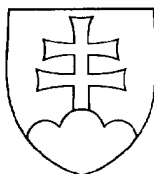


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 295

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁶

A 61K 9/22

- (21) Číslo prihlášky: **922-93**
- (22) Dátum podania: **25.11.92**
- (31) Číslo prioritnej prihlášky: **07/800 549**
- (32) Dátum priority: **27.11.91**
- (33) Krajina priority: **US**
- (40) Dátum zverejnenia: **06.04.94**
- (45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **08.11.99**
- (86) Číslo PCT: **PCT/US92/10146, 25.11.92**

(73) Majiteľ patentu: **EUROCELTIQUE, S.A., Luxembourg, LU;**

(72) Pôvodca vynálezu: **Oshlack Benjamin, New York, NY, US;**
Chasin Mark, Manalpan, NJ, US;
Minogue John Joseph, Mount Vernon, NY, US;
Kaiko Robert Francis, Weston, CT, US;

(54) Názov vynálezu: **Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu**

(57) Anotácia:
Farmaceutický prostriedok na perorálne podanie s riadeným uvoľňovaním oxykodónu, ktorý obsahuje 10 až 160 mg oxykodónu alebo jeho soli, zaistí strednú maximálnu koncentráciu oxykodónu v krvnej plazme 6 až 60 ng/ml priemerne 2 až 4,5 hodiny po podaní a strednú minimálnu koncentráciu v plazme 3 až 30 ng/ml v priemere po 10 až 14 hodinách po podaní pri podaní každých 12 hodín. Prostriedok obsahuje okrem oxykodónu buď matricu na riadené uvoľňovanie účinnej látky, alebo je možné bežnú liekovú formu opatriť povlakom filmu na riadené uvoľňovanie.

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutického prostriedku s obsahom oxykodónu s riadeným uvoľňovaním účinnej látky, ide najmä o tuhý prostriedok, napríklad tabletu.

Doterajší stav techniky

Súhrnné práce, týkajúce sa denných dávok opioidných analgetík, uvádzajú, že sa denná dávka, ktorá je potrebná na potlačenie bolesti u približne 90 % chorých, môže pohybovať až do osemnásobku bežne podávanej dávky. Toto výnimočne široké rozmedzie vhodných dávok je príčinou, že zistenie skutočne účinnej dávky je veľmi náročné na čas, okrem toho môže dôjsť k tomu, že chorý zostáva bez pomoci a bez skutočného potlačenia bolestivých pocitov po neprijateľne dlhý čas.

Pri potláčaní bolesti podávaním opioidných analgetík je dlho všeobecne pozorované a opisované, že existuje podstatná variácia medzi jednotlivými chorými, pokiaľ ide o odpoveď na tú istú dávku určitého lieku a z tohto dôvodu existuje veľká variabilita medzi chorými, pokiaľ ide o dávky opioidných analgetík, ktoré sú potrebné na potlačenie bolesti bez neprijateľných vedľajších účinkov. Táto skutočnosť vyžaduje veľké úsilie zo strany klinických pracovníkov tak, aby bolo možné stanoviť príslušnú dávku pre každého jednotlivého chorého titráciou, náročnou na čas, pri ktorej sa starostlivo hodnotia tak liečebné, ako aj vedľajšie účinky a dávka sa upravuje v priebehu celého radu dní a niekedy ešte dlhšie a to tak dlho, až sa stanoví skutočne vhodná dávka. V publikácii *Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain* v 3. vydaní, ide o publikáciu spoločnosti *American Pain Society*, sa vysvetľuje, že "by malo byť dbané na skutočnosť, že sa optimálna analgetická dávka veľmi mení u jednotlivých chorých. Štúdie preukázali, že vo všetkých vekových skupinách existuje vysoká variabilita v dávkach opioidných látok, ktoré sú potrebné na dosiahnutie úľavy u chorých, ktorým tieto látky ešte neboli podávané, a to pri rovnakých chirurgických zákrokoch. Táto vysoká variabilita núti lekára k predpisom analgetických dávok, ktoré v sebe ešte zahŕňujú možnosť dávku doplniť, a tiež použitie väčších vnútrožilových dávok alebo infúzií na dosiahnutie rýchlej úľavy pri veľkých bolestiach...

Je nutné každé analgetikum podávať najprv tak, že sa požadovaná dávka titruje a až v prípade neúspechu sa prejde na inú účinnú látku".

Bolo by teda potrebné nájsť opioidné analgetikum, ktoré by bolo schopné dostatočne potláčať bolesť pri možnosti použitia podstatne užšieho rozmedzia denných dávok, čím by bolo možné podstatne zlepšiť účinnosť potlačenia bolesti a kvalitu liečenia.

Už skôr bolo opísané, že farmaceutické prostriedky, obsahujúce opioidné analgetické látky, napríklad morfin, hydromorfón alebo soli týchto látok, je možné pripraviť použitím vhodnej matrice ako prostriedky s riadeným uvoľňovaním účinnej látky. Napríklad v US patentovom spise č. 4 990 341 (*Goldie, Eurocellique*) sa opisuje prostriedok s obsahom hydromorfónu, v ktorom je rýchlosť rozpustenia liekovej formy *in vitro* pri meraní postupom podľa US liekopisu pri 100 otáčkach za minútu v 900 ml vodného pufru s pH v rozmedzí 1,6 až 2,7 pri teplote 37 °C v rozmedzí 12,5 až 52,5 % hmotnostných hydromorfónu po 1 hodine a 25 a 55 % hmotnostných po 2 hodinách, 45 až 75 % hmotnostných po 4 hodinách a 55 až 85 % hmotnostných po 6 hodinách.

Vynález si kladie za úlohu navrhnúť postup, ktorým by bolo možné podstatne zlepšiť účinnosť a kvalitu postupov na potlačenie bolesti.

Vynález si kladie za úlohu navrhnúť farmaceutický prostriedok s obsahom opioidného analgetika, čím by bolo možné dosiahnuť uvedený účinok.

Vynález si ďalej kladie za úlohu navrhnúť spôsob spracovania farmaceutického prostriedku tak, aby bolo možné zmenšiť rozmedzie denných dávok, ktoré je zatiaľ pri potlačovaní bolesti u približne 90 % chorých až osemnásobkom najnižšej účinnej dávky.

Vynález sa kladie za úlohu navrhnúť taký spôsob spracovania účinnej látky, ktorým by bolo možné podstatne znížiť variabilitu vo veľkosti denných dávok, nutných na potlačenie bolesti, a to v podstate u všetkých chorých.

Uvedenými spôsobmi by malo byť možné podstatne znížiť časové aj iné náklady na titráciu dávky u chorých, u ktorých je nutné potlačovať bolesť podávaním analgetík opioidnej povahy.

Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním opioidnej látky by teda mal mať podstatne nižšiu variáciu, pokiaľ ide o dávky opioidného analgetika, ktoré sú potrebné na potlačenie bolesti bez výskytu nežiaducich vedľajších účinkov.

Metóda, ktorá je použitá na stanovenie uvoľňovania podielu účinnej látky v určitom časovom období, bola opísaná v US liekopise XXII (1990).

Podstata vynálezu

Uvedené nedostatky doterajšieho stavu techniky sú odstránené farmaceutickým prostriedkom s riadeným uvoľňovaním oxykodónu zabezpečujúcim efektívne zvládanie bolesti na perorálne podanie pacientovi každých 12 hodín, ktorého podstatou je, že obsahuje 10 až 160 mg oxykodónu, ako hydrochloridovú soľ alebo jeho soľ a zložku zabezpečujúcu riadené uvoľňovanie vybranú zo skupiny pozostávajúcej z hydrofilných polymérov, hydrofóbných polymérov, stráviteľných substituovaných alebo nesubstituovaných uhlíkovodíkov s 8 až 50 atómami uhlíka, polyalkylénové glykoly, akrylovú živicu alebo ich zmes.

Podľa výhodného uskutočnenia farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu obsahuje analgeticky účinné množstvo guľovitých častíc obsahujúcich oxykodón alebo jeho soľ a činidlo na vytváranie týchto guľovitých častíc alebo akrylový polymér, alebo kopolymér, alebo ich kombináciu, v takom množstve, že obsah oxykodónu v dávke zmesi je 10 až 160 mg, a povlak vo forme filmu, obsahujúci zložku zabezpečujúcu riadené uvoľňovanie.

Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu môže obsahovať povlak vo forme filmu, ktorý obsahuje vo vode nerozpustnú zložku vybranú zo skupiny šelak, zeín, vo vode nerozpustná celulóza alebo polymetakrylát.

Podľa jedného uskutočnenia farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu je vytvorený tak, že oxykodón a zložka zabezpečujúca riadené uvoľňovanie môžu byť obsiahnuté v matrici.

Podľa ďalšieho uskutočnenia, oxykodón môže byť obsiahnutý v matrici s normálnym uvoľňovaním a zložka zabezpečujúca riadené uvoľňovanie môže byť vo forme filmu ako povlak matricu.

Matrix môže obsahovať inertné rozpúšťadlo.

Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu podľa vynálezu môže obsahovať rôzne exci-

pienty. Podľa výhodného uskutočnenia farmaceutický prostriedok podľa tohto vynálezu môže obsahovať ako zložku zabezpečujúcu riadené uvoľňovanie akrylovú živicu.

Farmaceutický prostriedok s obsahom oxykodónu s riadeným uvoľňovaním účinnej látky v tuhej forme môže obsahovať 10 až 40 mg oxykodónu alebo jeho soli v matrici, pričom rýchlosť rozpustenia liekovej formy in vitro pri meraní postupom podľa US liekopisu pri 100 otáčkach za minútu v 900 ml vodného pufru s pH 1,6 až 7,2 pri teplote 37 °C je 12,5 až 42,5 % hmotnostných oxykodónu po 1 hodine, 25 až 56 % hmotnostných oxykodónu po 2 hodinách, 45 až 75 % hmotnostných oxykodónu po 4 hodinách a 55 až 85 % hmotnostných oxykodónu po 6 hodinách, rýchlosť uvoľnenia in vitro je v podstate nezávislá od pH a najvyššia koncentrácia oxykodónu v krvnej plazme in vitro je 2 až 4,5 hodiny po podaní tejto liekovej formy.

Pod pojmom "v podstate nezávislý od pH" sa rozumie, že v akomkoľvek danom časovom období je rozdiel medzi množstvom oxykodónu, uvoľneným napríklad pri pH 1,6 a množstvom, uvoľneným pri akomkoľvek inom pH, napríklad 7,2, meraný uvedeným spôsobom, 10 % hmotnostných alebo menej. Uvoľnené množstvá sú vo všetkých prípadoch priemerom hodnôt, získaných pri aspoň troch pokusoch.

Použitím farmaceutického prostriedku podľa vynálezu je možné podstatne znížiť rozmedzie denných dávok, nutných na potlačenie bolesti u približne 90 % chorých tak, že sa podá lieková forma, obsahujúca 10 až 40 mg oxykodónu alebo jeho soli, ktorá zaistí strednú maximálnu koncentráciu oxykodónu v plazme v rozmedzí 6 až 60 ng/ml 2 až 4,5 hodiny po podaní a strednú minimálnu koncentráciu oxykodónu plazmy 3 až 30 ng/ml 10 až 14 hodín po opakovanom podaní každých 12 hodín pri ustálenom stave.

