



H U 0 0 0 2 2 6 9 2 9 B 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **226 929**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 04 00227**(22) A bejelentés napja: **1992. 11. 25.**(40) A közzététel napja: **1995. 09. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2010. 03. 01.**(51) Int. Cl.: **A61K 31/485** (2006.01)**A61K 9/22** (2006.01)**A61K 9/52** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 92/10146(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9310765**

(30) Elsőbbségi adatok:

0 7/ 800,549 1991. 11. 27. **US(62)****P9301517** 1992. 11. 25. **HU**1994. 07. 01. **HU**

(72) Feltalálók:

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

(73) Jogosult:

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

(74) Képvisező:

Frankné dr. Machytka Daisy, Gödölle, Kékes,**Mészáros & Szabó Szabadalmi és Védjegy****Iroda, Budapest**(54) **A hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodonkészítmények**

(57) Kivonat

A találmány szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon adagolási forma humán pácienseknek orális beadásra, amely tartalmaz

a) 10–160 mg oxikodon-hidrokloridsóval ekvivalens mennyiségű oxikodonsót;

b) az oxikodonsót magában foglaló mátrixot;

c) az oxikodonsó felszabadulását szabályozó bevona-
tot a mátrixon;

ahol az adagolási forma in vitro kioldódási sebessége az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve sze-

rinti 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 t% és 42,5 t% közötti oxikodonsó szabadul fel, 2 óra elteltével 25 t% és 55 t% közötti oxikodonsó szabadul fel, 4 óra elteltével 45 t% és 75 t% közötti oxikodonsó szabadul fel és 6 óra elteltével 55 t% és 85 t% közötti oxikodonsó szabadul fel.

HU 226 929 B1

A találmány tárgya szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon adagolási forma humán pácienseknek orális beadásra.

A fájdalomcsillapítás napi dózisaik 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 megkönyebbülést hozó opioid dózisok szükséges nagysága között, még opioid naiv 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 hidromorfonkészítményeket ismert, 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.

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

10 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.

15 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.

20 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 kellene.

25 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 adagolási forma humán pácienseknek orális beadásra, amely tartalmaz

- 35 a) 10–160 mg oxikodon-hidroklorid-sóval ekvivalens mennyiségű oxikodonsót;
- 40 b) az oxikodonsót magában foglaló mátrixot;
- 40 c) az oxikodonsó felszabadulását szabályozó bevontatot a mátrixon;

45 ahol az adagolási forma in vitro kioldódási sebessége 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% és 42,5 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel, 2 óra elteltével 25 tömeg% és 55 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel, 4 óra elteltével 45 tömeg% és 75 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel és 6 óra elteltével 55 tömeg% és 85 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel.

55 A találmány szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon orális adagolási forma egy előnyös kiviteli alakja az, ahol az adagolási forma in vitro kioldódási sebessége 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 17,5 tömeg% és 38 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel,

2 óra elteltével 30 tömeg% és 50 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel, 4 óra elteltével 50 tömeg% és 70 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel és 6 óra elteltével 60 tömeg% és 80 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel.

Még előnyösebb az olyan szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon orális adagolási forma, ahol az adagolási forma in vitro kioldódási sebessége 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 17,5 tömeg% és 32,5 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel, 2 óra elteltével 35 tömeg% és 45 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel, 4 óra elteltével 55 tömeg% és 65 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel és 6 óra elteltével 65 tömeg% és 75 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel.

A találmány szerint előnyös az olyan szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon adagolási forma, amely tartalmazza oxikodonsó és szferonizálóanyagot tartalmazó szteroidok analgetikusan hatásos mennyiségét, ahol mindegyik szferoid egy filmbevonattal van ellátva, amely szabályozza az oxikodonsó szabályozott sebességű felszabadulását vizes közegben.

Előnyösen a filmbevonat egy olyan, vízben nem oldódó anyagot tartalmaz, amelyet a következő csoportból választunk: sellak, zein, vízben nem oldódó cellulóz, polimetakrilát.

További előnyös csoportot alkotnak azok a szabályozott hatóanyag-leadású adagolási formák, amelyek állandósult állapotban, 12 óránként ismételt beadás után biztosítják, hogy az oxikodon átlagos maximális vérplazma-koncentrációja 6–240 ng/ml legyen a beadás után 2–4,5 óra múlva és, hogy az átlagos minimális vérplazma-koncentráció 3–120 ng/ml legyen in vivo a beadás után 10–14 óra múlva.

Előnyös az olyan szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon adagolási forma, amely 10–40 mg oxikodonsót tartalmaz, ahol az adagolási forma állandósult állapotban, 12 óránként ismételt beadás után biztosítja, hogy az oxikodon átlagos maximális vérplazma-koncentrációja 6–60 ng/ml legyen a beadás után 2–4,5 óra múlva és, hogy az átlagos minimális vérplazma-koncentráció 3–30 ng/ml legyen a beadás után 10–14 óra múlva.

A találmány szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon formákban az oxikodon előnyösen hidroklorid só formájában van.

Előnyös az olyan szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon adagolási forma, ahol az in vitro felszabadulási sebesség lényegében független a pH-tól pH=1,6 és 7,2 között.

További előnyös szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon orális adagolási formák azok, amelyek 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg vagy 160 mg oxikodonhidrokloridot tartalmaznak.

Előnyös továbbá a 10 mg-os oxikodon adagolási forma, amely 10 mg oxikodonsót tartalmaz, a 20 mg-os oxikodon adagolási forma, amely 20 mg oxikodonsót tartalmaz, a 40 mg-os oxikodon adagolási forma,

amely 40 mg oxikodonsót tartalmaz, a 80 mg-os oxikodon adagolási forma, amely 80 mg oxikodonsót tartalmaz és a 160 mg-os oxikodon adagolási forma, amely 160 mg oxikodonsót tartalmaz.

5 A találmány szerinti adagolási formák előnyösen kapszulák vagy tabletták.

A találmány szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon adagolási formák előnyösen alkalmazhatók gyógyszer előállítására, a gyógyszer 12 óránként ismételt, humán pácienseknek történő beadás esetén állandósult állapotban

10 a) oxikodonra nézve 6–240 ng/ml átlagos maximális vérplazma-koncentrációt biztosít a beadás után 2–4,5 óra múlva;

15 b) oxikodonra nézve 3–120 ng/ml átlagos minimális vérplazma-koncentrációt biztosít a beadás után 10–14 óra múlva; és

20 c) lényegében minden humán páciens esetében legalább 12 órán keresztül fájdalomcsillapító hatást biztosít.

