



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **224 075**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 93 01517**

(22) A bejelentés napja: **1992. 11. 25.**

(23) Módosítási elsőbbség: **1994. 07. 01.**

(40) A közzététel napja: **1995. 09. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2005. 05. 30.**

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 9/22**

A 61 K 31/485

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 92/10146

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9310765**

(30) Elsőbbségi adatok:

07/ 800,549 1991. 11. 27. US

(72) Feltalálók:

**Oshlack, Benjamin, New York, New York (US);
Chasin, Mark, Manalapan, New Jersey (US);
Minogue, John Joseph,
Mount Vernon, New York (US);
Kaiko, Robert Francis,
Weston, Connecticut (US)**

(73) Jogosult:

EURO-CELTIQUE S. A., Luxembourg (LU)

(74) Képviselő:

**Frankné dr. Machytka Daisy, Gödölle, Kékes,
Mészáros & Szabó Szabadalmi és Védjegy
Iroda, Budapest**

(54) **A hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodonkészítmények**

(57) Kivonat

A találmány oxikodont tartalmazó, szabályozott hatóanyag-leadású orális készítményre vonatkozik, amely a következőket tartalmazza:

- 10–160 mg oxikodont vagy annak valamely sóját;
- valamely, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító akrilgyantamátrix hatásos mennyiségét, amely akrilgyantamátrixot úgy választják meg, hogy a készítmény kioldódási jellemzői függetlenek legyenek a pH-értéktől; és

c) egy gyógyszerészeti hígítóanyagot, ahol a készítmény biztosítja, hogy az átlagos maximális vérplazma-koncentráció oxikodonra nézve 6 és 240 ng/ml érték közötti legyen a beadás után átlagosan 2–4,5 óra múlva, és hogy az átlagos minimális vérplazma-koncentráció oxikodonra nézve 3 és 120 ng/ml érték közötti legyen 12 óránként ismételt, stationer feltételek mellett történő beadás után átlagosan 10–14 óra múlva.

HU 224 075 B1

A találmány tárgya oxikodont tartalmazó, szabályozott hatóanyag-leadású készítmény humán pácienseknek orális beadásra.

A fájdalomcsillapítás napi dózisainak ellenőrzése során megállapították, hogy opioid analgetikumokból a felhasznált napi dózis a betegek 90%-a esetében nyolcszoros eltérést is mutathat. Az egyes betegek igen különféle dózisokat igényelnek ahhoz, hogy elfogadhatatlan mellékhatások nélkül következzen be az analgetikus hatás. Ezért a klinikus kénytelen kimérni az egyes páciensek egyéni dózisát. Szükséges ehhez a nagy időigényű titrálás, amely mind a hatás, mind a mellékhatások gondos megállapítását igényli napokon keresztül, sőt néha hosszabb időn át, mielőtt a megfelelő dózis megállapításra kerülhet. Ez azzal jár, hogy olyan analgetikus recepteket kell kiállítani, amelyek kiegészítő dózisokról is gondoskodnak, és esetenként infúziókat kell alkalmazni a súlyos fájdalom gyors feloldására. A kezelés hatékonyságát és minőségét tehát igen jelentősen javítaná egy olyan készítmény, amely elfogadhatóan csökkentené a fájdalmat, de jelentősen szűkebb napi dózistartomány alkalmazása mellett.

Megfelelő beágyazóanyag (mátrix) alkalmazásával ismertek szabályozott hatóanyag-leadású készítmények például morfin, hidromorfon és sóik esetében.

Például az US 4 990 341 szabadalmi leírás (Goldie és társai), amelynek szintén a jelen bejelentő a jogosultja, olyan hidromorfonkészítményeket ismertet, ahol a dózisforma in vitro kioldódási sebessége, az Amerikai Egyesült Államok XXII. (1990. évi) Gyógyszerkönyvében leírt lapátos módszer (továbbiakban: lapátos módszer) szerint 100 fordulat/perc mellett 900 ml vizes pufferben (pH 1,6 és 7,2 értékek között), 37 °C-on mérve a következő: 12,5 t% és 42,5 t% közötti hidromorfon szabadul fel 1 óra múlva, 25 t% és 55 t% közötti hidromorfon szabadul fel 2 óra múlva, 45 t% és 75 t% közötti hidromorfon szabadul fel 4 óra múlva, és 55 t% és 85 t% közötti hidromorfon szabadul fel 6 óra múlva.

Az US 4 861 598 szabadalmi leírás 9,2 mg oxikodon szabad bázist tartalmazó készítményt ismertet.

A jelen találmány egyik célja olyan opioid készítmény biztosítása, amely jelentősen megjavítja a fájdalom ellátásának hatékonyságát és minőségét.

További célja a jelen találmánynak olyan készítmény biztosítása, amely jelentősen csökkenti azt a mintegy nyolcszoros értékig terjedő napi gyógyszeradag-tartományt, amely a betegek mintegy 90%-a esetében a fájdalom hatásos csillapítása érdekében szükséges.

További célja a jelen találmánynak olyan készítmény biztosítása, amely jelentősen csökkenti a fájdalom csillapítására felhasználandó napi dózisok és készítménymennyiségek tekintetében fennálló eltéréseket gyakorlatilag valamennyi betegre vonatkoztatva.

További célja a jelen találmánynak olyan készítmény biztosítása, amely jelentősen csökkenti azt az időt és azokat a költségeket, amelyek az opioid analgetikumokkal történő fájdalomcsillapításra szoruló betegekkel kapcsolatos titrálások elvégzésére kellenek.

Célja továbbá a jelen találmánynak olyan készítmény biztosítása, amelynél jelentősen csökken az egyes betegek közötti különbség az opioid analgetikumok olyan dózisait illetően, amelyek szükségesek az elfogadhatatlan mellékhatások nélküli hatásos fájdalomcsillapításhoz.

A találmány oxikodont tartalmazó, szabályozott hatóanyag-leadású készítmény humán pácienseknek orális beadásra, amely a következőket tartalmazza:

- 5 a) 10–160 mg oxikodont vagy annak valamely sóját;
- 10 b) valamely, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító akrilgyantamátrix hatásos mennyiségét, amely akrilgyantamatrixot úgy választjuk meg, hogy a készítmény kioldódási jellemzői függetlenek legyenek a pH-értéktől; és
- 15 c) egy gyógyszerészeti hígítóanyagot, ahol a készítmény biztosítja, hogy az átlagos maximális vérplazma-koncentráció oxikodonra nézve 6 és 240 ng/ml érték közötti legyen a beadás után átlagosan 2–4,5 óra múlva, és hogy az átlagos minimális vérplazma-koncentráció oxikodonra nézve 3 és 120 ng/ml érték közötti legyen 12 óránként ismételt, stationer feltételek mellett történő beadás után átlagosan 10–14 óra múlva.
- 20 A találmány egy előnyös kiviteli alakja egy olyan szabályozott hatóanyag-leadású oxikodonkészítmény, ahol egy tablettá 10–160 mg oxikodont vagy annak valamely sóját tartalmazza egy, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrixban diszpergálva,
- 25 amely tablettá a dózisforma alábbi in vitro kioldódását biztosítja, az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti lapátos módszerrel, 37 °C-on 100 fordulat/perc mellett, 900 ml vizes pufferben (pH 1,6 és 7,2 között) mérve: 1 óra múlva 12,5 t% és 42,5 t% közötti oxikodon szabadul fel, 2 óra múlva 25 t% és 55 t% közötti oxikodon szabadul fel, 4 óra múlva 45 t% és 75 t% közötti oxikodon szabadul fel, és 6 óra múlva 55 t% és 85 t% közötti oxikodon szabadul fel, ahol az in vitro felszabadulás sebessége független a pH-értéktől, és azt úgy választjuk meg, hogy az in vivo átlagos maximális vérplazma-koncentráció oxikodonra nézve 6 és 240 ng/ml érték közötti a dózisforma beadása után átlagosan 2–4,5 óra múlva, és hogy az átlagos minimális vérplazma-koncentráció oxikodonra nézve 3 és 120 ng/ml érték közötti 12 óránként ismételt, stationer feltételek mellett történő beadás után átlagosan 10–14 óra múlva.
- 30 Egy további előnyös kiviteli alak szerint az in vitro kioldódás sebessége a következő: 1 óra múlva 17,5 t% és 38 t% közötti oxikodon szabadul fel, 2 óra múlva 30 t% és 50 t% közötti oxikodon szabadul fel, 4 óra múlva 50 t% és 70 t% közötti oxikodon szabadul fel, és 6 óra múlva 60 t% és 80 t% közötti oxikodon szabadul fel.
- 35 Egy még további előnyös kiviteli alak szerint az in vitro kioldódás sebessége a következő: 1 óra múlva 17,5 t% és 32,5 t% közötti oxikodon szabadul fel, 2 óra múlva 35 t% és 45 t% közötti oxikodon szabadul fel, 4 óra múlva 55 t% és 65 t% közötti oxikodon szabadul fel, és 6 óra múlva 65 t% és 75 t% közötti oxikodon szabadul fel.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

A jelen leírásban a „független a pH-értéktől” kifejezés azt jelenti, hogy bármely adott időpontban valamely pH-értéken, például pH 1,6 értéken felszabadult oxikodon mennyisége és bármely más pH-értéken, például pH 7,2 értéken felszabadult oxikodon mennyisége közötti különbség 10 t% vagy ennél kevesebb (in vitro 900 ml vizes pufferben mérve az USP lapátos módszerrel, 100 fordulat/perc mellett). A felszabadult mennyiségeket minden esetben legalább három kísérlet átlagából kell meghatározni.

A jelen találmány értelmében olyan oxikodonadagolási készítményt adunk be, amely mintegy 160 mg-ig terjedő mennyiségben tartalmaz oxikodont vagy annak valamely sóját, és amely készítmény biztosítja, hogy mintegy 240 ng/ml-ig terjedő legyen az oxikodon átlagos maximális vérplazma-koncentrációja kb. 2–kb. 4,5 órával a beadás után, és hogy mintegy 120 ng/ml-ig terjedő legyen az oxikodon átlagos minimális vérplazma-koncentrációja átlagosan kb. 10–kb. 14 órával ismételt q12h (azaz minden 12 órában történő), stationer körülmények között történő beadás után.

A találmány értelmében előnyösen olyan oxikodonadagolási készítményt adunk be, amely mintegy 10 mg és mintegy 40 mg közötti mennyiségben tartalmaz oxikodont vagy annak valamely sóját, és amely készítmény biztosítja, hogy az átlagos maximális vérplazma-koncentráció oxikodonra nézve mintegy 6 és mintegy 60 ng/ml érték közötti legyen átlagosan kb. 2–kb. 4,5 órával a beadás után, és hogy az átlagos minimális vérplazma-koncentráció oxikodonra nézve mintegy 3 és mintegy 30 ng/ml érték közötti legyen átlagosan kb. 10–kb. 14 órával a 12 óránként ismételt, stationer feltételek mellett történő beadás után.

A leíráshoz tartozó csatolt ábrák a találmány megvalósítási módjait szemléltetik, és nem céljuk, hogy korlátozzák a találmány oltalmi körét, amelyet az igénypontok határoznak meg.

Az 1–4. ábrák olyan diagramok, amelyekben a 17. példához tartozó hatásgörbék láthatók, és amelyek a fájdalom intenzitásának különbségeit, valamint a fájdalom megszűnését ábrázolják az idő függvényében.

