



## Oxycodonpræparater med kontrolleret afgivelse

---

### FREMBRINGELSENS BAGGRUND

- 5 Overvågninger af daglige doseringer af opioid-analgetika, som kræves til at kontrollere smerte, antyder, at der kræves et tilnærmelsesvis otte ganges område i daglige doseringer for at kontrollere smerte hos tilnærmelsesvis 90% af patienterne. Dette overordentligt brede område i
- 10 den passende dosering gør titreringsprocessen særlig tidkrævende og ressourceforbrugende og efterlader ligeledes patienten uden acceptabel smertekontrol i et uacceptabelt langt tidsrum.
- 15 Ved styringen af smerte med opioid-analgetika er det blevet almindeligt iagttaget og rapporteret, at der er en betydelig variation mellem individer i responset på en given dosis af et givet lægemiddel og derfor betydelig variabilitet blandt patienter i den dosering af opioid-
- 20 analgetika, der kræves til at kontrollere smerte uden uacceptable bivirkninger. Dette nødvendiggør betydelig anstrengelse for klinikerens vedkommende med hensyn til etablering af den passende dosis hos en individuel patient via den tidsforbrugende titreringsproces, som kræver
- 25 omhyggelig bedømmelse af både terapeutiske og bivirkninger og doseringsindstillinger over et tidsrum på dage og somme tider længere, før den passende dosering er bestemt. The American Pain Society's 3rd Edition of "Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain
- 30 and Cancer Pain" forklarer, at man bør "være klar over, at den optimale analgetiske dosis varierer bredt blandt patienter. Undersøgelser har vist, at der i alle alders-

grupper er enorm variabilitet i doser af opioider, der kræves til at tilvejebringe lindring, selv blandt opioid-naive patienter med identiske kirurgiske læsioner ... Denne store variabilitet understreger behovet for at skrive 5 analgetiske ordrer, der inkluderer tilvejebringelse af supplerende doser, og at anvende intravenøse boluser og infusioner til at tilvejebringe hurtig lindring af alvorlig smerte ... Giv hvert analgetikum en tilstrækkelig afprøvning ved dosistitrering ... før der skiftes til et andet lægemiddel.” 10

En opioid-analgetikum-behandling som acceptabelt kontrollerer smerte over et væsentligt snævrere dagligt doseringsområde, ville derfor væsentligt forbedre effektiviteten og kvaliteten af smertebehandling. 15

Det har tidligere været kendt inden for faget, at præparater med kontrolleret afgivelse af opioid-analgetika, såsom morfin, hydromorfon eller salte deraf, kunne fremstilles i en egnet matrix. For eksempel beskriver US patentskrift nr. 4 990 341 (Goldie), der også er overdraget til indehaveren af den foreliggende frembringelse, hydromorfonpræparater, hvori opløsningshastigheden in vitro af doseringsformen, målt ved USP-padlemetoden ved 100 20 omdr./min i 900 mL vandig puffer (pH mellem 1,6 og 7,2) ved 37 °C, er mellem 12,5 og 42,5 vægtprocent afgivet hydromorfon efter 1 time, mellem 25 og 55 vægtprocent afgivet efter 2 timer, mellem 45 og 75 vægtprocent afgivet efter 4 timer og mellem 55 og 85 vægtprocent afgivet efter 30 6 timer.

**SAMMENFATNING AF FREMBRINGELSEN**

Et formål for den foreliggende frembringelse er at tilve-  
jebringe en analgetisk opioidsammensætning, som væsent-  
5 ligt forbedrer effektiviteten og kvaliteten af smertebe-  
handling.

Endnu et formål for den foreliggende frembringelse er at  
tilvejebringe sammensætninger, som væsentligt reducerer  
10 det tilnærmelsesvis otte ganges område i daglige dose-  
ringer, der kræves til at kontrollere smerte hos tilnær-  
melsesvis 90% af patienterne.

Et andet formål for den foreliggende frembringelse er at  
15 tilvejebringe sammensætninger, som væsentligt reducerer  
variabiliteten i daglige doseringer og sammensætnings-  
krav, der er nødvendige til at kontrollere smerte hos i  
det væsentlige alle patienter.

20 Endnu et formål for den foreliggende frembringelse er at  
tilvejebringe sammensætninger, hvis anvendelse væsentligt  
reducerer den tid og de ressourcer, der behøves til at  
titrere patienter, som kræver smertelindring på opioid-  
analgetika.

25 Endnu et andet formål for den foreliggende frembringelse  
er at tilvejebringe opioidsammensætninger med kontrolle-  
ret afgivelse, som har væsentligt mindre variation mellem  
individer med hensyn til den dosis af opioid-analgetika,  
30 der kræves til at kontrollere smerte uden uacceptable bi-  
virkninger.

De ovennævnte og andre formål opnås ved hjælp af den foreliggende frembringelse, som angår en fast oral doseringsform med kontrolleret afgivelse, hvilken doseringsform omfatter fra ca. 10 til ca. 40 mg oxycodon eller et salt deraf i en matrix, hvori opløsningshastigheden in vitro af doseringsformen, målt ved USP padlemetoden ved 100 omdr./min i 900 mL vandig puffer (pH mellem 1,6 og 7,2) ved 37 °C er mellem 12,5 og 42,5 vægtprocent oxycodon afgivet efter 1 time, mellem 25 og 56 vægtprocent oxycodon afgivet efter 2 timer, mellem 45 og 75 vægtprocent oxycodon afgivet efter 4 timer og mellem 55 og 85 vægtprocent oxycodon afgivet efter 6 timer, idet in vitro afgivelseshastigheden er i det væsentlige uafhængig af pH, således at det maksimale plasmaniveau af oxycodon opnået in vivo forekommer mellem 2 og 4,5 timer efter indgivelse af doseringsformen.

USP padlemetoden er den padlemetode, der er beskrevet f.eks. i U.S. Pharmacopoeia XXII (1990).

I den foreliggende beskrivelse betyder "i det væsentlige uafhængig af pH", at forskellen til enhver given tid mellem mængden af oxycodon, som er afgivet ved f.eks. pH 1,6, og den mængde, som er afgivet ved enhver anden pH-værdi, f.eks. pH 7,2 (målt in vitro under anvendelse af USP padlemetoden ved 100 omdr./min i 900 mL vandig puffer), er 10 vægtprocent eller mindre. De afgivne mængder er i alle tilfælde et gennemsnit af mindst tre forsøg.

Den foreliggende frembringelse kan anvendes i forbindelse med en fremgangsmåde til i det væsentlige at reducere det område i daglige doseringer, der kræves til at kontrolle-

re smerte hos tilnærmelsesvis 90% af patienterne, hvilken fremgangsmåde omfatter indgivelse af en oral fast doseringssammensætning med kontrolleret afgivelse omfattende fra ca. 10 til ca. 40 mg oxycodon eller et salt deraf, 5 hvilken sammensætning tilvejebringer en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af oxycodon på fra omkring 6 til omkring 60 ng/mL fra et gennemsnit på ca. 2 til ca. 4,5 timer efter indgivelse, og en gennemsnitlig minimal plasmakoncentration på fra omkring 3 til omkring 30 ng/mL 10 fra et gennemsnit på ca. 10 til ca. 14 timer efter gentagen "q12h" (dvs. for hver 12 timer) indgivelse igennem steady-state betingelser.

Den foreliggende frembringelse kan yderligere anvendes i 15 forbindelse med en fremgangsmåde til væsentligt at reducere det område i daglige doseringer, der kræves til at kontrollere smerte hos i det væsentlige alle patienter, hvilken fremgangsmåde omfatter indgivelse af en oral fast doseringssammensætning med kontrolleret afgivelse omfat- 20 tende op til ca. 160 mg oxycodon eller et salt deraf, hvilken sammensætning tilvejebringer en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af oxycodon op til ca. 240 ng/mL fra et gennemsnit på op til ca. 2 til ca. 4,5 timer efter indgivelse, og en gennemsnitlig minimal plasmakon- 25 centration op til ca. 120 ng/mL fra et gennemsnit på ca. 10 til ca. 14 timer efter gentagen "q12h" (dvs. for hver 12 timer) indgivelse igennem steady-state tilstande.

Den foreliggende frembringelse angår endvidere oxycodon- 30 sammensætninger med kontrolleret afgivelse omfattende fra ca. 10 til ca. 40 mg oxycodon eller et salt deraf, hvilke sammensætninger tilvejebringer en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af oxycodon på fra ca. 6 til ca. 60

ng/mL fra et gennemsnit på ca. 2 til ca. 4,5 timer efter indgivelse, og en gennemsnitlig minimal plasmakoncentration på fra ca. 3 til ca. 30 ng/mL fra ca. 10 til ca. 14 timer efter gentagen "q12h" indgivelse igennem steady-state tilstande.

Den foreliggende frembringelse angår yderligere oxycodon-sammensætninger med kontrolleret afgivelse omfattende op til ca. 160 mg oxycodon eller et salt deraf, hvilke sammensætninger tilvejebringer en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af oxycodon på op til ca. 240 ng/mL fra et gennemsnit på ca. 2 til ca. 4,5 timer efter indgivelse, og en gennemsnitlig minimal plasmakoncentration på op til ca. 120 ng/mL fra ca. 10 til ca. 14 timer efter gentagen "q12h" indgivelse igennem steady-state tilstande.

#### KORT BESKRIVELSE AF TEGNINGERNE

De følgende tegninger belyser udførelsesformer af frembringelsen og er ikke ment at begrænse frembringelsens omfang som omfattet af kravene.

Fig. 1-4 er koordinatsystemer, som viser tids-effektkurverne for smerteintensitetsforskelle og smertelindring for eksempel 17;

Fig. 5 er et koordinatsystem, som viser den gennemsnitlige plasmaoxycodonkoncentration for en 10 mg oxycodonsammensætning med kontrolleret afgivelse fremstillet i overensstemmelse med den foreliggende frembringelse, og en forsøgsreferencestandard.

**DETALJERET BESKRIVELSE**

Det er nu overraskende blevet fundet, at de her omhandlede oxycodonsammensætninger med kontrolleret afgivelse på acceptabel måde kontrollerer smerte over et væsentligt snævrere, tilnærmelsesvis fire gange (10-40 mg for hver 12 timer - døgnet rundt dosering) hos tilnærmelsesvis 90% af patienterne. Dette er i skarp modsætning til det tilnærmelsesvis otte ganges område, der kræves for opioidanalgetika i almindelighed hos tilnærmelsesvis 90% af patienterne.