A találmány szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon adagolási formák előnyösen alkalmazhatók gyógyszer előállítására, a készítmény 10–40 mg oxikodonsót tartalmaz és a gyógyszer 12 óránként ismételt, humán pácienseknek történő beadás esetén állandósult állapotban

25 a) oxikodonra nézve 6–60 ng/ml átlagos maximális vérplazma-koncentrációt biztosít a beadás után 2–4,5 óra múlva;

30 b) oxikodonra nézve 3–30 ng/ml átlagos minimális vérplazma-koncentrációt biztosít a beadás után 10–14 óra múlva; és

35 c) a humán páciensek legalább 90%-a esetében legalább 12 órán keresztül fájdalomcsillapító hatást biztosít.

Előnyösen az előállított gyógyszer az enyhétől az erősig terjedő krónikus fájdalomban szenvedő páciens vagy posztoperatív fájdalomban szenvedő páciens számára alkalmazandó.

40 Az Amerikai Egyesült Államok Gyógyszerkönyve szerinti lapátos módszert (USP Paddle Módszer) például a XXII. (1990. évi) amerikai egyesült államokbeli Gyógyszerkönyv ismerteti.

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

45 A jelen találmány olyan módszert biztosít, amely jelentősen csökkenti azt a napi dózistartományt, amely a betegek mintegy 90%-a esetében a fájdalom hatásos csillapítása érdekében szükséges, oly módon, hogy a betegeket egy olyan szilárd, orális, szabályozott hatóanyag-leadású adagolási készítménnyel kezeljük, amely körülbelül 10 és körülbelül 40 mg közötti mennyi-

ségű oxikodont vagy annak valamely sóját tartalmazza és amely készítmény biztosítja, hogy a beadás után átlagosan körülbelül 2–körülbelül 4,5 órával az oxikodon átlagos maximális plazmakoncentrációja körülbelül 6 ng/ml és körülbelül 60 ng/ml közötti legyen, és ismételt q12h (azaz minden 12 órában történő), stacioner körülmények között történő beadás után átlagosan körülbelül 10–körülbelül 14 órával az átlagos minimális plazmakoncentráció körülbelül 3 ng/ml és körülbelül 30 ng/ml között legyen.

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 körülbelül 2–körülbelül 4,5 órával a beadás után, és hogy mintegy 120 ng/ml-ig terjedő legyen az átlagos minimális vérplazma-koncentráció átlagosan körülbelül 10–körülbelül 14 órával ismételt q12h (azaz minden 12 órában történő), stacioner körülmények között történő beadás után.

A találmány továbbá olyan szabályozott hatóanyag-leadású oxikodonkészítményekre 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 körülbelül 2–körülbelül 4,5 órával a beadás után, és hogy 12 óránként ismételt, stacioner körülmények között történő beadás után körülbelül 10–körülbelül 14 órával az átlagos minimális vérplazma-koncentráció körülbelül 3 és körülbelül 30 ng/ml érték közötti legyen.

A találmány továbbá olyan szabályozott hatóanyag-leadású oxikodonkészítményekre 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 körülbelül 2–körülbelül 4,5 órával a készítmény beadása után, és hogy 12 óránként ismételt, stacioner körülmények között történő beadás után körülbelül 10–körülbelül 14 órával az átlagos minimális vérplazma-koncentráció körülbelül 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 diagramok, amelyekben a 17. példához tartozó hatásgörbék láthatók, és amelyek a fájdalom intenzitásának különbségeit, valamint a fájdalom megszűnését ábrázolják az idő függvényében.

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

Meglepő módon azt találtuk, hogy a jelen találmány szerinti, szabályozott hatóanyag-felszabadítást biztosító oxikodonkészítmények elfogadhatóan csillapítják a fájdalmat a páciensek mintegy 90%-a esetében egy jelentősen szűkebb, csupán négyszeres dóziszeltérést 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 egyike például, 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 például a 10, 20, 40, 80 és 160 mg-os dózisegységek valamelyikét, vagy e dózissok 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 dóziséra nézve 1 grammtól 20 grammig terjedhet. Hasonlóképpen tág határok között kell adagolni az orális hidromorfont.

Morfint, amelyet az opioid analgetikumok prototípusának tekintenek, 12 órás, szabályozott hatóanyag-leadást biztosító készítmények alakjában készítettek ki (például a Purdue Pharma L. P. cég által kereskedelmi forgalmazott MS Contin[®] tabletták). Annak ellenére, hogy mind a szabályozott hatóanyag-kioldódást biztosító oxikodont, mind a szabályozott hatóanyag-kioldódást biztosító morfint 12 óránként folyamatosan adagolva kvalitatíve összemérhető klinikai farmakokinetikai jellemzők jelennek meg, a jelen találmány szerinti oxikodonkészítmények mintegy 1/2 dózistartományban használhatók, a kereskedelmi forgalomban kapható a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító morfinkészítményekkel (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 oxikodonkészítmények a 6 óránként beadott, azonnali hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodonkészítményekkel összehasonlítva összemérhető ab-

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

Oxikodon esetében a dózis-hatás görbék gyakorlatilag párhuzamosan futnak, akár a jelen találmány szerinti szabályozott hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodonkészítményekkel, akár az azonnali hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodonnal, vagy parenterális oxikodonnal hasonlítjuk össze az orális és parenterális opioidokat, amelyekkel az oxikodon dózis-hatás tanulmányok és a relatív analgetikus potenciál-mérések során összehasonlításra került. Beszámoltak arról, hogy hasonló lefutású összemérhető dózis-hatás görbék tapasztalhatók parenterális oxikodont és parenterális morfin 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 elvvé vált mind a relatív analgetikus potencia faktorainak biztosítása terén, mind azon dózisarányok meghatározásánál, amelyeket általánosan alkalmaznak, amikor betegeket egyik μ -agonista analgetikumról valamely másra állítanak át, függetlenül attól, hogy mi volt az első beadás módja. Ha nem volnának párhuzamosak a dózis-hatás görbék, a konverziós faktorok nem lehetnének érvényesek abban a tág dozírozási tartományban, amely akkor játszik szerepet, amikor egyik gyógyszerről egy másikra térnek át.

A jelen találmány szerinti, a hatóanyag szabályozott felszabadulását biztosító oxikodonkészítmény klinikai jelentősége abban van, hogy 12 óránkénti mintegy 10 és mintegy 40 mg közötti dózistartományban történő adagolással elfogadható fájdalomcsillapító hatást biztosítva az enyhétől a súlyos fájdalomban szenvedő betegek mintegy 90%-ánál, más opioid analgetikumokkal összehasonlítva, amelyeknél közel kétszeres dózisa van szükség, jóval hatásosabb és humánusabb módszert nyújt olyan fájdalom csillapítására, amely ismételt adagolást követel meg. A jelen találmány szerinti, szabályozott hatóanyag-felszabadulást

biztosító oxikodonkészítmények hatékonysága folytán tehát lényegesen csökken az orvosok és betegápolók részéről megkívánt szakértelem és idő, valamint lényegesen lerövidül az az időtartam, amely alatt elfogadhatatlan fájdalmat kell elviselnie a betegeknek az opioid analgetikus titrációs eljárás során.