Az 5. ábra olyan diagramot mutat, amely az átlagos oxikodon-vérplazmakoncentrációt mutatja egyrészt egy 10 mg-os, a hatóanyagot szabályozottan felszabadító oxikodonkészítménynél, amelyet a jelen találmány szerint állítottunk elő, másrészt egy kísérleti célra előállított referencia standard készítmény esetén.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a jelen találmány szerinti, szabályozott hatóanyag-felszabadítást biztosító oxikodonkészítmények elfogadhatóan csillapítják a fájdalmat a páciensek mintegy 90%-a esetében egy jelentősen szűkebb, csupán négyszeres dóziselterést mutató tartományban (10–40 mg minden 12 órában történő folyamatos beadás esetén). Ez határozottan eltér attól a közel nyolcszoros eltérést mutató dózistartománytól, amely az opioid analgetikumokra nézve általában szükséges a betegek közel 90%-ának ellátása esetében.

A jelen találmány kiváló jellegzetességeinek egyikére példaként szolgál, hogy közel 10 mg-tól közel 40 mg-ig terjedő 12 óránkénti dózisokat alkalmazva a

szabályozottan felszabaduló oxikodon a betegek mintegy 90%-ában csillapítja a fájdalmat ellentétben más μ -agonista analgetikumok tágabb adagolási tartományával, akár enyhébb, akár súlyos fájdalomról van szó.

5 Azt is hangsúlyoznunk kell, hogy a fennmaradó 10% beteg esetében is eredményesen oldható meg a 12 óránkénti, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodonnal való kezelés, viszonylag szűkebb adagolási tartomány alkalmazásával, mint más, hasonló analgetikumokkal való kezelés esetén. Lényegében valamennyi, a fennmaradó 10%-hoz tartozó beteg, akikre nem válik be a fentiek szerinti 10 mg-tól 40 mg-ig terjedő dózisokkal való kezelés minden 12 órában, eredményesen kezelhető 40 mg-nál magasabb 15 12 óránként adagolt dózisokkal egészen a 12 óránként adott 160 mg dóziséig, alkalmazva például a 10, 20, 40, 80 és 160 mg-os dózisegységek valamelyikét, vagy e dózisok többszörösét, illetve ezek kombinációját. Ezzel szemben, más hasonló analgetikumok, így például 20 morfin alkalmazása a fennmaradó 10% beteg esetében tágabb adagolási tartományokat igényelne. Megállapították például, hogy ez a szükséges tartomány orális morfinekvivalensek napi dózisára nézve 1 grammtól 20 grammig terjedhet. Hasonlóképpen tág határok között kell adagolni az orális hidromorfont.

25 Morfint, amelyet az opioid analgetikumok prototípusának tekintenek, 12 órás, szabályozott hatóanyag-leadást biztosító készítmények alakjában készítettek ki (például a Purdue Pharma L. P. cég által kereskedelmi 30 leg forgalmazott MS Contin® tabletták). Annak ellenére, hogy mind a szabályozott hatóanyag-kioldódást biztosító oxikodont, mind a szabályozott hatóanyag-kioldódást biztosító morfint 12 óránként folyamatosan adagolva kvalitatíve összemérhető klinikai farmakokinetikai jellemzők jelennek meg, a jelen találmány szerinti oxikodonkészítmények mintegy 1/2 dózistartományban 35 használhatók, a kereskedelmi forgalomban kapható, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító morfinkészítményekkel (mint amilyen az MS Contin®) 40 összehasonlítva, ahhoz, hogy súlyos fájdalom csillapítását érjük el a betegek 90%-ánál.

Ismételt dózistanulmányok szerint a szabályozott hatóanyag-felszabadulást biztosító, 12 óránként beadott oxikodonkészítmények a 6 óránként beadott, azonnali hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodonkészítményekkel összehasonlítva összemérhető abszorpciót és összemérhető maximális és minimális koncentrációkat eredményeznek. A maximális koncentráció közel 2–4,5 órával az orális beadás után lép fel a hatóanyagot szabályozottan felszabadító termék esetében, míg az azonnal felszabaduló hatóanyag esetében közel 1 órával a beadás után. Hasonló ismételt összehasonlító dózistanulmányokat végezve MS Contin® tablettákkal és azonnali hatóanyag-felszabadulást biztosító morfinnal hasonló, összemérhető relatív eredményeket lehet elérni, mint a jelen találmány szerinti szabályozott hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodonkészítményekkel.

Oxikodon esetében a dózis-hatás görbék gyakorlatilag párhuzamosan futnak, akár a jelen találmány sze-

rinti szabályozott hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodonkészítményekkel, akár az azonnali hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodonnal vagy parenterális oxikodonnal hasonlítjuk össze az orális és parenterális opioidokat, amelyekkel az oxikodon dózis-hatás tanulmányok és a relatív analgetikus potenciálmérések során összehasonlításra került. Beszámoltak arról, hogy hasonló lefutású összemérhető dózis-hatás görbék tapasztalhatók parenterális oxikodont és parenterális morfinat összehasonlítva, vagy ugyancsak összemérhető lefutású dózis-hatás görbéket írtak le orális és parenterális oxikodon összehasonlításakor (Beaver és társai: „Rákos betegek analgetikus kezelése kodein és oxikodon alkalmazásával II. Intramuszkuláris oxikodon összehasonlítása intramuszkuláris morfinnal és kodeinnal”, *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, Vol. 207, No. 1. 101–108. oldal).

Dózis-hatás tanulmányok és μ -agonista opioid analgetikumokkal végzett relatív analgetikus mérések áttekintése, amely kiterjed oxikodonra, morfinra, hidromorfinra, levorfanolra, metadonra, meperidinre, heroinra, mind azt mutatják, hogy nincs szignifikáns eltérés a dózis-hatás viszonylat párhuzamosságában. Ez olyannyira köztudott, hogy hangsúlyos elvvé vált mind a relatív analgetikus potencia faktorainak biztosítása terén, mind azon dózisarányok meghatározásánál, amelyeket általánosan alkalmaznak, amikor betegeket egyik μ -agonista analgetikumról valamely másikra állítanak át, függetlenül attól, hogy mi volt az első beadás módja. Ha nem volnának párhuzamosak a dózis-hatás görbék, a konverziós faktorok nem lehetnének érvényesek abban a tág dozírozási tartományban, amely akkor játszik szerepet, amikor egyik gyógyszerről egy másikra térnek át.

A jelen találmány szerinti, a hatóanyag szabályozott felszabadulását biztosító oxikodonkészítmény klinikai jelentősége abban van, hogy 12 óránkénti mintegy 10 és mintegy 40 mg közötti dózistartományban történő adagolással elfogadható fájdalomcsillapító hatást biztosítva az enyhétől a súlyos fájdalomban szenvedő betegek mintegy 90%-ánál, más opioid analgetikumokkal összehasonlítva, amelyeknél közel kétszeres dózissra van szükség, jóval hatásosabb és humánusabb módszert nyújt olyan fájdalom csillapítására, amely ismételt adagolást követel meg. A jelen találmány szerinti, szabályozott hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodonkészítmények hatékonysága folytán tehát lényegesen csökken az orvosok és betegápolók részéről megkívánt szakértelem és idő, valamint lényegesen lerövidül az az időtartam, amely alatt elfogadhatatlan fájdalmat kell elviselnie a betegeknek az opioid analgetikus titrációs eljárás során.

Klinikailag jelentőséggel bír továbbá, hogy a szabályozott hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodonkészítmény mintegy 80 mg-os dózisa 12 óránként ismételt adagolva biztosítja, hogy a fájdalom elfogadható módon csillapításra kerüljön, akár az enyhétől a súlyos fájdalomban szenvedő betegek közel 95%-ánál. Ezen túlmenően, mintegy 160 mg dózisban való 12 óránkénti adagolást alkalmazva a szabályozott hatóanyag-fel-

szabadulást biztosító oxikodonkészítményekkel elfogadható fájdalomcsillapítás érhető el gyakorlatilag valamennyi, enyhétől súlyos fájdalomban szenvedő betegnél.

5 Legalább 12 órás terápiás hatékonysággal rendelkező szabályozott hatóanyag-felszabadulást biztosító adagolási forma előállítására szokásos volt a gyógyszerészeti szakmai ismeretek szerint az olyan készítmény formázása, amely 4–8 órával a szer beadása után adta a maximális vérplazmaszintet (egyetlen adagolású vizsgálat esetén). A jelen találmány feltalálói meglepő módon azt találták, hogy oxikodon esetében a maximális vérplazmaszint 2–4,5 órával a beadás után legalább 12 órás fájdalomcsillapító hatást eredményez, és ami még meglepőbb, az a fájdalomcsillapító hatás, ami ezzel a készítménnyel érhető el, erősebb, mint az, amit akkor értek el, amikor olyan készítményekkel kezelték a betegeket, amelyeknél a maximális (oxikodon) vérplazmaszint a szokásos módon állt be, vagyis legfeljebb 2 órával a beadolás után következett be.

10 A jelen találmány szerinti készítmény, amelynél az oxikodon felszabadításának üteme gyakorlatilag független a pH értéktől, azt is eredményezi, hogy elkerüli a hatóanyag felgyülemlését az orális adagolást követően. Más szavakkal az oxikodon a gyomor-bél traktus hosszában egyenletesen szabadul fel.

15 A találmány szerinti orális adagolási formák lehetnek például granulák, gömbök, szferoidok, szemcsék (labdacok) kapszulában vagy bármely más megfelelő szilárd formában. Előnyös azonban, ha az orális adagolási forma tablettá.

20 A találmány szerinti orális adagolási forma előnyösen 1–500 mg közötti, legelőnyösebben 10–160 mg közötti mennyiségű oxikodon-hidrokloridot tartalmaz. Kívánt esetben a készítmény dózisformája moláris ekvivalens mennyiségben tartalmazhat oxikodonsókat vagy magát az oxikodonbázist.

25 A találmány szerint alkalmazott beágyazóanyag (mátrix) bármely olyan mátrix lehet, amely in vitro biztosítja az oxikodon olyan kioldódási sebességét, amely megfelel annak a szűk tartománynak, amelynél az oxikodon a pH-tól független módon szabadul fel. Ez a beágyazóanyag előnyösen valamely, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrix, de olyan általánosan használt mátrixokat is lehet használni, amelyeket megfelelő védőburkolattal látunk el a hatóanyag szabályozott felszabadításának biztosítására. Megfelelő anyagok, amelyek alkalmasak arra, hogy a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrix komponenseiként szerepeljenek:

30 (a) Hidrofil polimerek, mint mézgák, cellulózéterek, akrilgyanták és proteineredetű anyagok. Ezek közül a polimerek közül a cellulózéterek, különösen a hidroxil-alkil-cellulózok és karboxi-alkil-cellulózok az előnyösebbek. Az orális adagolási forma 1 t% és 80 t% közötti mennyiségben tartalmazhat legalább egy hidrofil vagy hidrofób polimert.