Použitím farmaceutického prostriedku podľa vynálezu je možné podstatne znížiť rozmedzie denných dávok, nutných na potlačenie bolesti v podstate u všetkých chorých tak, že sa chorým podáva tuhý farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním účinnej látky, obsahujúci až 160 mg oxykodónu alebo jeho soli, ktorý zaistí strednú maximálnu koncentráciu oxykodónu v plazme až 240 ng/ml v čase 2 až 4,5 hodiny po podaní a strednú minimálnu koncentráciu oxykodónu v plazme až 120 ng/ml počas 10 až 14 hodín po opakovanom podaní a 12h pri ustálenom stave chorého.

Podstatu vynálezu tvorí taktiež lieková forma s obsahom oxykodónu s riadeným uvoľňovaním tejto látky, obsahujúca 10 až 40 mg oxykodónu alebo jeho soli, táto lieková forma zaistí strednú maximálnu koncentráciu oxykodónu v krvnej plazme v rozmedzí 6 až 60 ng/ml v čase 2 až 4,5 hodiny po podaní a strednú minimálnu koncentráciu oxykodónu v krvnej plazme 3 až 30 ng/ml v čase 10 až 14 hodín po podaní pri opakovanom podaní a 12h pri ustálenom stave chorého.

Podstatu vynálezu ďalej tvorí lieková forma s obsahom oxykodónu s riadeným uvoľňovaním tejto látky, obsahujúca až 160 mg oxykodónu alebo jeho soli, pri podaní tejto liekovej formy, je možné dosiahnuť strednú maximálnu koncentráciu oxykodónu v krvnej plazme až 240 ng/ml počas 2 až 4,5 hodín po podaní a strednú minimálnu koncentráciu oxykodónu v krvnej plazme až 120 ng/ml počas 10 až 14 hodín po opakovanom podaní a 12h pri ustálenom stave chorého.

Bolo neočakávane zistené, že farmaceutický prostriedok podľa vynálezu s riadeným uvoľňovaním oxykodónu môže prijateľným spôsobom potlačovať bolesť použitím podstatne užšieho rozmedzia (10 až 40 mg každých 12 hodín) u približne 90 % chorých. Toto zistenie je v ostr

kontraste s približne osemnásobným rozmedzím, ktoré je všeobecne potrebné pri podávaní opioidných analgetík u približne 90 % chorých.

Použitie približne 10 až 40 mg prostriedku s riadeným uvoľňovaním oxykodónu každých 12 hodín na potlačenie bolesti u približne 90 % chorých pri stredne silných až silných bolestiach je príkladom zvláštneho významu prostriedku podľa vynálezu. Je nutné uviesť, že i u zostávajúcich 10 % chorých je možné úspešne potlačiť bolesť pri podaní prostriedku podľa vynálezu s riadeným uvoľňovaním oxykodónu pri užšom rozmedzí dávok, než pri použití iných podobných analgetík. V podstate všetkých zostávajúcich 10 % chorých, ktorým nestačí podanie prostriedku s obsahom 10 až 40 mg oxykodónu každých 12 hodín, je možné uspokojiť podaním dávok vyšších než 40 mg každých 12 hodín a to až 160 mg každých 12 hodín, pričom je možné použiť napríklad násobky, ako 10, 20, 40, 80 a 160 mg alebo kombinácie týchto dávok. Použitím iných podobných analgetík, napríklad morfolínu by bolo nutné použiť ešte širšie množstvá dávok na potlačenie bolesti u zostávajúcich 10 % chorých. Bolo napríklad pozorované, že denné dávky perorálne podávaného morfolínu sa môžu pohybovať v rozmedzí 1 g až viacej než 20 g. Podobné dávky boli pozorované tiež v prípade perorálneho podania hydromorfolínu.

Morfin, ktorý je považovaný za prototyp opioidných analgetík, bol spracovaný na farmaceutické prostriedky s riadeným uvoľňovaním, určené na podávanie každých 12 hodín (napríklad tablety MS Contin[®], Purdue Pharma, L.P.). Prostriedok podľa vynálezu s obsahom oxykodónu a uvedený prostriedok s obsahom morfolínu boli podávané každých 12 hodín. Oba prostriedky majú kvalitatívne porovnateľné klinicky farmakokinetické vlastnosti, no prostriedok s obsahom oxykodónu podľa vynálezu je možné podávať v množstve, rovnom približne 1/2 rozmedzia dávky v porovnaní s uvedeným prostriedkom, obsahujúcim morfin, v oboch prípadoch sa dosiahne potlačenie bolestivých pocitov u 90 % chorých.

Opakované pokusy s použitím farmakologických prostriedkov s riadeným uvoľňovaním oxykodónu každých 12 hodín a s obsahom oxykodónu bez riadeného uvoľnenia každých 6 hodín pri rovnakých dávkach viedli k porovnateľne rovnakému vstrebávanému množstvu a tiež k dosiahnutiu porovnateľných maximálnych a minimálnych koncentrácií v krvnej plazme. Pri použití farmaceutického prostriedku s riadeným uvoľňovaním oxykodónu sa dosahuje maximálna koncentrácia v plazme v čase približne 2 až 4,5 hodiny po perorálnom podaní, no po podaní farmaceutického prostriedku s okamžitým uvoľňovaním celého množstva účinnej látky je maximálna koncentrácia tejto látky v krvnej plazme dosiahnutá približne po 1 hodine. Podobne boli uskutočnené tiež štúdie s opakovanými dávkami prostriedku MS Contin[®] s obsahom morfolínu a prostriedkami s okamžitým uvoľňovaním morfolínu, čím boli dosiahnuté relatívne porovnateľné výsledky ako pri uvedených pokusoch s dvoma rôznymi prostriedkami s obsahom oxykodónu.

Neexistujú žiadne podstatné odchýlky od paralelného priebehu kriviek závislosti odpovedí od dávky pre oxykodón v liekovej forme s riadeným uvoľňovaním podľa vynálezu, pre oxykodón v perorálnej liekovej forme alebo oxykodón vo forme na parenterálne podanie v porovnaní s ďalšími opioidmi pri perorálnom alebo parenterálnom podaní. Tieto štúdie boli napríklad opísané v publikácii Beaver a ďalší, Analgesic Studies of Codeine and Oxycodone in Patients with Cancer. II. Comparisons of Intramuscular Oxycodone with Intramuscular Morphine and Codeine, J.

Pharmacol. and Exp. Ther., zv. 207, č. 1, str. 101 až 108. Opisujú sa porovnateľné sklony kriviek závislosti v odpovedi od dávky pre parenterálne podaný oxykodón v porovnaní s parenterálne podaným morfinom a tiež porovnateľné sklony závislosti od dávky pre oxykodón, podaný perorálne a parenterálne.

Pri súhrnom skúmaní závislosti odpovedí od dávky a pri skúmaní relatívnej činnosti opioidných analgetík, ako oxykodónu, morfinu, hydromorfonu, levorfanolu, metadonu, meperidínu a heroínu, nebolo možné pozorovať žiadnu významnú odchýlku paralelného priebehu kriviek závislosti odpovedí od dávky pre tieto látky. Tento paralelný priebeh je taký zrejmy, že sa stal základným princípom na stanovenie relatívneho analgetického účinku pre jednotlivé dávky, bežne používaným pri prechode chorých z jednej z uvedených látok na druhú. Ak by uvedené krivky závislosti účinku od dávky nemali rovnobežný priebeh, nebolo by možné počítať s možnosťou uvedených prevodných faktorov v širokom rozmedzí dávok pri zámene týchto látok medzi sebou.

Farmaceutický prostriedok podľa vynálezu s riadeným uvoľňovaním oxykodónu s obsahom oxykodónu 10 až 40 mg, podávaný každých 12 hodín na potlačenie bolesti u približne 90 % chorých so stredne silnou alebo silnou bolesťou, predstavuje závažné zlepšenie v porovnaní s ďalšími opioidnými analgetikami, pri ktorých je nutné použiť dvojnásobné dávky. Uvedeným spôsobom je možné znížiť časové náklady, najmä je možné ušetriť čas lekárov a ošetrojúceho personálu v priebehu titrácie a skrátiť čas, keď musí chorý znášať neprijateľnú bolesť v priebehu tejto titrácie.

Je ďalej klinicky významné, že dávka približne 80 mg oxykodónu vo forme s riadeným uvoľňovaním, podaná každých 12 hodín, zaisťuje prijateľné potlačenie bolesti napríklad u približne 90 % chorých so stredne silnou až silnou bolesťou a dávka 160 mg oxykodónu vo forme s riadeným uvoľňovaním, podaná každých 12 hodín, zaisťuje potlačenie bolesti u približne všetkých chorých so stredne silnou až silnou bolesťou.

Aby bolo možné pripraviť liekovú formu s riadeným uvoľňovaním účinnej látky s účinkom, trvajúcim aspoň 12 hodín, je vo farmácii obvyklé, že sa pripraví lieková forma, použitím ktorej je možné dosiahnuť maximálnu koncentráciu účinnej látky v plazme v rozmedzí približne 4 až 8 hodín po podaní jednotlivej dávky. Teraz však bolo neočakávane zistené, že v prípade oxykodónu zaisťuje maximálna koncentrácia oxykodónu v krvnej plazme po 2 až 4,5 hodinách po podaní úľavu od bolesti aspoň na 12 hodín, a čo je veľmi prekvapujúce, táto úľava je väčšia než úľava, ktorú je možné dosiahnuť použitím farmaceutických prostriedkov, pri ktorých sa dosiahne najvyššia koncentrácia oxykodónu v krvnej plazme do 2 hodín po podaní.

Ďalšia výhoda farmaceutického prostriedku podľa vynálezu s obsahom oxykodónu, uvoľneného rýchlosťou, v podstate nezávislou od pH, je skutočnosť, že nemôže dôjsť k rozdielom v uvoľnení tejto látky v priebehu času po perorálnom podaní. Inak uvedené, oxykodón je uvoľňovaný rovnomerne priechodom celou zažívacou sústavou.

Farmaceutický prostriedok podľa vynálezu na perorálne podanie môže mať napríklad formu granulátu, perličiek alebo peliet v kapsule alebo môže mať akúkoľvek inú vhodnú tuhú formu. Výhodnou formou na perorálne podanie je však tableta.

Farmaceutický prostriedok podľa vynálezu obsahuje v jednotlivej dávke 1 až 500, najmä 10 až 160 mg oxykodónhydrochloridu. Táto lieková forma môže tiež obsahovať

molárne ekvivalentné množstvo niektorej inej soli oxykodónu alebo voľného oxykodónu.

