



HU000227516B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **227 516**(13) **B1****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 04 00357**(22) A bejelentés napja: **1992. 11. 25.**(40) A közzététel napja: **1995. 09. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2011. 07. 28.**(65) Közzétételi szám: **T/69 401**(51) Int. Cl.: **A61K 314/85** (2006.01)**A61K 9/22** (2006.01)**A61P 25/04** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 92/10146

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9310765

| | | |
|--|----------------------|--|
| (30) Elsőbbségi adatok: | | (73) Jogosult(ak): |
| | 1994. 07. 01. | Mundipharma Medical GmbH, Basel (CH) |
| | 1992. 11. 25. | |
| P9301517 | | |
| | 1991. 11. 27. | |
| 07/800,549 | | |
| (72) Feltaláló(k): | | (74) Képvisező: |
| Oshlack, Benjamin, New York, New York (US) | | Gödölle, Kékes, Mészáros és Szabó |
| Chasin, Mark, Manalpan, New Jersey (US) | | Szabadalmi és Védjegy Iroda, Budapest |
| Minogue, John Joseph, Mount Vernon, New York (US) | | |
| Kaiko, Robert Francis, Weston, Connecticut (US) | | |

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

(57) Kivonat

A találmány szabályozott hatóanyag leadású oxikodon-hidroklorid adagolási formára vonatkozik humán pácienseknek orális beadásra, amely 10 - 40 mg oxikodon-hidrokloridot tartalmaz, és tartalmaz

a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrixot, amely tartalmaz

- oxikodon-hidrokloridot, és

- a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrix anyagot,

ahol a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrix anyagot, amelyet a szabályozott hatóanyag leadású adagolási forma tartalmaz, a következőkből álló csoportból választják: zsírsavak, zsíralkoholok, zsírsavak glicerín-észterei, növényi olajok és viaszok, és

ahol az adagolási forma in vitro kioldódása az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti lapátos módszerrel, 37 °C-on 100 fordulat/perc mellett, 900 ml vizes pufferban (pH 1,6 és 7,2 között) mérve a következő: 1 óra elteltével 12,5 tömeg% - 42,5 tömeg% oxikodon-hidroklorid szabadul fel, 2 óra elteltével 25 tömeg% - 56 tömeg% oxikodon-hidroklorid szabadul fel, 4 óra elteltével 45 tömeg% - 75 tömeg% oxikodon-hidroklorid szabadul fel és 6 óra elteltével 55 tömeg% - 85 tömeg% oxikodon-hidroklorid szabadul fel, az in-vitro felszabadulás független a pH-tól.

Φ0400357

14771

B

14838D

NYOMDAPÉLDÁNY

A hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodon *készítmények*

A találmány tárgya szabályozott hatóanyag leadású oxikodon-hidroklorid adagolási forma 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. Ez az igen tág határ a megfelelő adagolás beállítása érdekében szükséges titrációs eljárást különösen hosszadalmassá és költségessé teszi, miközben a beteg elfogadható fájdalomcsillapítás nélkül marad elfogadhatatlanul hosszú ideig.

Az opioid analgetikumokkal végzett fájdalomcsillapítás ellátása során általános megfigyelésnek tekinthető és többen beszámoltak arról, hogy az egyes betegek igen különféle dózisokat igényelnek ahhoz, hogy elfogadhatatlan mellékhatások nélkül következzen be az analgetikus hatás. Ez igen nagy feladatot ró a klinikusokra, hogy az egyes páciensek esetében megállapítsák a megfelelő dózist. 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. Az American

Pain Society "Analgetikumok alkalmazása akut fájdalom és rákos fájdalom kezelésében" című kiadványának harmadik kiadásában a következőt jelenti ki: "tudatában kell lenni annak, hogy az optimális analgetikus dózis tekintetében az egyes páciensek között jelentős eltérés mutatkozik. Tanulmányok bizonyították, hogy valamennyi korosztályhoz tartozó csoportokban óriási eltérés mutatkozik a megkönnyebbülést hozó opioid dózisok szükséges nagysága között, még opioid naív betegek között is, akik azonos sebészeti léziókkal bírtak... Ezek a nagy eltérések azzal járnak, hogy olyan analgetikus recepteket kell kiállítani, amelyek kiegészítő dózisokról is gondoskodnak és, hogy intravénás bolusokat és infúziókat kell alkalmazni a súlyos fájdalom gyors feloldására... Minden egyes analgetikumra nézve a megfelelő dózist titrálással kell megállapítanunk...mielőtt más gyógyszerre térhetnénk át."

A kezelés hatékonyságát és minőségét tehát igen jelentősen javítaná egy olyan készítmény, illetve annak alkalmazása, 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 számú szabadalmi leírás (Goldie és társai), amelynek szintén a jelen bejelentő a jogosultja, olyan hidromorfon készítményeket ismertet, ahol a dózisforma in vitro kioldódási sebessége, az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti lapátos módszerrel 100 fordulat/perc mellett 900 ml vizes pufferban (pH 1,6 és 7,2 értékek között), 37 °C-on mérve a következő: 12,5 tömeg% (a továbbiakban helyenként t%-nak jelöljük) és 42,5 t% közötti hidromorfon szabadul fel 1 óra elteltével, 25 t% és 55 t% közötti hidromorfon szabadul fel 2 óra elteltével, 45 t% és 75 t% közötti hidromorfon szabadul fel 4 óra elteltével, és 55 t% és 85 t% közötti hidromorfon szabadul fel 6 óra elteltével.

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 módszer és olyan készítmények biztosítása, amelyek jelentősen csökkentik 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 módszer és olyan készítmények biztosítása, amelyek jelentősen csökkentik a fájdalom csillapítására felhasználandó napi dózisok és készítménymennyiségek tekintetében fennálló eltéréseket gyakorlatilag valamennyi betegre vonatkoztatva.

További célja a jelen találmánynak olyan módszer és olyan készítmény(ek) biztosítása, amelyek jelentősen csökkentik 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 készítmények biztosítása, amelyeknél jelentősen csökkent az egyes betegek közötti különbség az opioid analgetikumok olyan dózisaikra vonatkozóan, amelyek szükségesek az elfogadhatatlan mellékhatások nélküli hatásos fájdalomcsillapításra.

A fenti célok mellett további eredményeket is biztosít találmányunk.