Anvendelsen af fra ca. 10 mg til ca. 40 mg 12-timers doser af oxycodon med kontrolleret afgivelse til at kontrollere smerte hos tilnærmelsesvis 90% af patienterne i forhold til et bredere doseringsområde af andre  $\mu$ -agonist-analgetika, indiceret for moderat til alvorlig smerte, er et eksempel på de unikke egenskaber ved den foreliggende frembringelse. Det bør også erkendes, at de resterende 10% af patienterne også ville være heldigt betjent med 12-timers doser af oxycodon med kontrolleret afgivelse over et relativt snævrere doseringsområde end ved anvendelsen af andre lignende analgetika. I det væsentlige alle de af de resterende 10% af patienterne, som ikke klares med 10 mg til 40 mg doser af oxycodon med kontrolleret afgivelse for hver 12 timer, ville skulle klares under anvendelse af doseringer på mere end 40 mg for hver 12 timer op til 160 mg for hver 12 timer under anvendelse af et hvilket som helst eller flere af et antal formuleringsstyrker, såsom 10, 20, 40, 80 og 160 mg enhedsdoseringer eller kombinationer deraf. I modsætning hertil ville anvendelsen af andre lignende analgetika,



såsom morfin, kræve et bredere område af doseringer for at klare de resterende 10% af patienterne. For eksempel er der blevet iagttaget daglige doseringer af orale morfinækvivalenter i området fra 1 g til mere end 20 g. På 5 lignende måde ville der også kræves brede doseringsområder af oralt hydromorfon.

Morfin, som antages at være prototypen på opioidanalgetika, er blevet sammensat til sammensætninger med 10 12 timers kontrolleret afgivelse (dvs. "MS Contin®"-tabletter, som fås kommercielt fra Purdue Pharma, L.P.). Til trods for at både oxycodon med kontrolleret afgivelse og morfin med kontrolleret afgivelse indgivet for hver 12 timer døgnet rundt har kvalitativt sammenlignelige klini- 15 ske pharmacokinetiske egenskaber, kan oxycodonsammensætningerne ifølge den foreliggende frembringelse anvendes over tilnærmelsesvis det halve doseringsområde sammenlignet med kommercielt tilgængelige morfinsammensætninger med kontrolleret afgivelse, såsom "MS Contin®" til at 20 kontrollere 90% af patienter med signifikant smerte.

Gentagne dosisundersøgelser med oxycodonsammensætningerne med kontrolleret afgivelse indgivet for hver 12 timer i sammenligning med umiddelbart afgivet oralt oxycodon indgivet for hver 6 timer i den samme totale daglige dosis 25 resulterer i sammenlignelig absorptionsgrad såvel som sammenlignelige maksimums- og minimumskoncentrationer. Tiden for maksimal koncentration forekommer tilnærmelsesvis 2-4,5 timer efter oral indgivelse med produktet med 30 kontrolleret afgivelse sammenlignet med tilnærmelsesvis 1 time med det umiddelbart afgivne produkt. Lignende gentagne dosisundersøgelser med "MS Contin®"-tabletter sammenlignet med umiddelbart afgivet morfin tilvejebringer

sammenlignelige relative resultater som med oxycodonsammensætningerne med kontrolleret afgivelse ifølge den foreliggende frembringelse.

5 Der eksisterer heller ingen væsentlig afvigelse fra parallelisme af dosis-respons-kurverne for oxycodon i formerne af oxycodonsammensætningerne med kontrolleret afgivelse ifølge den foreliggende frembringelse, oxycodon med umiddelbar afgivelse eller parenteralt oxycodon i sammenligning med orale og parenterale opioider, med hvilke  
10 oxycodon er blevet sammenlignet med hensyn til dosis-respons-undersøgelser og prøvninger af relativ analgetisk styrke. Beaver et al., "Analgesic Studies of Codeine and Oxycodone in Patients with Cancer. II. Comparisons of Intramuscular Oxycodone with Intramuscular Morphine and Codeine", J. Pharmacol. and Exp. Ther., Vol 207, No. 1, pp. 101-108, rapporterede sammenlignelige dosis-respons-hældninger for parenteralt oxycodon sammenlignet med parenteralt morfin og sammenlignelige dosis-respons-hældninger for oralt sammenlignet med parenteralt oxycodon.  
15  
20

En gennemgang af dosis-respons-undersøgelser og prøvninger for relativ analgetisk styrke af mu-agonist opioidanalgetika, som inkluderer oxycodon, morfin, hydro-  
25 morphon, levorphanol, methadon, meperidin og heroin, indikerer alle ingen væsentlig afvigelse fra parallelisme i deres dosis-respons-forhold. Dette er så vel etableret, at det er blevet et underliggende princip for etableringen af relativ analgetisk styrke-faktorer og dosisforhold, som almindeligvis anvendes, når patienter overføres  
30 fra 1  $\mu$  agonist analgetikum til et andet uanset doserin-

gen af det førstnævnte. Medmindre dosis-respons-kurverne er parallelle, ville omsætningsfaktorerne ikke være gyldige hen over det brede område af doseringer, som er involveret, når man erstatter ét lægemiddel med et andet.

5

Den kliniske signifikans, der tilvejebringes af oxycodon-sammensætningerne med kontrolleret afgivelse ifølge den foreliggende frembringelse i et doseringsområde på fra ca. 10 til ca. 40 mg for hver 12 timer til acceptabel smertebehandling hos tilnærmelsesvis 90% af patienterne med moderat til alvorlig smerte sammenlignet med andre opioid-analgetika, der kræver tilnærmelsesvis det dobbelte doseringsområde, tilvejebringer den mest effektive og humane fremgangsmåde til behandling af smerte, som kræver gentagen dosering. Lægernes og sygeplejerskernes ekspertise og tid såvel som varigheden af uacceptabel smerte, som patienterne må tåle under opioid-analgetikum-titreringsprocessen, reduceres væsentligt via effektiviteten af oxycodonsammensætningerne med kontrolleret afgivelse ifølge den foreliggende frembringelse.

10

15

20

Det er yderligere klinisk signifikant, at en dosis på ca. 80 mg oxycodon med kontrolleret afgivelse indgivet for hver 12 timer vil tilvejebringe acceptabel smertelindringsbehandling hos f.eks. tilnærmelsesvis 95% af patienterne med moderat til alvorlig smerte, og at ca. 160 mg oxycodon med kontrolleret afgivelse indgivet for hver 12 timer vil tilvejebringe acceptabel smertelindringsbehandling hos f.eks. tilnærmelsesvis alle patienter med moderat til alvorlig smerte.

25

30

For at opnå en lægemiddeldoseringsform med kontrolleret afgivelse, som har mindst 12 timers terapeutisk effekt,

er det sædvanligt inden for det farmaceutiske fag at frembringe en sammensætning, der giver et maksimalt plasmaniveau af lægemidlet mellem ca. 4 og ca. 8 timer efter indgivelse (ved en enkelt dosisundersøgelse). Frembringerne i denne sag har overraskende fundet, at i oxycodons tilfælde giver et maksimalt plasmaniveau ved mellem 2 og 4,5 timer efter indgivelse mindst 12 timers smertelindring og, mest overraskende, at den smertelindring, der opnås med en sådan sammensætning, er større end den, der opnås med sammensætninger, der giver maksimale plasmaniveauer (af oxycodon) inden for den normale periode på op til 2 timer indgivelse.

En yderligere fordel ved det foreliggende præparat, som afgiver oxycodon med en hastighed, der er i det væsentlige uafhængig af pH, er at man derved undgår dosisfald efter oral indgivelse. Med andre ord afgives oxycodonet jævnt igennem mave-tarmkanalen.

Den foreliggende orale doseringsform kan fremtræde som f.eks. granuler, sfæroider eller pellets i en kapsel eller i enhver anden egnet fast form. Fortrinsvis er den orale doseringsform imidlertid en tablet.

Den foreliggende orale doseringsform indeholder fortrinsvis mellem 1 og 500 mg, mest specielt mellem 10 og 160 mg, oxycodonhydrochlorid. Alternativt kan doseringsformen indeholde molært ækvivalente mængder af andre oxycodon-salte eller af oxycodonbasen.

30

Den foreliggende matrix kan være enhver matrix, som medfører in vitro opløsningshastigheder af oxycodon inden for de krævede snævre områder, og som afgiver oxycodonet

på en pH-uafhængig måde; undtagen en akrylharpiksmatrix, der er udvalgt således, at sammensætningen tilvejebringer pH-uafhængige opløsningsegenskaber. Fortrinsvis er matrixen en matrix med kontrolleret afgivelse, selv om matrixer med normal afgivelse, der har et overtræk, som kontrollerer afgivelsen af lægemidlet, kan anvendes. Egnede materialer til inklusion i en matrix med kontrolleret afgivelse er

10 (a) Hydrofile polymerer, såsom gummier, celluloseethere, akrylharpikser og proteinafledte materialer. Af disse polymerer foretrækkes celluloseetherne, især hydroxyalkylcelluloser og carboxyalkylcelluloser. Den orale doseringsform kan indeholde mellem 1 og 80 vægtprocent af  
15 mindst én hydrofil eller hydrofob polymer.

(b) Nedbrydelige, langkædede ( $C_8$ - $C_{50}$ , især  $C_{12}$ - $C_{40}$ ), substituerede og usubstituerede carbonhydrider, såsom fedtsyrer, fedtalkoholer, glycerylestere af fedtsyrer, mineralske og vegetabiliske olier og voksarter. Carbonhydrider  
20 med et smeltepunkt på mellem 25 og 90 °C foretrækkes. Af disse langkædede carbonhydridmaterialer foretrækkes (alifatiske) fedtalkoholer. Den orale doseringsform kan indeholde op til 60 vægtprocent af mindst ét nedbrydeligt  
25 langkædet carbonhydrid.

(c) Polyalkylenglycoler. Den orale doseringsform kan indeholde op til 60 vægtprocent af mindst én polyalkylenglycol.

30

En særligt egnet matrix omfatter mindst én vandopløselig hydroxyalkylcellulose, mindst én  $C_{12}$ - $C_{36}$ , fortrinsvis  $C_{14}$ -

C<sub>22</sub>, alifatisk alkohol og eventuelt mindst én polyalkylenglycol.

- Den mindst ene hydroxyalkylcellulose er fortrinsvis en  
5 hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylcellulose, såsom hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose og især hydroxyethylcellulose. Mængden af den mindst ene hydroxyalkylcellulose i den foreliggende orale doseringsform vil bl.a. blive bestemt af den krævede præcise  
10 oxycodonafgivelseshastighed. Fortrinsvis indeholder den orale doseringsform imidlertid mellem 5 og 25 vægtprocent, især mellem 6,25 og 15 vægtprocent, af den mindst ene hydroxyalkylcellulose.
- 15 Den mindst ene alifatiske alkohol kan f.eks. være laurylalkohol, myristylalkohol eller stearylalkohol. I særligt foretrukne udførelsesformer af den foreliggende orale doseringsform er den mindst ene alifatiske alkohol imidlertid cetylalkohol eller cetostearylalkohol. Mængden af den  
20 mindst ene alifatiske alkohol i den foreliggende orale doseringsform vil som ovenfor blive bestemt af den krævede præcise oxycodonafgivelseshastighed. Den vil også afhænge af, om mindst én polyalkylenglycol er tilstede eller ikke tilstede i den orale doseringsform. I fraværet  
25 af mindst én polyalkylenglycol indeholder den orale doseringsform fortrinsvis mellem 20 og 50 vægtprocent af den mindst ene alifatiske alkohol. Når mindst én polyalkylenglycol er tilstede i den orale doseringsform, så udgør den kombinerede vægt af den mindst ene alifatiske alkohol  
30 og den mindst ene polyalkylenglycol fortrinsvis mellem 20 og 50 vægtprocent af den totale dosering.