Použitá matrica by mala umožniť in vitro rýchlosť rozpustenia v pomerne úzkom rozmedzí vo forme, ktorá je nezávislá od pH. Výhodne by malo ísť o matricu na riadené uvoľnenie, i keď je možné použiť tiež matricu na bežné uvoľnenie, vybavenú povlakom, ktorý riadi uvoľnenie účinnej látky. Vhodnými matricami na toto použitie sú napríklad:

a) Hydrofilné polyméry, napríklad gumené, étery celulózy, akrylové gumené a materiály, odvodené od bielkovín. Z týchto polymérov sú výhodné najmä étery celulózy, zvlášť hydroxyalkylcelulózy a karboxyalkylcelulózy. Lieková forma na perorálne podanie môže obsahovať 1 až 80 % hmotnostných aspoň jedného hydrofilného alebo hydrofóbného polyméru.

b) Použiteľné substituované alebo nesubstituované uhľovodíky s dlhým reťazcom s 8 až 50, zvlášť 12 až 40 atómami uhlíka, ako nasýtené alifatické kyseliny alebo alkoholy, glycerylestery týchto kyselín, minerálne a rastlinné oleje a vosky. Výhodné sú uhľovodíky s teplotou topenia v rozmedzí 25 až 90 °C. Z týchto uhľovodíkových materiálov s dlhým reťazcom sú výhodné najmä nasýtené alifatické alkoholy. Lieková forma na perorálne podanie môže obsahovať až 60 % hmotnostných aspoň jedného poživateľného uhľovodíka s dlhým reťazcom.

c) Polyalkylénglykoly. Lieková forma na perorálne podanie môže obsahovať až 60 % hmotnostných aspoň jedného polyalkylénglykolu.

Zvlášť vhodná matrica napríklad obsahuje aspoň jednu vo vode rozpustnú hydroxyalkylcelulózu, aspoň jeden alifatický alkohol s 12 až 36, výhodne 14 až 22 atómami uhlíka a popri prípade aspoň polyalkylénglykol.

Použitou hydroxyalkylcelulózu je výhodne hydroxyalkylcelulóza s alkylovou časťou s 1 až 6 atómami uhlíka, ako hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza a zvlášť hydroxyetylcelulóza. Množstvo tejto látky v liekovej forme na perorálne podanie je možné stanoviť okrem iného na základe požadovanej rýchlosti uvoľnenia oxykodónu. Obvykle obsahuje lieková forma na perorálne podanie 5 až 25, výhodne 6,25 až 15 % hmotnostných aspoň jednej hydroxyalkylcelulózy.

Použitým alifatickým alkoholom môže byť napríklad laurylalkohol, myristylalkohol alebo stearylalkohol. Vo zvlášť výhodnom realizovaní liekovej formy na perorálne podanie podľa vynálezu sa použije aspoň jeden alifatický alkohol, ako cetylalkohol alebo cetostearylalkohol. Množstvo použitého alifatického alkoholu v liekovej forme na perorálne podanie je možné, rovnako ako je uvedené, stanoviť na základe požadovanej rýchlosti uvoľnenia oxykodónu. Množstvo alifatického alkoholu bude záležať tiež od toho, či je v liekovej forme na perorálne podanie prítomný aspoň jeden polyalkylénglykol. V prípade, že polyalkylénglykol v liekovej forme nie je obsiahnutý, bude lieková forma na perorálne podanie výhodne obsahovať 20 až 50 % hmotnostných aspoň jedného alifatického alkoholu. V prípade, že v liekovej forme na perorálne podanie je prítomný aspoň jeden polyalkylénglykol, potom celková hmotnosť aspoň jedného alifatického alkoholu a aspoň jedného polyalkylénglykolu výhodne tvorí 20 až 50 % hmotnostných tejto liekovej formy.

Vo výhodnom uskutočnení obsahuje prostriedok na riadené uvoľnenie účinnej látky 5 až 25 % hmotnostných akrylovej živice a 8 až 40 % hmotnostných alifatického alkoholu, vzťahnuté na celkovú hmotnosť liekovej formy. Zvlášť výhodnou akrylovou živicom je živica Eudragit[®] RS PM (Rohm Pharma).

V uvedenej liekovej forme určuje pomer napríklad aspoň jednej hydroxyalkylcelulózy alebo akrylovej živice k aspoň jednému alifatickému alkoholu/polyalkylénglykolu do značnej miery rýchlosť uvoľnenia oxykodónu z liekovej formy. Pomer aspoň jednej hydroxyalkylcelulózy k aspoň jednému alifatickému alkoholu/polyalkylénglykolu je výhodne v rozmedzí 1 : 2 až 1 : 4, zvlášť 1 : 3 až 1 : 4.

Aspoň jedným polyalkylénglykolom môže byť napríklad polypropylénglykol výhodne polyetylénglykol. Číselná stredná molekulová hmotnosť tohoto polyalkylénglykolu sa výhodne pohybuje v rozmedzí 1000 až 15 000 a zvlášť v rozmedzí 1500 až 12 000.

Ďalšia vhodná matrica na riadené uvoľňovanie účinnej látky môže obsahovať alkylné celulózy, najmä etylcelulózy, alifatický alkohol s 12 až 36 atómami uhlíka a prípadne ešte polyalkylénglykol.

Okrem uvedených zložiek môže matrica na riadené uvoľňovanie obsahovať tiež vhodné množstvo iných materiálov, napríklad riedidiel, klzných látok, spojív, materiálov, napomáhajúcich granuláciu, farbív alebo chuťových látok, ktorých použitie vo farmácii je bežné.

Okrem toho je tiež možné namiesto matrice na riadené uvoľnenie použiť bežnú matricu, vybavenú povlakom na riadené uvoľnenie účinnej látky. Vo výhodnom uskutočnení je lieková forma tvorená sféroidnými útvarmi, vybavenými povlakom filmu, tieto útvary obsahujú účinnú zložku a látku na tvorbu týchto útvarov, vo vode nerozpustnú. Pojem "sféroidný útvar" je vo farmácii bežne používaný a znamená útvar s priemerom 0,5 až 2,5, výhodne 0,5 až 2 mm.

Sféronizačným činidlom môže byť akýkoľvek farmaceuticky prijateľný materiál, ktorý je možné spolu s účinnou zložkou spracovať na sféroidné útvary. Výhodným materiálom tohto typu je mikrokryštalická celulóza.

Vhodnou mikrokryštalickou celulózu je napríklad bežne dodávaný prostriedok Avicel PH 101 (FMC Corporation). Vo výhodnom uskutočnení vynálezu obsahujú sféroidné útvary, vybavené povlakom filmu 70 až 99, zvlášť 80 až 95 % hmotnostných sféronizačného činidla, zvlášť mikrokryštalickej celulózy.

Okrem účinnej zložky a sféronizačného činidla môžu sféroidné útvary tiež obsahovať spojivo. Vhodné spojivá sú v odbore bežne známe, ide napríklad o vo vode rozpustné polyméry s nízkou viskozitou. Výhodnou látkou na toto použitie je najmä nižšia hydroxyalkylcelulóza, rozpustná vo vode, napríklad hydroxypropylcelulóza. Okrem toho alebo namiesto toho môžu sféroidné útvary obsahovať tiež vo vode nerozpustný polymér, najmä akrylový polymér, kopolymér kyseliny akrylovej, napríklad kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu alebo etylcelulózy.

Sféroidné útvary sú obvykle vybavené povlakom filmu z materiálu, ktorý dovoľuje uvoľnenie oxykodónu alebo jeho soli riadenou rýchlosťou do vodného prostredia. Povlak filmu sa volí tak, aby bolo možné v kombinácii s ostatnými zložkami dosiahnuť uvedené rýchlosti uvoľnenia účinnej látky, to znamená v rozmedzí 12,5 až 42,5 % hmotnostných po jednej hodine atď.

Povlak filmu bude obvykle obsahovať vo vode nerozpustný materiál, napríklad:

- vosk, sám osebe alebo v zmesi s nasýteným alifatickým alkoholom,
- šlak alebo zeín,
- vo vode nerozpustný derivát celulózy, zvlášť etylcelulózu,
- polymetakrylát, zvlášť Eudragit[®].

Výhodne obsahuje filmový povlak zmes vo vode nerozpustného materiálu a vo vode rozpustného materiálu.

Pomer vo vode nerozpustného materiálu k vo vode rozpustnému materiálu je určovaný okrem iných faktorov požadovanou rýchlosťou uvoľnenia a rozpustnosťou použitého materiálu.

Ako vo vode rozpustný materiál je možné použiť napríklad polyvinylpyrrolidón alebo výhodne vo vode rozpustný derivát celulózy, zvlášť hydroxypropylmetylcelulózu.

Vhodnou kombináciou vo vode rozpustného a vo vode nerozpustného materiálu na filmový povlak môže byť napríklad šlak a polyvinylpyrrolidón alebo výhodne etylcelulóza a hydroxypropylmetylcelulóza.

Aby bolo možné uľahčiť výrobu tuhej liekovej formy na uvoľnenie účinnej látky na perorálne podanie podľa vynálezu, je navrhnutý taký spôsob výroby tejto pevnej liekovej formy na perorálne podanie, ktorý spočíva v tom, že sa hydromorfón alebo jeho soľ zabuduje do matrice s riadeným uvoľnením. Toto zabudovanie do matrice je možné uskutočniť napríklad tak, že sa:

- vytvoria granuly, obsahujúce aspoň jednu vo vode rozpustnú hydroxyalkylcelulózu a oxykodón alebo soľ oxykodónu,
- granuly s obsahom hydroxyalkylcelulózy sa zmiešajú s aspoň jedným alifatickým alkoholom s 12 až 36 atómami uhlíka a
- granuly sa prípadne lisujú alebo inak spracujú do určitého tvaru.

Obvykle sa postupuje použitím granulácie za vlhka, pri ktorej sa hydroxyalkylcelulóza a oxykodón zvlhčia vodou. Vo zvlášť výhodnom uskutočnení tohto postupu sa množstvo použitej vody pri granulácii pohybuje v rozmedzí 1,5 až 5-násobku, výhodne 1,75 až 3,5 násobku sušiny oxykodónu.

Liekovú formu na perorálne podanie s riadeným uvoľňovaním oxykodónu vo forme sféroidných útvarov, vybavených filmom je možné získať tak, že sa:

- premieša zmes, obsahujúca oxykodón alebo soľ oxykodónu a sféronizačné činidlo, nerozpustné vo vode,
- vzniknutá zmes sa vytlačí na extrudát,
- získaný extrudát sa sféronizuje až do získania sféroidných útvarov a
- sféroidné útvary sa vybavujú povlakom filmu.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obr. 1 až 4 sú znázornené grafy, ktoré zhrňajú účinok liekovej formy v priebehu času podľa rozdielov v intenzite bolesti pre klinické štúdie z príkladu 17.

Na obr. 5 je znázornený graf, zahŕňajúci strednú koncentráciu oxykodónu v plazme po podaní farmaceutického prostriedku podľa vynálezu s obsahom 10 mg oxykodónu, ako kontrola je použitý referenčný štandard.

Praktické uskutočnenie vynálezu bude opísané v nasledujúcich príkladoch, ktoré však nemajú slúžiť na obmedzenie rozsahu vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Spôsob výroby tabliet s obsahom 30 mg oxykodónhydrochloridu s riadeným uvoľňovaním

Požadované množstvo oxykodónhydrochloridu, lyofilizovanej laktózy a prostriedku Eudragit[®] RS PM sa vloží do miešacieho zariadenia vhodného rozmeru a mieša približne 5 minút. Súčasne sa pridáva dostatočné množstvo vody na

získanie vlhkej granuláčnej zmesi. Táto zmes sa potom suší pri teplote 60 °C v sušiacom zariadení s vírivou vrstvou, a potom sa nechá prejsť sitom s 8 mesh. Potom sa granulát znova vysuší a pretlačí sitom s 12 mesh. Príslušné množstvo stearylalkoholu sa roztaví pri teplote približne 60 až 70 °C a za stáleho miešania sa ku granulátu pridá roztavený stearylalkohol. Potom sa teplý granulát znova vloží do miešacieho zariadenia.

