PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-1129**
(22) Přihlášeno: **25.11.1992**
(30) Právo přednosti: **27.11.1991 US 1991/800549**
(40) Zveřejněno: **13.04.1994**
(Věstník č. 4/1994)
(47) Uděleno: **29.01.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **11.03.2009**
(Věstník č. 10/2009)
(86) PCT číslo: **PCT/US1992/010146**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1993/010765**

(11) Číslo dokumentu:
300 183
(13) Druh dokumentu: **B6**
(51) Int. Cl.:
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
US 4990341; EP 253104.

(73) Majitel patentu:
Mundipharma Medical GmbH, 4020 Basel, CH

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

(74) Zástupce:
Čermák Hořejš Matějka a spol., JUDr. Karel Čermák, advokát, Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
Oxykodon hydrochloridová dávková léková forma s řízeným uvolňováním pro perorální podávání humánním pacientům

(57) Anotace:
Oxykodon hydrochloridová dávková léková forma s řízeným uvolňováním pro perorální podávání humánním pacientům, která má obsah 10 až 40 mg oxykodon hydrochloridu a obsahuje matrici pro řízené uvolňování obsahující oxykodon hydrochlorid a materiál matrice pro řízené uvolňování; přičemž materiály matrice pro řízené uvolňování obsažené v dávkové lékové formě s řízeným uvolňováním jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z mastných kyselin, mastných alkoholů, glycerylesteru mastných kyselin, rostlinných olejů a vosku a přičemž dávková léková forma má in vitro disoluční rychlost při měření metodou za použití zařízení s lopatkovým míchadlem podle US lékopisu při frekvenci otáčení 100 min^{-1} v 900 ml vodného pufru (o pH v rozmezí od 1,6 do 7,2) při 37 °C v rozmezí 12,5 až 42,5 % hmotnostního oxykodon hydrochloridu uvolněného po 1 hodině, v rozmezí 25 až 56 % hmotnostních oxykodon hydrochloridu uvolněného po 2 hodinách, v rozmezí 45 až 75 % hmotnostních oxykodon hydrochloridu uvolněného po 4 hodinách a v rozmezí 55 až 85 % hmotnostních oxykodon hydrochloridu uvolněného po 6 hodinách, přičemž in vitro uvolňování je nezávislé na pH.

CZ 300183 B6

Oxykodon hydrochloridová dávková léková forma s řízeným uvolňováním pro perorální podávání humánním pacientům

Oblast techniky

Vynález se týká oxykodon hydrochloridové dávkové lékové formy s řízeným uvolňováním pro perorální podávání humánním pacientům. Jedná se zejména o pevnou formu, například tabletu.

Dosavadní stav techniky

Souhrnné práce, týkající se denních dávek opioidních analgetik, uvádějí, že se denní dávka, jíž je zapotřebí k potlačení bolesti u přibližně 90 % nemocných, může pohybovat až do osminásobku běžně podávané dávky. Toto výjimečně široké rozmezí vhodných dávek je příčinou, že zjištění skutečně účinné dávky je velmi náročné na čas a zdroje a mimoto může dojít k tomu, že nemocný zůstává bez přijatelného potlačení bolestivých pocitů po nepřiměřeně dlouhou dobu.

Při potlačování bolesti podáváním opioidních analgetik je obecně pozorováno a popisováno, že existuje podstatná variace mezi jednotlivými nemocnými, pokud jde o odpověď na tutéž dávku určitého léku a z tohoto důvodu existuje velká variabilita mezi nemocnými, pokud jde o dávky opioidních analgetik, jichž je zapotřebí k potlačení bolesti bez nepřijatelných vedlejších účinků. Tato skutečnost vyžaduje velké úsilí ze strany klinických pracovníků tak, aby bylo možno stanovit vhodnou dávku pro každého jednotlivého nemocného titrací, náročnou na čas, při níž se pečlivě hodnotí jak léčebné, tak vedlejší účinky a dávka se upravuje v průběhu celé řady dnů a někdy ještě déle tak dlouho, až se stanoví skutečně vhodná dávka. V publikaci Principles of Analgesic Use in tne Treatment of Acute Pain and Cancer Pain ve 3. vydání, jde o publikaci společnosti American Pain Society, se vysvětluje, že „by mělo být dbáno skutečnosti, že se optimální analgetická dávka velmi mění u jednotlivých nemocných. Studie prokázaly, že ve všech věkových skupinách existuje vysoká variabilita v dávkách opioidních látek, jichž je zapotřebí k dosažení úlevy i u nemocných, kterým tyto látky ještě nebyly podávány, a to při stejných chirurgických zákrocích. Tato vysoká variabilita nutí lékaře k předpisům analgetických dávek, které v sobě ještě zahrnují možnost dávku doplnit, a také k použití větších nitrožilních dávek nebo infuzí k dosažení rychlé úlevy při velkých bolestech. Je nutno každé analgetikum podávat nejprve tak, že se požadovaná dávka nastavuje titrací a teprve v případě neúspěchu se má přejít na jinou účinnou látku".

Bylo by tedy zapotřebí najít opioidní analgetikum, které by bylo schopno dostatečně potlačovat bolest při možnosti použití podstatně užšího rozmezí denních dávek, čímž by bylo možno podstatně zlepšit účinnost potlačení bolesti a kvalitu léčení.