I den foreliggende foretrukne doseringsform bestemmer forholdet mellem f.eks. den mindst ene hydroxyalkylcellulose og den mindst ene alifatiske alkohol/polyalkylenglycol i betydelig udstrækning afgivelseshastigheden af  
5 oxycodonet fra sammensætningen. Et forhold mellem den mindst ene hydroxyalkylcellulose og den mindst ene alifatiske alkohol/polyalkylenglycol på mellem 1:2 og 1:4 foretrækkes, idet et forhold på mellem 1:3 og 1:4 er særligt foretrukket.

10

Den mindst ene polyalkylenglycol kan f.eks. være polypropylenglycol eller, hvilket foretrækkes, polyethylenglycol. Den antalsgennemsnitlige molekylvægt af den mindst ene polyalkylenglycol er foretrukket mellem 1000 og  
15 15000, især mellem 1500 og 12000.

En anden egnet matrix med kontrolleret afgivelse ville omfatte en alkylcellulose (især ethylcellulose), en alifatisk (C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>)alkohol og eventuelt en polyalkylenglycol.

20

Foruden de ovennævnte ingredienser kan en matrix med kontrolleret afgivelse også indeholde egnede mængde af andre materialer, f.eks. fortyndingsmidler, smøremidler, binde-  
25 midler, granuleringshjælpemidler, farvemidler, aromamidler og glittemidler, der er konventionelle inden for det farmaceutiske fag.

Som et alternativ til en matrix med kontrolleret afgivelse kan den foreliggende matrix være en matrix med normal  
30 afgivelse, der har et overtræk, som kontrollerer afgivelsen af lægemidlet. I særligt foretrukne udførelsesformer af dette aspekt af frembringelsen omfatter den foreliggende doseringsform filmovertrukne sfæroider indeholdende

aktiv ingrediens og et ikke-vandopløseligt sfæroniseringsmiddel. Betegnelsen sfæroide er kendt inden for det farmaceutiske fag og betyder en sfærisk granule med en diameter på mellem 0,5 og 2,5 mm, især mellem 0,5 og 2 mm.

Sfæroniseringsmidlet kan være ethvert farmaceutisk acceptabelt materiale, som sammen med den aktive ingrediens kan sfæroniseres til dannelse af sfæroider. Mikrokrystallinsk cellulose foretrækkes.

En egnet mikrokrystallinsk cellulose er f.eks. det materiale, der forhandles som "Avicel PH 101" (varemærke FMC Corporation). Ifølge et foretrukket aspekt af den foreliggende frembringelse indeholder de filmovertrukne sfæroider mellem 70 og 99 vægtprocent, især mellem 80 og 95 vægtprocent af sfæroniseringsmidlet, især mikrokrystallinsk cellulose.

Foruden den aktive ingrediens og sfæroniseringsmidlet kan sfæroiderne også indeholde et bindemiddel. Egnede bindemidler, såsom lavviskose, vandopløselige polymerer, vil være velkendte for fagfolk inden for farmacien. Imidlertid foretrækkes vandopløselig hydroxy- lavere alkylcellulose, såsom hydroxypropylcellulose. Desuden (eller alternativt) kan sfæroiderne indeholde en i vand uopløselig polymer, især en acrylpolymer, en acrylcopolymer, såsom en methacrylsyre-ethylacrylat-copolymer, eller ethylcellulose.

30

Sfæroiderne er fortrinsvis filmovertrukne med et materiale, der tillader afgivelse af oxycodonet (eller saltet deraf) med en kontrolleret hastighed i et vandigt medium.



Filmovertrækket vælges således, at der i kombination med de andre ingredienser opnås den ovenfor skitserede in vitro afgivelseshastighed (mellem 12,5 og 42,5 vægtprocent afgivelse efter 1 time, osv.).

5

Filmovertrækket vil almindeligvis inkludere et i vand uopløseligt materiale, såsom

- 10 (a) et voks, enten alene eller i blanding med en fedtal-  
kohol,
- (b) schellak eller zein,
- (c) en i vand uopløselig cellulose, især ethylcellulose,
- (d) et polymethacrylat, især "Eudragit®".

15 Fortrinsvis omfatter filmovertrækket en blanding af det i vand uopløselige materiale og et vandopløseligt materiale. Forholdet mellem i vand uopløseligt og vandopløseligt materiale bestemmes blandt andre faktorer af den krævede afgivelseshastighed og de valgte materialers opløselig-  
20 hedsegenskaber.

Det vandopløselige materiale kan f.eks. være polyvinylpyrrolidon eller, hvilket foretrækkes, en vandopløselig cellulose, især hydroxypropylmethylcellulose.

25

Egnede kombinationer af i vand uopløselige og vandopløselige materialer til filmovertrækket inkluderer schellak og polyvinylpyrrolidon eller, hvilket foretrækkes, ethylcellulose og hydroxypropylmethylcellulose.

30

En fast oral doseringsform med kontrolleret afgivelse ifølge den foreliggende frembringelse kan let fremstilles ved inkorporering af hydromorfon eller et salt deraf i en

matrix med kontrolleret afgivelse. Inkorporering i matrixen kan f.eks. fremkaldes ved, at man

- (a) danner granuler omfattende mindst én vandopløselig hydroxyalkylcellulose og oxycodon eller et oxycodonsalt,
  - (b) blander de hydroxyalkylcellulose-holdige granuler med mindst én alifatisk (C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>) alkohol, og
  - (c) eventuelt komprimerer og former granulerne.
- 10 Fortrinsvis formes granulerne ved våd granulering af hydroxyalkylcellulosen/oxycodonet med vand. I en særlig foretrukken udførelsesform af denne fremgangsmåde er den mængde vand, der tilsættes under vådgranuleringstrinet fortrinsvis mellem 1,5 og 5 gange, især mellem 1,75 og
- 15 3,5 gange, oxycodonets tørvægt.

Den foreliggende faste orale doseringsform med kontrolleret afgivelse kan også fremstilles i form af filmovertrukne sfæroider ved, at man

- 20
- (a) blander en blanding omfattende oxycodon eller et oxycodonsalt og et ikke-vandopløseligt sfæroniseringsmiddel,
  - (b) ekstruderer den blendede blanding til opnåelse af et ekstrudat,
  - 25 (c) sfæroniserer ekstrudatet, indtil der er dannet sfæroider, og
  - (d) overtrække sfæroiderne med et filmovertræk.

Den her omhandlede faste orale doseringsform med kontrolleret afgivelse og fremgangsmåderne til dens fremstilling vil nu blive beskrevet ved et eksempel, der kun må betragtes som et eksempel.

30

**DETALJERET BESKRIVELSE AF DE FORETRUKNE UDFØRELSESFORMER**

De følgende eksempler belyser forskellige aspekter af den foreliggende frembringelse. De er ikke ment at være udformet til at begrænse kravene på nogen som helst måde.

**EKSEMPEL 1**

30 mg oxycodon-HCl-tabletter med kontrolleret afgivelse -  
vandig fremstilling

De krævede mængder af oxycodonhydrochlorid, sprøjtetørret lactose og "Eudragit® RS PM" overføres til en blander af passende størrelse og blandes i omkring 5 minutter. Mens pulverne blandes, granuleres blandingen med tilstrækkeligt vand til at frembringe en fugtig granulær masse. Granulerne tørres derpå i et fluid bed tørreapparat ved 60 °C og sendes derpå igennem en 8-mesh sigte. Derefter tørres granulerne igen og skubbes igennem en 12-mesh sigte. Den krævede mængde stearylalkohol smeltes ved tilnærmelsesvis 60-70 °C, og mens granulerne blandes, tilsættes den smeltede stearylalkohol. De varme granuler føres tilbage til blanderen.

De overtrukne granuler udtages fra blanderen og får lov at afkøles. Granulerne sendes derpå igennem en 12-mesh sigte. Granulatet smøres derpå ved iblanding af den krævede mængde talcum og magnesiumstearat i en egnet blander. Tabletterne komprimeres til 375 mg i vægt på en egnet tableletteringsmaskine. Sammensætningen for tabletterne i eksempel 1 er anført i tabel 1 nedenfor.

TABEL 1

## Sammensætning af oxycodon-HCl 30 mg tabletter

Komponent	mg/tablet	vægt-%
Oxycodon-hydrochlorid	30,0	8
Lactose (sprøjtetørret)	213,75	57
"Eudragit® RS PM"	45,0	12
Renset vand	q.s.*	--
Stearylalkohol	75,0	20
Talcum	7,5	2
Magnesiumstearat	3,75	1
Total	375,0	100

\* Anvendt ved fremstillingen og bliver kun tilbage i slutproduktet som restmængde.

5

Tabletterne fra eksempel 1 prøves derpå for opløsning via USP kurvmetoden, 37 °C, 100 omdr./min, første time 700 mL mavevæske ved pH 1,2, derpå ændret til 900 mL ved pH 7,5. Resultaterne er anført i tabel 2 nedenfor:

10

TABEL 2

## Opløsning af oxycodon 30 mg tabletter med kontrolleret afgivelse

	<u>Tid, h</u>	<u>% opløst oxycodon</u>
15	1	33,1
	2	43,5
	4	58,2
	8	73,2
	12	81,8
20	18	85,8
	24	89,2

## EKSEMPEL 2

**Oxycodon-HCl 10 mg tabletter med kontrolleret afgivelse -  
organisk fremstilling**

5

De krævede mængder af oxycodonhydrochlorid og sprøjtetørret lactose overføres til en blander af passende størrelse og blandes i omkring 6 minutter. Tilnærmelsesvis 40% af det krævede "Eudragit® RS PM"-pulver dispergeres i ethanol. Medens pulverne blandes, granuleres pulverne med dispersionen, og blandingen fortsættes, indtil der er dannet en fugtig granulær masse. Yderligere ethanol tilsettes efter behov for at nå granulationsendepunktet. Granulatet overføres derpå til et fluid bed tørreapparat og tørres ved 30 °C, hvorefter det sendes igennem en 12-mesh sigte. Det resterende "Eudragit® RS PM" dispergeres i et opløsningsmiddel af 90 dele ethanol og 10 dele rensset vand, og sprøjtes på granulerne i fluid bed granulatoren/tørreapparatet ved 30 °C. Dernæst sendes granulatet igennem en 12-mesh sigte. Den krævede mængde stearylalkohol smeltes ved tilnærmelsesvis 60-70 °C. De varme granuler føres tilbage til blanderen. Medens der blandes, tilsettes den smeltede stearylalkohol. De overtrukne granuler udtages fra blanderen og får lov at afkøles. Derefter sendes de igennem en 12-mesh sigte.