A találmány szabályozott hatóanyag leadású oxikodon-hidroklorid adagolási formára vonatkozik humán pácienseknek orális beadásra, amely 10 - 40 mg oxikodon-hidrokloridot tartalmaz, és tartalmaz

a hatóanyag szabályozott felszabadítását (felszabadulását) biztosító mátrixot, amely tartalmaz

- oxikodon-hidrokloridot, és

- a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrix anyagot,

ahol a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrix anyagot, amelyet a szabályozott hatóanyag leadású adagolási forma tartalmaz, a következők által alkotott csoportból választjuk: zsírsavak, zsíralkoholok, zsírsavak glicerín-észterei, növényi olajok és viaszok, és

ahol az adagolási forma *in vitro* kioldódása az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti lapátos módszerrel, 37°C-on 100 fordulat/perc mellett, 900 ml vizes pufferban (pH 1,6 és 7,2 között) mérve a következő: 1 óra elteltével 12,5 tömeg% - 42,5 tömeg% oxikodon-hidroklorid szabadul fel, 2 óra elteltével 25 tömeg% - 56 tömeg% oxikodon-hidroklorid szabadul fel, 4 óra elteltével 45 tömeg% - 75 tömeg% oxikodon-hidroklorid szabadul fel és 6 óra elteltével 55

A jelen találmány értelmében olyan oxikodon adagolási 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 átlagosan maximum kb. 2 - kb. 4,5 órával a beadás után, és hogy mintegy 120 ng/ml-ig terjedő legyen az átlagos minimális vérplazma koncentráció átlagosan kb. 10 - kb. 14 órával ismételt q12h (azaz minden 12 órában történő), stacioner körülmények között történő beadás után.

A találmány továbbá olyan szabályozott hatóanyag leadású oxikodon készítményekre is vonatkozik, amelyek mintegy 10 mg és mintegy 40 mg közötti mennyiségben tartalmaznak oxikodont vagy annak valamely sóját, és amely készítmények biztosítják, hogy az oxikodon átlagos maximális vérplazma koncentrációja mintegy 6 és mintegy 60 ng/ml érték közötti legyen átlagosan kb. 2 - kb. 4,5 órával a beadás után, és hogy 12 óránként ismételt, stacioner körülmények között történő beadás után kb. 10 - kb. 14 órával az átlagos minimális vérplazma koncentráció kb. 3 és kb. 30 ng/ml érték közötti legyen.

A találmány továbbá olyan szabályozott hatóanyag leadású oxikodon készítményekre is vonatkozik, amelyek 160 mg mennyiségig tartalmaznak oxikodont vagy annak valamely sóját és amelyek biztosítják, hogy az oxikodon átlagos maximális vérplazma koncentrációja mintegy 240 ng/ml-ig terjedő legyen átlagosan kb. 2 - kb. 4,5 órával a készítmény beadása után, és hogy 12 óránként ismételt, stacioner körülmények között történő beadás után kb. 10 - kb. 14 órával az átlagos minimális vérplazma koncentráció kb. 120 ng/ml-ig terjedő legyen.

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 diagrammok, amelyeken a 17. példához tartozó hatásgörbék láthatók, és amelyek a fájdalom intenzitásának különbségeit, valamint a fájdalom megszűnését ábrázolják az idő függvényében.

Az 5. ábra olyan diagrammot mutat, amely az átlagos oxikodon vérplazma koncentrációt mutatja egyrészt egy 10 mg-os, a hatóanyagot szabályozottan

felszabadító oxikodon készítménynél, 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 oxikodon készítmények elfogadhatóan csillapítják a fájdalmat a páciensek mintegy 90 %-a esetében egy jelentősen szűkebb, csupán négyszeres dózis-eltérést 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. 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 dózissal való kezelés minden 12 órában, eredményesen kezelhető 40 mg-nál magasabb 12 óránként adagolt dózissal egészen a 12 óránként adott 160 mg dóziséig, alkalmazva pl. a 10, 20, 40, 80 és 160 mg-os dózisegységek valamelyikét, vagy e dózisegységek többszörösét, illetve ezek kombinációját. Ezzel szemben, más hasonló analgetikumok, így például morfin, alkalmazása a fennmaradó 10 % beteg esetében tágabb adagolási tartományokat igényelne. Megállapították például, hogy ez a szükséges tartomány orális morfin ekvivalensek napi dózisára nézve 1 grammtól 20 grammig terjedhet. Hasonlóképpen tág határok között kell adagolni az orális hidromorfont.

Morfint, amelyet az opioid analgetikumok prototípusának tekintenek, 12 óras, szabályozott hatóanyag leadást biztosító készítmények alakjában készítettek ki (például a Purdue Pharma L.P. cég által kereskedelmileg 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 kvalitatív összemérhető klinikai farmakokinetikai jellemzők jelennek meg, a jelen találmány szerinti oxikodon-készítmények mintegy 1/2 dózistartományban használhatók, a kereskedelmi forgalomban kapható a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító morfin készítményekkel (mint amilyen az MS Contin[®]) összehasonlítva, ahhoz, hogy súlyos fájdalom csillapítását érjük el a betegek 90 %-ánál.

Ismételt dózistanulmányok szerint a szabályozott hatóanyag-felszabadulást biztosító, 12 óránként beadott oxikodon-készítmények a 6 óránként beadott, azonnali hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodon készítményekkel 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 azonnali felszabaduló hatóanyag esetében közel 1 órával a beadás után. Hasonló ismételt összehasonlító dózis-tanulmányokat 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 oxikodon-készítményekkel.

Oxikodon esetében a dózis-hatás görbék gyakorlatilag párhuzamosan futnak, akár a jelen találmány szerinti szabályozott hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodon készítményekkel, 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 potenciál-mérések során összehasonlításra került. Beszámoltak arról, hogy hasonló lefutású összemérhető dózis-hatás görbék tapasztalhatók parenterális oxikodont és parenterális morfint összehasonlítva, vagy ugyancsak összemérhető lefutású dózis-hatás görbéket írtak le orális és parenterális oxikodon összehasonlításakor (Beaver és társai: "Rákos betegek analgetikus kezelés 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 elvé vált mind a relatív analgetikus potencia faktorainak biztosítása terén, mind azon dózis arányok 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 dozizációs tartományban, amely akkor játszik szerepet, amikor egyik gyógyszerről egy másikra térnek át.

A jelen találmány szerinti, a hatóanyag szabályozott felszabadulását biztosító oxikodon-készítmény 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 oxikodon készítmények 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 titráción eljárás során.

Klinikailag jelentőséggel bír továbbá, hogy a szabályozott hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodon készítmény 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 felszabadulást biztosító oxikodon

készítményekkel elfogadható fájdalomcsillapítás érhető el gyakorlatilag valamennyi, enyhétől súlyos fájdalomban szenvedő betegnél.