Již dříve bylo popsáno, že farmaceutické prostředky, obsahující opioidní analgetické látky, například morfin, hydromorfon nebo soli těchto látek, je možno připravit při použití vhodné matrice jako prostředky s řízeným uvolňováním účinné látky. Například v patentovém spisu US 4 990 341 (Goldie, Euroceltique) se popisuje prostředek s obsahem hydromorfonu, v němž je rychlost rozpouštění lékové formy in vitro (při měření postupem podle US lékopisu za použití zařízení s lopatkovým míchadlem pracujícím při frekvenci otáčení 100 min^{-1} v 900 ml vodného pufru o pH v rozmezí 1,6 až 2,7 při teplotě 37 °C) v rozmezí 12,5 až 52,5 % hmotnostních hydromorfonu po 1 hodině, 25 až 55 % hmotnostních po 2 hodinách, 45 až 75 % hmotnostních po 4 hodinách a 55 až 85 % hmotnostních po 6 hodinách.

Vynález si klade za úkol podstatně zlepšit účinnost a kvalitu postupů pro potlačení bolestí.

Vynález si rovněž klade za úkol navrhnout farmaceutický prostředek s obsahem opioidního analgetika, jímž by bylo možno dosáhnout shora uvedeného účinku.

Vynález si dále klade za úkol navrhnout způsob zpracování farmaceutického prostředku tak, aby bylo možno zmenšit rozmezí denních dávek, které je prozatím při potlačování bolesti u přibližně 90 % nemocných až osminásobkem nejnižší účinné dávky.

Vynález si dále klade za úkol navrhnout takový způsob zpracování účinné látky, jímž by bylo možno podstatně snížit variabilitu ve velikosti denních dávek, nutných k potlačení bolesti, a to v podstatě u všech nemocných.

Uvedenými způsoby by mělo být možno podstatně snížit časové i jiné náklady na titraci dávky u nemocných, u nichž je nutno potlačovat bolest podáváním analgetik opioidní povahy.

Dávková léková forma s řízeným uvolňováním opioidní látky by tedy měla mít podstatně nižší variabilitu u jednotlivých pacientů, pokud jde o dávky opioidního analgetika, jichž je zapotřebí k potlačení bolesti bez výskytu nežádoucích vedlejších účinků.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je oxykodon hydrochloridová dávková léková forma s řízeným uvolňováním pro perorální podávání humánním pacientům, která má obsah 10 až 40 mg oxykodon hydrochloridu a obsahuje matrici pro řízené uvolňování obsahující

- oxykodon hydrochlorid a
- materiál matrice pro řízené uvolňování,

přičemž materiály matrice pro řízené uvolňování obsažené v dávkové lékové formě s řízeným uvolňování jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z mastných kyselin, mastných alkoholů, glycerylesterů mastných kyselin, rostlinných olejů a vosků

a přičemž dávková léková forma má in vitro disoluční rychlost při měření metodou za použití zařízení s lopatkovým míchadlem podle US lékopisu při frekvenci otáčení 100 min^{-1} v 900 ml vodného pufru (o pH v rozmezí od 1,6 do 7,2) při 37 °C v rozmezí 12,5 až 42,5 % hmotnostního oxykodon hydrochloridu uvolněného po 1 hodině, v rozmezí 25 až 56 % hmotnostních oxykodon hydrochloridu uvolněného po 2 hodinách, v rozmezí 45 až 75 % hmotnostních oxykodon hydrochloridu uvolněného po 4 hodinách a v rozmezí 55 až 85 % hmotnostních oxykodon hydrochloridu uvolněného po 6 hodinách, přičemž in vitro uvolňování je nezávislé na pH.

Přednostní provedení vynálezu představuje oxykodon hydrochloridová dávková léková forma s řízeným uvolňováním definovaná výše,

- v níž matrice pro řízené uvolňování dále obsahuje ředidla, lubrikanty, pojiva, pomocné granulační látky, barvicí činidla, ochucovadla a kluzná činidla a/nebo
- v níž je obsah oxykodon hydrochloridu 10, 20, nebo 40 mg.

Metoda, využívající zařízení s lopatkovým míchadlem (Paddle Method), jíž je použito ke stanovení podílu uvolněné účinné látky za určité časové období, byla popsána v US lékopisu XXII (1990). Pod pojmem „nezávislý na pH" se rozumí, že v jakémkoliv daném časovém období je rozdíl mezi množstvím oxykodonu, uvolněným například při pH 1,6, a množstvím uvolněným při jakémkoliv jiném pH, například 7,2, měřeno shora uvedeným způsobem, je 10 % hmotnostních nebo méně. Uvolněná množství jsou ve všech případech průměrem hodnot, získaných při alespoň třech pokusech.

Vynález umožňuje podstatně zúžit rozmezí denních dávek, nutných pro potlačení bolesti u přibližně 90 % nemocných tak, že se podává pevná perorální léková dávková forma s řízeným uvolňováním, obsahující asi 10 až asi 40 mg oxykodon hydrochloridu, která zajistí střední maximální koncentraci oxykodonu v plazmě asi 6 až asi 60 ng/ml od střední doby asi 2 do asi 4,5 hodiny po podání a střední minimální koncentraci oxykodonu v plazmě asi 3 až asi 30 ng/ml od střední doby asi 10 do asi 14 hodin po opakovaném podání každých 12 hodin (q12h) za podmínek ustáleného stavu.

Podstatu vynálezu dále tvoří způsob podstatného zužování rozmezí denních dávek, nutných k potlačení bolesti u v podstatě všech nemocných tak, že se podává pevná perorální léková formulace s řízeným uvolňováním, obsahující až do asi 160 mg oxykodonu nebo jeho soli, přičemž tato formulace zajistí střední maximální koncentraci oxykodonu v plazmě až do asi 240 ng/ml od střední doby až asi 2 do asi 4,5 hodiny po podání a střední minimální koncentraci oxykodonu v plazmě až asi 120 ng/ml od střední doby asi 10 do asi 14 hodin po opakovaném podání každých 12 hodin (q12h) za podmínek ustáleného stavu.