Derefter smøres granulatet ved blanding med de krævede mængder talcum og magnesiumstearat i en egnet blender. Granulatet granuleres derpå til 125 mg tabletter på en egnet tabletteringsmaskine.

Sammensætningen for tabletterne i eksempel 2 (10 mg oxycodon med kontrolleret afgivelse) er anført i tabel 3 nedenfor:

5 **TABEL 3****Sammensætning af oxycodon-HCl 10 mg tabletter med kontrolleret afgivelse**

Komponent	mg/tablet	vægt-%
Oxycodon-hydrochlorid	10,00	8
Lactose (sprøjtetørret)	71,25	57
"Eudragit® RS PM"	15,00	12
Ethanol	q.s.*	--
Renset vand	q.s.*	--
Stearylalkohol	25,00	20
Talcum	2,50	2
<u>Magnesiumstearat</u>	<u>1,25</u>	<u>1</u>
Total	125,00 mg	100

\* Kun anvendt ved fremstillingen og bliver kun tilbage i slutproduktet som restmængde.

10

Tabletterne fra eksempel 2 prøves derpå for opløsning via USP kurvmetoden ved 37 °C, 100 omdr./min, første time 700 mL simuleret mavevæske (pH 1,2), derpå ændret til 900 mL ved pH 7,5.

15

Resultaterne er anført i tabel 4 nedenfor:

TABEL 4

Opløsning af oxycodon 10 mg tabletter med kontrolleret afgivelse

	<u>Tid, h</u>	<u>% opløst oxycodon</u>
5	1	35,9
	2	47,7
	4	58,5
	8	67,7
	12	74,5
10	18	76,9
	24	81,2

## EKSEMPEL 3-4

15 Oxycodon 10 og 20 mg tabletter med kontrolleret afgivelse (vandig fremstilling)

20 "Eudragit® RS 30D" og "Triacetin®" kombineres, mens de passerer igennem en 60-mesh sigte, og blandes under lav forskydning i omkring 5 minutter, eller indtil der iagttages en ensartet dispersion.

25 Dernæst anbringes egnede mængder oxycodon-HCl, lactose og povidon i en fluid bed granulator/tørreapparatkedel, og suspensionen sprøjtes på pulveret i fluid bed. Efter sprøjtningen sendes granulatet igennem en nr. 12 sigte, hvis det der nødvendigt for at reducere klumper. Det tørre granulat anbringes i en blander.

30 I mellemtiden smeltes den krævede mængde stearylalkohol ved en temperatur på tilnærmelsesvis 70 °C. Den smeltede stearylalkohol inkorporeres i granulatet, mens det blan-

des. Det vokspåførte granulat overføres til en fluid bed granulator/tørreapparat eller bakker og får lov at afkøles til stuetemperatur eller under. Det afkølede granulat sendes derpå igennem en nr. 12 sigte. Derefter anbringes det voksovertrukne granulat i en blender og smøres med de krævede mængder talcum og magnesiumstearat i ca. 3 minutter, hvorpå granulatet komprimeres til 125 mg tabletter på en egnet tableletteringsmaskine.

10 Sammensætningen for tabletterne fra eksempel 3 er anført i tabel 5 nedenfor:

**TABEL 5**

15 **Sammensætning af oxycodon 10 mg tabletter med kontrolleret afgivelse**

Komponent	mg/tablet vægt-%	
Oxycodon-hydrochlorid	10,0	8,0
Lactose (sprøjtetørret)	69,25	55,4
Povidon	5,0	4,0
"Eudragit® RS 30D" (faststof)	10,0*	8,0
"Triacetin®"	2,0	1,6
Stearylalkohol	25,0	20,0
Talcum	2,5	2,0
<u>Magnesiumstearat</u>	<u>1,25</u>	<u>1,0</u>
Total	125,0	100,0

\*Ca. 33,33 mg "Eudragit® RS 30D" vandig dispersion er ækvivalent med 10 mg "Eudragit® RS 30D" tørstof.

20 Tabletterne fra eksempel 3 prøves derpå for opløsning via USP kurvmetoden ved 37 °C, 100 omdr./min, første time 700 mL simuleret mavevæske ved pH 1,2, derefter ændret til



900 mL ved pH 7,5. Resultaterne er anført i tabel 6 nedenfor:

**TABEL 6**

5 **Opløsning af oxycodon 10 mg tabletter med kontrolleret afgivelse**

	<u>Tid, h</u>	<u>% opløst oxycodon</u>
	1	38,0
	2	47,5
10	4	62,0
	8	79,8
	12	91,1
	18	94,9
	24	98,7

15 Sammensætningen for tabletterne fra eksempel 4 er anført i tabel 7 nedenfor:

**TABEL 7**

20 **Sammensætning af oxycodon 20 mg tabletter med kontrolleret afgivelse**

	<u>Komponent</u>	<u>mg/tablet</u>
	oxycodon-hydrochlorid	20,0
	Lactose (sprøjtetørret)	59,25
	Povidon	5,0
25	"Eudragit® RS 30D" (faststof)	10,0*
	"Triacetin®"	2,0
	Stearylalkohol	25,0
	Talcum	2,5
	<u>Magnesiumstearat</u>	<u>1,25</u>
30	Total:	125,0

Tabletterne fra eksempel 4 prøves derpå for opløsning via USP kurvmetoden ved 37 °C, 100 omdr./min, første time 700 mL simuleret mavevæske ved pH 1,2, derpå ændret til 900 mL ved pH 7,5. Resultaterne er anført i tabel 8 nedenfor:

5

**TABEL 8**

Opløsning af oxycodon 20 mg tabletter med kontrolleret afgivelse

	<u>Tid, h</u>	<u>% opløst oxycodon</u>
10	1	31
	2	44
	4	57
	8	71
	12	79
15	18	86
	24	89

**EKSEMPEL 5-6**

20 I eksempel 5 fremstilles 30 mg oxycodonhydrochlorid-tabletter med kontrolleret afgivelse ifølge fremgangsmåden anført i eksempel 1.

I eksempel 6 fremstilles 10 mg oxydoconhydrochlorid-tabletter med kontrolleret afgivelse ifølge fremgangsmåden anført i eksempel 2.

Derefter gennemføres opløsningsundersøgelser af tabletterne fra eksempel 5 og 6 ved forskellige pH-niveauer, 25  
30 nemlig pH 1,3, 4,56, 6,88 og 7,5.

Resultaterne er anført i tabellerne 9 og 10 nedenfor:

TABEL 9 - Eksempel 5

% oxycodon-HCl 30 mg tabletter opløst efter tid i timer

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

TABEL 10 - Eksempel 6

5 % oxycodon-HCl 10 mg tabletter opløst efter tid i timer

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

## EKSEMPEL 7-12

10 I eksempel 7-12 blev 4 mg og 10 mg oxycodon-HCl tabletter fremstillet ifølge sammensætningerne og metoderne anført i indehaverens US patent nr. 4 990 341.

15 I eksempel 7 blev oxycodonhydrochlorid (10,00 g) vådgranuleret med lactosemonohydrat (417,5 g) og hydroxyethylcellulose (100,00 g), og granulerne blev sigtet igennem en 12 mesh sigte. Granulerne blev derpå tørret i et fluid bed tørreapparat ved 50 °C og sigtet igennem en 16 mesh sigte.

20 Smeltet cetostearylalkohol (300,0 g) blev tilsat til de opvarmede oxycodonholdige granuler, og det hele blev blandet grundigt. Blandingen fik lov at afkøles i luften, blev regranuleret og sigtet igennem en 16 mesh sigte.

Renset talcum (15,0 g) og magnesiumstearat (7,5 g) blev derpå tilsat og blandet med granulerne. Granulerne blev derefter komprimeret til tabletter.

5

Eksempel 8 fremstilles på samme måde som eksempel 7; men sammensætningen inkluderer 10 mg oxycodon-HCl pr. tablet. Sammensætningerne for eksemplerne 7 og 8 er anført i henholdsvis tabel 11 og 12 nedenfor.

10

**TABEL 11****Sammensætning af eksempel 7**

Ingrediens	mg/tablet	g/batch
Oxycodonhydrochlorid	4,0	10,0
Lactosemonohydrat	167,0	417,5
Hydroxyethylcellulose	40,0	100,0
Cetostearylalkohol	120,0	300,0
Renset talcum	6,0	15,0
Magnesiumstearat	3,0	7,5

**TABEL 12**15 **Sammensætning af Eksempel 8**

Ingrediens	mg/tablet	g/batch
Oxycodonhydrochlorid	10,0	25,0
Lactosemonohydrat	167,0	417,5
Hydroxyethylcellulose	40,0	100,0
Cetostearylalkohol	120,0	300,0
Talcum	6,0	15,0
Magnesiumstearat	3,0	7,5

I eksempel 9 fremstilles 4 mg oxycodon-HCl tabletter med kontrolleret afgivelse ifølge excipienssammensætningen anført i eksempel 2 i US patentskrift nr. 4 990 341.

Fremstillingsmetoden er den samme som anført i eksemplerne 7 og 8 ovenfor. Eksempel 10 fremstilles ifølge eksempel 9, undtagen at der inkluderes 10 mg oxycodon-HCl pr. tablet. Sammensætningerne for eksemplerne 9 og 10 er anført i henholdsvis tabel 13 og 14.

**TABEL 13****Sammensætning af Eksempel 9**

Ingrediens	mg/tablet	g/batch
Oxycodonhydrochlorid	4,0	10,0
Vandfrit lactose	167,0	417,5
Hydroxyethylcellulose	30,0	75,0
Cetostearylalkohol	90,0	225,0
Talcum	6,0	15,0
Magnesiumstearat	3,0	7,5

10 **TABEL 14****Sammensætning af Eksempel 14**

Ingrediens	mg/tablet	g/batch
Oxycodonhydrochlorid	10,0	25,0
Vandholdig lactose	167,0	417,5
Hydroxyethylcellulose	30,0	75,0
Cetostearylalkohol	90,0	225,0
Talcum	6,0	15,0
Magnesiumstearat	3,0	7,5

I eksempel 11 fremstilles oxycodon 4 mg tabletter med kontrolleret afgivelse med den samme excipientsammensætning, som anført i eksempel 3 i US patentskrift nr. 4 990 341.

Oxycodonhydrochlorid (32,0 g) blev vådgranuleret med lactosemonohydrat (240,0 g), hydroxyethylcellulose (80,0 g)

og methacrylsyreco-polymer (240,0 g, "Eudragit® L-100-55"), og granulerne blev sigtet igennem en 12 mesh sigte. Granulerne blev derpå tørret i et fluid bed tørreapparat ved 50 °C og sendt igennem en 16 mesh sigte.

5

De opvarmede oxycodonholdige granuler blev tilsat smeltet cetostearylalkohol (240,0 g), og det hele blev blandet grundigt. Blandingen fik lov at afkøles i luften, blev regranuleret og sigtet igennem en 16 mesh sigte. Granu-  
10 lerne blev derpå komprimeret til tabletter.