Potiahnutý granulát sa vyberie zo zariadenia a nechá sa ochladiť. Potom sa granulát znova pretlačí sitom s 12 mesh, a na to sa pridá vhodné množstvo mastenca a stearanu horečnatého ako klzných látok vo vhodnom miešacom zariadení. Získaný materiál sa potom lisuje na tabletovacom stroji na tablety s hmotnosťou 375 mg. Tieto tablety majú zloženie, uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Tabuľka 1

Zloženie tabliet s obsahom 30 mg oxykodónhydrochloridu

zložka	mg/tableta	% hmotnostné
oxykodónhydrochlorid	30,0	8
lyofilizovaná laktóza	213,75	57
Eudragit [®] RS PM	45,0	12
čistená voda	q. s. ^x	-
stearylalkohol	75,0	20
mastenc	7,5	2
stearan horečnatý	3,75	1
spolu	375,0	100

^x Voda sa používa len v priebehu výroby, v konečnom produkte zostávajú len stopy.

Tablety z príkladu 1 potom boli podrobené skúškam na rozpustnosť podľa US liekopisu (Basket Method) pri 37 °C, 100 ot/min., prvú hodinu v 700 ml žalúdočnej šťavy pri pH 1,2, potom v 900 ml kvapaliny pri pH 7,5. Získané výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 2.

Tabuľka 2

Rozpustenie oxykodónu z tablety s riadeným uvoľňovaním s obsahom 30 mg oxykodónu

čas (h)	% rozpusteného oxykodónu
1	33,1
2	43,5
4	58,2
8	73,2
12	81,8
18	85,8
24	89,2

Príklad 2

Tablety s obsahom 10 mg oxykodónhydrochloridu s riadeným uvoľňovaním - spôsob výroby

Príslušné množstvo oxykodónhydrochloridu a lyofilizovanej laktózy sa vloží do miešacieho zariadenia vhodného rozmeru a mieša sa približne 6 minút. Približne 40 % požadovaného množstva prostriedku Eudragit[®] RS PM vo forme prášku sa disperguje v etanole. V priebehu miešania práškoveho materiálu sa materiál zvlhčí touto disperziou a v miešaní sa pokračuje až do vzniku vlhkej granuláčnej hmoty, ku ktorej sa prípadne ešte pridá ďalší etanol. Potom sa vlhká hmota preniesie do sušacieho zariadenia s vírivou vrstvou, kde sa suší pri teplote 30 °C, a potom sa pretlačí sitom s 12 mesh. Zvyšný Eudragit[®] RS PM sa disperguje v zmesi 90 dielov etanolu a 10 dielov čistej vody a disperzia sa strieka na granulát, ktorý sa suší vo vírivkej vrstve v sušiacom zariadení pri teplote 30 °C. Potom sa granulát pretlačí sitom s 12 mesh. Príslušné množstvo stearylalko-

holu sa roztaví pri teplote približne 60 až 70 °C. Teplý granulát sa znova vloží do miešacieho zariadenia a v priebehu miešania sa pridá roztavený stearylalkohol. Potiahnutý granulát sa vyberie z miešacieho zariadenia a nechá sa ochladiť. Potom sa granulát pretlačí sitom s 12 mesh.

Potom sa ku granulátu pridá ako klzná látka príslušné množstvo mastenca a stearanu horečnatého vo vhodnom miešacom zariadení. Potom sa granulát lisuje vo vhodnom tabletovacom stroji na tablety s hmotnosťou 125 mg.

Úplné zloženie tabliet z príkladu 2, obsahujúcich 10 mg oxykodónu s riadeným uvoľňovaním, je uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3

Zloženie tabliet s obsahom 10 mg oxykodónhydrochloridu

zložka	mg/tableta	% hmotnostné
oxykodónhydrochlorid	10,00	8
lyofilizovaná laktóza	71,25	57
Eudragit [®] RS PM	15,0	12
etanol	q. s. ^x	-
čistená voda	q. s. ^x	-
stearylalkohol	25,00	20
mastenc	2,50	2
stearan horečnatý	1,25	1
spolu	125,00 mg	100

^x Použije sa len pri výrobe, v produkte je len v stopách.

Tablety z príkladu 2 potom boli podrobené skúškam na rozpustenie podľa US liekopisu (Basket Method) pri teplote 37 °C, 100 ot/min., v priebehu prvej hodiny v 700 ml simulovanej žalúdočnej šťavy s pH 1,2 a potom v 900 ml roztoku s pH 7,5.

Výsledky uvedených skúšok sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke 4.

Tabuľka 4

Rozpustenie tabliet s obsahom 10 mg oxykodónhydrochloridu

čas (h)	% rozpusteného oxykodónu
1	35,9
2	47,7
4	58,5
8	67,7
12	74,5
18	76,9
24	81,2

Príklady 3 a 4

Výroba tabliet s obsahom 10 a 20 mg oxykodónu s riadeným uvoľňovaním

Eudragit[®] RS 30D a Triacetin[®] sa zmieša a pretlačí sitom so 60 mesh a potom sa mieša približne 5 minút pri nízkom strihovom namáhaní alebo až do získania homogénnej disperzie.

Príslušné množstvo oxykodónhydrochloridu, laktózy a polyvinylpyrrolidónu sa vloží do granuláčného a sušacieho zariadenia (FBD) a suspenzia sa strieka na prášok vo vírivkej vrstve. Po ukončení postreku sa granulovaná hmota nechá prejsť v prípade potreby sitom s 12 mesh v prípade, že je potrebné rozrušiť väčšie zhluky. Suchý granulát sa potom uloží do miešacieho zariadenia.

Medzitým sa roztaví požadované množstvo stearylalkoholu pri teplote približne 70 °C. Roztavený stearylalkohol sa potom za miešania pridá ku granulovanej zmesi a povoskovaný granulát sa preniesie do granuláčného a sušacieho zariadenia s vírivou vrstvou alebo s podnosmi a nechá

sa ochladiť na teplotu miestnosti alebo o niečo nižšiu teplotu, a potom sa ochladený granulát pretlačí sitom s 12 mesh. Potom sa ku granulátu v miešacom zariadení pridá požadované množstvo mastenca a stearanu horečnatého a materiál sa ešte približne 3 minúty mieša, a potom sa na vhodnom tabletovacom stroji lisuje na tablety s hmotnosťou 125 mg.

Zloženie tabliet, vyrobených spôsobom podľa príkladu 3 je uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5

Zloženie tabliet s obsahom oxykodónu 10 mg s riadeným uvoľňovaním

zložka	mg/tableta	% hmotnostné
oxykodónhydrochlorid	10,0	8,0
lyofilizovaná laktóza	69,25	55,4
polyvinylpyrrolidón	5,0	4,0
Eudragit [®] RS 30D (pevný podiel)	10,0 ^x	8,0
Triacetin [®]	2,0	1,6
stearylalkohol	25,0	20,0
mastenec	2,5	2,0
stearan horečnatý	1,25	1,0
spolu	125,0	100,0

^x Približne 33,33 mg vodnej disperzie Eudragitu[®] RS 30D je ekvivalentné 10 mg substancie Eudragitu[®] RS 30D.

Tablety z príkladu 3 potom boli skúšané na rozpustnosť podľa US liekopisu pri teplote 37 °C, pri 100 ot./min., prvú hodinu v 700 ml simulovanej žalúdočnej šťavy pri pH 1,2 a potom v 900 ml roztoku s pH 7,5. Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 6:

Tabuľka 6

Rozpustnosť tabliet s obsahom 10 mg oxykodónu z príkladu 3

čas (h)	% rozpusteného oxykodónu
1	38,0
2	47,5
4	62,0
8	79,8
12	91,1
18	94,9
24	98,7

Zloženie tabliet z príkladu 4 je uvedené v nasledujúcej tabuľke 7:

Tabuľka 7

Tablety s obsahom 20 mg oxykodónu s riadeným uvoľňovaním

zložka	mg/tableta
oxykodónhydrochlorid	20,0
lyofilizovaná laktóza	59,25
polyvinylpyrrolidón	5,0
Eudragit [®] RS 30D (pevný podiel)	10,0 ^x
Triacetin [®]	2,0
stearylalkohol	25,0
mastenec	2,5
stearan horečnatý	1,25
spolu	125,0

^x Približne 33,33 mg vodnej disperzie Eudragitu[®] RS 30D je ekvivalentné 10 mg substancie Eudragitu[®] RS 30D.

Tablety z príkladu 4 potom boli skúšané na rozpustnosť podľa US liekopisu pri teplote 37 °C, pri 100 ot./min., prvú hodinu v 700 ml simulovanej žalúdočnej šťavy s pH 1,2, a potom v 900 ml roztoku s pH 7,5. Výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke 8.

Tabuľka 8

Rozpustenie tabliet s obsahom oxykodónu 20 mg z príkladu 4

čas (h)	% rozpusteného oxykodónu
1	31
2	44
4	57
8	71
12	79
18	86
24	89

Príklad 5 až 6

V príklade 5 sa pripravila spôsobom podľa príkladu 1 tablety, obsahujúce 30 mg oxykodónhydrochloridu s riadeným uvoľňovaním účinnej látky.

V príklade 6 sa pripravila spôsobom podľa príkladu 2 tablety, obsahujúce 10 mg oxykodónhydrochloridu s riadeným uvoľňovaním účinnej látky.

Potom sa vykonávajú skúšky na rozpustnosť tabliet podľa príkladov 5 a 6 pri rôznych hodnotách pH, a to 1,3, 4,56, 6,88 a 7,5.

Získané výsledky sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách 9 a 10.

Tabuľka 9

Rozpustnosť oxykodónhydrochloridu v tabletkách, obsahujúcich 30 mg tejto látky - príklad 5 v priebehu času

pH	čas v hodinách						
	1	2	4	8	12	18	24
1,3	29,5	43,7	61,8	78,9	91,0	97,0	97,1
4,56	34,4	49,1	66,4	82,0	95,1	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

Tabuľka 10

Rozpustnosť oxykodónhydrochloridu z tabliet, obsahujúcich 10 mg tejto látky - príklad 6 v priebehu času

pH	čas v hodinách						
	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

Príklad 7 až 12

V príkladoch 7 až 12 boli pripravené tablety s obsahom 4 a 10 mg oxykodónhydrochloridu spôsobom, uvedeným v US patentovom spise č. 4 990 341 (Euroclitique S.A.).

V príklade 7 bolo 10,00 g oxykodónhydrochloridu granulované za vlhka spolu so 417,5 g monohydrátu laktózy a 100,00 g hydroxyetylcelulózy a granulát bol pretlačený sitom s 12 mesh. Potom bol granulát vysušený v sušiacom zariadení s vírivou vrstvou pri teplote 50 °C a pretlačený sitom so 16 mesh.