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 vérplazma szintet (egyetlen adagolású vizsgálat esetén). A jelen találmány feltalálói meglepő módon azt találták, hogy oxikodon esetében a maximális vérplazma szint 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) vérplazma szint a szokásos módon állt be, vagyis legfeljebb 2 órával a beadagolás után következett be.

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

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

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 egyéb oxikodon-sókat vagy magát az oxikodon bázist.

A találmány szerint alkalmazott beágyazóanyag (mátrix) lehet valamely olyan mátrix, amely *in vitro* biztosítja az oxikodon olyan kioldódási (felszabadulási) 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

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 oxikodon-felszabadítási sebesség. Az alkohol pontos mennyisége attól is függ, hogy az orális adagolási forma tartalmaz-e legalább egy polialkilén-glikolt vagy sem. Ha a adagolási formában nincs legalább egy polialkilén-glikol, akkor az előnyösen 20 t% és 50 t% közötti mennyiségben legalább egy alifás alkoholt tartalmaz. Amennyiben legalább egy polialkilén-glikol van jelen az orális adagolási formában, akkor a legalább egy alifás alkohol és a legalább egy polialkilén-glikol 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 akril-gyantát és mintegy 8 és mintegy 40 t% közötti arányban alifás alkoholt. Egyik különösen előnyös akril-gyanta 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 akril-gyanta aránya a legalább egy alifás alkohol/polialkilén-glikolhoz jelentős mértékben meghatározza, hogy milyen az oxikodon felszabadulási sebessége a készítményből. A legalább egy hidroxil-alkil-cellulóznak a legalább egy alifás alkohol/polialkilén-glikolhoz való aránya előnyösen 1:2 és 1:4 közötti, különösen előnyösen 1:3 és 1:4 közötti érték.

A legalább egy polialkilén-glikol lehet például polipropilén-glikol vagy előnyösen polietilén-glikol. Az átlagos molakulatömeg a legalább egy polialkilén-glikol esetében előnyösen 1000 és 15000, különösen 1500 és 12000 közötti érték.

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

A fenti anyagokon túlmenően a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító beágyazóanyag megfelelő mennyiségben tartalmazhat még más

adalékanyagokat 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, a hatóanyagot és vízben nem oldódó szferonizáló ágenszt magában foglaló szferoidokat tartalmaznak. 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.

Szferonizáló ágensként 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 szferonizáló ágenszt, célszerűen mikrokristályos cellulózt.

A hatóanyagon és szferonizáló anyagon túlmenően a szferoidok kötőanyagot is tartalmazhatnak. Megfelelő kötőanyagok, pl. 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, pl. a hidroxil-propil-cellulóz. Ezen túlmenően (vagy e helyett) a szferoidok valamely vízben nem oldódó polimert is tartalmazhatnak, különösen valamely akrilpolimert, vagy akril kopolimert, pl. metakrilsav/etil-akrilát kopolimert, vagy etil-cellulózt.

A szferoidok előnyösen filmbevonatosak és olyan film borítja be azokat, amely biztosítja az oxikodon (vagy sójának) szabályozott felszabadítását vizes közegben. A filmbevonatot úgy választjuk meg, hogy elérjük vele, a többi kompo-

nenssel együtt, a fent már részletezett in vitro felszabadítási értékeket (1 óra elteltével 12,5 t% és 42,5 t% közötti felszabadítás, stb.).

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

- (a) valamely viaszt magában, vagy zsíralkohollal elkeverve,
- (b) sellakkot vagy zeint,
- (c) valamely vízben nem oldódó cellulózt, különösen etil-cellulózt,
- (d) valamely polimetakrilátot, előnyösen Eudragit[®].

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

A vízben oldható anyag lehet például polivinil-pirrolidon vagy előnyösen vízben oldható cellulóz, különösen hidroxil-propil-metil-cellulóz.

Megfelelő, a filmbevonat komponenseként való alkalmazásra szolgáló vízben nem oldódó és vízben oldható anyagokat tartalmazó kombinációk például sellakk és polivinil-pirrolidon, vagy előnyösen etil-cellulóz és hidroxil-propil-metil-cellulóz.

A jelen találmány szerinti szilárd, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító orális adagolású oxikodon készítményt 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 tartalmaznak legalább egy vízben oldható hidroxil-alkil-cellulózt és oxikodont vagy valamely oxikodon-sót,
- (b) a hidroxil-alkil-cellulózt tartalmazó granulákat legalább egy C₁₂-C₃₆ szénatomos alifás alkohollal keverjük el, és
- (c) kivánt esetben a granulákat összepréseljük és alakítjuk. A granulákat előnyösen úgy formázzuk, hogy a hidroxil-alkil-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-szörös mennyiségi határok közötti.

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

- (a) oxikodont vagy valamely oxikodon-sót és vízben nem oldódó szferonizáló ágenst tartalmazó keveréket összekeverünk,
- (b) extrudáljuk a keveréket, úgy, hogy egy extrudátum keletkezzen,
- (c) szferonizáljuk az extrudátumot, amíg szferoidok nem keletkeznek, és
- (d) a szferoid 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-sósavsót) tartalmazó tabletták (vizes előállításmód).

Kivánt 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 granulált masszát képez. A granulákat ezután fluidágyas 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 kivánt mennyiségű sztearil-alkoholt 60-70 °C körüli hőmérsékleten megolvasztjuk és a granulákhoz keverés közben hozzáadagoljuk az olvasztott sztearilalkoholt. A meleg granulákat ezután visszatápláljuk a keverőbe.

A bevont granulákat eltávolítjuk a keverőből és lehűtjük. A granulákat 1400 µm (12 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. A granulátumot ezután

kenőanyagként (síkoltóanyagként) megfelelő mennyiségű talkum és magnézium-sztearát hozzákeverésével kezeljük megfelelő keverő berendezésben. Ezután a granulákat alkalmas tablettázó berendezésben 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, első órában 700 ml gyomomedvnek 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 előállításmód).