Podstatu vynálezu tvoří rovněž oxykodonová léková formulace s řízeným uvolňováním této látky, obsahující asi 10 až asi 40 mg oxykodonu nebo jeho soli, přičemž tato formulace zajistí střední maximální koncentraci oxykodonu v plazmě asi 6 až asi 60 ng/ml od střední doby asi 2 do asi 4,5 hodiny po podání a střední minimální koncentraci oxykodonu v plazmě asi 3 až asi 30 ng/ml od asi 10 do asi 14 hodin po opakovaném podání každých 12 hodin (q12h) za podmínek ustáleného stavu.

Podstatu vynálezu dále tvoří léková formulace s obsahem oxykodonu s řízeným uvolňováním této látky, obsahující až asi 160 mg oxykodonu nebo jeho soli, přičemž tato formulace zajistí střední maximální koncentraci oxykodonu v plazmě až do asi 240 ng/ml od střední doby asi 2 do asi 4,5 hodiny po podání a střední minimální koncentraci oxykodonu v plazmě až asi 120 ng/ml od asi 10 do asi 14 hodin po opakovaném podání každých 12 hodin (q12h) za podmínek ustáleného stavu.

Přehled obrázků na výkresech

Připojené obrázky ilustrují provedení vynálezu, ale v žádném ohledu vynález definovaný v patentových nárocích neomezují.

Na obr. 1 až 4 jsou znázorněny grafy, obsahující křivky závislosti účinku lékové formy na čase pro rozdíly v intenzitě bolesti a úlevu od bolesti při klinické studii z příkladu 17.

Na obr. 5 je znázorněn graf, ukazující střední koncentrace oxykodonu v plazmě po podání oxykodonové formulace s řízeným uvolňováním podle vynálezu s obsahem 10 mg oxykodonu nebo srovnávacího referenčního standardu.

Bylo neočekávaně zjištěno, že farmaceutický prostředek podle vynálezu s řízeným uvolňováním oxykodonu může přijatelným způsobem potlačovat bolest při použití podstatně užšího, přibližně čtyřnásobného, rozmezí dávkování (průběžně 10 až 40 mg každých 12 hodin) u přibližně 90 % nemocných. Toto zjištění je v ostrém kontrastu s přibližně osminásobným rozmezím, jehož je obecně zapotřebí při podávání opioidních analgetik u přibližně 90 % nemocných.

Použití asi 10 až 40 mg dávek prostředku s řízeným uvolňováním oxykodonu každý 12 hodin k potlačení bolesti u přibližně 90 % nemocných kontrastuje s širším rozmezím dávek u jiných μ–agonistických analgetik indikovaných u středně silné až silné bolesti a je příkladem jedinečných vlastností předloženého vynálezu. Je nutno uvést, že i u zbývajících 10 % nemocných je možno úspěšně potlačit bolest podáváním prostředku podle vynálezu s řízeným uvolňováním oxykodonu každých 12 hodin při užším rozmezí dávek, než je tomu při použití jiných podobných analgetik.

V podstatě všech zbývajících 10 % nemocných, jimž nestačí podávání prostředku s obsahem 10 až 40 mg oxykodonu každých 12 hodin, je možno uspokojit podáváním dávek vyšších než 40 mg každých 12 hodin, a to až do 160 mg každých 12 hodin, přičemž je možno užít například násobků jednotlivých dávek, jako 10, 20, 40, 80 a 160 mg nebo kombinaci těchto dávek. Při použití jiných podobných analgetik, například morfinu, by bylo naproti tomu nutno použít širšího rozmezí dávek k potlačení bolesti u zbývajících 10 % nemocných. Bylo například pozorováno, že denní dávky perorálně podávaného morfinu se mohou pohybovat v rozmezí 1 až více než 20 g. Podobně široké dávkovací rozmezí bylo pozorováno také v případě perorálního podání hydromorfonu.

Morfin, který je považován za prototyp opioidních analgetik, byl zpracován na farmaceutické prostředky s řízeným uvolňováním, určené pro podávání každých 12 hodin (například tablety MS Contin®, Purdue Pharma, L.P.). Při podávání prostředku s řízeným uvolňováním oxykodonu každých 12 hodin se sice dosáhne kvalitativně srovnatelných klinických farmakokinetických vlastností, avšak prostředek s obsahem oxykodonu podle vynálezu je možno podávat v dávkovacím rozmezí, rovném přibližně polovině dávkovacího rozmezí dosahovaného s uvedeným obchodně dostupným prostředkem, obsahujícím morfin, s řízeným uvolňováním (jako je MS Contin®), v obou případech pro potlačení podstatných bolestivých pocitů u 90 % nemocných.

Dávkovací studie s opakovaným podáváním farmaceutických prostředků s řízeným uvolňováním oxykodonu každých 12 hodin a s podáváním prostředků s obsahem oxykodonu s okamžitým uvolňováním každých 6 hodin při stejných celkových denních dávkách vedly ke srovnatelně stejnému vstřebanému množství za den a také k dosažení srovnatelných maximálních a minimálních koncentrací v krevní plazmě. Při použití farmaceutického prostředku s řízeným uvolňováním oxykodonu se dosahuje maximální koncentrace v plazmě v době přibližně 2 až 4,5 hodiny po perorálním podání, zatímco po podání farmaceutického prostředku s okamžitým uvolňováním celého množství účinné látky je maximální koncentrace této látky v krevní plazmě dosažena přibližně po 1 hodině. Podobně byly provedeny také studie s opakovanými dávkami tablet MS Contin® s obsahem morfinu a prostředky s okamžitým uvolňováním morfinu. I zde bylo dosaženo relativně srovnatelných výsledků jako při shora uvedených pokusech se dvěma různými prostředky s obsahem oxykodonu.