Potom bol k zahriatemu granulátu s obsahom oxykodónu pridaný v množstve 300,0 g roztavený cetostearylalkohol a zmes bola dôkladne premiešaná. Potom bola zmes ponechaná na vzduchu na ochladenie, znova granulovaná, a potom pretlačená sitom so 16 mesh.

K materiálu potom bolo pridaných 15,0 g čisteného mastenca a 7,5 g stearanu horečnatého a výsledná zmes bola opäť premiešaná. Výsledný granulát bol potom lisovaný na tablety.

Tablety z príkladu 8 boli pripravené rovnakým spôsobom ako tablety z príkladu 7 až na to, že obsahovali 10 mg

oxykodónhydrochloridu. Zloženie tabliet z príkladov 7 a 8 je uvedené v nasledujúcich tabuľkách 11 a 12.

Tabuľka 11

Zloženie tabliet z príkladu 7

zložka	mg/tableta	g/vsádzka
oxykodónhydrochlorid	4,0	10,0
monohydrát laktózy	167,0	417,5
hydroxyetylcelulóza	40,0	100,0
cetostearylalkohol	120,0	300,0
čistený mastenec	6,0	15,0
stearan horečnatý	3,0	7,5

Tabuľka 12

Zloženie tabliet z príkladu 8

zložka	mg/tableta	g/vsádzka
oxykodónhydrochlorid	10,0	25,0
monohydrát laktózy	167,0	417,5
hydroxyetylcelulóza	40,0	100,0
cetostearylalkohol	120,0	300,0
mastenec	6,0	15,0
stearan horečnatý	3,0	7,5

V príklade 9 sa tablety s riadeným uvoľňovaním 4 mg oxykodónhydrochloridu pripravujú podľa príkladu 2 z US patentového spisu č. 4 990 341. Spôsob výroby je ten istý ako v príkladoch 7 a 8. Tablety podľa príkladu 10 sa pripravujú rovnako ako tablety z príkladu 9 až na to, že tableta obsahuje 10 mg oxykodónhydrochloridu. Zloženie tabliet z príkladu 9 a 10 je uvedené v tabuľkách 13 a 14.

Tabuľka 13

Zloženie tabliet z príkladu 9

zložka	mg/tableta	g/vsádzka
oxykodónhydrochlorid	4,0	10,0
bezvodá laktóza	167,0	417,5
hydroxyetylcelulóza	30,0	75,0
cetostearylalkohol	90,0	225,0
mastenec	6,0	15,0
stearan horečnatý	3,0	7,5

Tabuľka 14

Zloženie tabliet z príkladu 10

zložka	mg/tableta	g/vsádzka
oxykodónhydrochlorid	10,0	25,0
hydrát laktózy	167,0	417,5
hydroxyetylcelulóza	30,0	75,0
cetostearylalkohol	90,0	225,0
mastenec	6,0	15,0
stearan horečnatý	3,0	7,5

V príklade 11 sa pripravujú tablety s riadeným uvoľňovaním 4 mg oxykodónu spôsobom podľa príkladu 3 US patentového spisu č. 4 990 341.

32,0 g oxykodónhydrochloridu sa granulujú za vlhka spolu s 240,0 g monohydrátu laktózy, 80,0 g hydroxyetylcelulózy a 240,0 g kopolyméru kyseliny metakrylovej Eudragit^R L-100-55 a granulát sa pretlačí sitom s 12 mesh. Potom sa granulát suší v sušiacom zariadení s vírivou vrstvou pri teplote 50 °C, a na to sa pretlačí sitom so 16 mesh.

Zahriaty granulát s obsahom oxykodónu sa zmieša s 240,0 g roztaveného cetostearylalkoholu a zmes sa dôkladne premieša. Potom sa zmes nechá ochladíť na vzduchu, znova sa granulujú a pretlačí sa sitom so 16 mesh. Potom sa granulát lisuje na tablety.

Tablety z príkladu 12 sa pripravujú rovnakým spôsobom ako tablety z príkladu 11 až na to, že obsahujú 10 mg oxykodónhydrochloridu v tablete. Zloženie tabliet z príkladov 11 a 12 je uvedené v tabuľkách 15 a 16:

Tabuľka 15

Zloženie tabliet z príkladu 11

zložka	mg/tableta	g/vsádzka
oxykodónhydrochlorid	4,0	32,0
monohydrát laktózy	30,0	240,5
hydroxyetylcelulóza	10,0	80,0
kopolymér kyseliny metakrylovej	30,0	240,0
cetostearylalkohol	30,0	240,0

Tabuľka 16

Zloženie tabliet z príkladu 12

zložka	mg/tableta	g/vsádzka
oxykodónhydrochlorid	10,0	80,0
monohydrát laktózy	30,0	240,5
hydroxyetylcelulóza	10,0	80,0
kopolymér kyseliny metakrylovej	30,0	240,0
cetostearylalkohol	30,0	240,0

Potom boli vykonané skúšky na rozpustenie tabliet z príkladov 7 až 12 s použitím postupu, opísaného v US liekopise XXII (1990). Bolo použitých 100 ot./min., prostredím bola v prvej hodine simulovaná žalúdočná šťava, a potom simulovaná črevná šťava, teplota 37 °C. Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 17:

Tabuľka 17

Rozpustnosť tabliet z príkladov 7 až 12

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

Príklady 13 až 16

Klinické skúšky

V príkladoch 13 až 16 boli vykonané biologické skúšky na dostupnosť účinnej látky s použitím prostriedkov, vyrobených spôsobom podľa príkladu 2 a podľa príkladu 3, išlo o skríženú skúšku s náhodným výberom subjektov.

V príklade 13 bola vykonaná skúška s podaním jednej látky nalačno alebo po jedle na 24 jedincoch, boli použité tablety s obsahom oxykodónu, pripravené spôsobom podľa príkladu 3.

V príklade 14 bola na 23 jedincoch vykonaná skúška s trvalým podávaním tabliet oxykodónu, pripravených spôsobom podľa príkladu 2, vždy po 12 hodinách, na porovnanie boli uvedené tablety s obsahom 5 mg oxykodónu s okamžitým uvoľnením účinnej látky.

V príklade 15 bola vykonaná skúška, pri ktorej bola 22 jedincom podaná jediná dávka tabliet s obsahom oxykodónu, pripravených podľa príkladu 3, na porovnanie boli použité roztoky s obsahom 20 mg oxykodónu s okamžitým uvoľňovaním účinnej látky.

V príklade 16 bola vykonaná na dvanástich jedincoch skúška, pri ktorej bola podaná jediná dávka troch tabliet s obsahom 10 mg oxykodónu, pripravených podľa príkladu 3, na porovnanie bol použitý roztok, obsahujúci 30 mg oxykodónu.

Výsledky, získané v príkladoch 13 až 16 sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 18:

Tabuľka 18

príklad	dávka	AUC ng/ml/h	C _{max} ng/ml	T _{max} h
13	10 mg CR nalačno	63	6,1	3,8
	10 mg CE po jedle	68	7,1	3,6
14	5 mg IR q6h	121	17	1,2
	10 mg CR q12h	130	17	3,2
15	20 mg IR	188	40	1,4
	2 x 10 mg CR	197	18	2,6
16	30 mg IR	306	53	1,2
	3 x 10 mg CR	350	35	2,6
	30 mg CR	352	36	2,9

IR znamená roztok oxykodónu s okamžitým uvoľňovaním účinnej látky

CR znamená tablety s riadeným uvoľňovaním účinnej látky.

Príklad 17

Klinické skúšky

V príklade 17 bola vykonaná dvojité slepá skúška s podaním jedinej dávky analgetického prostriedku a bola stanovená relatívna analgetická účinnosť, prijateľnosť a relatívne trvanie účinku pri perorálnom podaní u náhodne vybraných jedincov pri jednotlivých analgetických prostriedkoch. Boli použité prostriedky podľa vynálezu s riadeným uvoľňovaním oxykodónu s obsahom 10, 20 a 30 mg tejto látky (CR OXY) a na porovnanie prostriedky s obsahom 15 mg oxykodónu s jeho okamžitým uvoľňovaním (IR OXY), ďalej prostriedky s okamžitým uvoľňovaním 10 mg oxykodónu v kombinácii so 650 mg acetaminofénu (IR OXY/APAP) a placebo. Tieto prostriedky boli skúšané na 180 chorých so stredne silnou alebo silnou bolesťou po chirurgických zákrokoch v bruchu alebo gynekologickej povahy. Chorí udávali intenzitu bolesti a úľavu po jednotlivých hodinách až do 12 hodín po podaní dávky analgetického prostriedku. Porovnanie bolo vykonávané s použitím štandardných hodnotení intenzity bolesti, úľavy, nástupu účinku a jeho trvania.

Všetky prostriedky, obsahujúce analgetickú látku, mali štatisticky významný vyšší účinok než placebo v rade meraní a to tak na celkový rozdiel v intenzite bolesti (SPID), ako aj na celkovú úľavu (TOTPAR). Závislosť účinku od dávky bolo možné pozorovať medzi tromi použitými dávkami CR OXY na utišenie bolesti a na rozdiel v najvyššej intenzite bolesti (PID), pričom hodnota pre CE OXY 20 mg a 30 mg bola štatisticky významne lepšia než hodnota pre dávky 10 mg. Prostriedky s obsahom IR OXY boli štatisticky významne lepšie než prostriedky s obsahom 10 mg CR OXY po 1 a 2 hodinách. Prostriedky s obsahom IR OXY/APAP mali štatisticky lepší účinok než všetky tri dávky CR OXY po 1 hodine a než 10 mg CR OXY medzi druhou až piatou hodinou. Čas nástupu účinku bol štatisticky významne kratší v prípade IR OXY a IR OXY/APAP v porovnaní s účinkom CR OXY vo všetkých troch koncentráciách. Pokiaľ ide o trvanie úľavy, bolo možné preukázať štatisticky významne dlhšie trvanie účinku pri prostriedkoch s obsahom CR OXY vo všetkých dávkach v porovnaní s IR OXY a IR OXY/APAP. Neboli pozorované žiadne závažné nepriaznivé účinky. Výsledky týchto skúšok sú zhrnuté v tabuľke 19.

Tabuľka 19

Rozdelenie chorých - liečená skupina

	IR OXY		CR OXY				celkom
	15 mg	placebo	10 mg	20 mg	30 mg	2PERC ^x	
náhodne rozdelení	31	31	30	30	30	30	182
začali fázu skúšok	31	31	30	30	30	30	182
dokončili skúšky	31	30	30	30	30	30	181
prerušili skúšku	0	1	0	0	0	0	1
vylúčení pre zvracanie do 1 hod. po podaní	0	1	0	0	0	0	1
uzdravení v priebehu skúšok	1	0	0	0	0	0	1
na vyhodnotenie pre analýzu	30	30	30	30	30	30	180
na vyhodnotenie pre bezpečnosť	31	31	30	30	30	30	182

^x 2 tablety prostriedku Percocet^R.

Krivky závislosti účinku od času na intenzitu bolesti, rozdiely v intenzite bolesti a na úľavu sú znázornené na obr. 1 až 4. Na obr. 5 potom sú znázornené hodnoty oxykodónu v plazme v priebehu času pri podávaní rôznych prostriedkov s obsahom oxykodónu.