35 (b) Emészthető, hosszú szénláncú (C_8 – C_{50} , előnyösen C_{12} – C_{40}) helyettesített vagy helyettesítetlen szénhidrogének, mint zsírsavak, zsíralkoholok, zsír-
40

vak gliceril-észterei, ásványi és növényi olajok és viaszok. Előnyösnek találtak az olyan szénhidrogéneket, amelyek olvadáspontja 25 °C és 90 °C közé esik. Ezek közül a hosszú láncú szénhidrogénanyagok közül előnyösen alkalmazhatók az (alifás) zsíralkoholok. Az orális adagolási forma egészen 60 t% mennyiségig tartalmazhat legalább egy emészthető hosszú láncú szénhidrogént.

(c) Polialkilénglikolok. Az orális adagolási forma 60 t% mennyiségig tartalmazhat legalább egy polialkilénglikolt.

Egy különösen előnyös mátrix legalább egy vízben oldható hidroxil-alkil-cellulózt, legalább egy C₁₂-C₃₆, előnyösen C₁₄-C₂₂ szénatomszámú alifás alkoholt, és adott esetben legalább egy polialkilénglikolt tartalmaz.

Legalább egy hidroxil-alkil-cellulózként előnyösen alkalmazható a hidroxil-(C₁-C₆)-alkil-cellulóz, mint amilyen a hidroxil-propil-cellulóz, hidroxil-propil-metil-cellulóz, és különösen a hidroxil-etil-cellulóz. A legalább egy hidroxil-alkil-cellulóz mennyisége a találmány szerinti orális adagolási formában attól függ többek között, hogy a megkívánt oxikodonfelszabadítás sebessége pontosan mekkora. Előnyös azonban, ha az orális adagolási forma 5 t% és 25 t%, különösen 6,25 t% és 15 t% közötti mennyiségben tartalmaz legalább egy hidroxil-alkil-cellulózt.

Legalább egy alifás alkoholként alkalmazhatunk például lauril-alkoholt, mirisztal-alkoholt vagy sztearil-alkoholt. Különösen előnyös az a találmányunk szerinti orális adagolási forma, amely legalább egy alifás alkoholként cetil-alkoholt vagy cetosztearil-alkoholt tartalmaz.

A legalább egy alifás alkohol mennyisége a találmányunk szerinti orális adagolási forma esetében attól függ, és annak alapján határozandó meg (mint ahogy azt fent már említettük), hogy milyen a megkívánt pontos oxikodonfelszabadítási sebesség. Az alkohol pontos mennyisége attól is függ, hogy az orális adagolási forma tartalmaz-e legalább egy polialkilénglikolt vagy sem. Ha az adagolási formában nincs legalább egy polialkilénglikol, akkor az 20 t% és 50 t% közötti mennyiségben előnyösen legalább egy alifás alkoholt tartalmaz. Amennyiben legalább egy polialkilénglikol van jelen az orális adagolási formában, akkor a legalább egy alifás alkohol és a legalább egy polialkilénglikol egyesített tömege a teljes készítmény tömegének előnyösen 20 t% és 50 t% közötti részét képezi.

Az egyik előnyös megvalósítási mód szerint a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító készítmény teljes tömege mintegy 5 és mintegy 25 t% közötti arányban tartalmaz akrilgyantát, és mintegy 8 és mintegy 40 t% közötti arányban alifás alkoholt. Egyik különösen előnyös akrilgyanta az Eudragit® RS PM anyagot tartalmazza, amelyet a Rohm Pharma cég hoz kereskedelmi forgalomba.

A jelen találmány szerinti előnyös adagolási formában a legalább egy hidroxil-alkil-cellulóz vagy akrilgyanta aránya a legalább egy alifás alkohol/polialkilénglikolhoz jelentős mértékben meghatározza, hogy milyen az oxikodon felszabadulási sebessége a készítményből. A legalább egy hidroxil-alkil-cellulóznak a legalább egy alifás

alkohol/polialkilénglikolhoz való aránya 1:2 és 1:4 közötti, különösen előnyösen 1:3 és 1:4 közötti érték.

A legalább egy polialkilénglikol lehet például poli-propilénglikol vagy előnyösen polietilénglikol. Az átlagos molakulatömeg a legalább egy polialkilénglikol esetében előnyösen 1000 és 15 000, különösen 1500 és 12 000 közötti érték.

Egy másik előnyösen alkalmazható, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító beágyazóanyag alkil-cellulózt (különösen etil-cellulózt), valamely C₁₂-C₃₆ szénatomszámú alifás alkoholt és adott esetben valamely polialkilénglikolt tartalmaz.

A fenti anyagokon túlmenően a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító beágyazóanyag megfelelő mennyiségben tartalmazhat még más adalék anyagokat is, így például hígítókat, kenőanyagokat, kötőanyagokat, granuláló segédanyagokat, színezőket, ízesítőket és csúsztatókat, amelyek a gyógyszeripar kikészítési műveletei során általában használatosak.

A hatóanyag szabályozott felszabadítását szolgáló beágyazóanyag helyett alternatív megoldásként a hatóanyagot szokásosan felszabadító (normál) mátrix is szerepelhet, amelyet a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító bevonattal látunk el. A találmányunk szerinti megoldások közül az ilyen jellegűek közül igen előnyösek azok, amelyek filmbevonatos, szferoid formájú, a hatóanyagot magában foglaló szemcséket tartalmaznak valamely vízben oldhatatlan szferonizálóágenssel együtt. A „szferoid” szó a gyógyszerészeti iparban ismert, és olyan szferikus granulát jelöl, amelynek átmérője 0,5 mm és 2,5 mm közötti, különösen pedig 0,5 mm és 2 mm közötti.

Szferonizálóágensként bármely, gyógyszerészetileg elfogadható anyag alkalmazható, amely a hatóanyaggal együtt szferoid alakra formázható (szferonizálható). Előnyös erre a célra a mikrokristályos cellulóz.

Megfelelő mikrokristályos cellulóz például az Avicel® PH 101 anyag, amelyet az FMC Corporation cég forgalmaz. A jelen találmány egyik előnyös kiviteli alakja szerint a filmbevonatos szferoidok 70 t% és 99 t% közötti mennyiségben, különösen előnyösen 80 t% és 95 t% mennyiségben tartalmaznak szferonizálóágenszt, célszerűen mikrokristályos cellulózt.

A hatóanyagon és szferonizálóanyagon túlmenően a szferoidok kötőanyagot is tartalmazhatnak. Megfelelő kötőanyagok, mint az alacsony viszkozitású, vízben oldható polimerek, jól ismertek a gyógyszeripari szakemberek körében. Igen előnyösen alkalmazható a vízben oldható hidroxil-(rövid szénláncú alkil)-csoportot tartalmazó cellulóz, mint amilyen a hidroxil-propil-cellulóz. Ezen túlmenően (vagy e helyett) a szferoidok valamely vízben oldhatatlan polimert is tartalmazhatnak, különösen valamely akrilpolimert vagy akrilkopolimert, mint amilyen a metakrilsav/etil-akrilát kopolimer vagy az etil-cellulóz.

A szferoidok előnyösen filmbevonatosak, és olyan film borítja be azokat, amely biztosítja az oxikodon (vagy sójának) szabályozott felszabadítását. A filmbevonatot úgy választjuk meg, hogy elérjük vele, a többi komponenssel együtt, a fent már részletezett in vitro fel-

szabadítási értékeket (1 óra múlva 12,5 t% és 42,5 t% közötti felszabadítás stb.)

A filmbevonat általában valamely vízben oldhatatlan anyagot tartalmaz, így például tartalmazhat:

- (a) valamely viaszt magában vagy zsíralkohollal elkeverve,
- (b) sellakot vagy zeint,
- (c) valamely vízben oldhatatlan cellulózt, különösen etil-cellulózt,
- (d) valamely polimetakrilátot, előnyösen Eudragit®-ot.

A filmbevonat előnyösen tartalmazhatja a vízben oldhatatlan anyag és valamely vízben oldható anyag keverékét. A vízben oldhatatlan és vízben oldható anyagok arányát több más faktoralal együtt a hatóanyag megkívánt felszabadulási sebessége és a választott anyagok oldhatósági jellemzői határozzák meg.

A vízben oldható anyag lehet például poli(vinil-pirrolidon) vagy előnyösen vízben oldható cellulóz, például hidroxipropil-metil-cellulóz.

Megfelelő, a filmbevonat komponenseként való alkalmazásra szolgáló vízben oldhatatlan és vízben oldható anyagokat tartalmazó kombinációk például sellak és poli(vinil-pirrolidon), vagy előnyösen etil-cellulóz és hidroxipropil-metil-cellulóz.

A jelen találmány szerinti szilárd, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító orális adagolású oxikodonkészítményt úgy állíthatjuk elő, hogy az oxikodont vagy annak valamely sóját valamely, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrixba foglaljuk bele. A mátrixba való beágyazást elvégezhetjük például a következőképpen:

- (a) granulákat készítünk, amelyek legalább egy vízben oldható hidroxialkil-cellulózt és oxikodont vagy valamely oxikodonsót tartalmaznak,
- (b) a hidroxialkil-cellulózt tartalmazó granulákat legalább egy C₁₂-C₃₆ szénatomos alifás alkohollal keverjük el, és
- (c) kívánt esetben a granulákat összepréseljük és alakítjuk. A granulátumot előnyösen úgy formázzuk, hogy a hidroxialkil-cellulóz/oxikodont nedvesen granuláljuk vízzel. Különösen előnyösen úgy valósítható meg az eljárás, hogy a nedves granulálási lépés során beadagolt víz mennyisége az oxikodon száraz tömegére számolva 1,5- és 5-szörös mennyiségi határok, előnyösen 1,75- és 3,5-szeres mennyiségi határok közötti.

A jelen találmány szerinti szilárd, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító orális adagolási forma filmbevonatos szferoidok alakjában úgy is előállítható, hogy

- (a) oxikodont vagy valamely oxikodonsót tartalmazó keverékkel összekeverünk egy vízben oldhatatlan szferonizálóágenst,
- (b) extrudáljuk a keveréket úgy, hogy egy extrudátum keletkezzen,
- (c) szferonizáljuk az extrudátumot, amíg szferoidok nem keletkeznek, és
- (d) a szteroid alakú granulákat filmbevonattal látjuk el.

A találmány szerinti szilárd, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító orális adagolási formát és

az előállítására szolgáló eljárásokat példákkal fogjuk szemléltetni.

A találmányunk szerinti megoldás különféle szempontjait a következő példákban szemléltetjük. A példák célja semmiképpen sem az, hogy az igénypontokat bármilyen szempontból korlátozzák.

1. példa

A hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító, 30 mg oxikodon-hidrokloridot (oxikodon-sósav-sót) tartalmazó tabletták (vizes előállítás mód).

Kívánt mennyiségű oxikodon-hidrokloridot, porlasztva szárított laktózt és Eudragit® RS PM anyagot megfelelő méretű keverőbe adagolunk, és körülbelül 5 percen át keverjük, miközben a keveréket annyi vízzel granuláljuk, amellyel nedves granulálómasszát képez. A granulákat ezután fluid ágyas szárítóban 60 °C-on megszáritjuk, és 2380 µm (8 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. Ezután a granulákat ismét megszáritjuk, és 1400 µm (12 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. A meleg granulákat ezután visszatápláljuk a keverőbe. A kívánt mennyiségű sztearil-alkoholt 60–70 °C körüli hőmérsékleten megolvasztjuk, és a granulákhoz keverés közben hozzáadagoljuk az olvasztott sztearil-alkoholt.