Eksempel 12 fremstilles på en måde identisk med eksempel 11, undtagen at der inkluderes 10 mg oxycodon-HCl pr. tablet. Sammensætningerne for eksemplerne 11 og 12 er an-  
15 ført i henholdsvis tabel 15 og 16.

TABEL 15

## Sammensætning af Eksempel 11

Ingrediens	mg/tablet	g/batch
Oxycodonhydrochlorid	4,0	32,0
Lactosemonohydrat	30,0	240,5
Hydroxyethylcellulose	10,0	80,0
Methacrylsyreco-polymer	30,0	240,0
Cetostearylalkohol	30,0	240,0

TABEL 16

## Sammensætning af Eksempel 12

Ingrediens	mg/tablet	g/batch
Oxycodonhydrochlorid	10,0	80,0
Lactosemonohydrat	30,0	240,5
Hydroxyethylcellulose	10,0	80,0
Methacrylsyre copolymer	30,0	240,0
Cetostearylalkohol	30,0	240,0

5 Dernæst blev der gennemført opløsningsundersøgelser på  
 10 tabletterne fra eksemplerne 7-12 under anvendelse af USA  
 kurvmetoden som beskrevet i U.S. Pharmacopeia XXII  
 (1990). Hastigheden var 100 omdr./min, mediet var simule-  
 ret mavevæske i den første time efterfulgt af simuleret  
 tarmvæske ved en temperatur på 37 °C. Resultaterne er an-  
 ført i tabel 17.

TABEL 17

## Opløsningsundersøgelser på eksemplerne 7-12

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

**EKSEMPEL 13-16****Kliniske undersøgelser**

- 5 I eksempel 13-16 blev der gennemført randomiseret overkrydsningsbiotilgængelighedsundersøgelser under anvendelse af sammensætningen fra eksemplerne 2 (organisk fremstilling) og 3 (vandig fremstilling).
- 10 I eksempel 13 blev der gennemført en enkelt dosis fast/fed undersøgelse på 24 individer med oxycodontabletter fremstillet ifølge eksempel 3. I eksempel 14 blev der gennemført en steady-state undersøgelse på 23 individer efter 12 timer med oxycodontabletter fremstillet ifølge
- 15 eksempel 2, og sammenlignet med en 5 mg oxycodonopløsning med umiddelbar afgivelse.
- I eksempel 15 blev der gennemført en enkelt-dosis undersøgelse på 22 individer under anvendelse af oxycodontabletter fremstillet ifølge eksempel 3, og sammenlignet
- 20 med en 20 mg oxycodonopløsning med umiddelbar afgivelse.
- I eksempel 16 blev der gennemført en enkelt-dosis undersøgelse på 12 individer under anvendelse af 3 x 10 mg
- 25 oxycodontabletter fremstillet ifølge eksempel 3, og sammenlignet med en 30 mg oxycodonopløsning med umiddelbar afgivelse.

Resultaterne af eksemplerne 13-16 er anført i tabel 18.



TABEL 18

Eksempel	Dosering	AUC ng/mL/h	Cmax ng/mL	Tmax h
13	10 mg CR FAST	63	6,1	3,8
	10 mg CR FED	68	7,1	3,6
14	5 mg IR q6h	121	17	1,2
	10 mg CR q12h	130	17	3,2
15	20 mg IR	188	40	1,4
	2 x 10 mg CR	197	18	2,6
16	30 mg IR	306	53	1,2
	3 x 10 mg CR	350	35	2,6
	30 mg CR	352	36	2,9

IR betyder oxycodonopløsning med umiddelbar afgivelse  
CR betyder tabletter med kontrolleret afgivelse.

5

## EKSEMPEL 17

## Kliniske undersøgelser

10 I eksempel 17 bestemte en enkelt dosis, dobbelt blind, randomiseret undersøgelse den relative analgetiske effektivitet, accepterbarheden, og den relative virkningsvarighed af en oral indgivelse af oxycodon 10 mg, 20 mg og  
15 30 mg med kontrolleret afgivelse fremstillet ifølge den foreliggende frembringelse (CR OXY) sammenlignet med oxycodon 15 mg med umiddelbar afgivelse (IR OXY), oxycodon 10 mg med umiddelbar afgivelse i kombination med acetaminophen 650 mg (IR OXY/APAP) og placebo hos 180 patienter med moderat eller alvorlig smerte efter abdominal eller  
20 gynækologisk kirurgi. Patienterne vurderede deres smerteintensitet og smertelindring for hver time op til 12 timer efter dosering. Behandlinger blev sammenlignet under

anvendelse af standardskalaer for smerteintensitet og lindring og indsætning og varighed af smertelindring.

Alle aktive behandlinger var væsentlige bedre end placebo  
5 for mange af timemålingerne og for summerede smerteintensitetsforskelle (SPID) og total smertelindring (TOTPAR). Et dosisrespons blev set blandt de 3 dosisniveauer af CR OXY for smertelindring og maksimal smerteintensitetsforskel (PID), hvor CR OXY 20 mg og 30 mg var væsentligt  
10 bedre end 10 mg dosen. IR OXY var væsentligt bedre end CR OXY 20 mg ved time 1 og 2. IR OXY/APAP var væsentligt bedre end de 3 doser af CR OXY ved time 1 og end CR OXY 10 mg ved time 2-5. Indsætningstiden var væsentligt kortere for IR OXY og IR OXY/APAP behandlingsgrupper i sammenligning med de 3 CR OXY behandlinger. Fordelingsfunktionerne for varighed og lindring afslørede væsentligt længere varighed af lindring for de tre CR OXY doser end for IR OXY og IR OXY/APAP. Ingen skadelige erfaringer blev rapporteret. Resultaterne er mere nøjagtigt rapporteret i tabel 19 nedenfor.  
15  
20

TABEL 19

## Patientdisposition

	BEHANDLINGSGRUPPE						TOTAL
	IR OXY		---- CR OXY ----				
	15 mg	PLACEBO	10 mg	20 mg	30 mg	2 PERC*	
Indskrevet og randomiseret til undersøgelsesbehandling	31	31	30	30	30	30	182
Indtrådt i undersøgelsesbehandlingsfasen	31	31	30	30	30	30	182
Fuldført undersøgelsen	31	30	30	30	30	30	181
Udtrådt af undersøgelsen	0	1	0	0	0	0	1
Udelukket fra effektivitetsanalyse - kastede op inden 1 time efter dosis	0	1	0	0	0	0	1
Modtog utilsigtet redning under undersøgelsen	1	0	0	0	0	0	1
Analysepopulation: Evaluerbar for sikkerhed og effektivitet	30	30	30	30	30	30	180
Evaluerbar for sikkerhed	31	31	30	30	30	30	182

\* 2 tabletter med "Percocet®"

- 5 Tids-effekt-kurverne for smerteintensitet, smerteintensitetsforskelle og smertelindring er vist i fig. 1-4. CR OXY 10 mg havde væsentligt ( $p < 0,05$ ) lavere smerteintensitetspoints end de placebo-behandlede patienter ved timerne 3-11 og lavere smertepoints end IR OXY 15 mg og
- 10 "Percocet®" ved time 10. CR OXY 20 mg har væsentligt ( $p < 0,05$ ) lavere smerteintensitetspoints sammenlignet med placebo ved timerne 2-11 og væsentligt ( $p < 0,05$ ) lavere smertepoints end CR OXY 10 mg, IR OXY 15 mg og "Percocet®" ved timerne 9-11. CR OXY 30 mg havde væsentlige ( $p$
- 15  $< 0,05$ ) lavere smertepoints end placebo ved timerne 2-11

og lavere smertepoints end CR OXY 10 mg ved timerne 2, 3 og 5 og lavere points end "Percocet®" ved time 10.

5 Mht. smertelindringstal time for time kategoriske og visuelt analoge skalaer (CAT og VAS) havde CR OXY 10 mg væsentligt ( $p < 0,05$ ) højere smertelindringspoints end placebo ved timerne 3-11 og højere lindringspoints end IR OXY og "Percocet®" ved time 10 (og "Percocet®" ved time 11). CR OXY 20 mg havde væsentligt ( $p < 0,05$ ) højere lindringspoints end placebo ved timerne 2-12 og højere lindringspoints end "Percocet®" ved timerne 9-12. Desuden 10 havde CR OXY væsentligt ( $p < 0,05$ ) højere smertelindring end IR OXY ved timerne 10-12. CR OXY 30 mg havde væsentligt ( $p < 0,05$ ) højere smertelindringspoints end placebo 15 ved timerne 2-12 og højere points end "Percocet®" ved timerne 9-12 og IR OXY 15 mg ved time 10.

Hver behandlingsgruppe var væsentlige ( $p < 0,05$ ) bedre end placebo med hensyn til summen af smerteintensitetsforskellene (SPID) og total smertelindring (TOTPAR). 20

Varighed af smertelindring målt ved patient-stopursmetoden viste, at CR OXY 10 mg, 20 mg og 30 mg havde væsentligt ( $p < 0,05$ ) længere virkningsvarighed sammenlignet med IR OXY 15 mg og 2 tabletter "Percocet®". Desuden 25 havde de tre sammensætninger med kontrolleret afgivelse væsentligt ( $p < 0,05$ ) længere tider før remedicing sammenlignet med "Percocet®".

30 Før remedicing rapporterede i alt 104 (57%) patienter 120 dårlige erfaringer. De mest almindelige var søvnighed, feber, uklarhed og hovedpine.

Baseret på resultaterne af denne undersøgelse konkluderes det, at oxycodonsammensætningerne med kontrolleret afgivelse ifølge den foreliggende frembringelse letter moderat til alvorlig postoperativ smerte, f.eks. på grund af abdominal eller gynækologisk kirurgi hos kvinder. Der er et dosisrespons noteret, hvorved placebo < 10 mg < 20 mg < 30 mg CR OXY efter en enkelt dosis. Virkningsindsætningen skete på en time med maksimale virkninger noteret fra 2 til 5 timer og en virkningsvarighed fra 10 til 12 timer. I den kroniske smertesituation kan steady-state dosering forlænge denne virkning. Bivirkninger er som forventet og klares let. Hovedpine kan være relateret til dosis. Uklarhed og søvnighed blev rapporteret.

IR OXY 15 mg har en intermediær maksimal effekt sammenlignet med oxycodon med kontrolleret afgivelse. Dens virkningsvarighed er kortere (6-8 timer). "Percocet®" er ganske effektivt med hensyn til indsætning, maksimal effekt og sikkerhed. Virkningsvarigheden er 6-8 timer.

Sammenfattende var CR OXY klart et effektivt oralt analgetikum med en langsommere indsætning, men en længere virkningsvarighed end henholdsvis IR OXY eller IR OXY/APAP.

