliniske resultater viser at Repro-Dose® morfin har en mer forlenget plasmaprofil enn MST Continus®, og at den på samme tid frembringer tidlige plasmakonsentrasjoner for å sikre en klinisk effekt. En sammenligning mellom Repro-
- 15 Dose® morfin gitt én gang per dag og MST Continus® gitt to ganger per dag i kroniske smertepasienter viser effektivitet og sikkerhet for de to behandlingsregimer. Imidlertid foretrekker flere pasienter Repro-Dose®-periode selv om det var et blindforsøk der de ble dosert to ganger daglig
- 20 (placebo om morgenen). Ved administrering kun én gang per dag foretrakk enda flere pasienter Repro-Dose® morfin på grunn av bekvemmelighet i behandlingsregimet og en høyere ettergivenhet forventes.
- Sammenlignet med Kapanol®, viser Repro-Dose® morfin
- 25 lik forlengelse i plasmaprofil men en tidligere toppkonsentrasjon, som kan være en fordel for å unngå gjennombruddssmerte.

P A T E N T K R A V.

1. Oral-farmasøytisk flerenhetersmateriale for modifisert
avgivelse av et opioid for å oppnå både en analgetisk
5 effekt og for å opprettholde en analgetisk aktiv
plasmakonsentrasjon i minst 12 timer, idet en
enhetsdosering av materialet omfatter minst to fraksjoner
av flerenheter som følger:

en første fraksjon av belagte avgivelsesflerenheter
10 for hurtig avgivelse in vivo av et opioid for å oppnå en
terapeutisk aktiv plasmakonsentrasjon innen en kort
tidsperiode, og

en andre fraksjon av belagte forsinkede avgivelses-
flerenheter for forsinket avgivelse in vivo av et opioid
15 for å opprettholde en analgetisk aktiv plasmakonsentrasjon
for en periode på minst 12 timer,

idet hurtig avgivelse og forsinket in vitro-avgivelse
er tilpasset slik at den første fraksjon i hovedsak er
avgitt idet avgivelse fra den andre fraksjon starter,
20 korresponderende til minst 50% avgivelse av opioidet
inneholdt i den første fraksjon på det tidspunkt hvor 10%
av opioidet inneholdt i den andre fraksjon avgis,

idet in vitro avgivelse av opioidet fra den første og
den andre fraksjon måles med en oppløsningsmetode ved
25 anvendelse av et USP/Ph. Eur oppløsningsapparat utstyret
med en omrører, en rotationshastighet på 100 rpm og med
0,1N HCl som oppløsningsmedium,

idet forholdet mellom de første og andre fraksjoner av
flerenheter kan være i området 1:20-1:2,
30 idet belegningsmaterialet er et film-dannende middel valgt
fra gruppen bestående av: cellulosederivater, akryliske
polymerer, silikonpolymerer, silika, polykarbonat,
polystyren, polyester, coumaron-inden-polymer, og
polybutadien.

35

2. Materiale i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at in vitro oppløsningsegenskapene av
den første fraksjon av relativt hurtig avgivelsesfler-

enheter frembringer innen 0,5 time en avgivelse, som målt med oppløsningsmetoden angitt i krav 1, på minst 30%, såsom minst 40%, fortrinnsvis minst 50%, mer foretrukket minst 60%, enda mer foretrukket minst 70%, og mest foretrukket minst 90% av opioidet.

3. Materiale i samsvar med et av kravene 1-2, k a r - a k t e r i s e r t v e d at in vitro oppløsningsegenskapene av den første fraksjon av flerenhetene for relativt hurtig avgivelse frembringer innen 1 time en avgivelse, som målt med oppløsningsmetoden angitt i krav 1, på minst 50%, såsom minst 60%, fortrinnsvis minst 70%, mer foretrukket minst 80%, enda mer foretrukket minst 90%, og mest foretrukket minst 95% av opioidet.

4. Materiale i samsvar med et av kravene 1-3, k a r - a k t e r i s e r t v e d at in vitro oppløsningsegenskapene til den andre fraksjon av flerenheter for forsinket avgivelse frembringer innen 1 time en avgivelse, som målt med oppløsningsmetoden angitt i krav 1, i området 0-30%, såsom i området 0-20%, fortrinnsvis i området 0-10%, mest foretrukket ca. 5% av opioidet.

5. Materiale i samsvar med et av kravene 1-4, k a r - a k t e r i s e r t v e d at in vitro oppløsningsegenskapene av den andre fraksjon av flerenhetene for forsinket avgivelse frembringer innen 3 timer en avgivelse, som målt med oppløsningsmetoden angitt i krav 1, i området 10-70%, såsom i området 15-60%, fortrinnsvis i området 20-50%, mer foretrukket i området 25-45%, mest foretrukket ca. 35% av opioidet.