A bevont granulákat eltávolítjuk a keverőből és lehűtjük. A granulákat 1400 µm (12 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. A granulátumot ezután kenőanyagként megfelelő mennyiségű talkum és magnézium-sztearát hozzákeverésével kezeljük megfelelő keverőberendezésben. Ezután a granulákat alkalmas tablettázóberendezésben 375 mg tömegű tablettákká préseljük. Az 1. példa szerinti tabletták összetételét az alábbi 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

Oxikodon-HCl 30 mg-os tabletták összetétele

Komponens	mg/tabletta	t%
Oxikodon-hidroklorid	30,0	8
Laktóz (porlasztva szárított)	213,75	57
Eudragit®RS PM	45,0	12
Tisztított víz*	szükséges mennyiségű	–
Sztearil-alkohol	75,0	20
Talkum	7,5	2
Magnézium-sztearát	3,75	1
Összesen	375,0	100

*A gyártás során kerül felhasználásra, és a végtermékben csak a visszamaradó mennyiség mutatható ki nyomokban.

Az 1. példa szerinti tablettákat ezután az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti kosaras módszerrel (USP Basket Method) 37 °C-on 100 fordulat/perc mellett vizsgáljuk kioldódásra, először 700 ml gyomornedvnek megfelelő pH 1,2 értéken, majd ezt 900 ml-re cserélve 7,5 pH-értéken. Az eredményeket az alábbi 2. táblázatban mutatjuk be.

2. táblázat

30 mg-os, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodon-HCl-tabletták oldhatósága

Idő (óra)	Kioldódott oxikodon (%)
1	33,1
2	43,5
4	58,2
8	73,2
12	81,8
18	85,8
24	89,2

2. példa

10 mg-os, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodon-hidroklorid-tabletta (szerves előállítás mód).

Az oxikodon-hidroklorid kívánt mennyiségét és porlasztva szárított laktózt megfelelő méretű keverőbe helyezünk, és körülbelül 6 percen át keverjük. Az Eudragit® RS PM por kívánt mennyiségének körülbelül 40 t%-át etanolban diszpergáljuk. Miközben a porok keverednek, a porokat a diszperzióval granuláljuk, és a keverést mindaddig folytatjuk, amíg egy nedves granulálómassza keletkezik. Ha szükséges, további etanolt adagolunk, amíg a granulálás végpontját el nem érjük. A granulátumot ezután fluid ágyas szárítóba visszük és 30 °C hőmérsékleten megszáritjuk, majd 1400 µm (12 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. A visszamaradó Eudragit® RS PM port 90 rész etanolt és 10 rész tisztított vizet tartalmazó oldószerben diszpergáljuk, majd 30 °C hőmérsékleten a fluid ágyas szárítógranulátorban lévő granulákra porlasztjuk. Ezután a granulátumot 1400 µm (12 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. A sztearil-alkohol kívánt mennyiségét kb. 60–70 °C-on megolvasztjuk. A meleg granulátumot visszahelyezzük a keverőbe. Keverés közben hozzáadjuk az olvasztott sztearil-alkoholt. A bevonattal ellátott granulátumot el-távolítjuk a keverőből és engedjük lehűlni. Ezután 1400 µm (12 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át.

A fentieket követően megfelelő keverőben a granulátumhoz keverés közben kenőanyagként a szükséges mennyiségű talkumot és magnézium-sztearátot adjuk hozzá. A granulátumot ezután 125 mg-os tablettáká préseljük megfelelő tablettázóberendezésben. A 2. példa (10 mg-os, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító tabletták) összetételét az alábbi 3. táblázatban mutatjuk be.

3. táblázat

Oxikodon-HCl 10 mg-os, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító tabletták összetétele

Komponens	mg/tabletta	t%
Oxikodon-hidroklorid	10,0	8
Laktóz (porlasztva szárított)	71,25	57

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Komponens	mg/tabletta	t%
Eudragit® RS PM	15,0	12
Etanol*	szükséges mennyiségű	–
Tisztított víz*	szükséges mennyiségű	–
Sztearil-alkohol	25,0	20
Talkum	2,5	2
Magnézium-sztearát	1,25	1
Összesen	125,0	100

*A gyártás során kerül felhasználásra, és a végtermékben csak a visszamaradó mennyiség mutatható ki nyomokban.

A 2. példa szerinti tabletták oldódását ezután megvizsgáljuk az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti kosaras módszerrel 37 °C hőmérsékleten 100 fordulat/perc mellett, az első órában 700 ml szimulált gyomornedvvel (pH 1,2), amelyet azután 900 ml pH 7,5 értékű oldatra cserélünk át. Az eredményeket az alábbi 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat

10 mg-os oxikodon-HCl-tabletták oldódása

Idő (óra)	Kioldódott oxikodon (%)
1	35,9
2	47,7
4	58,5
8	67,7
12	74,5
18	76,9
24	81,2

3. és 4. példa

10 és 20 mg-os, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító tabletták (vizes előállítás mód).

Eudragit® RS 30D és Triacetin® anyagokat 250 µm (60 mesh) finomságú szitán való átbocsátással összekeverünk, majd kíméletesen keverünk alacsony fordulatszám mellett kb. 5 percen át, vagy amíg egyenletes diszperziót nem kapunk.

Ezután az oxikodon-hidroklorid, laktóz és povidon megfelelő mennyiségét fluid ágyas szárítógranulátor (FBD) tányérjába helyezjük, és a szuszpenziót a fluid ágyban lévő porra permetezzük. Porlasztás után szükség esetén a granulátumot 1400 µm (12 mesh) szitán bocsátjuk át, hogy a göbök számát csökkentjük. A száraz granulátumot keverőbe helyezjük.

Közben a kívánt mennyiségű sztearil-alkoholt kb. 70 °C hőmérsékleten megolvasztjuk. Az olvasztott sztearil-alkoholt is bevisszük a granulátumba keverés közben. A viaszozott granulátumot ezután fluid ágyas szárítógranulátorba vagy tálcákra helyezjük, és szobahőmérsékletre vagy az alatti hőmérsékletre lehűtjük. A hűtött granulátumot ezután 1400 µm (12 mesh) szitán engedjük át.

Ezt követően a viaszozott granulátumot keverőbe helyezzük, és kenőanyagként megfelelő mennyiségű talkum és magnézium-sztearát hozzáadásával kezeljük kb. 3 percen át, végül a granulátumot 125 mg-os tablettákká preseljük megfelelő tablettázóberendezésben.

A 3. példa szerinti tabletták összetételét az alábbi 5. táblázatban mutatjuk be.

5. táblázat

10 mg-os oxikodon, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító tabletták összetétele

Komponens	mg/tabletta	t%
Oxikodon-hidroklorid	10,0	8
Laktóz (porlasztva szárított)	69,25	55,4
Povidon	5,0	4,0
Eudragit® RS 30D (szilárd)	10,0*	8,0
Triacetin®	2,0	1,6
Sztearil-alkohol	25,0	20,0
Talkum	2,5	2,0
Magnézium-sztearát	1,25	1,0
Összesen	125,0	100

* Körülbelül 33,33 mg Eudragit® RS 30D vizes diszperzió egyenértékű 10 mg Eudragit® RS 30D száraz anyaggal

A 3. példa szerinti tabletták oldódását ezután megvizsgáljuk az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti kosaras módszerrel 37 °C hőmérsékleten 100 fordulat/perc mellett, az első órában 700 ml szimulált gyomornedvvel (pH 1,2), amelyet azután 900 ml pH 7,5 értékű oldatra cserélünk át. Az eredményeket az alábbi 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat

10 mg-os oxikodontabletták oldódása

Idő (óra)	Kioldódott oxikodon (%)
1	38,0
2	47,5
4	62,0
8	79,8
12	91,1
18	94,9
24	98,7

A 4. példa szerint előállított tabletták összetételét az alábbi 7. táblázat mutatja be.

7. táblázat

20 mg-os oxikodon, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító tabletták összetétele

Komponens	mg/tabletta
Oxikodon-hidroklorid	20,0
Laktóz (porlasztva szárított)	59,25
Povidon	5,0
Eudragit® RS 30D (szilárd)	10,0*
Triacetin®	2,0
Sztearil-alkohol	25,0
Talkum	2,5
Magnézium-sztearát	1,25
Összesen	125,0

A 4. példa szerinti tabletták oldódását ezután megvizsgáljuk az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti kosaras módszerrel 37 °C hőmérsékleten 100 fordulat/perc mellett, az első órában 700 ml szimulált gyomornedvvel (pH 1,2), amelyet azután 900 ml pH 7,5 értékű oldatra cserélünk át. Az eredményeket az alábbi 8. táblázat tartalmazza.

8. táblázat

20 mg-os, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodontabletták oldódása

Idő (óra)	Kioldódott oxikodon (%)
1	31
2	44
4	57
8	71
12	79
18	86
24	89

5. és 6. példa

Az 5. példa szerint 30 mg-os, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodon-hidroklorid-tablettákat állítunk elő az 1. példában megadott eljárással.

A 6. példa szerint 10 mg-os, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodon-hidroklorid-tablettákat állítunk elő a 2. példában megadott eljárással.

Ezután az 5. és 6. példa szerinti tabletták kioldódását különféle pH-értékek mellett vizsgáljuk meg, mégpedig pH 1,3, pH 4,56, pH 6,88 és pH 7,5 értéken.

Az eredményeket az alábbi 9., illetve 10. táblázat tartalmazza.

9. táblázat (az 5. példához)

30 mg-os oxikodon-hidroklorid-tablettákból kioldódott mennyiség az idő függvényében (%)

pH	1	2	4	8	12	18	24 óra
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

9. táblázat (folytatás)

pH	1	2	4	8	12	18	24 óra
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

10. táblázat (a 6. példához)

10 mg-os oxikodon-hidroklorid-tablettákból kioldódott mennyiség az idő függvényében (%)

pH	1	2	4	8	12	18	24 óra
1,3	25,9	41,5	58,5	73,5	85,3	90,7	94,2
4,56	37,8	44,2	59,8	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

7–12. példák

A 7–12. példák szerint 4 mg-os és 10 mg-os oxikodon-hidroklorid-tablettákat állítunk elő azokat az összetételeket és eljárásokat alkalmazva, amelyeket a bejelentő US 4 990 341 szabadalmi leírása ismert.

A 7. példa szerint oxikodon-hidrokloridot (10,00 g) nedvesen granulálunk laktóz-monohidráttal (417,5 g) és hidroxietil-cellulózzal (100 g), majd a granulátumot 1400 µm (12 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. A granulátumot ezután fluid ágyas szárítóban 50 °C-on megszáritjuk, és 1190 µm (16 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át.

Olvasztott cetosztearil-alkoholt (300,0 g) adunk a meleg, oxikodont tartalmazó granulátumhoz, és az egészet alaposan összekeverjük. A keveréket levegőn lehűtjük, ismét granuláljuk, és 1190 µm (16 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át.

Ezután tisztított talkumot (15,0 g) és magnézium-sztearátot (7,5 g) adagolunk be és keverünk össze a granulátummal, majd a granulátumot tablettáká préseljük.