Klinikailag jelentőséggel bír továbbá, hogy a szabályozott hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodonkészítmény mintegy 80 mg-os dózisa, 12 óránként ismételt adagolva biztosítja, hogy a fájdalom elfogadható módon csillapításra kerüljön, akár az enyhétől a súlyos fájdalomban szenvedő betegek közel 95%-ánál. Ezen túlmenően, mintegy 160 mg dózisban való 12 óránkénti adagolást alkalmazva a szabályozott hatóanyag-felszabadulást biztosító oxikodonkészítményekkel 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 vérplazmaszintet (egyetlen adagolású vizsgálat esetén). A jelen találmány feltalálói meglepő módon azt találták, hogy oxikodon esetében a maximális vérplazmaszint 2–4,5 órával a beadás után legalább 12 órás fájdalomcsillapító hatást eredményez és, ami még meglepőbb, az a fájdalomcsillapító hatás, ami ezzel a készítménnyel érhető el, erősebb, mint az, amit akkor értek el, amikor olyan készítményekkel kezelték a betegeket, amelyeknél a maximális (oxikodon) vérplazmaszint a szokásos módon állt be, vagyis legfeljebb 2 órával a beadás 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 felgyülemlését 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, szteroidok, 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 dóziformája moláris ekvivalens mennyiségben tartalmazhat egyéb oxikodonsókat vagy magát az oxikodonbázist.

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

szabályozott felszabadításának biztosítására. Megfelelő anyagok, amelyek alkalmasak arra, hogy a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító mátrix komponenseiként szerepeljenek:

- (a) Hidrofil polimerek, például mézgák, cellulóz-éterek, akrilgyanták és proteineredetű anyagok. Ezek közül a polimerek közül a cellulóz-éterek, különösen a hidroxil-alkil-cellulózok és karboxi-alkil-cellulózok az előnyösebbek. Az orális adagolási forma 1 t% és 80 t% közötti mennyiségben tartalmazhat legalább egy hidrofil vagy hidrofób polimert.
- (b) Emészthető, hosszú szénláncú (C_8-C_{50} , előnyösen $C_{12}-C_{40}$) helyettesített vagy helyettesítetlen szénhidrogének, például zsírsavak, zsíralkoholok, zsírsavak glicerín-észterei, ásványi és növényi olajok és viaszok. Előnyösnek találtak az olyan szénhidrogéneket, amelyek olvadáspontja $25\text{ }^\circ\text{C}$ és $90\text{ }^\circ\text{C}$ közé esik. Ezek közül a hosszú láncú szénhidrogén anyagok közül előnyösen alkalmazhatók az (alifás) zsíralkoholok. Az orális adagolási forma egészen 60 t% mennyiségig tartalmazhat legalább egy emészthető hosszú láncú szénhidrogént.
- (c) Polialkilénglikolok. Az orális adagolási forma tartalmazhat 60 t% mennyiségig legalább egy polialkilénglikolt.

Egy különösen előnyös mátrix legalább egy vízben oldható hidroxil-alkil-cellulózt, legalább egy $C_{12}-C_{36}$, előnyösen $C_{14}-C_{22}$ szénatomszámú alifás alkoholt, és adott esetben legalább egy polialkilénglikolt tartalmaz.

Legalább egy hidroxil-alkil-cellulózként előnyösen alkalmazható a hidroxil- (C_1-C_6) alkil-cellulóz, például hidroxil-propil-cellulóz, hidroxil-propil-metil-cellulóz, és különösen a hidroxil-etil-cellulóz. A legalább egy hidroxil-alkil-cellulóz mennyisége a találmány szerinti orális adagolási formában attól függ többek között, hogy a megkívánt oxikodonfelszabadítási sebesség pontosan mekkora. Előnyös azonban, ha az orális adagolási forma 5 t% és 25 t%, különösen 6,25 t% és 15 t% közötti mennyiségben tartalmaz legalább egy hidroxil-alkil-cellulózt.

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

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

Amennyiben legalább egy polialkilénglikol van jelen az orális adagolási formában, akkor a legalább egy alifás alkohol és a legalább egy polialkilénglikol egyesített

tömege a teljes készítmény tömegének előnyösen 20 t% és 50 t% közötti részét képezi.

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

A jelen találmány szerinti előnyös adagolási formában a legalább egy hidroxil-alkil-cellulóz vagy akrilgyanta aránya a legalább egy alifás alkohol/polialkilénglikolhoz jelentős mértékben meghatározza, hogy milyen az oxikodon felszabadulási sebessége a készítményből. A legalább egy hidroxil-alkil-cellulóznak a legalább egy alifás alkohol/polialkilénglikolhoz való aránya előnyösen 1:2 és 1:4 közötti, különösen előnyösen 1:3 és 1:4 közötti érték.

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

Egy másik előnyösen alkalmazható, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító beágyazóanyag alkil-cellulózt (különösen etil-cellulózt), valamely $C_{12}-C_{36}$ szénatomos alifás alkoholt és adott esetben valamely polialkilénglikolt tartalmaz.

A fenti anyagokon túlmenően a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító beágyazóanyag megfelelő mennyiségben tartalmazhat még más adalék anyagokat is, így például hígítókat, kenőanyagokat, kötőanyagokat, granuláló segédanyagokat, színezőket, ízesítőket és csúsztatókat, amelyek a gyógyszeripar készítői 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 ágenszként bármely, gyógyszerészeti-leg 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 szferonizálóanyagon túlmenően a szferoidok kötőanyagot is tartalmazhatnak. Megfelelő kötőanyagok, például 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, például a hidroxil-propil-cellulóz. Ezen túlmenően (vagy e helyett) a szferoidok valamely vízben nem oldódó polimert is tartalmazhatnak, különösen valamely akrilpolimert, vagy akrilkopolimert, például 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 komponenssel 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 zsiralkohollal elkeverve,
- (b) sellakot vagy zeint,
- (c) valamely vízben nem oldódó cellulózt, különösen etil-cellulózt,
- (d) valamely polimetakrilátot, előnyösen Eudragit®-ot.

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 poli(vinil-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 sellak és poli(vinil-pirrolidon), vagy előnyösen etil-cellulóz és hidroxil-propil-metil-cellulóz.