Neexistují žádné podstatné odchylky od paralelního průběhu křivek závislosti odpovědi na dávce pro oxykodon v lékové formě s řízeným uvolňováním podle vynálezu, oxykodon v perorální lékové formě s okamžitým uvolňováním nebo oxykodon ve formě pro parenterální podání, ve srovnání s dalšími opioidy při perorálním nebo parenterálním podání. Tyto studie závislosti odpovědi na dávce a relativní analgetické síly byly například popsány v publikaci Beaver a další, 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., sv. 207, č. 1, str. 101 108. Popisují se srovnatelné sklony křivek závislosti odpovědi na dávce pro parenterálně podaný oxykodon ve srovnání s parenterálně podaným morfinem a také srovnatelné sklony křivek závislosti na dávce pro oxykodon, podaný perorálně a parenterálně.

Při souhrnném zkoumání závislosti odpovědi na dávce a při zkoumání relativní účinnosti μ–agonistických opioidních analgetik, jako oxykodonu, morfinu, hydromorfonu, levorfanolu, methadonu, meperidinu a heroinu, nebylo možno pozorovat žádnou významnou odchylku paralelního průběhu křivek závislosti odpovědi na dávce pro tyto látky. Tento paralelní průběh je tak zřejmý, že se stal základním principem pro stanovení relativního analgetického účinku a poměru dávek, běžně užívaných při převádění nemocných z jedné z uvedených látek na druhou. Pokud by uvedené křivky závislosti účinku na dávce neměly rovnoběžný průběh, nebylo by možno počítat s možností uvedených převodních faktorů v širokém rozmezí dávek při záměně těchto látek mezi sebou.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu s řízeným uvolňováním oxykodonu, s obsahem oxykodonu 10 až 40 mg, podávaný každých 12 hodin pro přijatelné potlačení bolesti u přibližně 90 %

nemocných se středně silnou nebo silnou bolestí představuje závažné zlepšení ve srovnání s dalšími opioidními analgetiky, u nichž je nutné použití přibližně dvojnásobného rozmezí dávek. Potlačování bolesti opakovaným dávkováním léčiva je za použití prostředku podle vynálezu vysoce účinné a humánní. Za použití prostředků s řízeným uvolňováním oxykodonu podle vynálezu je možno snížit časové náklady, zejména je možno ušetřit čas lékařů a ošetřujícího personálu v průběhu titrace a zkrátit dobu, po niž musí nemocný snášet nepřijatelnou bolest v průběhu této titrace.

Je dále klinicky významné, že dávka přibližně 80 mg oxykodonu ve formě s řízeným uvolňováním, podaná každých 12 hodin, zajistí přijatelné potlačení bolesti u například přibližně 95 % nemocných se středně silnou až silnou bolestí a dávka 160 mg oxykodonu ve formě s řízeným uvolňováním, podaná každých 12 hodin, zajistí potlačení bolesti přibližně všech nemocných se středně silnou až silnou bolestí.

Aby bylo možno připravit lékovou formu s řízeným uvolňováním účinné látky s účinkem, trvajícím alespoň 12 hodin, je ve farmacii obvyklé, že se připraví léková forma, při jejímž použití je možno dosáhnout maximální koncentrace účinné látky v plazmě v rozmezí přibližně 4 až 8 hodin po podání (při studii s podáním jedné dávky). Nyní však bylo neočekávaně zjištěno, že v případě oxykodonu zajistí maximální koncentrace oxykodonu v krevní plazmě po 2 až 4,5 hodinách po podání úlevu od bolesti alespoň 12 hodin a, což je velmi překvapující, tato úleva je větší než úleva, jíž je možno dosáhnout při použití farmaceutických prostředků, u nichž se dosáhne nejvyšší koncentrace oxykodonu v krevní plazmě za obvyklou dobu do 2 hodin po podání.

Další výhoda farmaceutického prostředku podle vynálezu, který uvolňuje oxykodon rychlostí v podstatě nezávisle na pH, je skutečnost, že nemůže dojít k nerovnoměrnostem v uvolnění této látky v průběhu času po perorálním podání. Jinak uvedeno, oxykodon je uvolňován rovnoměrně při průchodu celou zažívací soustavou.

Perorální léková forma podle vynálezu může mít například formu granulátu, perliček nebo pelet v kapsli nebo může mít jakoukoliv jinou vhodnou pevnou formu. Výhodnou formou pro perorální podání je však tableta.

Perorální léková forma podle vynálezu přednostně obsahuje 1 až 500, zejména 10 až 160 mg oxykodonhydrochloridu. Tato léková forma může také obsahovat molárně ekvivalentní množství některé jiné soli oxykodonu nebo volného oxykodonu.

Použitou matricí může být jakákoliv matrice zajišťující in vitro rychlost rozpouštění oxykodonu v poměrně úzkém rozmezí nezávisle na pH. S výhodou by mělo jít o matrici pro řízené uvolňování, i když je možno použít také matrici pro běžné uvolňování, opatřenou povlakem, který řídí uvolňování účinné látky. Vhodnými materiály pro použití v matricích s řízeným uvolňováním jsou

a) hydrofilní polymery, například pryskyřice, ethery celulózy, akrylové pryskyřice a materiály odvozené od bílkovin. Z těchto polymerů jsou výhodné zejména ethery celulózy, zvláště hydroxyalkylcelulózy a karboxyalkylcelulózy. Léková forma pro perorální podání může obsahovat 1 až 80 % hmotnostních alespoň jednoho hydrofilního nebo hydrofobního polymeru.

b) Stravitelné substituované nebo nesubstituované uhlovodíky s dlouhým řetězcem o 8 až 50, zvláště 12 až 40 atomech uhlíku, jako nasycené alifatické kyseliny nebo alkoholy, glycerylestery těchto kyselin, minerální a rostlinné oleje a vosky. Výhodné jsou uhlovodíky s teplotou tání v rozmezí 25 až 90 °C. Z těchto uhlovodíkových materiálů s dlouhým řetězcem jsou výhodné zejména mastné (alifatické) alkoholy. Léková forma pro perorální podání může obsahovat až 60 % hmotnostních alespoň jednoho stravitelného uhlovodíku s dlouhým řetězcem.

c) Polyalkylenglykoly. Léková forma pro perorální podání může obsahovat až 60 % hmotnostních alespoň jednoho polyalkylenglykolu.