Az oxikodon-hidroklorid kivánt mennyiségét és porlasztva szárított laktózt megfelelő méretű keverőbe helyezünk és körülbelül 6 percen át keverjük. Az Eudragit® RS PM por kivánt mennyiségének körülbelül 40 t%-át etanolban diszpergáljuk. Miközben a porok keverednek, a porokat a diszperzióval granuláljuk, és a keverést mindaddig folytatjuk, amíg egy nedves granulált massa keletkezik. Ha szükséges, további etanolt adagolunk, amíg a granulálás végpontját el nem érjük. A granulátumot ezután fluidágyas 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 fluidágyas granulátorban/szárítóban lévő granulákra porlasztjuk. Ezután a granulátumot 1400 µm (12 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. A sztearil-alkohol kivánt mennyiségét kb. 60-70 °C-on megolvasztjuk. A meleg granulátumot visszahelyezzük a keverőbe. Keverés közben hozzáadjuk az olvasztott sztearil-alkoholt. A bevonattal ellátott granulákat eltávolítjuk 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 tablettákká préseljük megfelelő tablettázó berendezésben. A 2. példa (10 mg-os, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító tabletta) 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 |
| 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

A hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító 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 előállításmód)

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 fluidágyas szárítógranulátor (FBD) tányérjába helyezzük és a szuszpenziót a fluidágyban 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 helyezzük.

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 fluidágyas szárítógranulátorba vagy tálcákra helyezzük és szobahőmérsékletre vagy az alatti hőmérsékletre lehűtjük. A hűtött granulátumot eztán 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 préseljük megfelelő tablettázó berendezésben.

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 (szárazanyag) | 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

A hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító 10 mg-os oxikodon tabletták kioldódása

| 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 (szárazanyag) | 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 oxikodon tabletták 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 |
| 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 |
|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 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 |

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 ismertet.

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 fluidágyas 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 granulálunk 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 tablettákká 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 |

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 |

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 ismertet. 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 ismertetjük.

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 |

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 |
| hidroxietil-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 metakrilsav kopolimerrel (például Eudragit® L-100-55 termékkel). A granulátumot 1400 µm (12 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. Ezután a granulátumot 50 °C-on fluidágyas szárítóban megszáritjuk és 1190 µm (16 mesh) finomságú szitán engedjük át.

A meleg oxikodon-tartalmú 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 |
| hidroxietil-cellulóz | 10,0 | 80,0 |
| metakrilsav kopolimer | 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 |
| hidroxietil-cellulóz | 10,0 | 80,0 |
| metakrilsav kopolimer | 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 Államok-beli Gyógyszerkönyv ismertet. A vizsgálatot 100 fordulat/perc mellett végezzük, a médium az első órában szimulált gyomornedv, majd szimulált bélmedv 37 °C-on. Az eredményeket a 17. táblázat tartalmazza.

17. táblázat

Kioldási adatok a 7-12. példák szerint

Kioldódott oxikodon (%)

| Idő (óra) | 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, keresztezett biohosszaférhetőségi (crossover bioavailability) vizsgálatokat végeztünk a 2. példa szerinti összetételű, szerves módszerrel készült és a 3. példa szerinti összetételű, vizes módszerrel készült készítmények alkalmazásával.

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

A 14. példa szerint stationer állapotú vizsgálatot végeztünk 23 személyen, 12 órával a 2. példa szerinti előállított oxikodon tabletta beadása után, 5 mg dózisú, a hatóanyagot azonnal felszabadító oxikodon oldattal összehasonlítva.

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

A 16. példában olyan vizsgálatot mutatunk be, amelyben 12 személynek 3x10 mg egyszeri dózis oxikodon tablettákat adtunk, amelyeket a 3. példa szerint állítottunk elő, 30 mg dózisú, a hatóanyagot azonnal felszabadító oxikodon oldattal 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/6óra | 121 | 17 | 1,2 |
| | 10 mg CR/12óra | 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 = a hatóanyagot azonnal felszabadító oxikodon oldat

CR = a hatóanyagot szabályozottan felszabadító tablettá

17. példa

Klinikai vizsgálatok

A 17. példában egyszeri dózissal duplavak randomizált (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 oxikodon készítmény, amely a jelen találmány 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 acetaminofénnek a kombinációjával (IR OXY/APAP), valamint placebóval, 180 betegen hasúregi 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 újrakezdődésének 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 dózisok szignifikánsan jobbak, mint a 10 mg-os dózis. Az IR OXY szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a 10 mg CR OXY az 1. és 2. órában. 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:

- A Szűrőpróbaszerűen kiválasztva és vizsgálatra előkészítve
- B Vizsgálat kezelési fázisát megkezdte
- C Vizsgálatot befejezte
- D Megfigyelés megszakitva
- 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
- H Biztonság szempontjából értékelhető

19. táblázat
Betegeloszlás

| | IR OXY 15 mg | Placebó | CR OXY | | | 2 Per* 30 mg | Össz. |
|---|-----------------|---------|--------|-------|-------|-----------------|-------|
| | | | 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 görbéket, a fájdalom intenzitási 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 fájdalom-intenzitási pontszámokat hozott, mint a placebóval kezelt betegek, és a 10. órában alacsonyabb fájdalom-értékeket, mint a 15 mg IR OXY és a Percocet[®]. A 20 mg CR OXY szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabb fájdalom intenzitási értékeket mutat a 2-11. órás méréseknél, mint a placebó, 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 ($p < 0,05$) fájdalom értékeket mutatott, mint a placebó, és a 2., 3. és 5. órás mérés alacsonyabb fájdalom értékeket 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 analog skálákon (CAT és VAS) értékelve azt találtuk, hogy a 10 mg CR OXY szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb fájdalomcsillapítási értékeket mutatott mint a placebó 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 fájdalom intenzitási különbségek összege (SPID) és a teljes fájdalomcsillapítás (TOTPAR) vonatkozásában.

A fájdalomcsillapítás időtartamának ellenőrzése - a betegek által stopper órával 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.

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

A fenti vizsgálatokból azt a következtetést vonjuk le, hogy a jelen találmány szerinti, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodon-készítmények csillapítják a fájdalmat, az enyhétől a súlyos posztoperatív fájdalomig, így például a hasi vagy nőgyógyászati műtétek utáni fájdalmakat. A válasz dóziszfüggése állapítható meg, amelynél a placebo < 10 mg < 20 mg < 30 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.

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

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 stationer (állandósult állapotú) crossover vizsgálatot végeztünk el 21 egészséges férfinnél, ahol a következők kerültek összehasonlításra:

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

A b. kezelés volt a vizsgálat referencia-standardja, az átlagos életkor 34 év, magasság 176 cm és testtömeg 75 kg. A csoporttal kapcsolatban szokatlan megfigyelést nem jegyeztek fel.