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

- (a) granulákat készítünk, amelyek tartalmaznak legalább egy vízben oldható hidroxil-alkil-cellulózt és oxikodont vagy valamely oxikodonsót,
- (b) a hidroxil-alkil-cellulózt tartalmazó granulákat legalább egy C₁₂-C₃₆ szénatomos alifás alkohollal keverjük el, és
- (c) kívánt 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 szá-

raz tömegére számolva 1,5 és 5-szörös mennyiségi határok, előnyösen 1,75 és 3,5-szeres 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 oxikodonsót 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-sósav-sót) tartalmazó tabletták (vizes előállítás mód)

Kívánt mennyiségű oxikodon-hidrokloridot, porlasztva szárított laktózt és Eudragit® RS PM anyagot megfelelő méretű keverőbe adagolunk és körülbelül 5 percen át keverjük, miközben a keveréket annyi vízzel granuláljuk, amellyel nedves granulált masszát képez. A granulákat ezután fluid ágyas szárítóban 60 °C-on megszáritjuk és 2380 µm (8 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. Ezután a granulákat ismét megszáritjuk és 1400 µm (12 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. A kívánt mennyiségű sztearil-alkoholt 60–70 °C körüli hőmérsékleten megolvasztjuk és a granulákhoz keverés közben hozzáadagoljuk az olvasztott sztearil-alkoholt. 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 (síkosítóanyagként) megfelelő mennyiségű talkum és magnézium-sztearát hozzákeverésével kezeljük megfelelő keverőberendezésben. Ezután a granulákat alkalmas tablettázóberendezésben 375 mg tömegű tablettákká préseljük. Az 1. példa szerinti tabletták összetételét az alábbi 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

Oxikodon-HCl 30 mg-os tabletták összetétele

Komponens	mg/tabletta	t%
Oxikodon-hidroklorid	30,0	8
Laktóz (porlasztva szárított)	213,75	57

1. táblázat (folytatás)

Komponens	mg/tabletta	t%
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 gyomornedvnek megfelelő pH=1,2 értéken, majd ezt 900 ml-re cserélve 7,5 pH-értéken. Az eredményeket az alábbi 2. táblázatban mutatjuk be.

2. táblázat

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

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

2. példa

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

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

olvasztjuk. 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-sztearát adjuk hozzá. A granulátumot ezután 125 mg-os tablettákká préseljük megfelelő tablettázóberendezésben. A 2. példa (10 mg-os, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító tabletták) összetételét az alábbi 3. táblázatban mutatjuk be.

3. táblázat

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

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

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

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

Közben a kívánt mennyiségű sztearil-alkoholt körülbelül 70 °C hőmérsékleten megolvasztjuk. Az olvasztott sztearil-alkoholt is bevisszük a granulátumba keverés közben. A viaszozott granulátumot ezután fluid ágyas szárítógranulátorba vagy tálcákra helyezzük és szobahőmérsékletre vagy az alatti hőmérsékletre lehűtjük. A hűtött granulátumot ezután 1400 µm (12 mesh) szitán engedjük át. Ezt követően a viaszozott granulátumot keverőbe helyezzük és kenőanyagként megfelelő mennyiségű talkum és magnézium-sztearát hozzáadásával kezeljük körülbelül 3 percen át, végül a granulátumot 125 mg-os tablettákká préseljük megfelelő tablettázóberendezésben.

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

5. táblázat

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

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

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

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

6. táblázat

A hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító 10 mg-os oxikodontabletták 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 (szilárd)	10,0*
Triacetin®	2,0
Sztearil-alkohol	25,0
Talkum	2,5
Magnézium-sztearát	1,25
Összesen	125,0

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

8. táblázat

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

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

5. és 6. példa

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

A 6. példa szerint 10 mg-os, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodon-hidroklorid-

tablettákat állítunk elő a 2. példában megadott eljárással.

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

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

9. táblázat (az 5. példához)

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

pH	1	2	4	8	12	18	24 óra
1,3	29,5	43,7	61,8	78,9	91,0	97,0	97,1
4,56	34,4	49,1	66,4	82,0	95,6	99,4	101,1
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 ismert.

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

Olvasztott cetosztearil-alkoholt (300,0 g) adunk a meleg, oxikodont tartalmazó granulátumhoz és az egészet alaposan összekeverjük. A keveréket levegőn lehűtjük, ismét 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 preseljük.

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 szerintiével. 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
Hidroxi-etil-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
Hidroxi-etil-cellulóz	30,0	75,0
Cetosztearil-alkohol	90,0	225,0
Talkum	6,0	15,0
Magnézium-sztearát	3,0	7,5

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

32,0 g oxikodon-hidrokloridot nedvesen granulálunk 240,0 g laktóz-monohidráttal, 80,0 g hidroxietil-cellulózzal és 240,0 g metakril-sav kopolimerrel (például Eudragit® L-100-55 termékkel). A granulátumot 1400 µm (12 mesh) finomságú szitán bocsátjuk át. Ez-

után a granulátumot 50 °C-on fluid ágyas szárítóban megszáritjuk és 1190 µm (16 mesh) finomságú szitán engedjük át.

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

A 12. példa szerint úgy járunk el, mint a 11. példa szerint, de azzal az eltéréssel, hogy tablettánként 10 mg oxikodon-hidrokloridot tartalmazó készítményt állítunk elő. A 11. és 12. példa szerinti készítmények összetételét a 15. és 16. táblázat mutatja be.

15. táblázat

A 11. példa szerinti összetétel

Komponens	mg/tabletta	g/gyártási tétel
Oxikodon-hidroklorid	4,0	32,0
Laktóz-monohidrát	30,0	240,5
Hidroxi-etil-cellulóz	10,0	80,0
Metakril-sav 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
Hidroxi-etil-cellulóz	10,0	80,0
Metakril-sav 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 államokbeli Gyógyszerkönyv ismertet. A vizsgálatot 100 fordulat/perc mellett végezzük, a médium az első órában szimulált gyomor-
nedv, majd szimulált bélnedv 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 biohosszáférhetőségi (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 dózissal,

a hatóanyagot azonnal felszabadító oxikodonoldattal összehasonlítva.

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

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

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

18. táblázat

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

IR=a hatóanyagot azonnal felszabadító oxikodonoldat

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 oxikodonkészítmény, 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 acetaminofénnel a kombinációjával (IR OXY/APAP), valamint placeboval, 180 betegen hasüregi vagy nőgyógyászati sebészeti beavatkozást követő enyhe vagy súlyos fájdalom esetén.