25

#### **EKSEMPEL 18**

#### **Kliniske undersøgelser**

I eksempel 18 blev der gennemført en steady-state overkrydsningsprøvning hos 21 normale hanlige individer, hvor man sammenlignede

- a. CR OXY 10 mg indgivet for hver 12 timer (q12h); og
- b. "Roxicodone®" oral opløsning 5 mg (ROX) indgivet for hver 6 timer (q6h).

5    Behandling (b) var undersøgelsesreferencestandarden. Den gennemsnitlige alder var 34 år, højde 176 cm og vægt 75 kg. Ingen usædvanlige træk blev noteret om gruppen.

10    Fig. 5 viser de gennemsnitlige plasmaoxycodonkoncentrationer for de to sammensætninger over 12 timers doseringsintervallet. Resultaterne er sammenfattet i tabel 20 mht. gennemsnitsværdier, forhold mellem gennemsnitsværdier og 90% konfidensintervaller.

15    Som gennemsyn af tabel 20 afslører, blev der med én undtagelse ikke detekteret væsentlige forskelle mellem de to sammensætninger. Den enkelte undtagelse er den gennemsnitlige  $t_{max}$  for CR OXY på 3,18 timer, der, som forventet for en sammensætning med kontrolleret afgivelse, væsentligt overskred ROX-gennemsnittet på 1,38 timer. Gennemsnitlig AUC-baseret biotilgængelighed (ROX = 100%) var 20    104,4% med 90% konfidensgrænser på 90,9-117,9%. Således er FDA-specifikationen på  $\pm 20\%$  opfyldt, således at undersøgelsesresultaterne understøtter en påstand om lige stor 25    oxycodontilgængelighed.

TABEL 20

Sammenfatning af farmakokinetiske parametre for oxycodon efter en enkelt dosis af CR OXY (10 mg q12h) og "ROXICODONE®" oral opløsning (5 mg q6h)

PARAMETER	CR OXY	ROXICODON- OPLØSNING	OXY/ ROXI (%)	90% CI*
$C_{max}$ (ng/mL)				
Aritm. gns. (SD)	15,11 (4,69)	15,57 (4,41)	97,8	85,59-108,50
Geom. gns.	14,43	15,01	95,14	
$C_{min}$ (ng/mL)				
Aritm. gns. (SD)	6,24 (2,64)	6,47 (3,07)	96,41	80,15-112,74
Geom. gns.	5,62	5,83	96,48	
$t_{max}$ (h)				
Aritm. gns. (SD)	3,18 (2,21)	1,38 (0,71)*	230,17	160,71-298,71
AUC (0-12 h)				
Aritm. gns. (SD)	103,50 (40,03)	99,10 (35,04)	104,44	90,92-117,94
Geom. gns.	97,6	93,97	103,29	
% svingning				
Aritm. gns. (SD)	176,36 (139,0)	179,0 (124,25)	98,53	62,06-134,92
% Fluktuation				
Aritm. gns. (SD)	108,69 (38,77)	117,75 (52,47)	92,22	76,81-107,57
Endepunkt				
Aritm. gns. (SD)	-1,86 (2,78)	-1,86 (2,19)	99,97	117,77-22,23

5 \* 90% konfidensinterval

-- signifikant forskel  $p < 0,05$

### EKSEMPEL 19

#### 10 Kliniske undersøgelser

I eksempel 19 blev 24 normale, sunde, hanlige individer indrullet i en randomiseret enkeltdosis tovejs overkrydsningsundersøgelse for at sammenligne plasmaoxycodon-  
15 koncentrationerne opnået efter dosering med 2 oxycodon 10

mg tabletter med kontrolleret afgivelse over for 20 mg (20 mL af 5 mg/5 mL) oxycodonhydrochloridopløsning med umiddelbar afgivelse (IR). 23 individer fuldførte undersøgelsen og kunne vælges til analyse.

5

Plasmaoxycodonkoncentrationer blev bestemt ved en højydelses-væskekromatografisk procedure. Aritmetisk middel  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC og halveringstider udregnet fra individuel plasmaoxycodonkoncentration-mod-tidsdata er anført i tabel 21:

10

TABEL 21

Farmakokinetiske parametre	Reference-	Test-	90%	
	produkt IR oxycodon 20 mg	produkt CR oxycodon 2 x 10 mg	F. (%)	Konfidens- interval
$C_{max}$ (ng/mL)	41,60	18,62	44,75	32,5- 57,0
$t_{max}$ (h)	1,30	2,62	200,83	169,8-232,6
AUC (0-36) (mg x h/mL)	194,35	199,62	102,71	89,5-115,9
AUC (0-∞) (ng x h/mL)	194,38	208,93	107,49	92,9-121,9
$t_{1/2(elim)}$ (h)	3,21	7,98*	249,15	291,0-278,8
$t_{1/2(abs)}$ (h)	0,35	0,92*	264,17	216,0-310,7

F. % = Oral biotilgængelighed  
(CR oxycodon 2 x 10 mg/IR oxycodon 20 mg)

15 \* Statistisk signifikant (p = 0,0001)

For  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2(elim)}$  og  $t_{1/2(abs)}$  var der statistisk signifikante forskelle mellem CR OXY og IR OXY. Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem de to behandlinger med hensyn til graden af absorption [AUC (0,36), AUC (0,∞)]. 90% konfidensintervallet for CR OXY i forhold til IR OXY relativt var 89,5-115,9% for AUC (0,36) og

20



92,9-121,9% AUC (0,∞). Baseret på 90% konfidensinterval-  
analysen var oxycodontabletterne med kontrolleret afgi-  
velse ækvivalente mht. graden af absorption (AUC 0,36)  
med oxycodonopløsningen med umiddelbar afgivelse. Absorp-  
5 tionen af oxycodon med kontrolleret afgivelse var lang-  
sommere med tilnærmelsesvis 1,3 timer. Ingen statistisk  
signifikante forskelle blev noteret mellem de to behand-  
linger med hensyn til dårlige erfaringer, idet ingen af  
dem blev anset for at være klinisk usædvanlige for opia-  
10 ter ved denne type undersøgelse.

De ovenstående undersøgelser påviser et signifikant do-  
sis-respons-forhold under anvendelse af oxycodonsammen-  
sætningerne med kontrolleret afgivelse ifølge den fore-  
15 liggende frembringelse ved doseringer på 10, 20 og 30 mg,  
som ikke afviger fra parallelisme med dosis-respons-  
hældninger for "MS Contin" ved tilsvarende udformede vel-  
kontrollerede undersøgelser for analgetisk effektivitet  
af "MS Contin" rapporteret af Kaiko R.W., Van Wagoner D.,  
20 Brown J., et al., "Controlled-Release Oral Morphine (MS  
Contin® Tablets, MSC) in Postoperative Pain.", Pain  
Suppl., 5:S149 1990, som sammenlignede 30, 60, 90 og 120  
mg "MS Contin" sammenlignet med 10 mg intramuskulært mor-  
fin og placebo, og Bloomfield, et al., "Analgesic Efficacy  
25 cy and Potency of Two Oral Controlled-Release Morphine  
Preparations", Clinical Pharmacology & Therapeutics, (in  
press), som sammenlignede 30 og 90 mg "MS Contin" sammen-  
lignet med 30 og 90 mg af et andet oralt morfinpræparat  
med kontrolleret afgivelse, "Oramorph SR" 30 mg tablet-  
30 ter.

De ovenfor anførte eksempler er ikke ment at være eksklusive. Mange andre variationer af den foreliggende frembringelse vil være nærliggende for fagfolk og betragtes som værende omfattet af de vedføjede krav.

**K R A V :**

1. Oxycodonsammensætning med kontrolleret afgivelse til oral indgivelse hos humane patienter, hvilken sammensætning omfatter:

(a) oxycodonsalt i en mængde ækvivalent med 10-160 mg af oxycodonhydrochloridsaltet og

(b) en doseringssammensætning med kontrolleret afgivelse, forskellig fra en acrylharpiksmatrix, valgt således at sammensætningen giver pH-uafhængige opløsningsegenskaber,

(c) hvorved den nævnte sammensætning, ved steady-state efter gentagen indgivelse med 12-timers intervaller, giver en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af oxycodon på 6-240 ng/mL 2-4,5 timer efter indgivelse og en gennemsnitlig minimal plasmakoncentration af oxycodon på 3-120 ng/mL 10-14 timer efter indgivelse.

20

2. Oxycodonsammensætning ifølge krav 1 omfattende en effektiv mængde af et materiale til kontrolleret afgivelse valgt fra gruppen bestående af hydrofile polymere, hydrofobe polymerer, nedbrydelige substituerede eller usubstituerede carbonhydrider med 8-50 carbonatomer, polyalkylenglycoler, acrylharpikser og blandinger af hvilke som helst af de foregående.

3. Oxycodonsammensætning ifølge krav 1 eller 2 omfattende 10-40 mg oxycodonsalt, hvorved den nævnte sammensætning, ved steady-state efter gentagen indgivelse med 12-timers intervaller, giver en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af oxycodon på 6-60 ng/mL 2-4,5 timer

efter indgivelse og en gennemsnitlig minimal plasma-koncentration på 3-30 ng/mL 10-14 timer efter indgivelse.

4. Oxycodonsammensætning ifølge et hvilket som helst af  
5 kravene 1-3, som yderligere omfatter et farmaceutisk fortyndingsmiddel.

5. Oxycodonsammensætning ifølge et hvilket som helst af  
10 kravene 1, 2 eller 4 i form af en tablet omfattende 10-160 mg oxycodonsalt dispergeret i en matrix til kontrolleret afgivelse.

6. Oxycodonsammensætning med kontrolleret afgivelse til  
15 indgivelse hos humane patienter, hvilken sammensætning omfatter:

(a) en analgetisk effektiv mængde sfæroider omfattende oxycodon eller et salt deraf og et sfæroniseringsmiddel;

20 (b) idet hver sfæroide er overtrukket med et filmovertræk, som kontrollerer afgivelsen af oxycodonet eller oxycodonsaltet med en kontrolleret hastighed i et vandigt medium.

25 7. Oxycodonsammensætning ifølge krav 6 omfattende: en analgetisk effektiv mængde sfæroider omfattende oxycodonsalt og et sfæroniseringsmiddel, således at den totale dosering af oxycodonsalt i den nævnte doseringsform er 10-160 mg.

30

8. Oxycodonsammensætning ifølge krav 6 eller 7, hvori det nævnte filmovertræk omfatter et vandopløseligt mate-

riale valgt fra gruppen bestående af schellac, zein, en vandopløselig cellulose eller et polymethylacrylat.