A 8. példa szerint úgy járunk el, mint a 7. példában, azzal az eltéréssel, hogy a készítményben 10 mg oxikodon-hidroklorid van tablettánként. A 7. és 8. példa szerinti készítmények összetételét a 11. és 12. táblázatban mutatjuk be.

11. táblázat

A 7. példa szerinti összetétel

Komponens	mg/tabletta	g/gyártási tétel
Oxikodon-hidroklorid	4,0	10,0
Laktóz-monohidrát	167,0	417,5
Hidroxietil-cellulóz	40,0	100,0
Cetosztearil-alkohol	120,0	300,0
Tisztított talkum	6,0	15,0
Magnézium-sztearát	3,0	7,5

20

12. táblázat

A 8. példa szerinti összetétel

Komponens	mg/tabletta	g/gyártási tétel
Oxikodon-hidroklorid	10,0	25,0
Laktóz-monohidrát	167,0	417,5
Hidroxietil-cellulóz	40,0	100,0
Cetosztearil-alkohol	120,0	300,0
Talkum	6,0	15,0
Magnézium-sztearát	3,0	7,5

25

30

35

40

45

A 9. példa szerint 4 mg oxikodon-hidrokloridot tartalmazó tablettákat állítunk elő olyan összetételű kötőanyaggal, amelyet az US 4 990 341 szabadalmi leírás 2. példája ismert. A gyártási eljárás azonos a fenti 7. és 8. példa szerintivel. A 10. példa szerinti készítményt a 9. példa szerint állítjuk elő, de azzal az eltéréssel, hogy minden egyes tablettában 10 mg oxikodon-hidroklorid van. A 9. és 10. példa szerinti készítmények összetételét a 13. és 14. táblázatban ismerjük.

13. táblázat

A 9. példa szerinti összetétel

Komponens	mg/tabletta	g/gyártási tétel
Oxikodon-hidroklorid	4,0	10,0
Vízmentes laktóz	167,0	417,5
Hidroxietil-cellulóz	30,0	75,0
Cetosztearil-alkohol	90,0	225,0
Talkum	6,0	15,0
Magnézium-sztearát	3,0	7,5

50

55

60

14. táblázat
A 10. példa szerinti összetétel

Komponens	mg/tabletta	g/gyártási tétel
Oxikodon-hidroklorid	10,0	25,0
Vízmentes laktóz	167,0	417,5
Hidroxi-etil-cellulóz	30,0	75,0
Cetosztearil-alkohol	90,0	225,0
Talkum	6,0	15,0
Magnézium-sztearát	3,0	7,5

A 11. példa szerint 4 mg oxikodont tartalmazó, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító tablettákat állítunk elő, ugyanolyan összetételű kötőanyaggal, mint amelyet az US 4 990 341 szabadalmi leírás 3. példája ismertet.

32,0 g oxikodon-hidrokloridot nedvesen granulálunk 240,0 g laktóz-monohidráttal, 80,0 g hidroxietil-cellulózzal és 240,0 g metakrilsvkopolimerrel (például Eudragit® L-100-55 termékkel). A granulátumot 1400 µm (12 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. Ezután a granulátumot 50 °C-on fluid ágyas szárítóban megszáritjuk és 1190 µm (16 mesh) finomságú szitán engedjük át.

A meleg oxikodontartalmú granulákhoz 240,0 g olvasztott cetosztearil-alkoholt adunk, és az egészet alaposan összekeverjük. A keveréket levegőn hagyjuk lehűlni, ismét granuláljuk, majd 1190 µm (16 mesh) finomságú szitán átszitáljuk. Ezután a granulátumból tablettákat préselünk.

A 12. példa szerint úgy járunk el, mint a 11. példa szerint, de azzal az eltéréssel, hogy tablettánként 10 mg oxikodon-hidrokloridot tartalmazó készítményt

állítunk elő. A 11. és 12. példa szerinti készítmények összetételét a 15. és 16. táblázat mutatja be.

15. táblázat
A 11. példa szerinti összetétel

Komponens	mg/tabletta	g/gyártási tétel
Oxikodon-hidroklorid	4,0	32,0
Laktóz-monohidrát	30,0	240,5
Hidroxi-etil-cellulóz	10,0	80,0
Metakrilsvkopolimer	30,0	240,0
Cetosztearil-alkohol	30,0	240,0

16. táblázat
A 12. példa szerinti összetétel

Komponens	mg/tabletta	g/gyártási tétel
Oxikodon-hidroklorid	10,0	80,0
Laktóz-monohidrát	30,0	240,5
Hidroxi-etil-cellulóz	10,0	80,0
Metakrilsvkopolimer	30,0	240,0
Cetosztearil-alkohol	30,0	240,0

A 7–12. példák szerint előállított tabletták oldhatóságát a kosaras módszerrel vizsgáljuk, amelyet a XXII. (1990. évi) amerikai egyesült államokbeli Gyógyszerkönyv ismertet. A vizsgálatot 100 fordulat/perc mellett végezzük, a médium az első órában szimulált gyomor-
nedv, majd szimulált bél-
nedv 37 °C-on. Az eredményeket a 17. táblázat tartalmazza.

17. táblázat
Kioldási adatok a 7–12. példák szerint

Idő (óra)	Kioldódott oxikodon (%)					
	7. példa	8. példa	9. példa	10. példa	11. példa	12. példa
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

13–16. példák

Klinikai vizsgálatok

A 13–16. példákban szűrőpróbaszerű, keresztesztet biohosszaférhetőségi (crossover bioavailability) vizsgálatokat végeztünk a 2. példa szerinti összetételű, szerves módszerrel készült és a 3. példa szerinti összetételű, vi-

A 13. példa szerint egyetlen dózis adagolásával végzett éhgyomri/evés utáni vizsgálatot folytattunk 24 személyen, a 3. példa szerinti előállított oxikodon-tabletták felhasználásával.

A 14. példa szerint stacioner állapotú vizsgálatot végeztünk 23 személyen, 12 órával a 2. példa szerinti előállított oxikodontabletta beadása után, 5 mg dózissal,

a hatóanyagot azonnal felszabadító oxikodonoldattal összehasonlítva.

A 15. példában egyetlen dózis adagolásával folytatott vizsgálatot végeztünk 22 személyen a 3. példa szerinti oxikodontabletták alkalmazásával, 20 mg dózisú, a hatóanyagot azonnal felszabadító oxikodonoldattal összehasonlítva.

A 16. példában olyan vizsgálatot mutatunk be, amelyben 12 személynek 3×10 mg egyszeri dózis oxikodontablettákat adtunk, amelyeket a 3. példa szerint állítottunk elő, 30 mg dózisú, a hatóanyagot azonnal felszabadító oxikodonoldattal összehasonlítva.

A 13–16. példák szerinti eredményeket a 18. táblázat tartalmazza.

18. táblázat

Példa	Beadás	AUC (ng/ml/óra)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (óra)
13.	10 mg CR éhgyomri	63	6,1	3,8
	10 mg CR evés ut.	68	7,1	3,6
14.	5 mg IR/6 óra	121	17	1,2
	10 mg CR/12 óra	130	17	3,2
15.	20 mg IR	188	40	1,4
	2×10 mg CR	197	18	2,6
16.	30 mg IR	306	53	1,2
	3×10 mg CR	350	35	2,6
	30 mg CR	352	36	2,9

IR=a hatóanyagot azonnal felszabadító oldat

CR=a hatóanyagot szabályozottan felszabadító tablettá

17. példa

Klinikai vizsgálatok

A 17. példában egyszeri dózissal duplavak szűrőpróbaszerű vizsgálatot végeztünk, amellyel meghatároztuk a relatív analgetikus hatékonyságot, az elfogadhatóságot és a hatás relatív időtartamát a következő készítmények orális adagolása esetén: 10, 20 és 30 mg-os, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodonkészítmény, amely a jelen tanulmány szerint készült (CR OXY), összehasonlítva 15 mg-os, a hatóanyagot azonnal felszabadító oxikodonnal (IR OXY), azonnali hatóanyag-felszabadítású oxikodon 10 mg-jának és 650 mg acetaminofénnel a kombinációjával (IR OXY/APAP), valamint placebóval, 180 betegen hasüregi vagy nőgyógyászati sebészeti beavatkozást követő enyhe vagy súlyos fájdalom esetén.

A betegek fájdalmuk intenzitását és a fájdalom enyhülését óránként jelezték az adagolást követően 12 órán át. A kezeléseket a fájdalom intenzitásának és a fájdalomcsillapítás mértékének megállapítására általánosan használatos skálákon értékeltük ki, a fájdalom újratekintésének és a fájdalomcsillapítás időtartamának regisztrálása mellett.

Az óránkénti mérések nagy hányadában szignifikánsan jobb volt az aktív kezelés, mind a fájdalom összességének intenzitására vonatkozó különbségek (SPID), mind a teljes fájdalom megszüntetése szempontjából (TOTPAR), mint a placebóval való kezelés. Dózisfüggést lehetett megállapítani CR OXY esetén a

3 dózisszint esetén a fájdalom megszüntetésére vonatkozóan, és a fájdalom intenzitásának maximumára vonatkozó különbségre (PID) a 20 mg és 30 mg-os CR OXY dózissal szignifikánsan jobb, mint a 10 mg-os dózis. Az IR OXY szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a 10 mg CR OXY az 1. és 2. órában. Az IR OXY/APAP szignifikánsan jobb volt, mint a CR OXY 3 dózisa 1 óra múlva, és mint a 10 mg-os CR OXY 2–5 óra múlva. A fájdalomcsillapítás lényegesen hamarabb kezdődött meg IR OXY és IR OXY/APAP-pal kezelt csoportok esetén, mint a három CR OXY-val kezelt csoportoknál. A fájdalomcsillapító hatás időtartamának eloszlásfüggvénye azt mutatta, hogy a fájdalomcsillapítás időtartama szignifikánsan hosszabb a három CR OXY dózis esetén, mint az IR OXY és IR OXY/APAP esetében. Semmiféle komoly kedvezőtlen hatás nem volt tapasztalható. Az eredményeket részletesebben mutatja az alábbi 19. táblázat, amely táblázatban az A–H betűk a következő csoportokat jelölik:

- 50 A Szűrőpróbaszerűen kiválasztva és vizsgálatra előkészítve
- B Vizsgálat kezelési fázisát megkezdte
- C Vizsgálatot befejezte
- D Megfigyelés megszakítva
- 55 E Hatásossági analízisből kihagyva (beadás után kb. 1 órán belül hányt)
- F Vizsgálat alatt véletlenül más segítséget is kapott
- G Biztonság és hatékonyság szempontjából értékelhető
- 60 H Biztonság szempontjából értékelhető

19. táblázat

Betegeloszlás							
	IR OXY	Placebo	CR OXY			2 Per*	Össz.
	15 mg		10 mg	20 mg	30 mg		
A	31	31	30	30	30	30	182
B	31	31	30	30	30	30	182
C	31	30	30	30	30	30	181
D	0	1	0	0	0	0	1
E	0	1	0	0	0	0	1
F	1	0	0	0	0	0	1
G	30	30	30	30	30	30	180
H	31	31	30	30	30	30	182

* Két tablettá Percocet® beadagolása

A fájdalom intenzitására vonatkozó idő/hatás görbét, a fájdalomintenzitási különbségeket és a fájdalomcsillapítást az 1–4. ábrákon mutatjuk be. A 10 mg CR OXY a 3–11. órás mérések során szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabb fájdalomintenzitási pontszámokat hozott, mint a placeboval kezelt betegek, és a 10. órában alacsonyabb fájdalomértékeket mutattak, mint a 15 mg IR OXY és a Percocet®. A 20 mg CR OXY szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabb fájdalomintenzitási értékeket mutat a 2–11. órás méréseknél, mint a placebo, és a 9–11. órás méréseknél szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabb fájdalomértékeket, mint a 10 mg CR OXY, 15 mg IR OXY és Percocet®. A 2–11. órás méréseknél a 30 mg CR OXY szignifikánsan alacsonyabb ($p < 0,05$) fájdalomértékeket mutatott, mint a placebo, és a 2., 3. és 5. órás mérés alacsonyabb fájdalomértékeket ad, mint a 10 mg CR OXY, és a 10. órában mérve kisebb értékeket ad, mint a Percocet®.