6. Materiale i samsvar med et av kravene 1-5, k a r - a k t e r i s e r t v e d at in vitro oppløsningsegenskapene av den andre fraksjon av flerenhetene for modifisert avgivelse frembringer innen 6 timer en avgivelse, som målt med oppløsningsmetoden angitt i krav 1, i området 35-95%, såsom i området 50-90%, fortrinnsvis i området 60-80%,

mer foretrukket i området 65-75%, mest foretrukket ca. 70% av opioidet.

7. Materiale i samsvar med et av kravene 1-6, k a r -
5 a k t e r i s e r t v e d at in vitro oppløsningsegen-
skapene av den andre fraksjon av flerenhetene for forsinket
avgivelse frembringer innen 9 timer en avgivelse, som målt
med oppløsningsmetoden angitt i krav 1, i området 50-100%,
såsom i området 60-98%, fortrinnsvis i området 70-95%, mer
10 foretrukket i området 80-90%, mest foretrukket ca. 85% av
opioidet.

8. Materiale i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at in vitro oppløsningsegenskapene av de
15 første og andre fraksjoner er tilpasset slik at den første
fraksjon i hovedsak er avgitt idet avgivelse fra den andre
fraksjon starter, korresponderende til minst 50% avgivelse
av den første fraksjon ved det tidspunkt 5% av den andre
fraksjon er avgitt, som målt ifølge oppløsningsmetoden
20 angitt i krav 1.

9. Materiale i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at in vitro oppløsningsegenskapene av de
første og andre fraksjoner er tilpasset slik at den første
25 fraksjon i hovedsak er avgitt idet avgivelse fra den andre
fraksjon starter, korresponderende til minst 70% avgivelse
av den første fraksjon ved det tidspunkt 10% av den andre
fraksjon er avgitt, som målt med oppløsningsmetoden angitt
i krav 1.

30

10. Materiale i samsvar med et av kravene 1-9, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at in vitro oppløsningsegen-
skapene av materialet frembringer innen 1 time en avgivelse
av opioidet i de første og andre fraksjoner i området
35 5-50%, såsom i området 5-45%, fortrinnsvis i området 15-
40%, mest foretrukket i området 20-35% såsom ca. 27%, som
definert av oppløsningsmetoden angitt i krav 1.

11. Materiale i samsvar med et av kravene 1-10, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at in vitro oppløsningsegen-
skapene av materialet frembringer innen 3 timer en av-
givelse som definert av oppløsningsmetoden angitt i krav 1
5 i området 20-80%, såsom i området 25-70%, fortrinnsvis i
området 30-60%, mest foretrukket i området 35-55% såsom ca.
50%.

12. Materiale i samsvar med et av kravene 1-11, k a r -
10 a k t e r i s e r t v e d at in vitro oppløsningsegen-
skapene av materialet frembringer innen 6 timer en av-
givelse, som definert av oppløsningsmetoden angitt i krav
1, i området 40-98%, såsom i området 50-95%, fortrinnsvis i
området 60-90%, mest foretrukket i området 70-83% såsom ca.
15 80%.

13. Materiale i samsvar med et av kravene 1-12, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at in vitro oppløsningsegen-
skapene av materialet frembringer innen 9 timer en av-
20 givelse, som definert av oppløsningsmetode V angitt i be-
skrivelsesdelen, i området 50-100%, såsom i området 60-99%,
fortrinnsvis i området 70-98%, mest foretrukket i området
80-96% såsom ca. 95%.

25 14. Materiale i samsvar med et av kravene 1-13, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at forholdet mellom den
første og den andre fraksjon av flerenhetene i materialet
er i området 1:20-1:2, såsom i området 1:10-1:3, fortrinns-
vis i området 1:8-1:3, mer foretrukket i området 1:7-1:3,5,
30 enda mer foretrukket i området 1:3,5-1:4,5, og mest fore-
trukket i området 1:4, beregnet på basis av vekten av
fraksjonene.

15. Materiale i samsvar med et av kravene 1-14, k a r -
35 a k t e r i s e r t v e d at flerenhetene er belagte, i
tverrsnitt i hovedsak homogene pelleter.

16. Materiale i samsvar med et av kravene 1-15, k a r -

a k t e r i s e r t v e d at de individuelle enheter av den første fraksjon er i hovedsak av samme størrelse og vekt og som de individuelle enheter av den andre fraksjon.