9. En doseringssammensætning med kontrolleret afgivelse ifølge et hvilket som helst af de forudgående krav, hvilken doseringssammensætning giver en in vitro opløsning af doseringsformen, målt ved "the USP Paddle Method" ved 100 omdr./min med 900 mL vandig puffer (pH mellem 1,6 og 7,2) ved 37 °C, på mellem 12,5 og 42,5 vægt-% oxycodon afgivet efter 1 time, mellem 25 og 55 vægt-% oxycodon afgivet efter 2 timer, mellem 45 og 75 vægt-% oxycodon afgivet efter 4 timer og mellem 55 og 85 vægt-% oxycodon afgivet efter 6 timer, idet in vitro afgivelseshastigheden er uafhængig af pH, hvorved der ved steady-state efter gentagen indgivelse med 12 timers intervaller opnås en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af oxycodon på 6-240 ng/mL in vivo 2-4,5 timer efter indgivelse og en gennemsnitlig minimal plasmakoncentration på 3-120 ng/mL in vivo 10-14 timer efter indgivelse.

10. Oxycodonsammensætning ifølge et hvilket som helst af kravene 1-9, hvori oxycodonet er i form af et hydrochloridsalt.

11. Anvendelse af en oxycodonsammensætning med kontrolleret afgivelse indeholdende oxycodonsalt i en mængde ækvivalent med 10-160 mg af hydrochloridsaltet til fremstilling af et lægemiddel, som når det anvendes ved gentagne 12 timers intervaller hos humane patienter giver ved steady-state:

- (a) en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af oxycodon på 6-240 ng/mL 2-4,5 timer efter indgivelse;
- (b) en gennemsnitlig minimal plasmakoncentration af oxycodon på 3-120 ng/mL 10-14 timer efter indgivelse; og
- (c) smertelettelse hos i det væsentlige alle humane patienter i mindst 12 timer.
- 10 12. Anvendelse ifølge krav 11, hvor sammensætningen indeholder 10-40 mg oxycodonsalt, og lægemidlet ved steady-state giver:
- (a) en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af oxycodon på 6-60 ng/mL 2-4,5 timer efter indgivelse;
- (b) en gennemsnitlig minimal plasmakoncentration af oxycodon på 3-30 ng/mL 10-14 timer efter indgivelse; og
- 20 (c) smertelettelse hos mindst 90% af alle humane patienter i mindst 12 timer.
13. Anvendelse ifølge krav 11 eller 12, hvorved oxycodonsaltet er oxycodonhydrochlorid.
- 25 14. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 11-13, hvorved oxycodonsaltet er i en matrix.
15. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 11-14, hvorved lægemidlet er udformet til indgivelse til
- 30 en patient, som lider af moderat eller alvorlig kronisk smerte.

16. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 11-14, hvorved lægemidlet er udformet til anvendelse på en patient, som lider af postoperativ smerte.

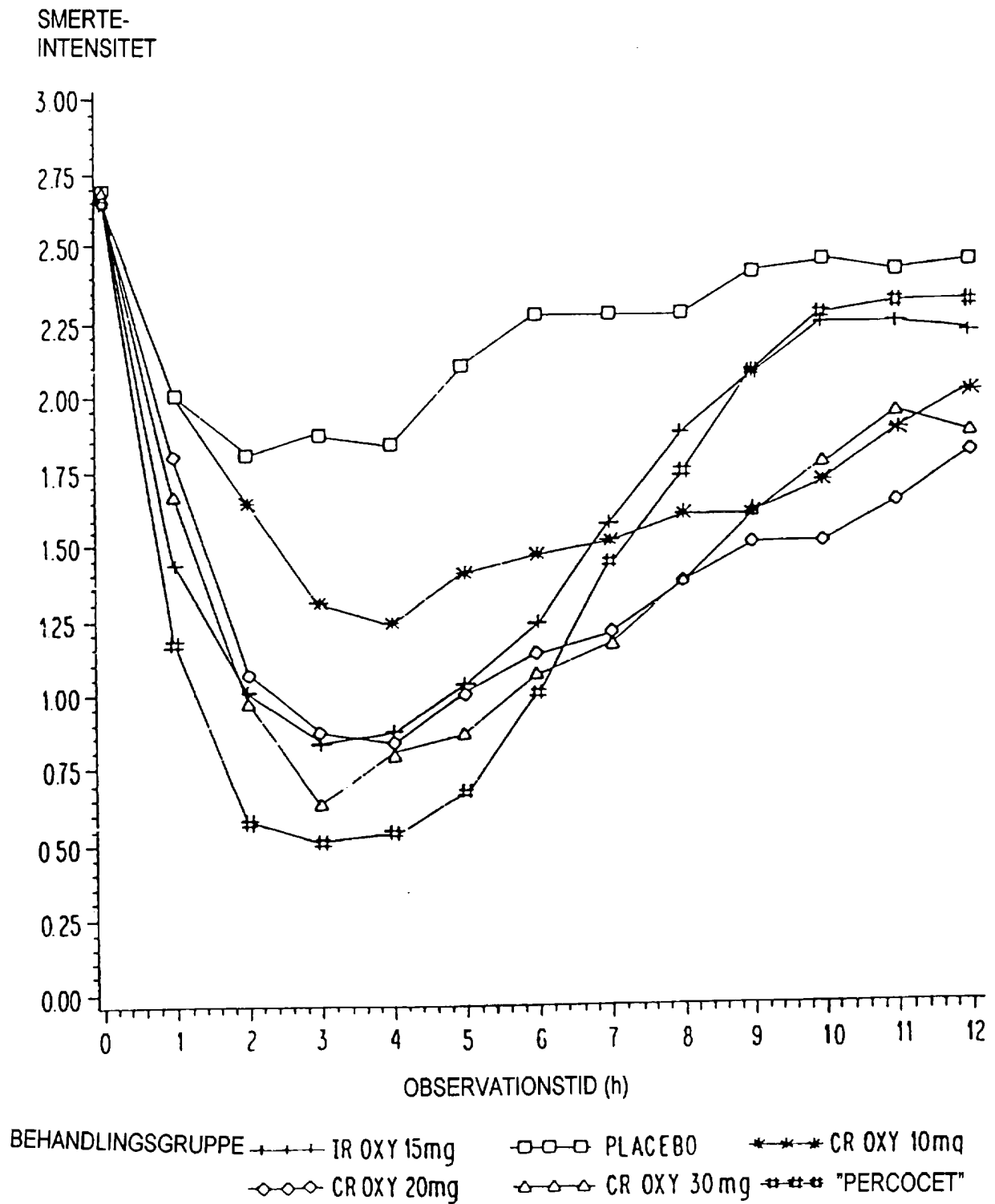
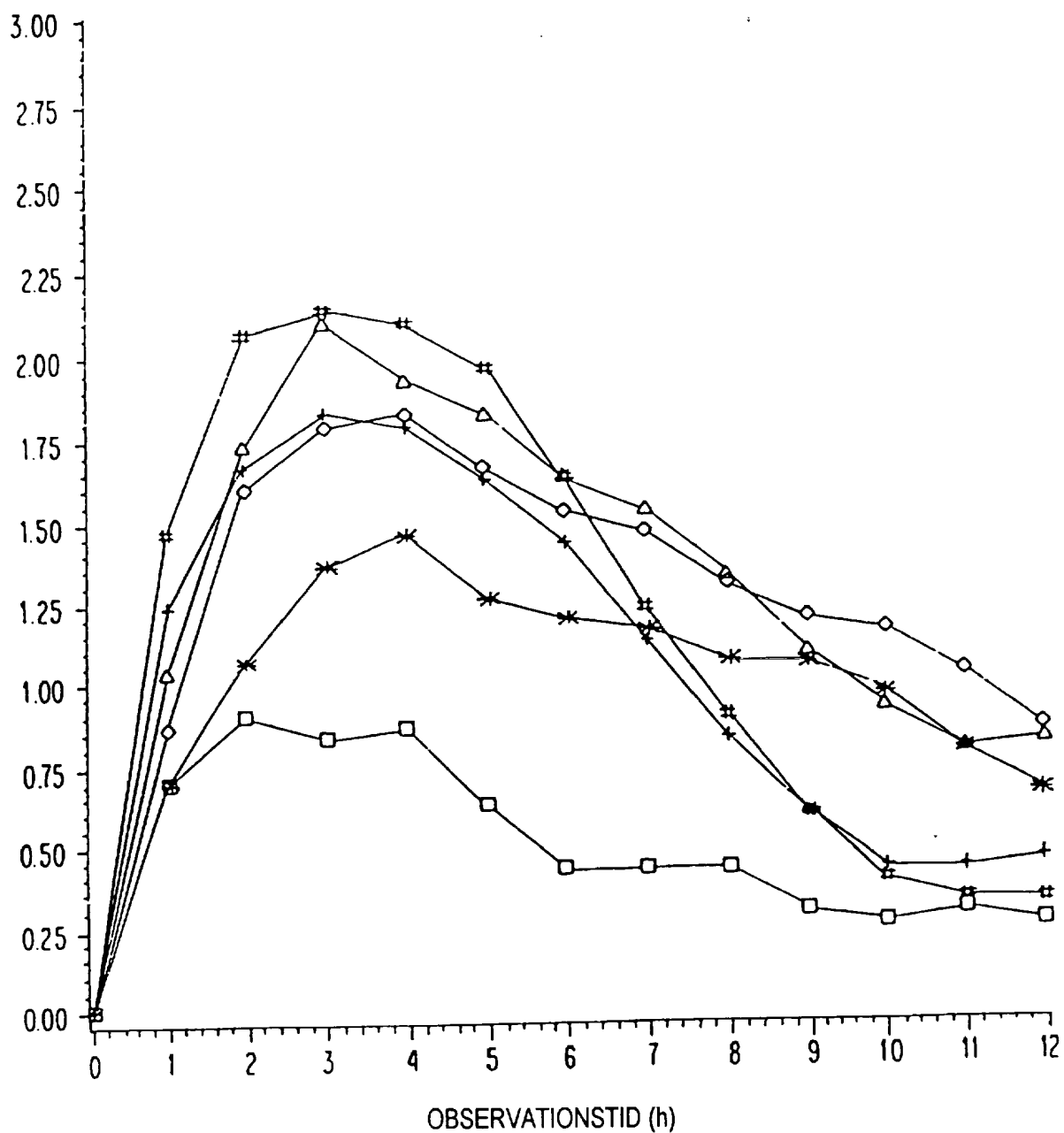


FIG. 1



SMERTE-  
INTENSITETS-  
FORSKEL

BEHANDLINGSGRUPPE    +++ IR OXY 15mg    -□-□- PLACEBO    \*-\*-\* CR OXY 10mg  
 -◇-◇- CR OXY 20mg    -△-△- CR OXY 30mg    + + + "PERCOCET"