Az 5. ábra mutatja az átlagos oxikodon plazma-koncentrációt 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 konfidencia határok 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 órás. Az átlagos AUC alapú biohosszaférhetőség (ROX = 100 %) értéke 104,4 % volt, ahol a 90 %-os konfidencia értékek 90,9 és 117,9 % közöttiek. Így az FDA előírásoknak (± 20 %) megfelel, úgy, hogy a vizsgálat eredményei alátámasztják az egyenlő oxikodon-hosszaférhetőség 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) | 15,11 (4,69) | 15,57 (4,41) | 97,08 | 85,59-108,50 |
| geom. átlag | 14,43 | 15,01 | 95,14 | |
| C_{min} (ng/ml) | | | | |
| arit. átlag (SD) | 6,24 (2,64) | 6,47 (3,07) | 96,41 | 80,15-112,74 |
| geom. átlag | 5,62 | 5,83 | 96,48 | |
| 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) | 103,50 (40,03) | 99,10 (35,04) | 104,44 | 90,92-117,94 |
| geom. átlag | 97,06 | 93,97 | 103,29 | |
| % 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 % konfidencia intervallum; 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 dózísú, kétirányú keresztvizsgálat céljára, hogy összehasonlítsuk a mért vérplazma oxikodon-koncentrációkat 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 beadása esetén. A vizsgálatot 23 személyen tudtuk befejezni, és ezeket tudtuk kiértékelni.

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

21. táblázat

| Farmako- kinetikus paraméter | Referencia IR oxikodon 20 mg | Tesztelt CR oxikodon 2x10 mg F.(%) | 90 % konfidencia intervallum |
|------------------------------------|------------------------------------|--|------------------------------------|
| 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 x óra/ml) | 194,35 | 199,62 102,71 | 89,5-115,9 |
| AUC (0-∞) (ng x óra/ml) | 194,38 | 208,93 107,49 | 92,9-121,9 |
| $t_{1/2(elim)}$ (óra) | 3,21 | 7,98* 249,15 | 219,0-278,8 |
| $t_{1/2(abs)}$ (óra) | 0,35 | 0,92* 264,17 | 216,0-310,7 |

F. % = orális biohosszaférhetőség

(CR oxikodon 2x10 mg/IR oxikodon 20 mg)

* statisztikailag szignifikáns (p=0,0001)

A fenti C_{max} , t_{max} , $t_{1/2(elim)}$ és $t_{1/2(abs)}$ 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 % konfidencia-intervallum 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 konfidencia-intervallum analízisre alapítva a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodon tabletták ekvivalensnek mutatkoztak az abszorpció mértékében (AUC 0,36) a hatóanyagot azonnali 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 hatásossága 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. Szabályozott hatóanyag leadású oxikodon-hidroklorid adagolási forma humán pácienseknek orális beadásra, amely 10 - 40 mg oxikodon-hidrokloridot tartalmaz, és tartalmaz

a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrixot, amely tartalmaz

- oxikodon-hidrokloridot, és

- a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrix anyagot,

ahol a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrix anyagot, amelyet a szabályozott hatóanyag leadású adagolási forma tartalmaz, a következőkből álló csoportból választjuk: zsírsavak, zsíralkoholok, zsírsavak glicerín-észterei, növényi olajok és viaszok, és

ahol az adagolási forma az adagolási forma következő in vitro kioldódását biztosítja az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti lapátos módszerrel, 37°C-on 100 fordulat/perc mellett, 900 ml vizes pufferban (pH 1,6 és 7,2 között) mérve: 1 óra elteltével 12,5 tömeg% - 42,5 tömeg% oxikodon-hidroklorid szabadul fel, 2 óra elteltével 25 tömeg% - 56 tömeg% oxikodon-hidroklorid szabadul fel, 4 óra elteltével 45 tömeg% - 75 tömeg% oxikodon-hidroklorid szabadul fel és 6 óra elteltével 55 tömeg% - 85 tömeg% oxikodon-hidroklorid szabadul fel, az in-vitro felszabadulás független a pH-tól.

2. Az 1. igénypont szerinti szabályozott hatóanyag leadású oxikodon-hidroklorid adagolási forma, ahol a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrix tartalmaz továbbá hígítószeret, síkosítóanyagot, kötőanyagot, granulálási segédanyagot, színezéket, ízesítőszeret és/vagy csúsztatószeret.

3. Az ^{1. vagy 2.} előző igénypontok ~~bármelyike~~ szerinti szabályozott hatóanyag leadású oxikodon-hidroklorid adagolási forma, ahol az adagolási forma 10 mg, 20 mg vagy 40 mg oxikodon-hidrokloridot tartalmaz.

4-2.

4. Az ~~előző~~ igénypontok bármelyike szerinti szabályozott hatóanyag leadású oxikodon-hidroklorid adagolási forma, ahol az adagolási forma 10 mg oxikodon-hidrokloridot tartalmaz.

4-3.

5. Az ~~előző~~ igénypontok bármelyike szerinti szabályozott hatóanyag leadású oxikodon-hidroklorid adagolási forma, ahol az adagolási forma 20 mg oxikodon-hidrokloridot tartalmaz.

4-4.

6. Az ~~előző~~ igénypontok bármelyike szerinti szabályozott hatóanyag leadású oxikodon-hidroklorid adagolási forma, ahol az adagolási forma 40 mg oxikodon-hidrokloridot tartalmaz.

A meghatalmazott

GÖDÖLLE, HEKES, Mészáros & Szabó
Szabadalmi és Védjegyiroda
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b
Frankné dr. Machytka Dávid
szabadalmi ügyvivő