Az óránkénti fájdalomcsillapítási értékeket kategorikus és vizuális analóg skálákon (CAT és VAS) értékelve azt találtuk, hogy a 10 mg CR OXY szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb fájdalomcsillapítási értékeket mutatott, mint a placebo a 3–11. órákban, és magasabb fájdalomcsillapítási értékeket, mint az IR OXY és a Percocet® a 10. órában (és a Percocet® a 11. órában). A 20 mg CR OXY szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb fájdalomcsillapítási értékeket mutat, mint a placebo a 2–12. órákban, és magasabb csillapítási értékeket, mint a Percocet® a 9–12. órákban. Ezen túlmenően a CR OXY szignifikánsan ($p < 0,05$) erősebb fájdalomcsillapítást mutat, mint az IR OXY a 10–12. órákban. A 30 mg CR OXY szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb fájdalomcsillapítási értékeket adott, mint a placebo a 2–12. órákban, és magasabb értékeket, mint a Percocet® a 9–12. órákban, valamint a 15 mg IR OXY a 10. órában.

Minden kezelt csoport szignifikánsan ($p < 0,05$) jobb volt, mint a placebo a fájdalomintenzitási különbségek

(SPID) és a teljes fájdalomcsillapítás (TOTPAR) vonatkozásában.

25 A fájdalomcsillapítás időtartamának ellenőrzése – a betegek által stopperórával mérve – azt eredményezte, hogy 10 mg, 20 mg és 30 mg CR OXY hatása szignifikánsan ($p < 0,05$) hosszabb ideig tartott, mint 15 mg IR OXY és a két tablettá Percocet®. Ezen túlmenően a három szabályozott hatóanyag-felszabadítást biztosító készítmény esetén szignifikánsan ($p < 0,05$) hosszabb idő után vált szükségessé az újbóli gyógyszerelés, mint a Percocet® esetében.

30 Újbóli gyógyszerelés előtt összesen 104 (57%) beteg 120 kedvezőtlen tapasztalatról számolt be. Ezek között az aluszékonyság, láz, kábultság és fejfájás voltak a legáltalánosabbak.

35 A fenti vizsgálatokból azt a következtetést vonjuk le, hogy a jelen találmány szerinti, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodonkészítmények csillapítják a fájdalmat, az enyhétől a súlyos posztoperatív fájdalomig, így például a hasi vagy nőgyógyászati műtétek utáni fájdalmakat. Dózisfüggés állapítható meg, amelynél a placebo $< 10 \text{ mg} < 20 \text{ mg} < 30 \text{ mg}$ CR OXY egyszeri dózisban adva. A hatás 1 óra múlva állt be, és a csúcshatásról a 2–5. órák közötti idő elteltével számoltak be, míg a hatás 10–12 órán át tart. Krónikus fájdalom esetében a stationer beadás meghosszabbíthatja ezt a hatást. Mellékhatásokkal számolni kell, és azok könnyen kezelhetők. A fejfájás a dózistól függhet. Kábultságról és aluszékonyságról számoltak be.

45 A 15 mg IR OXY esetében közbenső csúcshatás figyelhető meg a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodonnal összehasonlítva. A Percocet® egészen hatásos a hatás kezdete, a csúcshatás és a biztonság szempontjából. A hatás időtartama 6–8 óra.

50 Összefoglalva megállapítható, hogy a CR OXY nyilvánvalóan hatásos orális analgetikumnak bizonyult, amelynél a hatás lassabban indul be, de amelynél a

hatás tartama hosszabb, mint akár az IR OXY, akár az IR OXY/APAP esetében.

18. példa

Klinikai vizsgálatok

A 18. példa szerint stacioner (állandósult állapotú) crossover vizsgálatot végeztünk el 21 egészséges férfinnél, ahol a következők kerültek összehasonlításra:

- 10 mg CR OXY, amelyet 12 óránként adagoltunk (q12h) és
- orális Roxicodone® oldatának 5 mg-os dózisa (ROX), amely 6 óránként került beadásra (q6h).

A b) kezelés volt a vizsgálat referenciastandardja, az átlagos életkor 34 év, magasság 176 cm és testtömeg 75 kg. A csoporttal kapcsolatban szokatlan megfigyelést nem jeleztek fel.

Az 5. ábra mutatja az átlagos oxikodon-plazmakoncentrációt a két készítmény esetében a 12 órás adagolási tartam idején. Az eredményeket a 20. táblázatban foglaljuk össze, aritmetikai, illetve geometriai átlagértékek arányai és 90%-os konfidenciahatárok mellett.

- Amint a 20. táblázat értékelése során látható, a két készítmény között szignifikáns különbség (egyetlen kivétellel) nem volt megállapítható. Az egyetlen kivétel a CR OXY esetében 3,18 óra múlva bekövetkező átlagos t_{max} volt, amely szignifikánsan meghaladta az átlagos ROX-értéket, amely 1,38 óra. Az átlagos AUC-alapú biohosszáférhetőség (ROX=100%) értéke 104,4% volt, ahol a 90%-os konfidenciaértékek 90,9 és 117,9% közöttiek. Így az FDA-előírásoknak ($\pm 20\%$) megfelel úgy,
- hogy a vizsgálat eredményei alátámasztják az egyenlő oxikodon-hozzáférhetőség követelményét.

20. táblázat

Farmakokinetikai paraméterek 10 mg/12 óra CR OXY és 5 mg/6 óra orális Roxicodone® oldat

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

* 90% konfidenciaintervallum; szignifikancia $p < 0,05$

** $100 \cdot (C_{max} - C_{min}) / C_{min}$

19. példa

Klinikai vizsgálatok

24 átlagos egészséges férfit választottunk ki egy szűrőpróbaszerű egyszeri dóziszú, kétirányú keresztvizsgálat céljára, hogy összehasonlítsuk a mért vérplazma-oxikodonkoncentrációkat két, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító 10 mg-os oxikodon-tabletta, illetve 20 mg (5 mg/5 ml oldatból 20 ml), a hatóanyagot azonnal felszabadító (IR) oxikodon-hidroklorid-oldat esetén. A vizsgálatot 23 személyen tudtuk befejezni, és ezeket tudtuk kiértékelni.

- A vérplazma oxikodonkoncentrációját HPLC módszerrel határoztuk meg. Az aritmetikus átlagos C_{max} , t_{max} , abszorpció (AUC) és felezési idő adatokat, amelyeket az individuális vérplazma-oxikodonkoncentrációnak az idő függvényében mért adataiból számítottunk ki, a 21. táblázatban mutatjuk be.

21. táblázat

Farmakokinetikus paraméter	Referencia IR oxikodon 20 mg	Tesztelt CR oxikodon		90% konfidenciaintervallum
		2x10 mg	F.(%)	
C_{max} (ng/ml)	41,60	18,62	44,75	32,5–57,0
t_{max} (óra)	1,30	2,62	200,83	169,8–232,6
AUC (0–36) (mg×óra/ml)	194,35	199,62	102,71	89,5–115,9
AUC (0–∞) (ng×óra/ml)	194,38	208,93	107,49	92,9–121,9

21. táblázat (folytatás)

Farmakokinetikus paraméter	Referencia IR oxikodon 20 mg	Tesztelt CR oxikodon		90% konfidenciaintervallum
		2×10 mg	F.(%)	
$t_{1/2(\text{elim})}$ (óra)	3,21	7,98*	249,15	219,0–278,8
$t_{1/2(\text{abs})}$ (óra)	0,35	0,92*	264,17	216,0–310,7

F. %=orális biohőzáférhetőség

(CR oxikodon 2×10 mg/IR oxikodon 20 mg)

* statisztikailag szignifikáns (p=0,0001)

A fenti C_{max} , t_{max} , $t_{1/2(\text{elim})}$ és $t_{1/2(\text{abs})}$ értékekre nézve statisztikailag szignifikáns különbségeket észleltünk a CR OXY és IR OXY készítmények között. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a két kezelés között az abszorpció tekintetében [AUC (0,36), AUC (0, ∞)]. A 90% konfidenciaintervallum CR OXY esetén IR OXY-hoz viszonyítva 89,5%–115,9% AUC (0,36) esetén és 92,9%–121,9% AUC (0, ∞) esetén.

A 90%-os konfidenciaintervallum-analízisre alapítva a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodon-tabletták ekvivalensnek mutatkoztak az abszorpció mértékében (AUC 0,36) a hatóanyagot azonnal felszabadító oxikodon-oldattal. A hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodon-abszorpció megközelítőleg 1,3 órával lassabb volt. Nem volt tapasztalható szignifikáns különbség a két kezelés között a kellemetlen tapasztalatok vonatkozásában, amelyek egyike sem volt klinikailag szokatlannak tekinthető opiátok esetében hasonló vizsgálatok során.

A fenti vizsgálatok azt mutatják, hogy szignifikáns dóziszfüggő összefüggés van a találmány szerinti, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodon-készítmények alkalmazásakor 10, 20 és 30 mg dózisokban. A görbék nem térnek el a párhuzamostól, azon görbékkel összehasonlítva, amelyeket MS Contin® esetére írtak le hasonlóan megtervezett és jól ellenőrzött analgetikus hatástani vizsgálatok során, amelyeket Kaiko R. S., Van Wagoner D., Brown J. és társaik írtak le „Szabályozott hatóanyag-felszabadítást biztosító orális morfin (MS Contin® tabletták, MSC) posztoperatív fájdalom esetén”, Pain Suppl., 5:S149, (1990)], akik 30, 60, 90 és 120 mg MS Contin®-t hasonlítottak össze 10 mg intramuszkuláris morfinnal és placebóval. Hasonló eredményt kaptak Bloomfield és társai „Két orális, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító morfin-készítmény analgetikus hatóssága és erőssége”, Clin. Pharm. & Ther. (nyomdában)], akik 30 és 90 mg MS Contin®-t hasonlítottak össze 30 és 90 mg egy másik, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító orális morfin-készítménnyel, a 30 mg-os Oramorph SR tablettákkal.