CR OXY s obsahom 10 mg oxykodónu mal štatisticky významne $p < 0,05$ nižšie hodnotenie pre intenzitu bolesti než chorí, ktorým bolo podávané placebo v rozmedzí 3 až 11 hodín po podaní a nižšie hodnotenie pre bolesť než IR OXY s obsahom 15 mg a Percocet^R po 10 hodinách. CR OXY s obsahom 20 mg má štatisticky významne pri $p < 0,05$ nižšie hodnotenie pre bolesť v porovnaní s placebo pri čase 2 až 11 hodín po podaní a štatisticky významne pri $p < 0,05$ nižšie hodnotenie pre bolesť než CR OXY 10 mg, IR OXY 15 mg a Percocet^R medzi 9 až 11 hodinami po podaní. CR OXY 30 mg má štatisticky významnejšie pri $p < 0,05$ nižšie hodnotenie pre bolesť než placebo v hodinách 2 až 11 a než CR OXY 10 mg po 2, 3 až 5 hodinách a než Percocet^R po 10 hodinách.

Pokiaľ ide o hodinové hodnotenie úľavy pri analógových stupniciach po kategóriách (CAT) a vizuálne (VAS), je možné preukázať pre CR OXY 10 mg štatisticky významne pri $p < 0,05$ vyššiu úľavu než pre placebo po 3 až 11 hodinách a vyššiu úľavu než pre IR OXY s Percocet^R po 10 hodinách a pre Percocet po 11 hodinách. CR OXY 20 mg má štatisticky významne pri $p < 0,05$ vyššie hodnotenie úľavy než placebo po 2 až 12 hodinách a než Percocet^R po 9 až 12 hodinách. Okrem toho je pre CR OXY udávané štatisticky významne pri $p < 0,05$ vyššie hodnotenie úľavy než pre IR OXY po 10 až 12 hodinách. Pre CR OXY 30 mg je udávaná štatisticky významne pri $p < 0,05$ vyššia úľava než pre placebo v hodinách 2 až 12 a než pre Percocet^R v hodinách 9 až 12 a než pre IR OXY 15 mg po 10 hodinách.

Výsledok bol pri každej akokoľvek liečenej skupine štatisticky významne pri $p < 0,05$ lepší než placebo, pokiaľ ide o celkové rozdiely v intenzite bolesti (SPID) a tiež na celkovú úľavu bolesti (TOTPAR).

Trvanie tejto úľavy pri meraní samotnými chorými s použitím stopiek preukázalo, že CR OXY 10 mg, 20 mg a 30 mg má štatisticky významne pri $p < 0,05$ dlhšie trvanie účinku v porovnaní s IR OXY 15 mg a tiež v porovnaní s podaním dvoch tabliet Percocetu^R. Okrem toho bol čas, keď už bolo nutné podať ďalšiu dávku všetkých troch prostriedkov s riadeným uvoľňovaním účinnej látky štatisticky významne pri $p < 0,05$ dlhšia v porovnaní s Percocetom^R.

Pred podaním ďalšej látky uvádzalo 104 chorých, t. j. 57 % chorých, celkom 120 nepriaznivých účinkov. Najbežnejšími nežiaducimi účinkami bola spavosť, horúčka, závrat a bolesť hlavy.

Na základe výsledkov týchto skúšok je možné uzavrieť, že podávaním prostriedkov podľa vynálezu s riadeným uvoľňovaním oxykodónu je možné dosiahnuť úľavu pri stredne silných až silných pooperačných bolestiach, napríklad pri brušných alebo gynekologických chirurgických zákrokoch u žien. Je tiež možné požadovať závislosti účinku od dávky, pri ktorej je účinok placeba nižší než účinok CR OXY, ktorého účinnosť potom stúpa od dávky 10 mg cez dávku 20 mg až k najvyššiemu účinku na dávku 30 mg pri podaní jedinej dávky. Nástup účinku je možné pozorovať po jednej hodine, najväčší účinok je v rozmedzí 2 až 5 hodín a celkové trvanie účinku je 10 až 12 hodín. Pri chronických bolestiach je možné tento účinok predĺžiť trvalým podávaním v určitých intervaloch. Veďajšie účinky sú očakávané a ľahko zvládnuteľné. Bolesť hlavy je obvykle závislá od veľkosti dávky a bolí tiež opisované závraty a spavosť.

IR OXY 15 mg má stredný najvyšší účinok v porovnaní s oxykodónom s riadeným uvoľňovaním. Trvanie účinku je kratšie, 6 až 8 hodín. Percocet^R je veľmi účinný, pokiaľ ide o nástup účinku, najvyšší účinok a bezpečnosť. Trvanie účinku je 6 až 8 hodín.

Celkovo je možné zhrnúť, že CR OXY je účinné perorálne analgetikum s pomalším nástupom účinku, no s dlhším trvaním účinku v porovnaní s IR OXY alebo s IR OXY/APAP.

Príklad 18

Klinické skúšky

V príklade 18 bol vykonaný skrížený pokus u 21 normálnych mužov, ktorým bolo podané:

- 10 mg CR OXY každých 12 hodín (a 12h) alebo
- roztok Roxicodonu^R na perorálne podanie (ROX) s obsahom 5 mg účinnej látky každých 6 hodín (a 6h).

Ošetrovanie b) bolo referenčnou kontrolnou skúškou. Priemerný vek mužov bol 34 rokov, výška 176 cm a hmotnosť 75 kg. U mužov v skupine neboli pozorované žiadne výnimočné skutočnosti.

Na obr. 5 je znázornený priebeh strednej koncentrácie oxykodónu v krvnej plazme pre obidva typy podávaných prostriedkov v priebehu 12 hodín od jednej dávky k ďalšej dávke. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 20, kde sú uvedené priemerné hodnoty, pomery priemerných hodnôt a 90% intervaly spoľahlivosti.

Z tabuľky je zrejmé, že medzi oboma prostriedkami nie sú štatisticky významné rozdiely. Jedinú výnimku tvorí priemer t_{max} pre CR OXY po 3,18 hod., ktorý štatisticky významne prevyšuje priemer ROX po 1,38 h. Stredná biologická dostupnosť (ROX = 100 %) bola 104,4 % pri 90% medziach spoľahlivosti 90,9 až 117,9. To znamená, že sú splnené požiadavky FDA, t. j. ± 20 %, a skúška potvrdzuje dobrú biologickú dostupnosť oxykodónu.

Tabuľka 20

Zhrnutie farmakokinetických parametrov pre oxykodón po podaní jedinej dávky CR OXY (10 mg q12h) alebo perorálneho roztoku Roxicodonu^R (5 mg q6h)

parameter	CR OXY	roztok Roxicodonu	OXY/ROXY (%)	90% CI*
C_{max} (ng/ml)				
aritm.				
priemer (SD)	15,11 (4,69)	15,57 (4,41)	97,08	85,59-108,50
geometr.				
priemer	14,43	15,01	95,14	
C_{min} (ng/ml)				
aritm.				
priemer (SD)	6,24 (2,64)	6,47 (3,07)	96,41	80,15-112,74
geometr.				
priemer	5,62	5,83	96,48	
t_{max} (h)				
aritm.				
priemer (SD)	3,18 (2,21)	1,38 (0,71) ^x	230,17	160,71-298,71
AUC^{xx} (0 - 12 h)				
aritm.				
priemer (SD)	103,50 (40,03)	99,10 (35,04)	104,44	90,92-117,94
geometr.				
priemer	97,06	93,97	103,29	
rozptyl v %				
aritm.				
priemer (SD)	176,11 (139,0)	179,0 (124,25)	98,53	62,06-134,92
kolísanie v %				
aritm.				
priemer (SD)	108,69 (38,77)	117,75 (52,47)	92,22	76,81-107,57
koncový bod				
aritm.				
priemer (SD)	-1,86 (2,78)	-1,86 (2,19)	99,97	117,77-122,23

* 90% medza spoľahlivosti,

štatisticky významný rozdiel pre $p < 0,05$

^{xx} Na AUC založená biologická dostupnosť.

Príklad 19

Klinické skúšky

V príklade 19 boli sledovaní u 24 zdravých mužov pri dvojitém skríženom pokuse koncentrácie oxykodónu v krvnej plazme po podaní dvoch tabliet s obsahom 10 mg oxykodónu s riadeným uvoľňovaním účinnej látky alebo po podaní 20 mg oxykodónhydrochloridu vo forme 20 ml roztoku s obsahom 5 mg tejto látky v 5 ml, čo znamená formu s okamžitým uvoľňovaním (IR) tejto látky. 23 osôb dokončilo skúšku a výsledky, ktoré boli u nich získané, bolo možné použiť na analýzu.

Koncentrácie oxykodónu v krvnej plazme boli stanovené vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou HPLC. V nasledujúcej tabuľke 21 sú zhrnuté aritmetické priemery pre C_{max} , t_{max} , AUC a biologický polčas, vypočítané z priebehu koncentrácie oxykodónu v plazme v závislosti od času.

Je zrejmé, že pre C_{max} , t_{max} , $t_{1/2(elim)}$ a $t_{1/2(abs)}$ existujú štatisticky významné rozdiely medzi hodnotami pre CR OXY a IR OXY. Neexistujú štatisticky významné rozdiely medzi obidvoma typmi ošetrovania, pokiaľ ide o rozsah absorpcie: AUC 0;36, AUC 0; ∞ . 95% medze spoľahlivosti pre CR OXY relatívne k IR OXY boli 89,5 až 115,9 % pre AUC 0;36 a 92,9 až 121,9 % pre AUC 0; ∞ . Na základe tejto analýzy boli tablety s riadeným uvoľňovaním ekvivalentné roztoku s okamžitým uvoľňovaním, pokiaľ ide o vstrebávanie v celom rozsahu. Prostriedok s riadeným uvoľňovaním však bol v čase 1,3 hodiny pomalšie vstrebávaný. Neboli pozorované štatisticky významné rozdiely

medzi prostriedkami, pokiaľ ide o vedľajšie účinky, ani jeden nie je možné považovať za klinicky nevhodný na použitie podľa uvedenej skúšky.

Tabuľka 21

parameter	kontrola IR OXY 20 mg	skúška CR OXY 2x10 mg	F. (%)	90% medze spoľahlivosti
C_{max} (ng/ml)	41,60	18,62	44,75	32,5 - 57,0
t_{max} (h)	1,30	2,62	200,83	169,8 - 232,6
AUC (0 - 36) (ngxh/ml)	194,35	199,62	102,71	89,5 - 115,9
AUC (0 - ∞) (ngxh/ml)	194,38	208,93	107,49	92,9 - 121,9
$t_{1/2(elim)}$ (h)	3,21	7,98 ^x	249,15	219,0 - 278,8
$t_{1/2(abs)}$ (h)	0,35	0,92 ^x	264,17	216,0 - 310,7

F. % = biologická dostupnosť

(CR OXY 2 x 10 mg/IR OXY 20 mg)

^x štatisticky významné pri p = 0,0001.