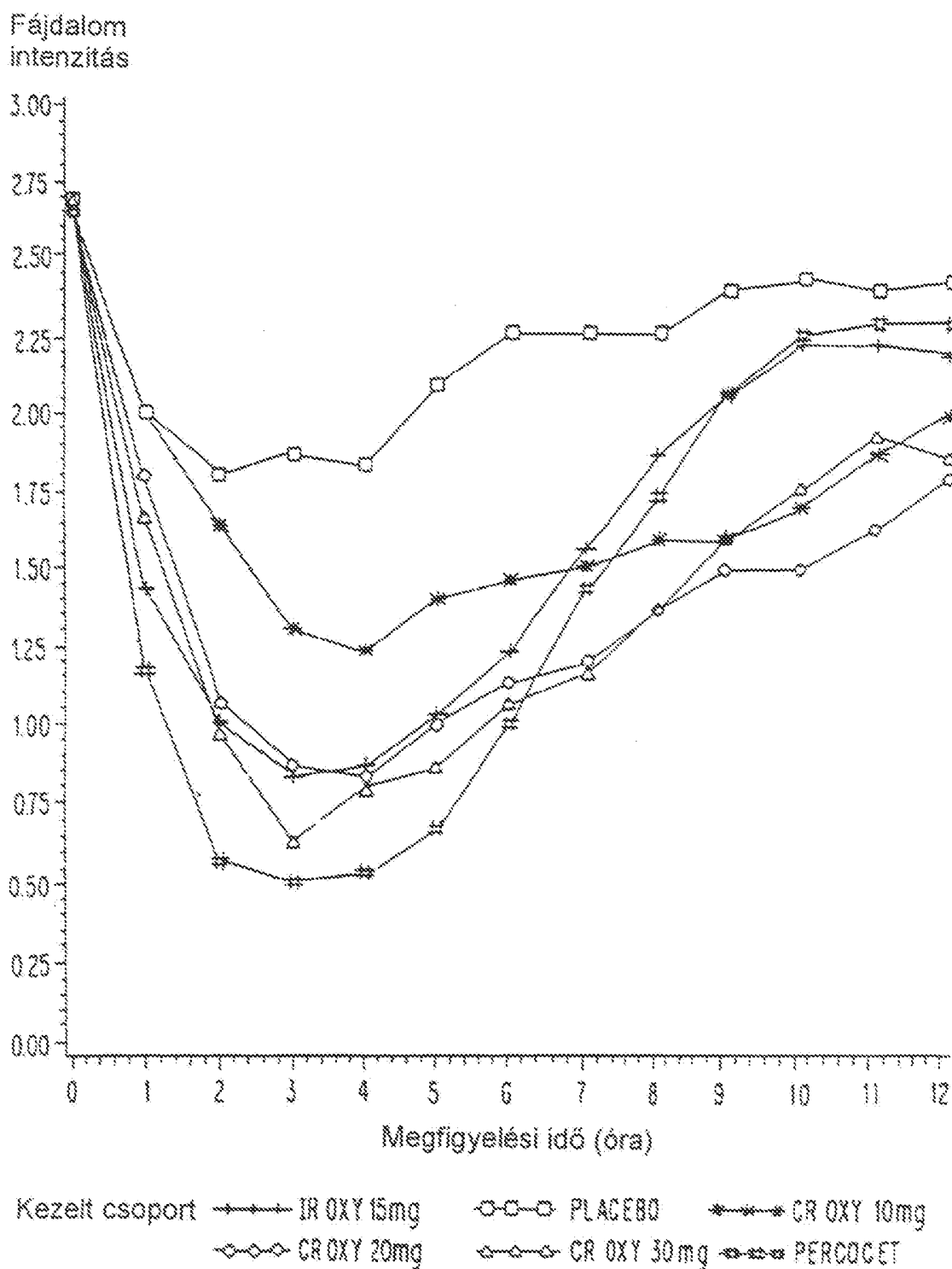
+ 5 lap MJ
2019. JÚN 20
4

D0400357

NYOMDAPÉLDÁNY

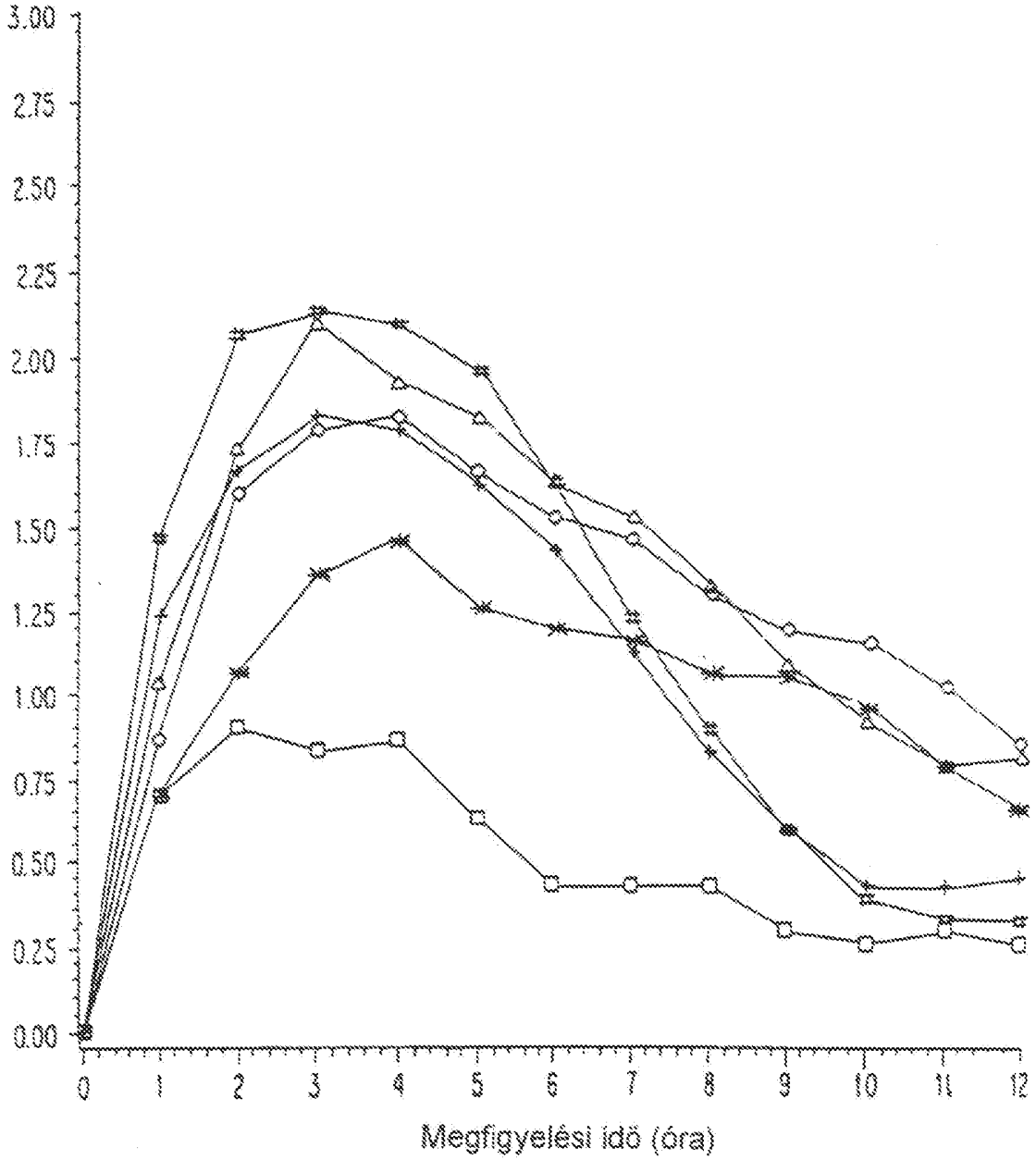


1/5



1. ábra