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

E Hatásossági analízisből kihagyva (beadás után körülbelül 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	Placebo	CR OXY			2 Per*	Össz.
	15 mg		10 mg	20 mg	30 mg		
A	31	31	30	30	30	30	182
B	31	31	30	30	30	30	182
C	31	30	30	30	30	30	181
D	0	1	0	0	0	0	1
E	0	1	0	0	0	0	1
F	1	0	0	0	0	0	1
G	30	30	30	30	30	30	180
H	31	31	30	30	30	30	182

* Két tableta Percocet® beadagolása

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

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

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

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

A fájdalomcsillapítás időtartamának ellenőrzése – a betegek által stopperórával mérve – azt eredményezte, hogy 10 mg, 20 mg és 30 mg CR OXY hatása szignifikánsan ($p < 0,05$) hosszabb ideig tartott, mint 15 mg IR OXY és a két tableta 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 oxikodonkészítmények csillapítják a fájdalmat, az enyhétől a súlyos posztoperatív fájdalomig, így például a hasi vagy nőgyógyászati műtétek utáni fájdalmakat. A válasz dózisfüggése 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 függ. 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 férfinn, 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 referenciastandardja, az átlagos életkor 34 év, magasság 176 cm és testtömeg 75 kg. A csoporttal kapcsolatban szokatlan megfigyelést nem jegyeztek fel.

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

10 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 óras. Az átlagos AUC-alapú biohosszáférhetőség (ROX=100%) értéke 104,4% volt, ahol a 90%-os konfidenciaértékek 90,9 és 117,9% közöttiek. Így az FDA előírásoknak ($\pm 20\%$) megfelel úgy, hogy a vizsgálat eredményei alátámasztják az egyenlő oxikodon-hozzáférhetőség követelményét.

20. táblázat

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

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

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

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

19. példa

Klinikai vizsgálatok

24 átlagos egészséges férfit választottunk ki egy szűrőpróbaszerű egyszeri dózisu, kétirányú keresztvizsgálat céljára, hogy összehasonlítsuk a mért vérplazma oxikodonkoncentrációkat két, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító 10 mg-os oxikodontabletta, illetve 20 mg (5 mg/5 ml oldatból 20 ml) a hatóanyagot azonnal felszabadító (IR) oxikodon-

45 hidroklorid-oldat beadása esetén. A vizsgálatot 23 személyen tudtuk befejezni, és ezeket tudtuk kiértékelni.

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

21. táblázat

Farmakokinetikus paraméter	Referencia IR oxikodon 20 mg	Tesztelt CR oxikodon 2×10 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

21. táblázat (folytatás)

Farmakokinetikus paraméter	Referencia IR oxikodon 20 mg	Tesztelt CR oxikodon 2×10 mg F.(%)		90% konfidencia- intervallum
AUC (0–36) (mg×óra/ml)	194,35	199,62	102,71	89,5–115,9
AUC (0–∞) (ng×óra/ml)	194,38	208,93	107,49	92,9–121,9
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 biohőzáférhetőség

(CR oxikodon 2×10 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% konfidenciaintervallum CR OXY esetén IR OXY-hoz viszonyítva 89,5%–115,9% AUC (0,36) esetén és 92,9%–121,9% AUC (0, ∞) esetén.

A 90%-os konfidencia intervallum analízisre alapítva a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodontabletták ekvivalensnek mutatkoztak az abszorpció mértékében (AUC 0,36) a hatóanyagot azonnal felszabadító oxikodonoldattal. A hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító oxikodonabszorpció 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 oxikodonkészítmények 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 morfinkészítmény analgetikus hatóssága és erőssége”, Clin. Pharm. & Ther. (nyomdában)], akik 30 és 90 mg MS Contin®-t hasonlítottak össze 30 és 90 mg egy másik, a hatóanyag szabályozott felszabadítását biztosító orális morfinkészítménnyel, 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 adagolási forma humán pácienseknek orális beadásra, amely tartalmaz
 - a) 10–160 mg oxikodon-hidrokloridsóval ekvivalens mennyiségű oxikodonsót;
 - b) az oxikodonsót magában foglaló mátrixot;
 - c) az oxikodonsó felszabadulását szabályozó bevonatot a mátrixon;
2. ahol az adagolási forma in vitro kioldódási sebessége 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% és 42,5 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel, 2 óra elteltével 25 tömeg% és 55 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel, 4 óra elteltével 45 tömeg% és 75 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel és 6 óra elteltével 55 tömeg% és 85 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel.
2. Az 1. igénypont szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon orális adagolási forma, ahol az orális adagolási forma in vitro kioldódási sebessége 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 17,5 tömeg% és 38 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel, 2 óra elteltével 30 tömeg% és 50 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel, 4 óra elteltével 50 tömeg% és 70 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel és 6 óra elteltével 60 tömeg% és 80 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel.
3. A 2. igénypont szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon orális adagolási forma, ahol az orális adagolási forma in vitro kioldódási sebessége 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 17,5 tömeg% és 32,5 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel, 2 óra elteltével 35 tömeg% és 45 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel, 4 óra elteltével 55 tömeg% és 65 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel és 6 óra elteltével 65 tömeg% és 75 tömeg% közötti oxikodonsó szabadul fel.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon adagolási forma, amely tartalmazza

oxikodonsót és szferonizálóanyagot tartalmazó szferoidok analgetikusan hatásos mennyiségét, ahol mindegyik szferoid filmbevonattal van ellátva, amely szabályozza az oxikodonsó szabályozott sebességű felszabadulását vizes közegben.

5. A 4. igénypont szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon adagolási forma, ahol a filmbevonat tartalmaz olyan vízben nem oldódó anyagot, amelyet a következő csoportból választunk: sellak, zein, vízben nem oldódó cellulóz, polimetakrilát.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti szabályozott hatóanyag-leadású adagolási forma, amely állandósult állapotban, 12 óránként ismételt beadás után biztosítja, hogy az oxikodon átlagos maximális vérplazma-koncentrációja 6–240 ng/ml a beadás után 2–4,5 óra múlva és az átlagos minimális vérplazma-koncentráció 3–120 ng/ml in vivo a beadás után 10–14 óra múlva.

7. A 6. igénypont szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon adagolási forma, amely 10–40 mg oxikodonsót tartalmaz, ahol az adagolási forma állandósult állapotban, 12 óránként ismételt beadás után biztosítja, hogy az oxikodon átlagos maximális vérplazma-koncentrációja 6–60 ng/ml a beadás után 2–4,5 óra múlva és az átlagos minimális vérplazma-koncentráció 3–30 ng/ml a beadás után 10–14 óra múlva.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon forma, amelyben az oxikodon hidrokloridsó formájában van.

5 9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon adagolási forma, ahol az in vitro felszabadulási sebesség lényegében független a pH-tól pH=1,6 és 7,2 között.

10 10. Az előző igénypontok bármelyike szerinti szabályozott hatóanyag-leadású oxikodon orális adagolási forma, amely 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg vagy 160 mg oxikodon-hidrokloridot tartalmaz.

11. Az előző igénypontok bármelyike szerinti 10 mg-os oxikodon adagolási forma, amely 10 mg oxikodonsót tartalmaz.

15 12. Az előző igénypontok bármelyike szerinti 20 mg-os oxikodon adagolási forma, amely 20 mg oxikodonsót tartalmaz.