Jedna ze zvláště vhodných matric obsahuje alespoň jednu ve vodě rozpustnou hydroxyalkylcelulózu, alespoň jeden alifatický alkohol o 12 až 36, s výhodou 14 až 22 atomech uhlíku, a popřípadě alespoň jeden polyalkylenglykol.

Použitou hydroxyalkylcelulózou je s výhodou hydroxyalkylcelulóza s alkylovou částí o 1 až 6 atomech uhlíku, jako hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza a zvláště hydroxyethylcelulóza. Množství této látky v lékové formě pro perorální podání bude určeno mimo jiné na základě konkrétně požadované rychlosti uvolňování oxykodonu. Přednostně však bude léková forma pro perorální podání obsahovat 5 až 25, s výhodou 6,25 až 15 % hmotnostních alespoň jedné hydroxyalkylcelulózy.

Použitým alifatickým alkoholem může být například laurylalkohol, myristylalkohol nebo stearylalkohol. Ve zvláště výhodném provedení lékové formy pro perorální podání podle vynálezu se použije jako alespoň jednoho alifatického alkoholu cetylalkoholu nebo cetostearylalkoholu. Množství použitého alifatického alkoholu v lékové formě pro perorální podání bude stejně jako shora určeno na základě konkrétní požadované rychlosti uvolňování oxykodonu. Množství alifatického alkoholu bude záležet také na tom, zda je v lékové formě pro perorální podání přítomen alespoň jeden polyalkylenglykol. V případě, že polyalkylenglykol v lékové formě není obsažen, bude léková forma pro perorální podání s výhodou obsahovat 20 až 50 % hmotnostních alespoň jednoho alifatického alkoholu. V případě, že v lékové formě pro perorální podání je přítomen alespoň jeden polyalkylenglykol, pak celková hmotnost alespoň jednoho alifatického alkoholu a alespoň jednoho polyalkylenglykolu s výhodou tvoří 20 až 50 % hmotnostních této lékové formy.

V jednom výhodném provedení obsahuje prostředek pro řízené uvolňování účinné látky asi 5 až asi 25 % hmotnostních akrylové pryskyřice a asi 8 až asi 40 % hmotnostních alifatického alkoholu, vztaženo na celkovou hmotnost lékové formy. Zvláště vhodnou akrylovou pryskyřicí je pryskyřice Eudragit® RS PM (Rohm Pharma).

Ve shora uvedené výhodné lékové formě určuje poměr například alespoň jedné hydroxyalkylcelulózy nebo akrylové pryskyřice k alespoň jednomu alifatickému alkoholu/polyalkylenglykolu do značné míry rychlost uvolňování oxykodonu z lékové formy. Množstevní poměr alespoň jedné hydroxyalkylcelulózy k alespoň jednomu alifatickému alkoholu/polyalkylenglykolu je s výhodou v rozmezí 1:2 až 1:4, zvláště 1:3 až 1:4.

Alespoň jedním polyalkylenglykolem může být například polypropylenglykol nebo s výhodou polyethylenglykol. Číselná střední molekulová hmotnost tohoto polyalkylenglykolu se s výhodou pohybuje v rozmezí 1000 až 15 000 a zvláště v rozmezí 1500 až 12 000.

Další vhodná matrice pro řízené uvolňování účinné látky může obsahovat alkylcelulózu, zejména ethylcelulózu, alifatický alkohol o 12 až 36 atomech uhlíku a popřípadě ještě polyalkylenglykol.

Kromě shora uvedených složek může matrice pro řízené uvolňování obsahovat také vhodné množství jiných materiálů, například ředidel, mazadel, kluzných látek, pojiv, materiálů napomáhajících granulaci, barviv nebo chuťových látek, jejichž použití je ve farmacii běžné.

Mimoto je také možno místo matrice pro řízené uvolňování použít běžnou matrici, opatřenou povlakem pro řízené uvolňování účinné látky. Ve výhodném provedení je léková forma tvořena sféroidními útvary (sféroidy), opatřenými povlakem filmu, přičemž sféroidy obsahují účinnou složku a sféronizační činidlo, které je ve vodě nerozpustné. Pojem „sféroidní útvar či „sféroid" je ve farmacii běžně užíván a znamená útvar s průměrem 0,5 až 2,5, s výhodou 0,5 až 2 mm.

Sféronizačním činidlem může být jakýkoliv farmaceuticky přijatelný materiál, který je možno spolu s účinnou složkou zpracovat na sféroidní útvary. Výhodným materiálem tohoto typu je mikrokrystalická celulóza.

Vhodnou mikrokrystalickou celulózou je například běžně dodávaný prostředek Avicel PH 101 (FMC Corporation). Ve výhodném provedení vynálezu obsahují sféroidní útvary, opatřené povlakem filmu 70 až 99, zvláště 80 až 95 % hmotnostních, sféronizačního činidla, zvláště mikrokrystalické celulózy.

Kromě účinné složky a sféronizačního činidla mohou sféroidní útvary obsahovat také pojivo. Vhodná pojiva jsou v oboru běžně známa, jde například o ve vodě rozpustné polymery s nízkou viskozitou. Výhodnými látkami pro toto použití jsou zejména nižší hydroxyalkylcelulóza, rozpustná ve vodě, například hydroxypropylcelulóza. Mimoto nebo místo toho mohou sféroidní útvary obsahovat také ve vodě nerozpustný polymer, zejména akrylový polymer, kopolymer kyseliny akrylové, například kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu nebo ethylcelulózy.