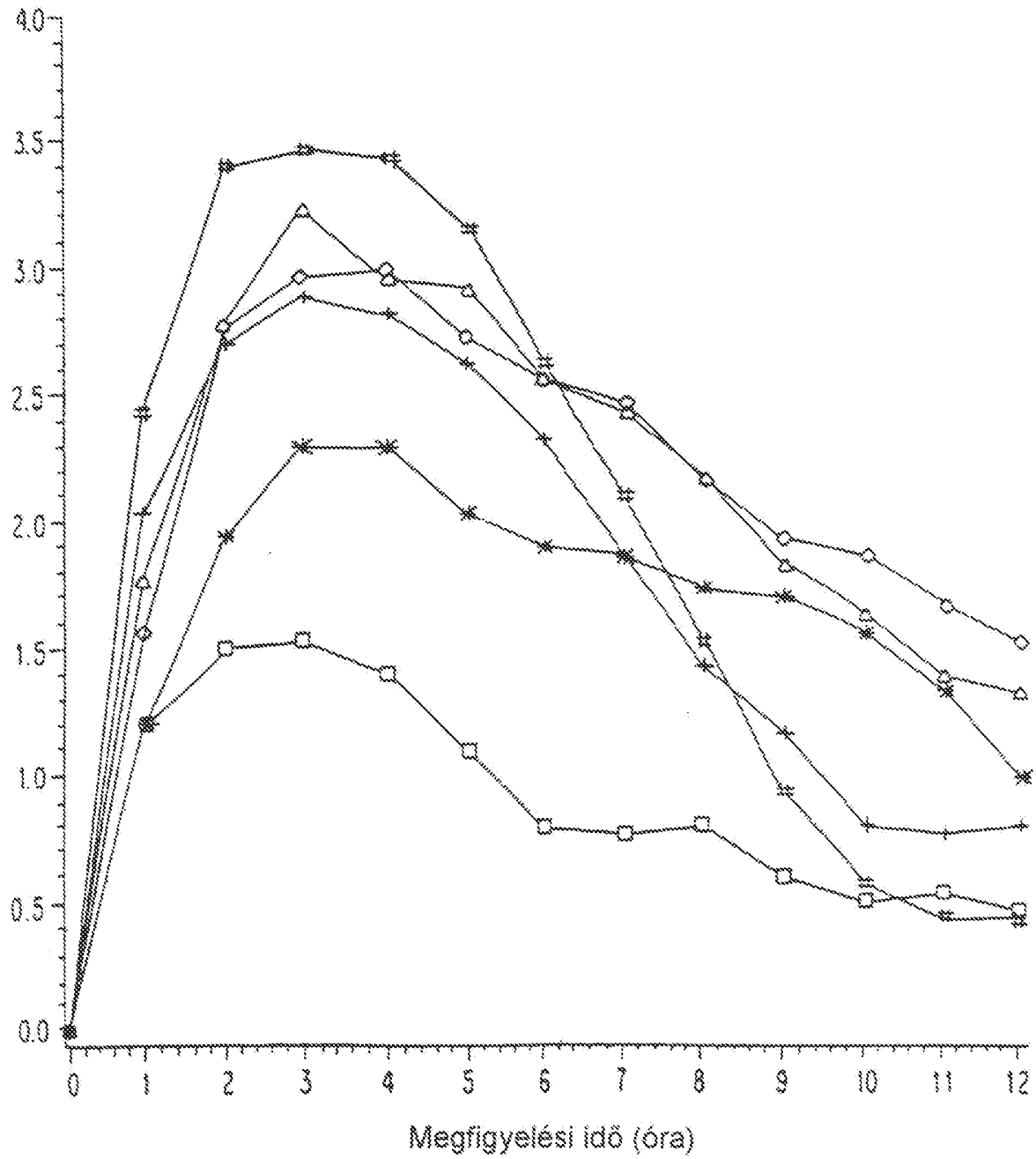
Fájdalom
intenzitás
különbség



Kezelt csoport +--+ IR OXY 15mg -o-o- PLACEBO *-*-* CR OXY 10mg
 -o-o- CR OXY 20mg -o-o- CR OXY 30mg *-*-* PERCOCET