A fenti példákat nem kizárólagossági szándékkal mutattuk be. A jelen találmánynak sok más kiviteli alakja nyilvánvaló a szakember számára, amelyek szintén a következő igénypontok által meghatározott oltalmi körbe tartoznak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Oxikodont tartalmazó, szabályozott hatóanyag-leadású készítmény humán pácienseknek orális beadásra, amely a következőket tartalmazza:

- 10–160 mg oxikodont vagy annak valamely sóját;
- valamely, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító akrilgyantamátrix hatásos mennyiségét, amely akrilgyantamátrixot úgy választjuk meg, hogy a készítmény kioldódási jellemzői függetlenek legyenek a pH-értéktől; és

c) egy gyógyszerészeti hígítóanyagot, ahol a készítmény biztosítja, hogy az átlagos maximális vérplazma-koncentráció oxikodonra nézve 6 és 240 ng/ml érték közötti legyen a beadás után átlagosan 2–4,5 óra múlva, és hogy az átlagos minimális vérplazma-koncentráció oxikodonra nézve 3 és 120 ng/ml érték közötti legyen 12 óránként ismételt, stacioner feltételek mellett történő beadás után átlagosan 10–14 óra múlva.

2. Az 1. igénypont szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon-készítmény, ahol egy tablettá 10–160 mg oxikodont vagy annak valamely sóját tartalmazza egy, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrixban diszpergálva, amely tablettá a dózisforma alábbi in vitro kioldódását biztosítja, az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti lapátos módszerrel, 37 °C-on 100 fordulat/perc mellett, 900 ml vizes pufferben (pH 1,6 és 7,2 között) mérve: 1 óra múlva 12,5 t% és 42,5 t% közötti oxikodon szabadul fel, 2 óra múlva 25 t% és 55 t% közötti oxikodon szabadul fel, 4 óra múlva 45 t% és 75 t% közötti oxikodon szabadul fel, és 6 óra múlva 55 t% és 85 t% közötti oxikodon szabadul fel, ahol az in vitro felszabadulás sebessége független a pH-értéktől, és azt úgy választjuk meg, hogy az in vivo átlagos maximális vérplazma-koncentráció oxikodonra nézve 6 és 240 ng/ml érték közötti a dózisforma beadása után átlagosan 2–4,5 óra múlva, és hogy az átlagos minimális vérplazma-koncentráció oxikodonra nézve 3 és 120 ng/ml érték közötti 12 óránként ismételt, stacioner feltételek mellett történő beadás után átlagosan 10–14 óra múlva.

3. A 2. igénypont szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon-készítmény, ahol az in vitro kioldódás sebessége a következő: 1 óra múlva 17,5 t% és 38 t% közötti oxikodon szabadul fel, 2 óra múlva 30 t% és

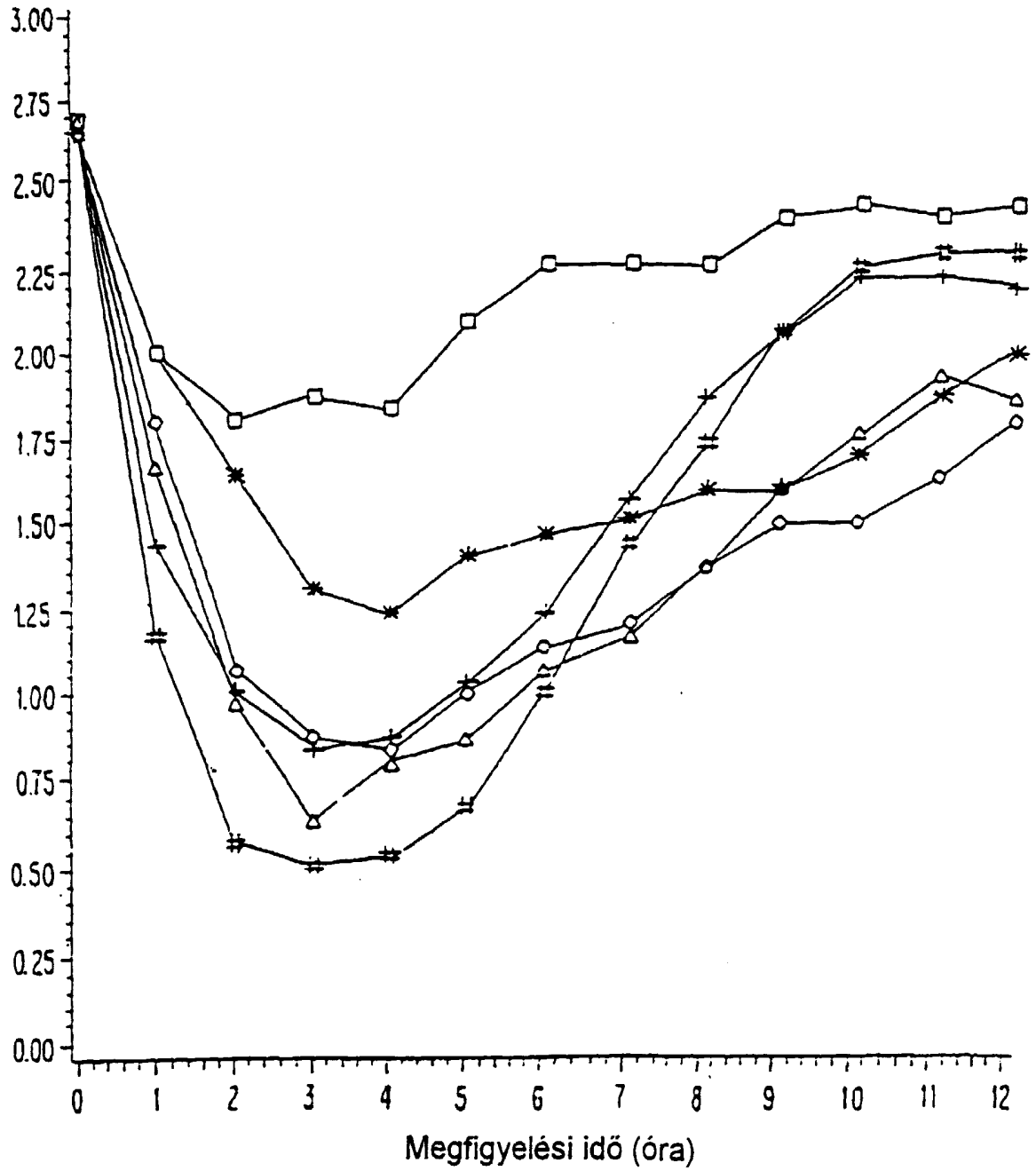
50 t% közötti oxikodon szabadul fel, 4 óra múlva 50 t% és 70 t% közötti oxikodon szabadul fel, és 6 óra múlva 60 t% és 80 t% közötti oxikodon szabadul fel.

4. A 2. igénypont szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodonkészítmény, ahol az in vitro kioldódás

5

sebessége a következő: 1 óra múlva 17,5 t% és 32,5 t% közötti oxikodon szabadul fel, 2 óra múlva 35 t% és 45 t% közötti oxikodon szabadul fel, 4 óra múlva 55 t% és 65 t% közötti oxikodon szabadul fel, és 6 óra múlva 65 t% és 75 t% közötti oxikodon szabadul fel.

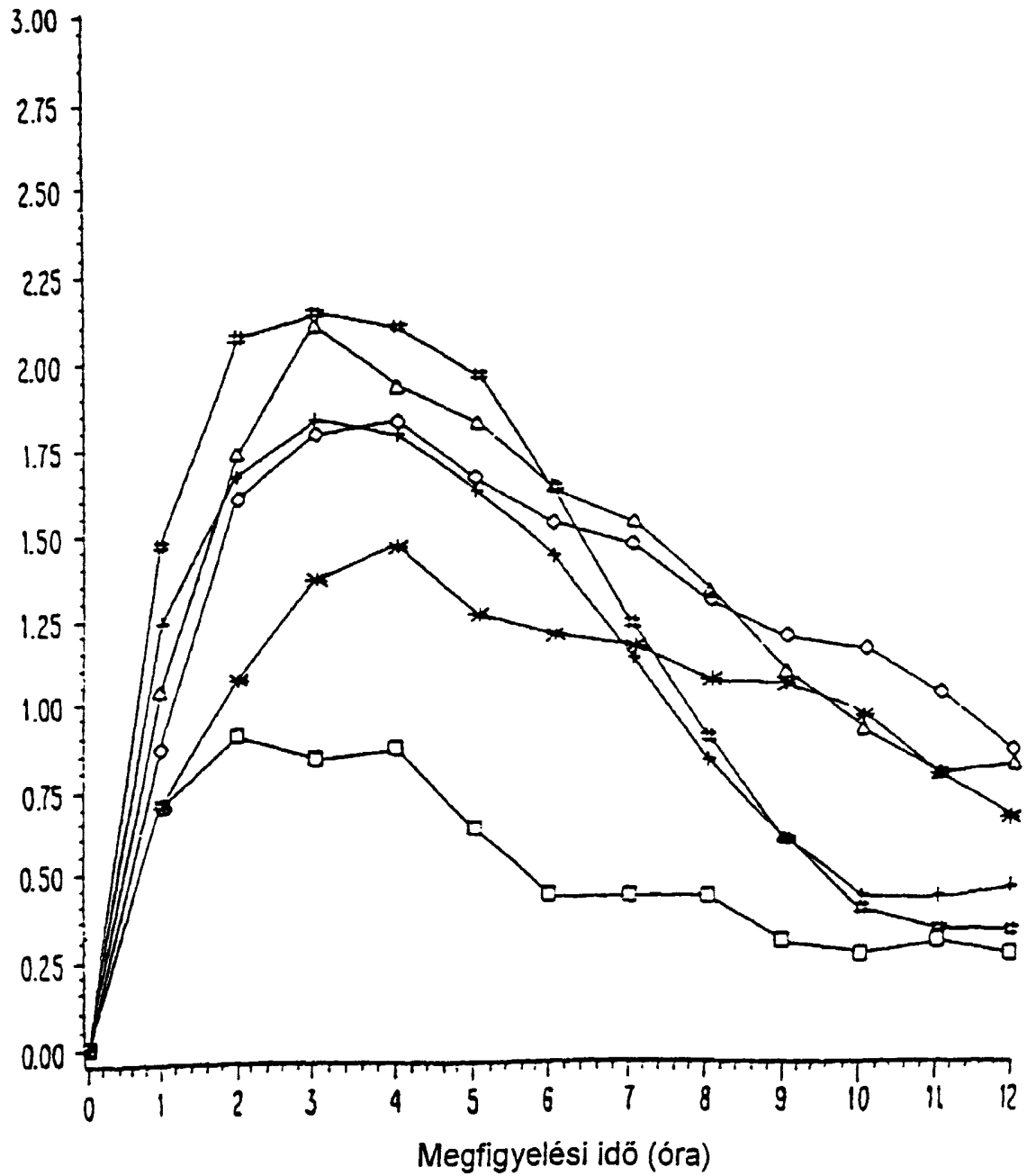
Fájdalom
intenzitás



Kezelt csoport + + + IR OXY 15mg □ □ □ PLACEBO * * * CR OXY 10mg
 ○ ○ ○ CR OXY 20mg △ △ △ CR OXY 30mg ⊕ ⊕ ⊕ PERCOCET