FIG.2

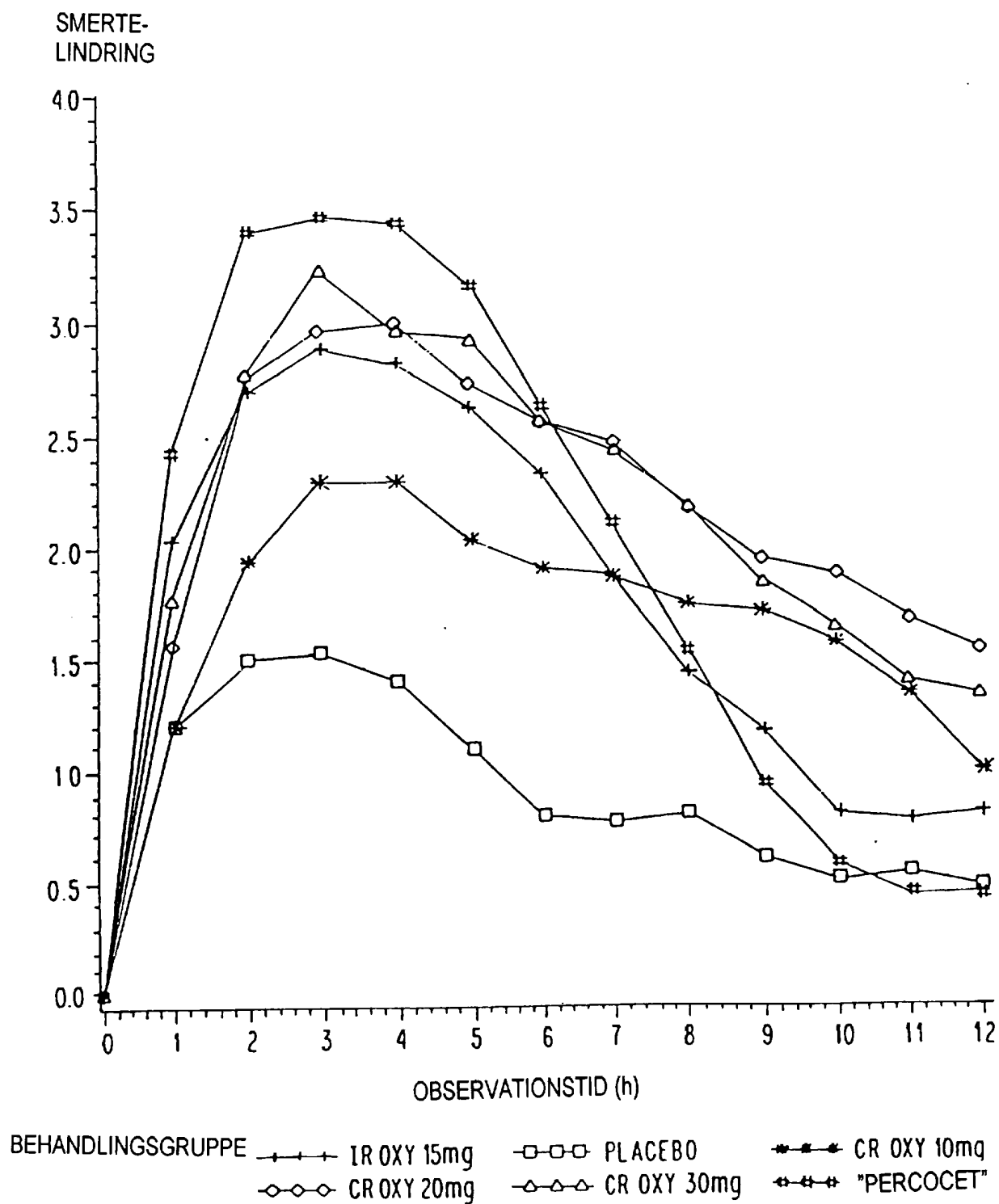


FIG. 3

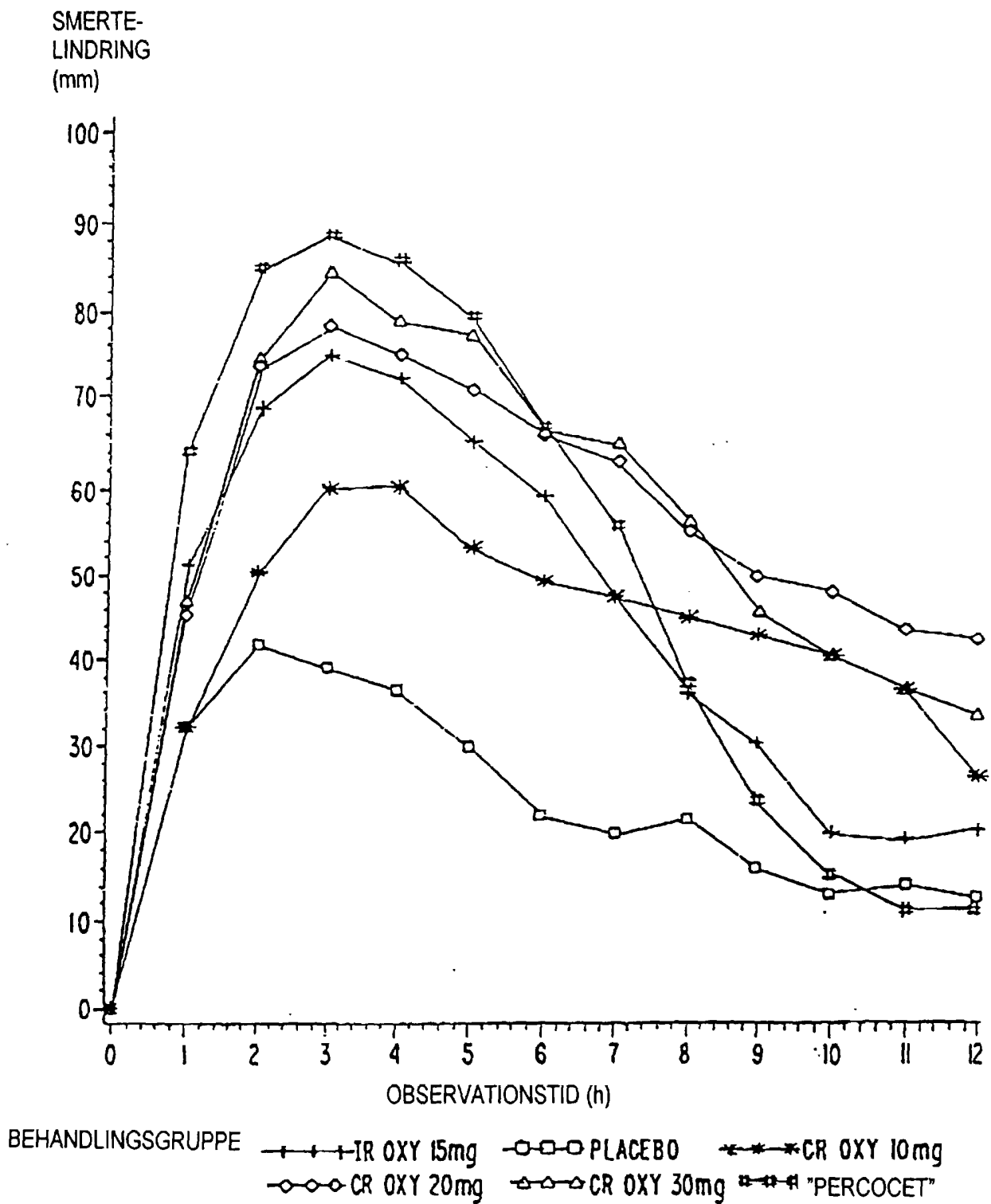


FIG. 4

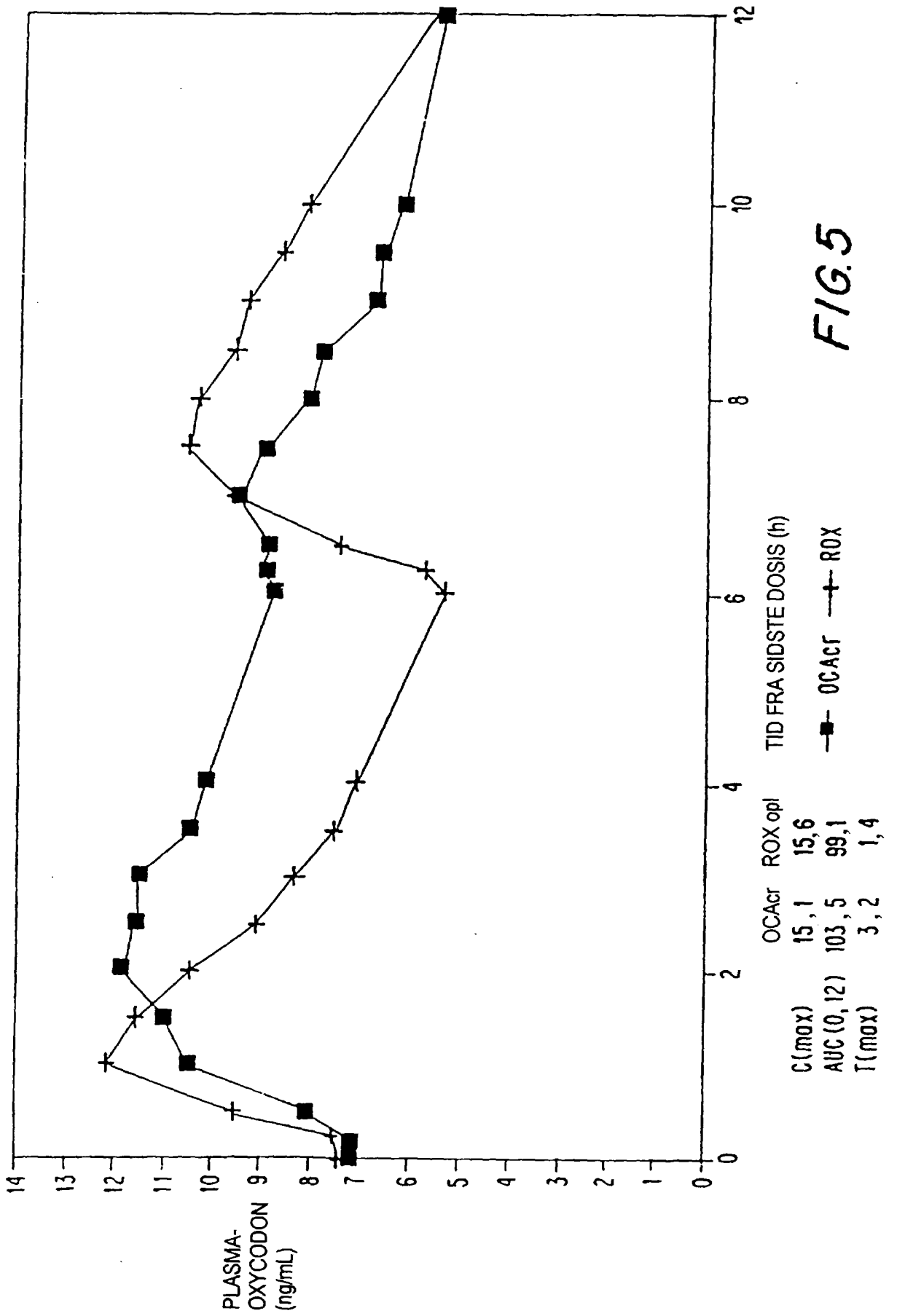


FIG.5