2. ábra

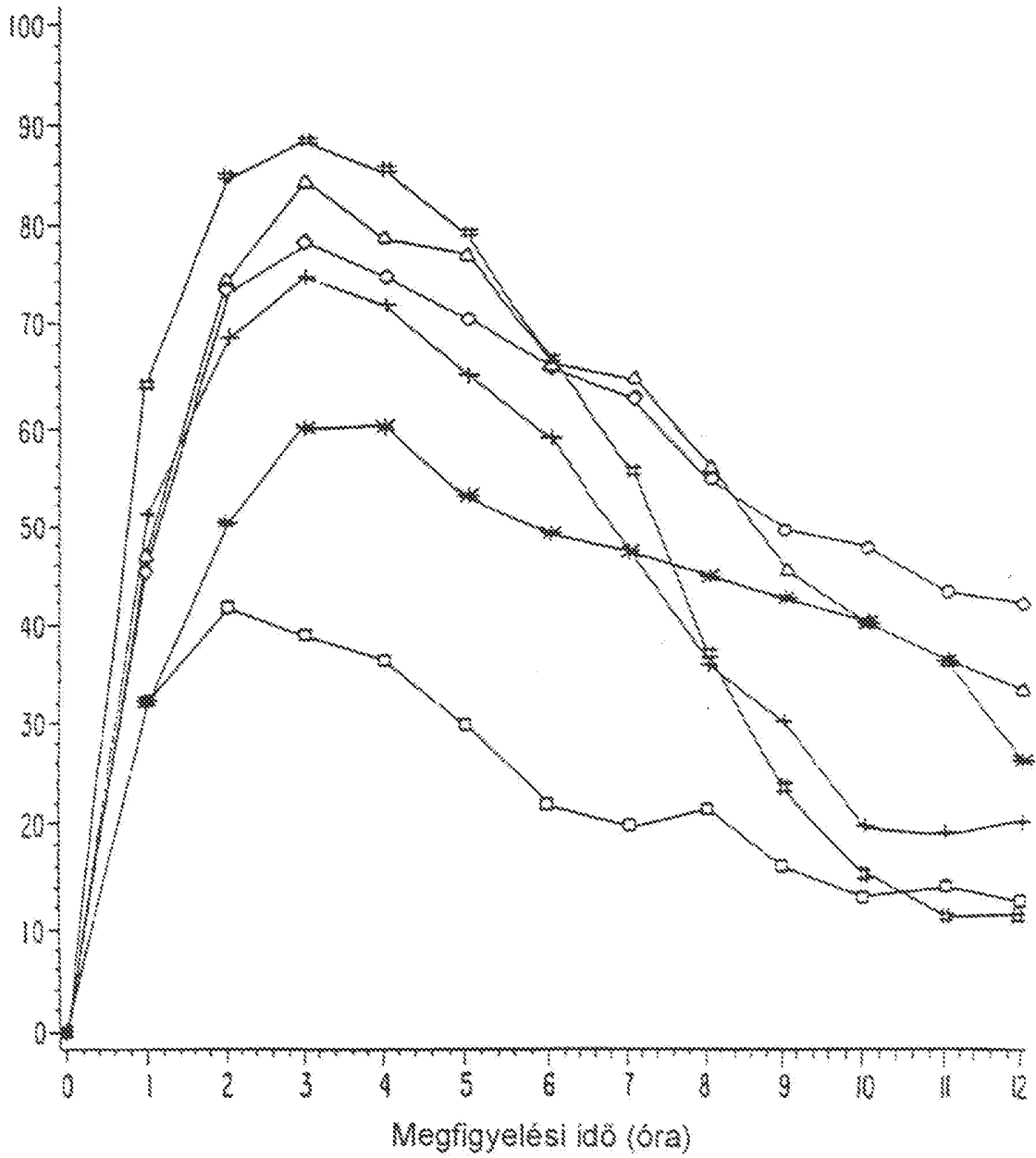
Fájdalom-
csillapítás



Kezelt csoport —+—+ IR OXY 15mg -o-o-o- PLACEBO -◆-◆-◆- CR OXY 10mg
 -◇-◇-◇- CR OXY 20mg -△-△-△- CR OXY 30mg -*-*-* PERCOCET

3. ábra

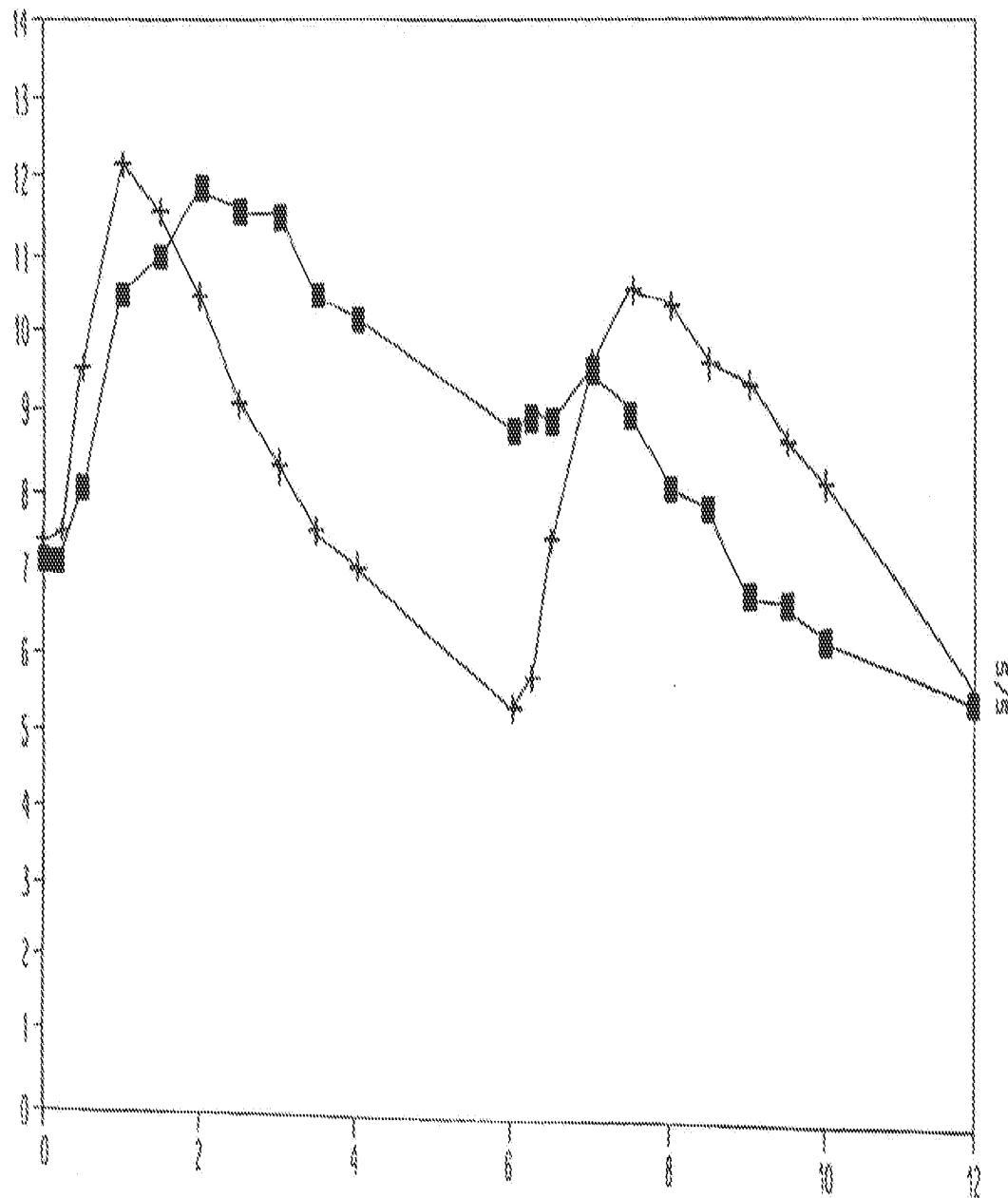
Fájdalom-
csillapítás
(mm)



Kezelt csoport —+—+—+ TR OXY 15mg —○—○—○ PLACEBO —*—*—* CR OXY 10mg
 —◇—◇—◇ CR OXY 20mg —△—△—△ CR OXY 30mg —◆—◆—◆ PERCOCET

4. ábra

Oxikodon
vérpazmaszint
(ng/ml)



| | OCAcr | ROX Sol | Utóljára beadott dózis beadása óta eltelt idő (óra) |
|------------|-------|---------|---|
| C(max) | 15.1 | 15.6 | |
| AUC(0, 12) | 103.5 | 99.1 | —■— OCAcr —+— ROX |
| T(max) | 3.2 | 1.4 | |

5. ábra