Steroidy jsou obvykle opatřeny povlakem filmu z materiálu, který dovoluje uvolňování oxykodonu nebo jeho soli řízenou rychlostí do vodného prostředí. Povlak filmu se volí tak, aby bylo možno v kombinaci s ostatními složkami dosáhnout shora uvedené rychlosti uvolňování účinné látky, to znamená v rozmezí 12,5 až 42,5 % hmotnostních po jedné hodině, atd.

Povlak filmu bude obvykle obsahovat ve vodě nerozpustný materiál, například

a) vosk, jako takový nebo ve směsi s alifatickým alkoholem,

b) šelak nebo zein,

c) ve vodě nerozpustný derivát celulózy, zvláště ethylcelulózu,

d) polymethakrylát, zvláště Eudragit®.

S výhodou obsahuje filmový povlak směs ve vodě nerozpustného materiálu a ve vodě rozpustného materiálu. Poměr ve vodě nerozpustného materiálu k ve vodě rozpustnému materiálu je určován kromě jiných faktorů požadovanou rychlostí uvolňování a rozpouštěcími vlastnostmi použitého materiálu.

Jako ve vodě rozpustný materiál je možno použít například polyvinylpyrrolidon nebo s výhodou ve vodě rozpustný derivát celulózy, zvláště hydroxypropylmethylcelulózu.

Vhodnou kombinací ve vodě rozpustného a ve vodě nerozpustného materiálu pro filmový povlak může být například šelak a polyvinylpyrrolidon nebo s výhodou ethylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza.

Aby bylo možno usnadnit výrobu pevné perorální lékové formy s řízeným uvolňováním podle vynálezu, je navržen také způsob výroby této lékové formy, který spočívá v tom, že se hydromorfon nebo jeho sůl zabuduje do matrice s řízeným uvolňováním. Toto zabudování do matrice je možno uskutečnit například tak, že se

a) vytvoří granule, obsahující alespoň jednu ve vodě rozpustnou hydroxyalkylcelulózu a oxykodon nebo sůl oxykodonu,

b) granule s obsahem hydroxyalkylcelulózy se smísí s alespoň jedním alifatickým alkoholem o 12 až 36 atomech uhlíku a

c) granule se popřípadě lisují a tvarují.

Přednostně se postupuje za použití granulace za vlhka, při níž se hydroxyalkylcelulóza a oxykodon zvlhčí vodou. Ve zvláštním výhodném provedení tohoto postupu se množství použité vody při granulaci za vlhka pohybuje v rozmezí 1,5 až 5násobku, s výhodou 1,75 až 3,5násobku hmotnosti sušiny oxykodonu.

Pevnou formu pro perorální podání s řízeným uvolňováním oxykodonu ve formě sféroidních útvarů opatřených filmem je možno získat tak, že se

a) promísí směs, obsahující oxykodon nebo sůl oxykodonu a sféronizační činidlo, nerozpustné ve vodě,

b) vzniklá směs se vytlačuje na extrudát,

c) získaný extrudát se sféronizuje až do získání sféroidních útvarů a

d) sféroidní útvary se opatří povlakem filmu.

Praktické provedení vynálezu bude popsáno v následujících příkladech, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Způsob výroby tablet s obsahem 30 mg oxykodon hydrochloridu s řízeným uvolňováním - postup ve vodném prostředí

Požadované množství oxykodon hydrochloridu, vysušené rozprašováním laktózy a prostředku Eudragit® RS PM se vloží do mísicího zařízení vhodného rozměru a mísí přibližně 5 minut. Současně se přidává dostatečné množství vody k získání vlhké granulační hmoty. Granulát se pak suší při teplotě 60 °C v sušicím zařízení s vířivou vrstvou a pak se nechá projít sítem s otvory o velikosti 2,4 mm. Pak se granulát znovu usuší a protlačí sítem s otvory o velikosti 1,7 mm. Požadované množství stearylalkoholu se roztaví při teplotě přibližně 60 až 70 °C a za stálého mísení se ke granulátu přidá roztavený stearylalkohol. Pak se teplý granulát znovu převede do mísicího zařízení.

Povlečený granulát se vyjme ze zařízení a nechá zchladnout. Pak se granulát znovu protlačí sítem s otvory o velikosti 1,7 mm, načež se ve vhodném mísicím zařízení přidá vhodné množství mastku a stearanu hořečnatého jako kluzných látek a mazadel. Získaný materiál se pak lisuje na tabletovacím stroji na tablety o hmotnosti 375 mg. Tyto tablety mají složení, uvedené v následující tabulce:

Tabulka 1

Složení tablet s obsahem 30 mg oxykodon hydrochloridu

složka	mg/tableta	% hmotnostní
oxykodon hydrochlorid	30,0	8
laktosa sušená rozprašováním	213,75	57
Eudragit® RS PM	45,0	12
čištěná voda	g.s.[x]	-
stearylalkohol	75,0	20
mastek	7,5	2
stearan hořečnatý	3,75	1
celkem	375,0	100

[x] voda se používá pouze v průběhu výroby, v konečném produktu zůstávají pouze stopy.

Tablety z příkladu 1 pak byly podrobeny zkouškám na rozpustnost za použití metody s košíčkem podle US lékopisu (Basket Method) při 37 °C, otáčkách 100 min^{-1}, první hodinu v 700 ml žaludeční šťávy při pH 1,2, pak v 900 ml kapaliny při pH 7,5. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 2.