Uvedené klinické skúšky preukazujú významnú závislosť účinku od dávky s použitím farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu s riadeným uvoľňovaním oxykodónu s obsahom 10, 20 a 30 mg tejto účinnej látky. Uvedená závislosť sa neodchyľuje od rovnobežného priebehu s krivkami závislosti účinku od dávky pre MS Contin pri podobných skúškach na analgetickú účinnosť MS Contin, tak ako boli opísané v publikácii Kaiko R. S., Van Wagoner D., Brown J., a ďalší, Controlled-Release Oral Morphine (MR Contin[®] Tablets, MSC) in Postoperative Pain, Pain Suppl., 5:S149, 1990. V tejto publikácii sa nachádzajú údaje a porovnanie tablet MS Contin s obsahom 30, 60, 90 a 120 mg účinnej látky s vnútrošvalovým podaním 10 mg morfinu alebo s podaním placebo. Podobne sú výsledky v súlade taktiež s výsledkami, uvedenými v publikácii Bloomfield a ďalší, Analgesic Efficacy and Potency of Two Oral Controlled-Release Morphine Preparations, Clinical Pharmacology and Therapeutics (v tlači). V tejto publikácii sa porovnávajú tablety MS Contin s obsahom 30 a 90 mg účinnej látky s iným perorálnym prostriedkom s riadeným uvoľňovaním odlišného morfinového derivátu v množstve 30 a 90 mg, ide o 30 mg tablety Oramorph SR.

Uvedené príklady nemajú obmedziť rozsah vynálezu. Je zrejmé, že by bolo možné navrhnúť ešte rad ďalších modifikácií, taktiež patriacich do rozsahu vynálezu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu zabezpečujúci efektívne zvládanie bolesti na perorálne podanie pacientovi každých 12 hodín, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 10 až 160 mg oxykodónu, ako hydrochloridovú soľ alebo jeho soľ, a zložku zabezpečujúcu riadené uvoľňovanie vybranú zo skupiny pozostávajúcej z hydrofílnych polymérov, hydrofóbných polymérov, stráviteľných substituovaných alebo nesubstituovaných uhlíkovodíkov s 8 až 50 atómami uhlíka, polyalkylénové glykoly, akrylovú živicu alebo ich zmes.

2. Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje analgeticky účinné množstvo sféroid-

ných častíc obsahujúcich oxykodón alebo jeho soľ, sféroidné činidlo alebo akrylový polymér alebo kopolymér alebo ich kombináciu v takom množstve, že obsah oxykodónu v dávke zmesi je 10 až 160 mg a povlak vo forme filmu, obsahujúci zložku zabezpečujúcu riadené uvoľňovanie.

3. Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu podľa nároku 2, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že povlak vo forme filmu obsahuje zložku nerozpustnú vo vode vybranú zo skupiny šelak, zeín, vo vode nerozpustná celulóza alebo polymetakrylát.

4. Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že oxykodón a zložka zabezpečujúca riadené uvoľňovanie sú obsiahnuté v matrici.

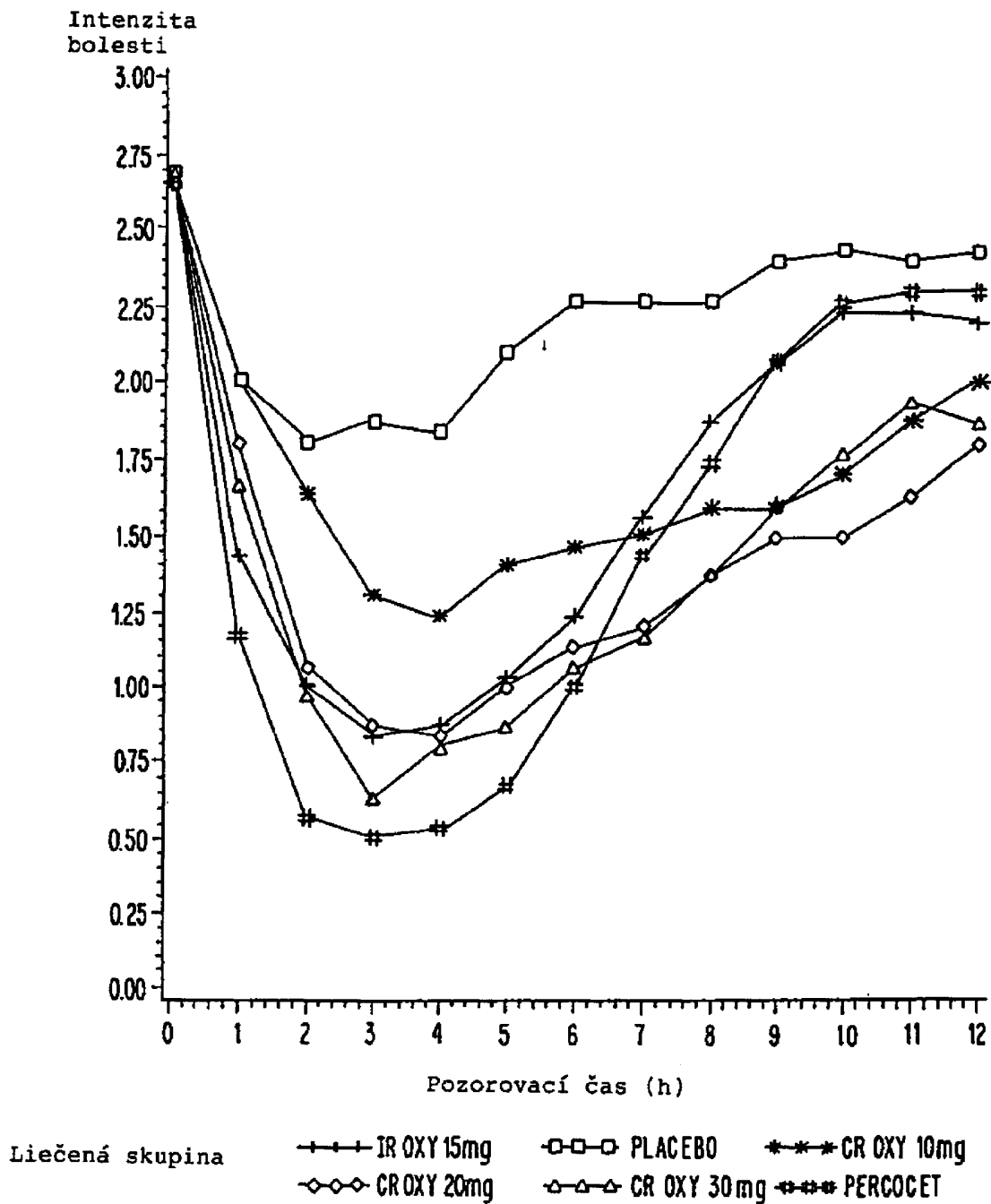
5. Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že oxykodón je obsiahnutý v matrici s normálnym uvoľňovaním a zložka zabezpečujúca riadené uvoľňovanie je vo forme filmu ako povlak matricu.

6. Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu podľa nároku 4 alebo 5, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že matrix obsahuje inertné rozpúšťadlo.

7. Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu podľa nároku 1, vo forme dávky, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje excipienty.

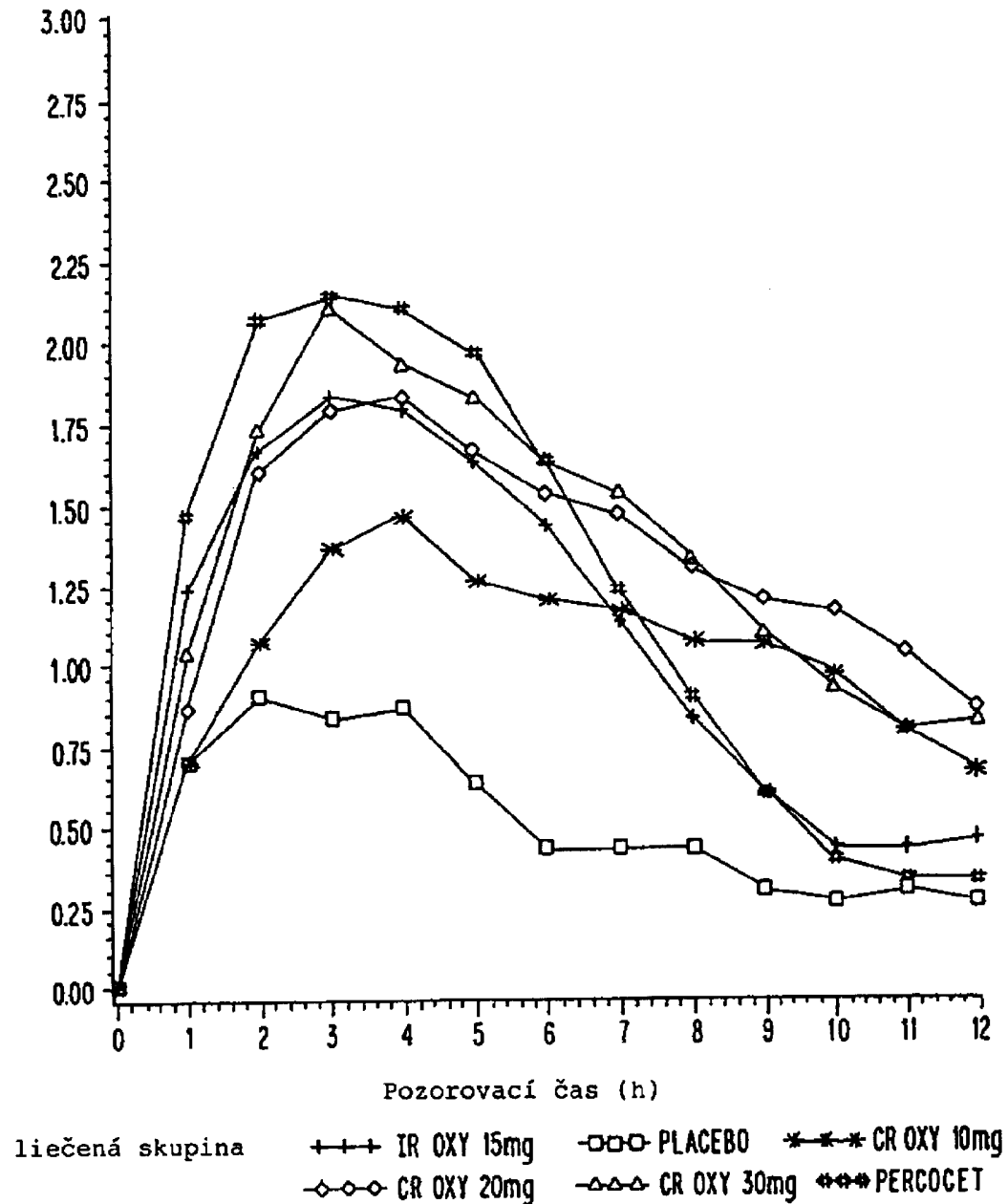
8. Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodónu podľa nároku 1, vo forme dávky, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že zložkou zabezpečujúcou riadené uvoľňovanie je akrylová živica.