20 13. Az előző igénypontok bármelyike szerinti 40 mg-os oxikodon adagolási forma, amely 40 mg oxikodonsót tartalmaz.

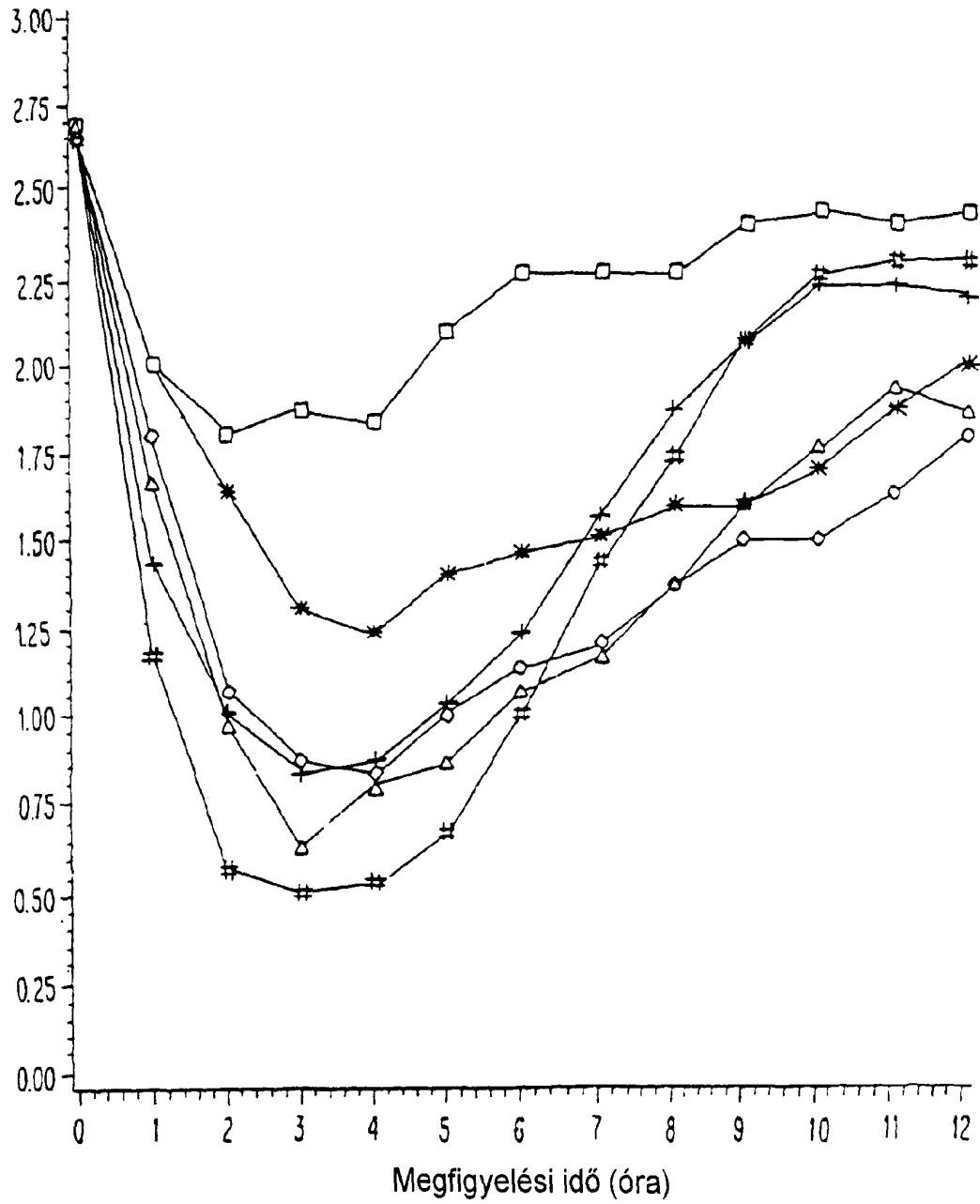
14. Az előző igénypontok bármelyike szerinti 80 mg-os oxikodon adagolási forma, amely 80 mg oxikodonsót tartalmaz.

25 15. Az előző igénypontok bármelyike szerinti 160 mg-os oxikodon adagolási forma, amely 160 mg oxikodonsót tartalmaz.

16. Az 1–15. igénypontok bármelyike szerinti adagolási forma, ahol az adagolási forma kapszula.

30 17. Az 1–15. igénypontok bármelyike szerinti adagolási forma, ahol az adagolási forma tableta.