Tabulka 2

Rozpouštění oxykodonu z tablety s řízeným uvolňováním s obsahem 30 mg oxykodonu

Čas (h)	% rozpuštěného oxykodonu
1	33,1
2	43,5
4	58,2
8	73,2
12	81,8
18	85,8
24	89,2

Příklad 2

Tablety s obsahem 10 mg oxykodon hydrochloridu s řízeným uvolňováním postup v organickém prostředí

Požadované množství oxykodon hydrochloridu a rozprašováním vysušené laktózy se vloží do mísicího zařízení vhodného rozměru a mísí přibližně 6 minut. Přibližně 40 % požadovaného množství prostředku Eudragit® RS PM ve formě prášku se disperguje v ethanolu. V průběhu mísení práškového materiálu se materiál zvlhčí touto disperzí a v mísení se pokračuje až do vzniku vlhkého granulátu. K dokončení granulace se popřípadě ještě přidá další ethanol. Granulát se přenese do sušicího zařízení s vířivou vrstvou, kde se suší při teplotě 30 °C, načež se protlačí sítem o velikosti otvorů 1,7 mm. Zbývající Eudragit® RS PM se disperguje ve směsi 90 dílů ethanolu a 10 dílů čištěné vody a disperze se stříká na granulát, který se suší ve vířivé vrstvě v granulátoru/sušárně při teplotě 30 °C. Pak se granulát protlačí sítem o velikosti otvorů 1,7 mm. Požadované množství stearylalkoholu se roztaví při teplotě přibližně 60 až 70 °C. Teplý granulát se znovu vloží do mísicího zařízení a v průběhu mísení se přidá roztavený stearylalkohol. Povlečený granulát se vyjme z mísicího zařízení a nechá se zchladnout. Pak se granulát protlačí sítem o velikosti otvorů 1,7 mm.

Pak se ke granulátu přidá jako mazadlo a kluzná látka požadované množství mastku a stearanu horečnatého ve vhodném mísicím zařízení. Granulát se lisuje ve vhodném tabletovacím stroji na tablety s hmotností 125 mg.

Složení tablet z příkladu 2, obsahujících 10 mg oxykodonu s řízeným uvolňováním je uvedeno v tabulce 3.

Tabulka 3

Složení tablet s obsahem 10 mg oxykodon hydrochloridu

složka	mg/tableta	% hmotn.
oxykodon hydrochlorid	10,00	8
laktosa sušená rozprašovacím sušením	71,25	57
Eudragit® RS PM	15,00	12
ethanol	q.s.[x]	-
čištěná voda	q.s.[x]	-
stearylalkohol	25,00	20
mastek	2,50	2
stearan hořečnatý	1,25	1
celkem	125,00 mg	100

[x] Použije se pouze při výrobě, v produktu je jen ve stopách.

Tablety z příkladu 2 pak byly podrobeny zkouškám na rozpouštění za použití metody s košíčkem podle US lékopisu (Basket Method) při teplotě 37 °C, otáčky 100 min^{-1}, v průběhu první hodiny v 700 ml simulované žaludeční šťávy o pH 1,2 a pak v 900 ml roztoku o pH 7,5.

Výsledky uvedených zkoušek jsou shrnuty v následující tabulce 4.

Tabulka 4

Rozpouštění tablet s obsahem 10 mg oxykodon hydrochloridu

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

Příklady 3 a 4

Výroba tablet s obsahem 10 a 20 mg oxykodonu s řízeným uvolňováním 10 a 20 mg tablety - s použitím vodného média

Eudragit® RS 30D a Triacetin® se smísí a protlačí sítem o velikosti oka 250 μm a pak se mísí přibližně 5 minut při nízkém střihovém namáhání nebo až do získání homogenní disperze.

Vhodné množství oxykodon hydrochloridu, laktózy a polyvinylpyrrolidonu se vloží do misky granulačního a sušicího zařízení (FBD) a suspenze se stříká na prášek ve vířivé vrstvě. Po ukončeném postřiku se granulovaná hmota nechá projít v případě potřeby sítem o velikosti oka 1,7 mm, aby se rozrušily větší shluky. Suchý granulát se pak uloží do mísicího zařízení.

Mezitím se roztaví požadované množství stearylalkoholu při teplotě přibližně 70 °C. Roztavený stearylalkohol se pak za mísení přidá ke granulované směsi a povoskovaný granulát se přenese do granulačního a sušicího zařízení s vířivou vrstvou nebo do lískové sušárny a nechá se zchladnout na teplotu místnosti nebo nižší teplotu a pak se ochlazený granulát protlačí sítem o velikosti oka 1,7 mm. Pak se ke granulátu v mísicím zařízení přidá požadované množství mastku a stearanu hořečnatého jako mazadla, granulát se přibližně 3 minuty mísí a pak se z něho ve vhodném tabletovacím stroji lisují tablety s hmotností 125 mg.

Složení tablet, vyrobených způsobem podle příkladu 3, je uvedeno v tabulce 5.

Tabulka 5

Složení tablet s obsahem oxykodonu 10 mg s řízeným uvolňováním

složka	mg/tableta	% hmotn.
oxykodon hydrochlorid	10,00	8,0
laktosa sušená rozprašováním	69,25	5,4
polyvinylpyrrolidon	5,0	4,0
Eudragit® RS 30D (pevná látka)	10,0[x]	8,0
Triacetin®	2,0	1,6
stearylalkohol	25,00	20
mastek	2,5	2,0
stearan hořečnatý	1,25	1,0
celkem	125,0	100,0

[x] Přibližně 33,33 mg vodné disperze Eudragitu® RS 30D je ekvivalentní 10 mg sušiny Eudragitu® RS 30D.