5 výkresov

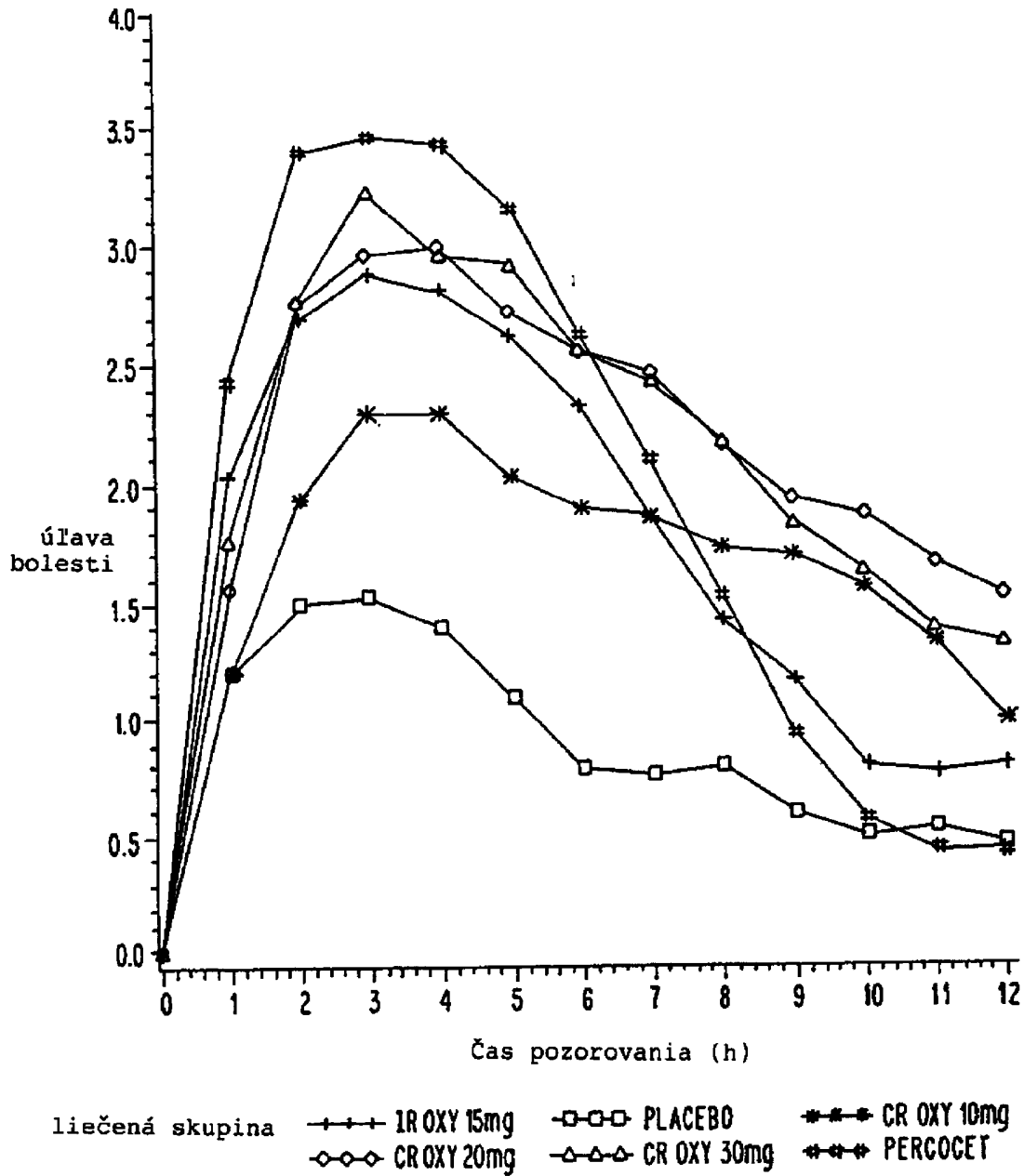


Obr. 1

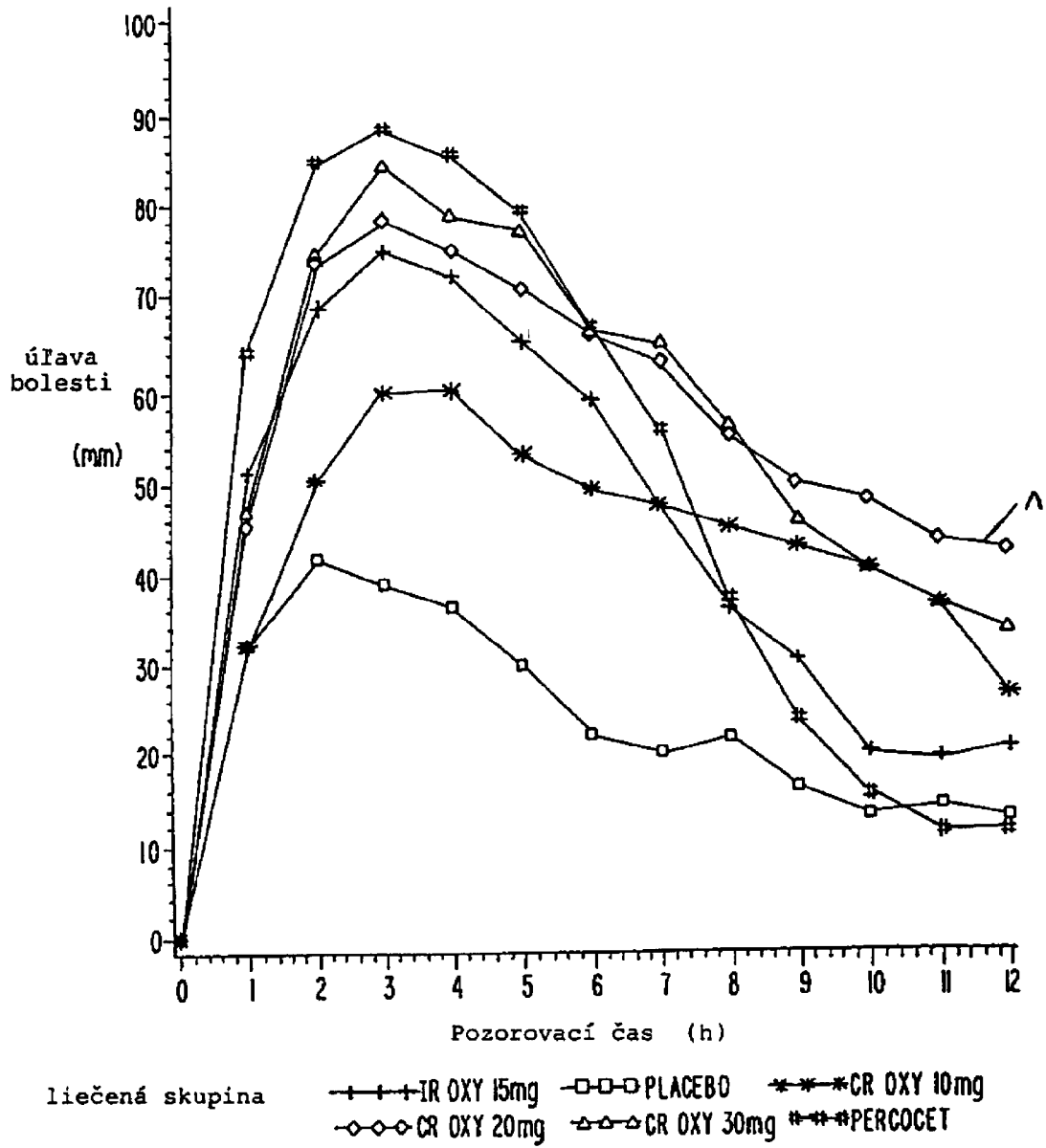
Rozdiel v
intenzite
bolesti



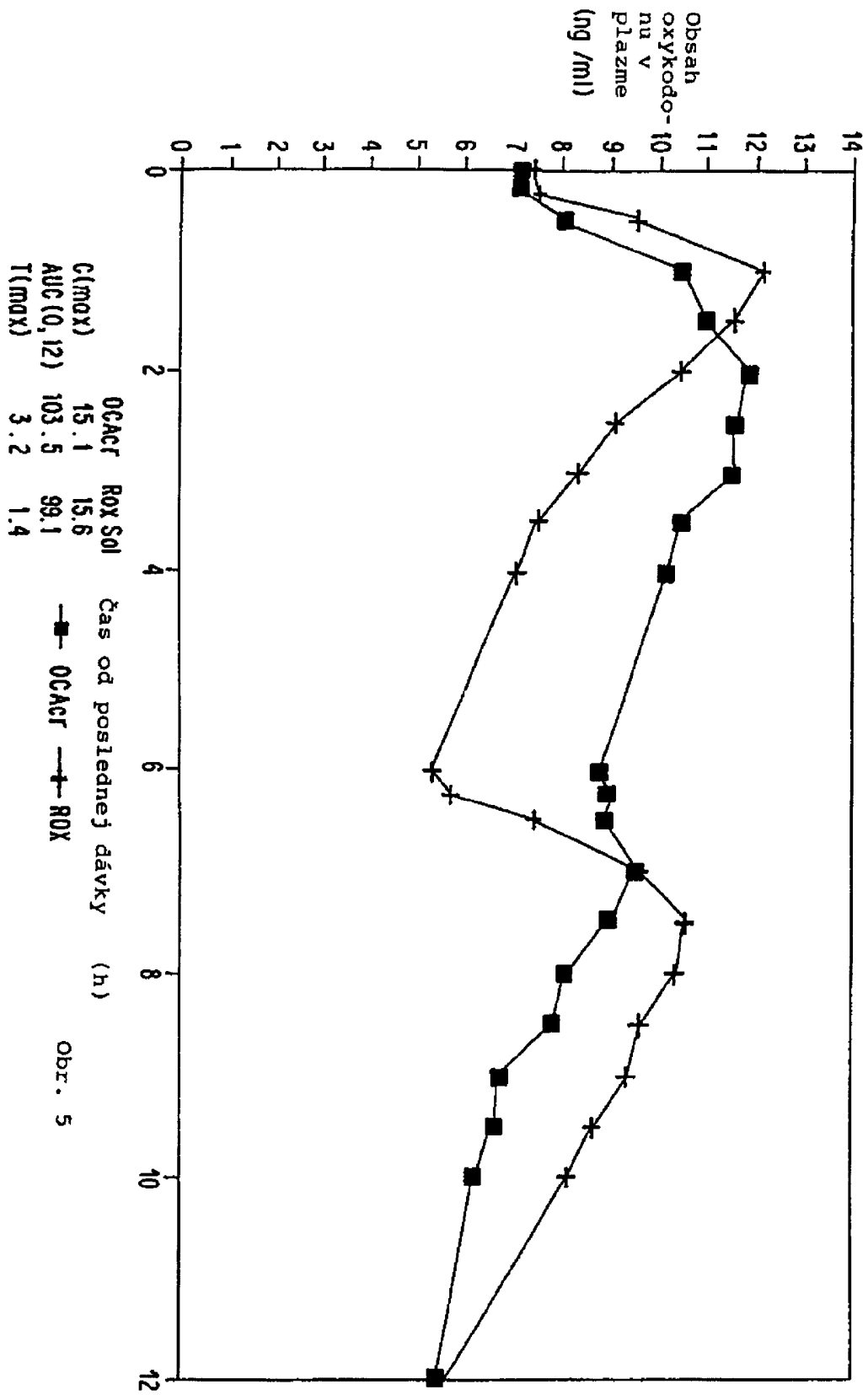
Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



Koniec dokumentu