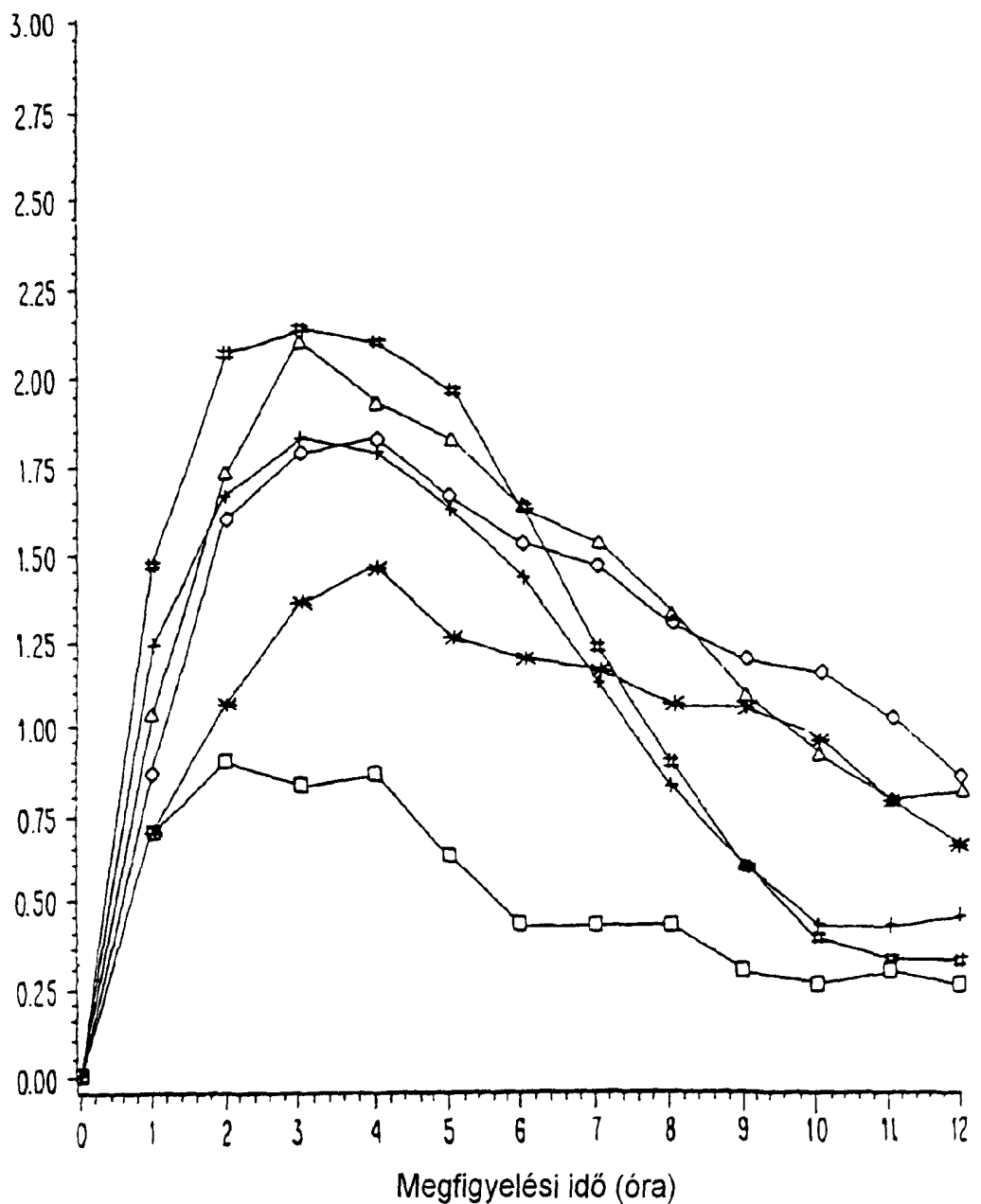
Fájdalom
intenzitás



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

1. ábra

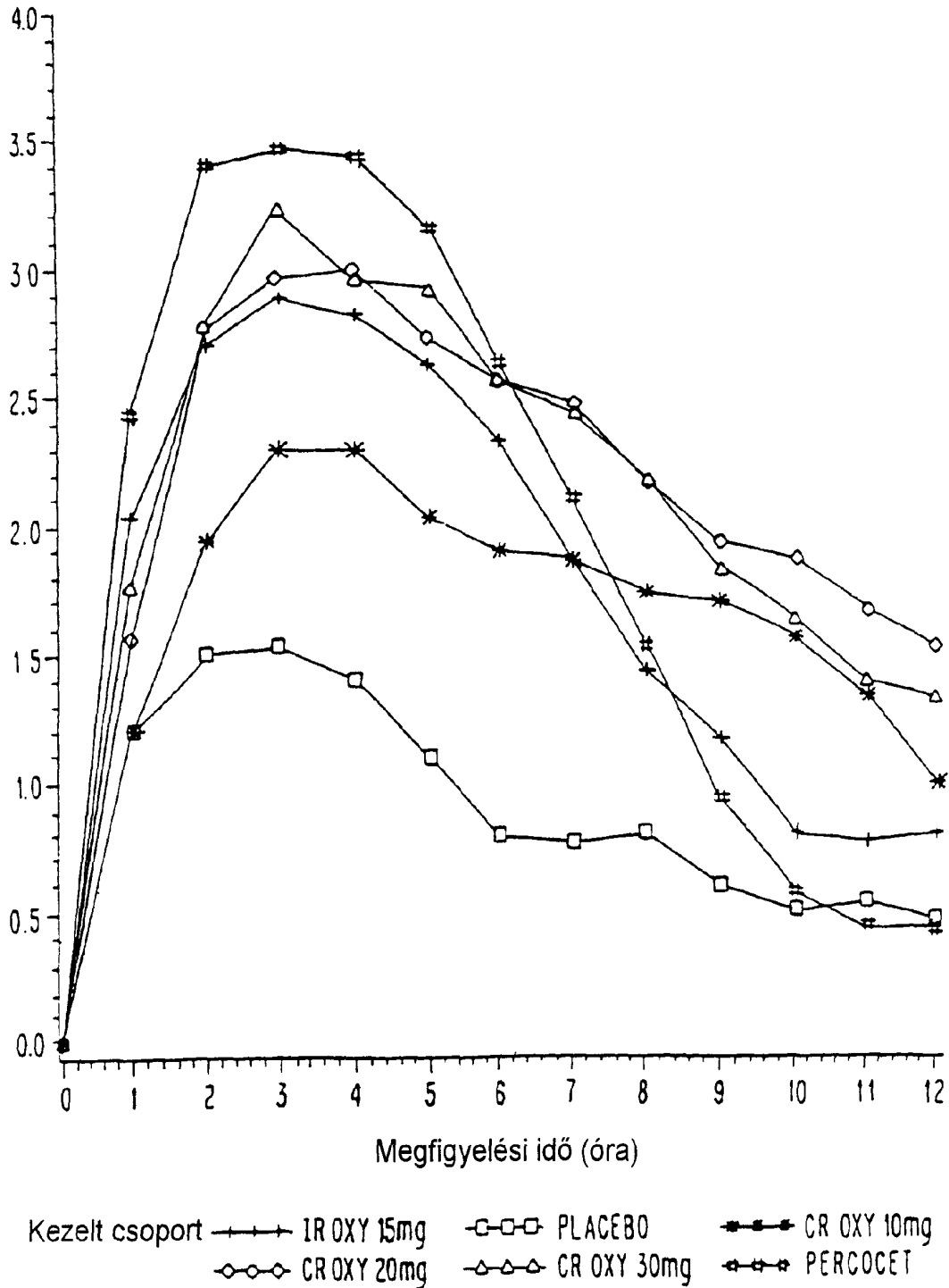
Fájdalom
intenzitás
különbség



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

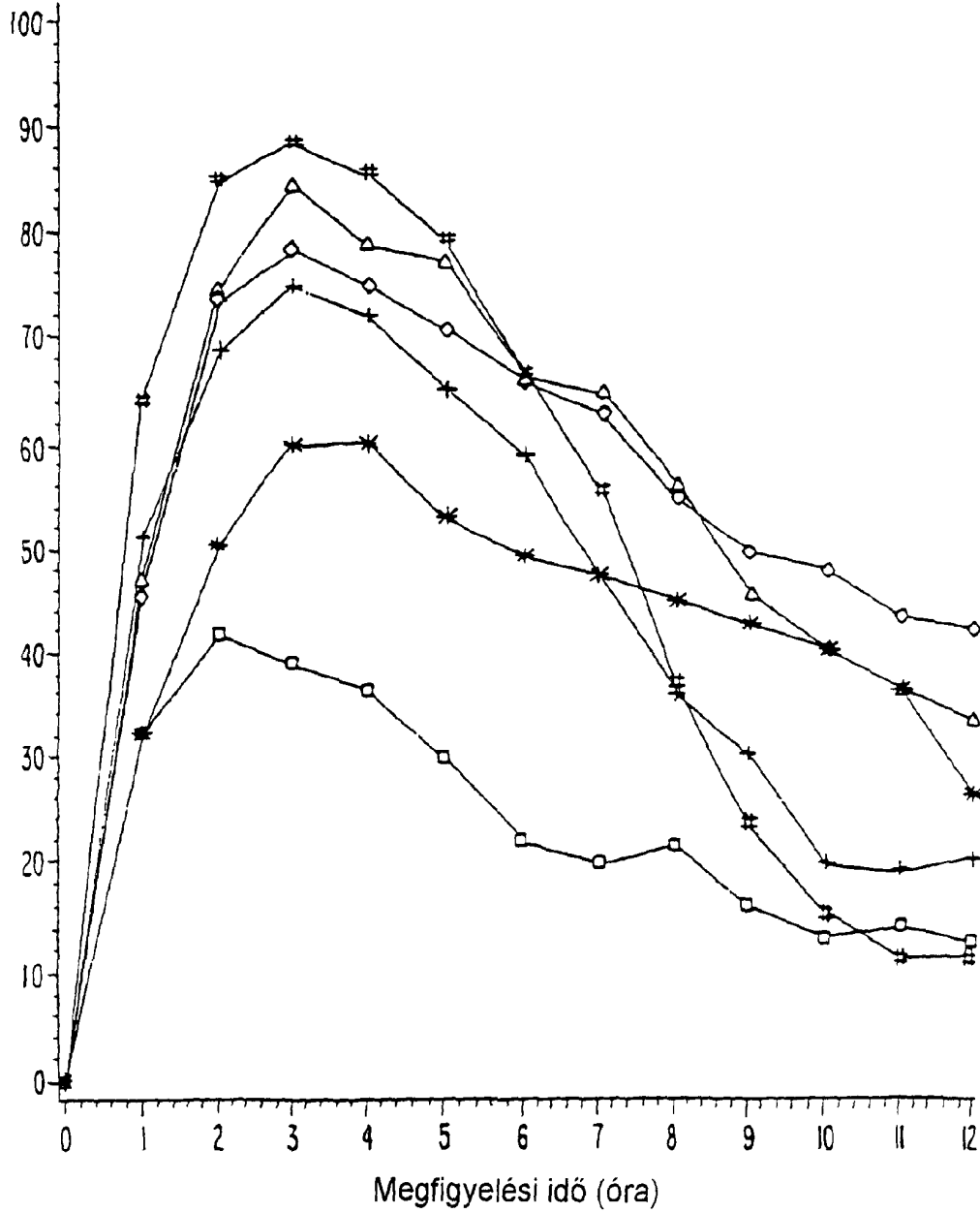