- 5 17. Materiale i samsvar med et av kravene 1-16, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at den første fraksjon
resulterer i en topp-plasmakonsentrasjon av opioid som i
hovedsak er den samme som topp-plasmakonsentrasjonen som
resulterer fra den andre fraksjon.
- 10 18. Materiale i samsvar med et av kravene 1-16, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at den første fraksjon
resulterer i en topp-plasmakonsentrasjon av opioid som er
høyere enn topp-plasmakonsentrasjonen resulterende fra den
15 andre fraksjon.
19. Materiale i samsvar med et av kravene 1-16, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at den første fraksjon
resulterer i en topp-plasmakonsentrasjon av opioid som er
20 lavere enn topp-plasmakonsentrasjonen resulterende fra den
andre fraksjon.
20. Materiale i samsvar med et av kravene 1-19, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at den første fraksjon
25 resulterer i en terapeutisk aktiv plasmakonsentrasjon av
opioid inntil den forsinkede avgivelse av et opioid fra den
andre fraksjon av flerenheter for forsinket avgivelse
bidrar for å opprettholde en terapeutisk aktiv plasma-
konsentrasjon av opioid.
- 30 21. Materiale i samsvar med et av kravene 1-20, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at beleggingen av hver frak-
sjon omfatter i hovedsak de samme beleggingsmidler.
- 35 22. Materiale i samsvar med krav 21, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at mengden av beleggingsmiddel av den
første fraksjon beregnet basert på tørrvekt av beleggings-
middel foreligger i et område korresponderende til ca. 10%

til ca. 80%, kalkulert på basis av tørrvekt av mengden av beleggingsmiddel i den andre fraksjon.

23. Materiale i samsvar med et av kravene 1-22, k a r -
5 a k t e r i s e r t v e d at beleggingsmidlene av fraksjonene i hovedsak er vannuløselige, men vann-diffunderbare og i hovedsak pH-uavhengige.

24. Materiale i samsvar med et av kravene 1-23, k a r -
10 a k t e r i s e r t v e d at en enhetsdosering av materialet omfatter ca. 10 mg opioid.

25. Materiale i samsvar med et av kravene 1-23, k a r -
15 a k t e r i s e r t v e d at en enhetsdosering av materialet omfatter ca. 20 mg opioid.

26. Materiale i samsvar med et av kravene 1-23, k a r -
20 a k t e r i s e r t v e d at en enhetsdosering av materialet omfatter ca. 30 mg opioid.

27. Materiale i samsvar med et av kravene 1-23, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at en enhetsdosering av materialet omfatter ca. 50 mg opioid.

25 28. Materiale i samsvar med et av kravene 1-23, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at en enhetsdosering av materialet omfatter ca. 60 mg opioid.

29. Materiale i samsvar med et av kravene 1-23, k a r -
30 a k t e r i s e r t v e d at en enhetsdosering av materialet omfatter ca. 100 mg opioid.

30. Materiale i samsvar med et av kravene 1-29, k a r -
35 a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en enhetsdosering for administrering av den analgetisk effektive mengde av opioid to ganger daglig.

31. Materiale i samsvar med et av kravene 1-29, k a r -

a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en enhetsdoseringsfor administreringen av den analgetisk effektive mengde av opioidet én gang per dag.

- 5 32. Materiale i samsvar med et av kravene 1-31, k a r - a k t e r i s e r t v e d at enhetsdoseringsfor materialet er i form av en kapsel.

- 10 33. Materiale i samsvar med et av kravene 1-32, k a r - a k t e r i s e r t v e d at opioidet er morfin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 15 34. Materiale i samsvar med et av kravene 1-32, k a r - a k t e r i s e r t v e d at opioidet er morfinsulfat.

35. Materiale i samsvar med et av kravene 1-32, k a r - a k t e r i s e r t v e d at opioidet er tramadol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 20 36. Fremgangsmåte for fremstilling av en enhetsdoseringsfor et oral-farmasøytisk flerenhetersmateriale for modifisert avgivelse i samsvar med et av kravene 1-30, k a r - a k t e r i s e r t v e d at fremgangsmåten omfatter inkorporering i enhetsdoseringsfor av minst to fraksjoner av
25 belagte flerenheter som følger:

en første fraksjon av belagte avgivelsesflerenheter for hurtig avgivelse in vivo av et opioid for å oppnå en terapeutisk aktiv plasmakonsentrasjon innen en kort tidsperiode, og

- 30 en andre fraksjon av belagte forsinkede avgivelsesflerenheter for forsinket avgivelse in vivo av et opioid for å opprettholde en analgetisk aktiv plasmakonsentrasjon for en periode på minst 12 timer,

- 35 idet hurtig avgivelse og forsinket in vitro-avgivelse er tilpasset slik at den første fraksjon i hovedsak er avgitt idet avgivelse fra den andre fraksjon starter, korresponderende til minst 50% avgivelse av opioidet

inneholdt i den første fraksjon på det tidspunkt hvor 10% av opioidet inneholdt i den andre fraksjon avgis,

- idet in vitro avgivelse av opioidet fra den første og den andre fraksjon måles med en oppløsningsmetode ved
- 5 anvendelse av et USP/Ph. Eur oppløsningsapparat udstyret med en omrører, en rotationshastighet på 100 rpm og med 0,1N HCl som oppløsningsmedium,

idet forholdet mellom de første og andre fraksjoner av flerenheter kan være i området 1:20-1:2,

- 10 idet beleggningsmaterialet er et film-dannende middel valgt fra gruppen bestående av: cellulosederivater, akryliske polymerer, silikonpolymerer, silika, polykarbonat, polystyren, polyester, coumaron-inden-polymer, og polybutadien.