1. ábra

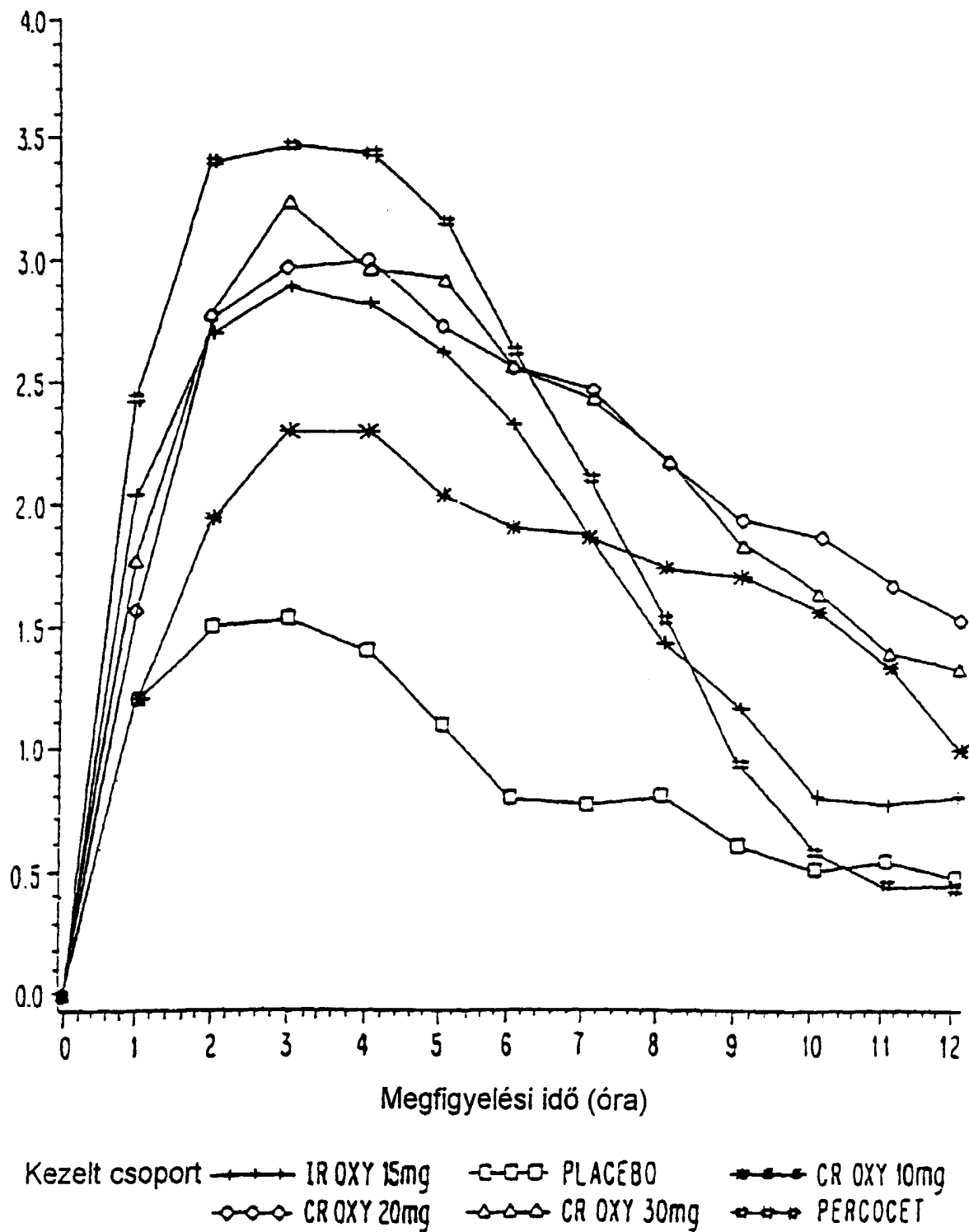
Fájdalom
intenzitás
különbség



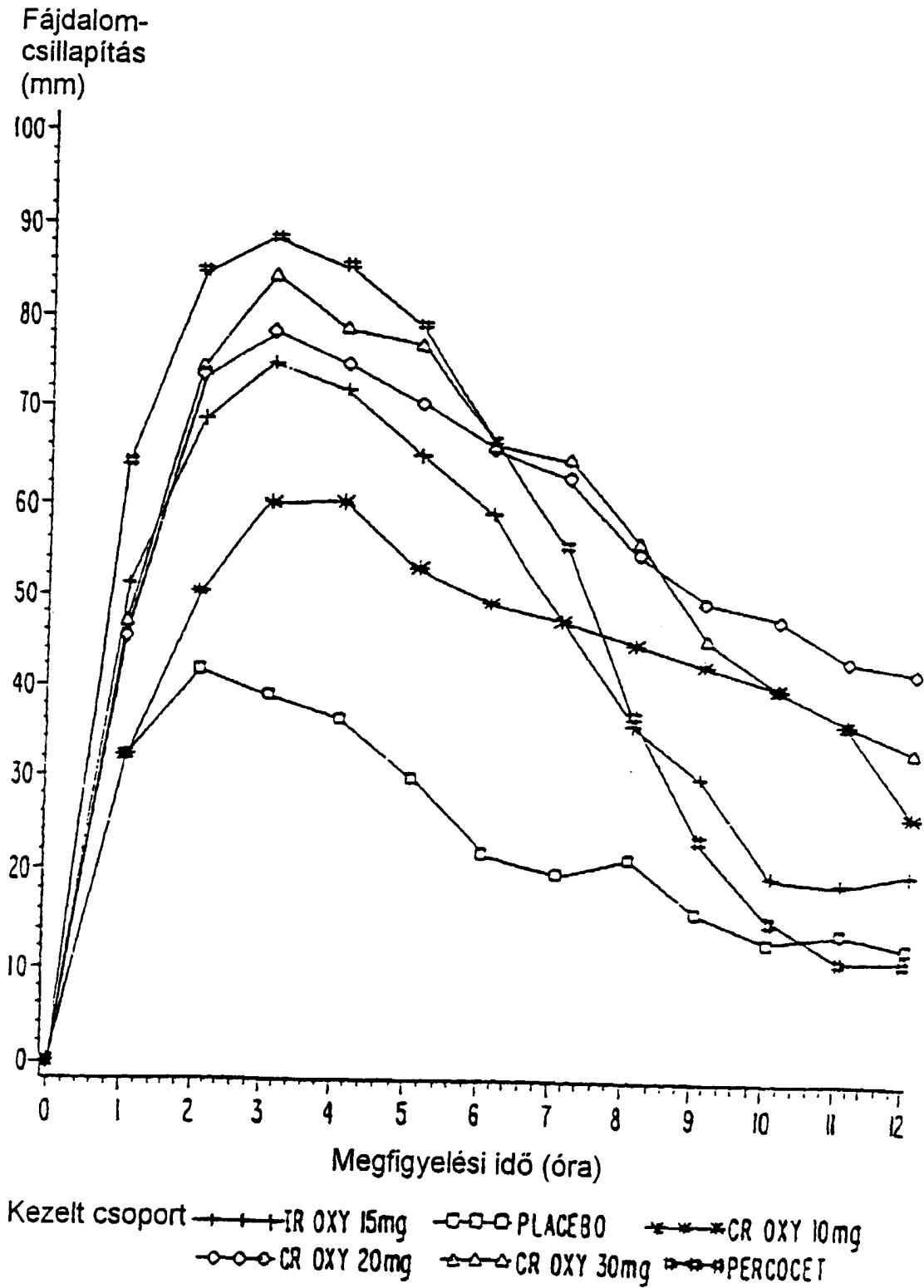
Kezelt csoport +--+ IR OXY 15mg -□-□- PLACEBO *-*-* CR OXY 10mg
 -○-○- CR OXY 20mg -△-△- CR OXY 30mg ◆◆◆ PERCOCET

2. ábra

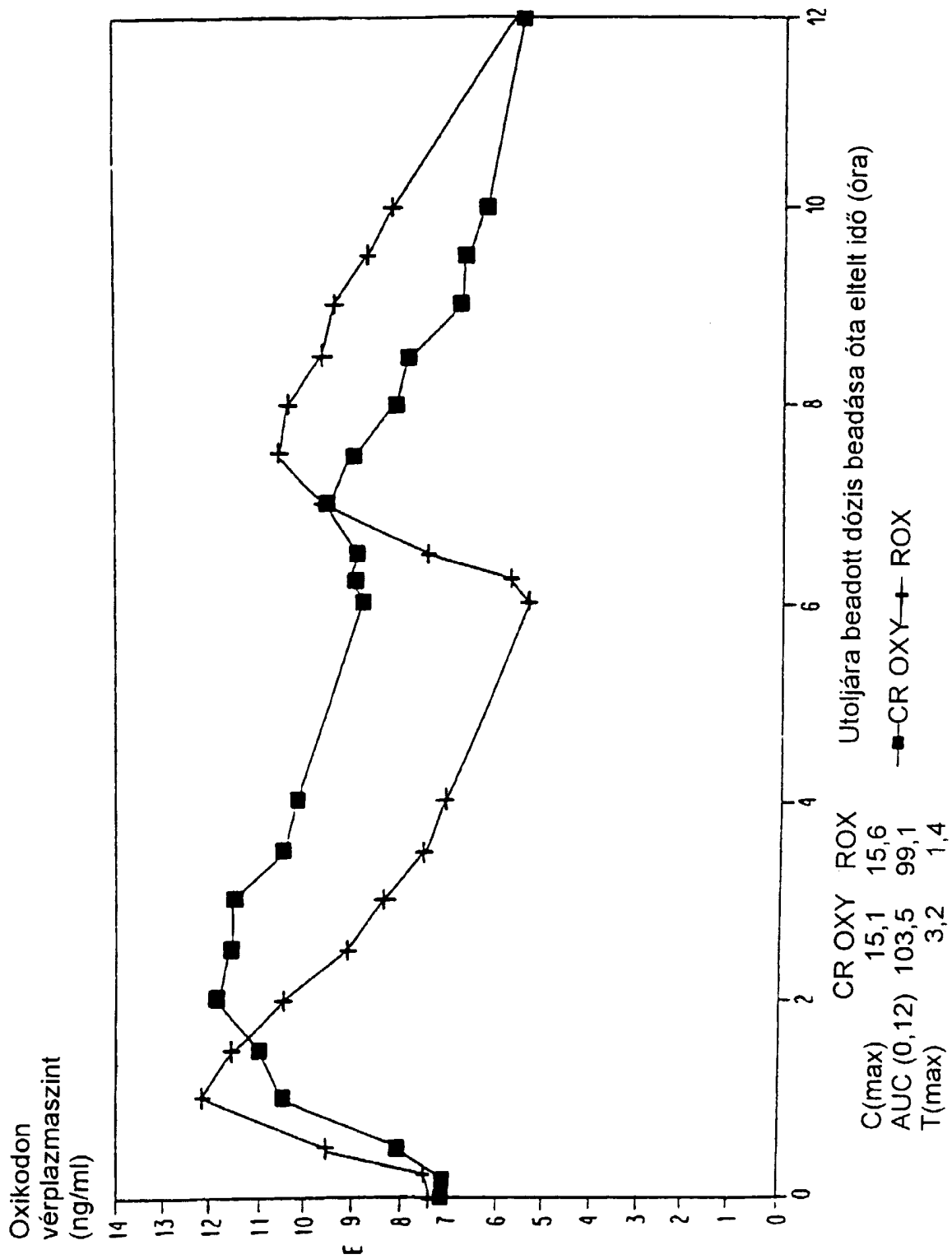
Fájdalom-
csillapítás



3. ábra



4. ábra



5. ábra