2. ábra

Fájdalom-
csillapítás



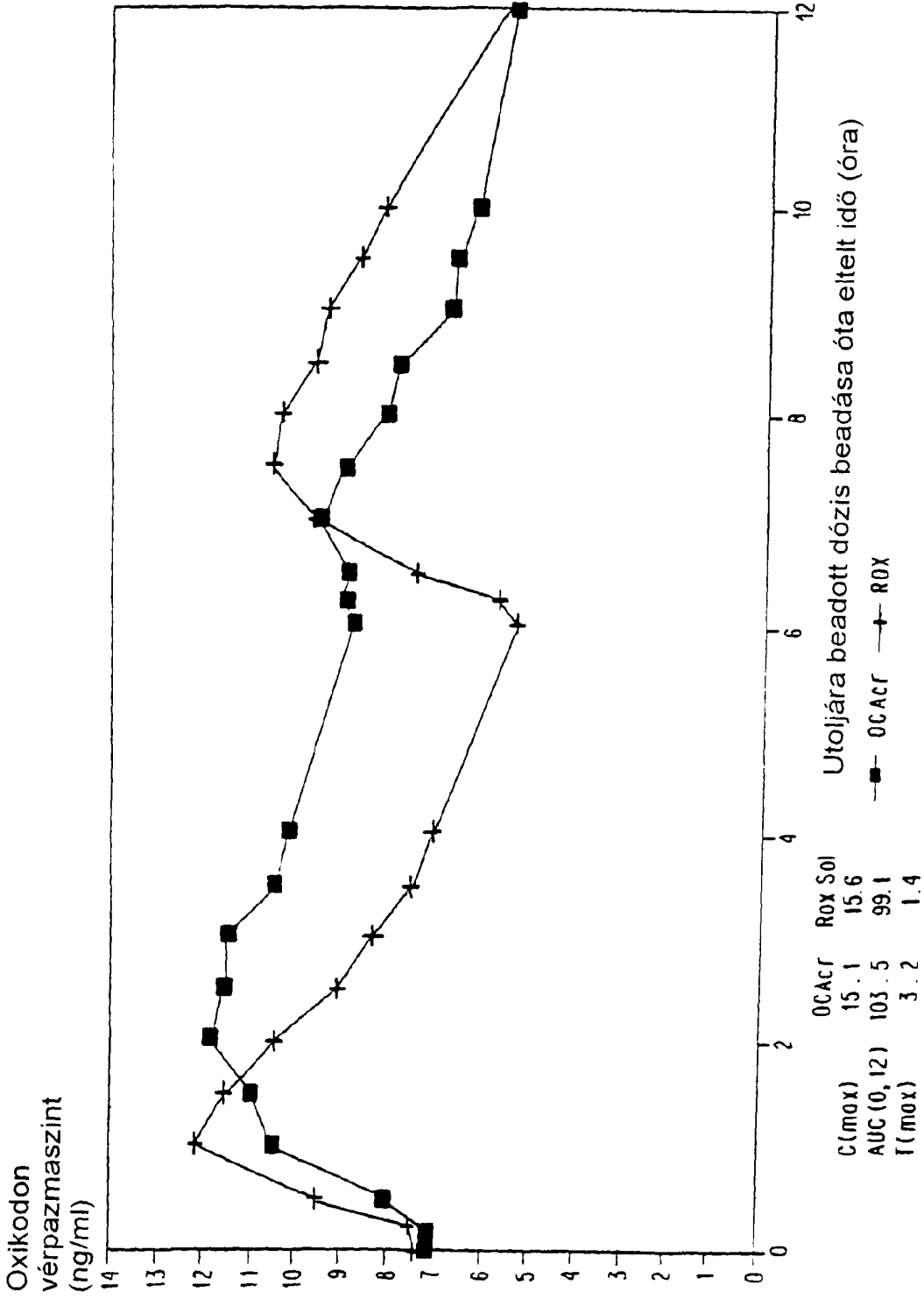
3. ábra

Fájdalom-
csillapítás
(mm)



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

4. ábra



5. ábra

Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
Felelős vezető: Szabó Richárd osztályvezető
Windor Bt., Budapest