Tablety z příkladu 3 pak byly zkoušeny na rozpouštění podle US lékopisu za použití metody s košíčkem při teplotě 37 °C, při otáčkách 100 min^{-1}, první hodinu v 700 ml simulované žaludeč-

ní šťávy při pH 1,2 a pak v 900 ml média o pH 7,5. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 6:

Tabulka 6

Rozpouštění tablet s řízeným uvolňováním s obsahem 10 mg oxykodonu

Čas (h)	% rozpuštěného oxykodonu
1	38,0
2	47,5
4	62,0
8	79,8
12	91,1
18	94,9
24	98,7

Složení tablet z příkladu 4 je uvedeno v následující tabulce 7:

Tabulka 7

Tablety s obsahem 20 mg oxykodonu s řízeným uvolňováním

složka	mg/tableta
oxykodon hydrochlorid	20,00
laktosa sušená rozprašováním	59,25
polyvinylpyrrolidon	5,0
Eudragit® RS 30D (pevná látka)	10,0[x]
Triacetin®	2,0
stearylalkohol	25,00
mastek	2,5
stearan hořečnatý	1,25
celkem	125,0

Tablety z příkladu 4 pak byly zkoušeny na rozpouštění způsobem za použití metody s košíčkem podle US lékopisu při teplotě 37 °C, při otáčkách 100 min^{-1}, první hodinu v 700 ml simulované žaludeční šťávy při pH 1,2 a pak v 900 ml média o pH 7,5. Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce 8

Tabulka 8

Rozpouštění tablet s řízeným uvolňováním s obsahem oxykodonu 20 mg

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

Příklady 5 - 6

V příkladu 5 se připraví způsobem podle příkladu 1 tablety, obsahující 30 mg oxykodon hydrochloridu s řízeným uvolňováním účinné látky.

V příkladu 6 se připraví způsobem podle příkladu 2 tablety, obsahující 10 mg oxykodon hydrochloridu s řízeným uvolňováním účinné látky.

Pak se provádějí zkoušky na rozpouštění tablet podle příkladů 5 a 6 při různých hodnotách pH, a to 1,3; 4,56; 6,88 a 7,5.

Získané výsledky jsou uvedeny v následujících tabulkách 9 a 10.

Tabulka 9

Procentický podíl oxykodon hydrochloridu rozpuštěný z tablet obsahujících 30 mg této látky – v průběhu 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

Tabulka 10

Procentický podíl oxykodon hydrochloridu rozpuštěný z tablet obsahujících 10 mg této látky v průběhu 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

Příklady 7 až 12

V příkladech 7 až 12 byly připraveny tablety s obsahem 4 a 10 mg oxykodon hydrochloridu. Složení tablet a použité postupy jsou popsány v patentovém spisu US 4 990 341 (Euroceltique S.A.).

V příkladu 7 bylo 10,00 g oxykodon hydrochloridu granulováno za vlhka spolu s 417,5 g monohydrátu laktózy a 100,00 g hydroxyethylcelulózy a granulát byl protlačen sítem o velikosti oka 1,7 mm. Pak byl granulát usušen v sušicím zařízení s vířivou vrstvou při teplotě 50 °C a protlačen sítem o velikosti oka 1,18 mm.

K zahřátému granulátu s obsahem oxykodonu byl přidán v množství 300,0 g roztavený cetostearylalkohol a směs byla důkladně promíchána. Pak byla směs ponechána na vzduchu ke zchladnutí, znovu granulována a pak protlačena sítem o velikosti oka 1,18 mm.

Ke granulovanému materiálu pak bylo přidáno 15,0 g čištěného mastku a 7,5 g stearanu hořečnatého a výsledná směs byla opět promíchána. Výsledný granulát byl pak lisován na tablety.

Tablety z příkladu 8 byly připraveny stejným způsobem jako tablety z příkladu 7 až na to, že obsahovaly 10 mg oxykodon hydrochloridu. Složení tablet z příkladů 7 a 8 je uvedeno v následujících tabulkách 11 a 12.

Tabulka 11

Složení tablet z příkladu 7

složka	mg/tableta	g/vsázka
oxykodon hydrochlorid	4,0	10,0
monohydrát laktózy	167,0	417,5
hydroxyethylcelulóza	40,0	100,0
cetostearylalkohol	120,0	300,0
čištěný mastek	6,0	15,0
stearan hořečnatý	3,0	7,5

Tabulka 12

Složení tablet z příkladu 8

složka	mg/tableta	g/vsázka
oxykodon hydrochlorid	10,0	25,0
monohydrát laktózy	167,0	417,5
hydroxyethylcelulóza	40,0	100,0
cetostearylalkohol	120,0	300,0
mastek	6,0	15,0
stearan hořečnatý	3,0	7,5

V příkladu 9 se tablety s řízeným uvolňováním obsahující 4 mg oxykodon hydrochloridu připraví podle předpisu uvedeného v příkladu 2 patentového spisu US 4 990 341. Způsob výroby je tentýž jako v příkladech 7 a 8 uvedených výše. Tablety podle příkladu 10 se připravují stejně jako tablety z příkladu 9 až na to, že tableta obsahuje 10 mg oxykodon hydrochloridu. Složení tablet z příkladů 9 a 10 je uvedeno v tabulkách 13 a 14.

Tabulka 13

Složení tablet z příkladu 9

složka	mg/tableta	g/vsázka
oxykodon hydrochlorid	4,0	10,0
bezvodá laktóza	167,0	417,5
hydroxyethylcelulóza	30,0	75,0
cetostearylalkohol	90,0	225,0
mastek	6,0	15,0
stearan hořečnatý	3,0	7,5

Tabulka 14

Složení tablet z příkladu 10

složka	mg/tableta	g/vsázka
oxykodon hydrochlorid	10,0	25,0
hydrát laktózy	167,0	417,5
hydroxyethylcelulóza	30,0	75,0
cetostearylalkohol	90,0	225,0
mastek	6,0	15,0
stearan hořečnatý	3,0	7,5

V příkladu 11 se připraví tablety s řízeným uvolňováním obsahující 4 mg oxykodonu podle předpisu uvedeného v příkladu 3 patentového spisu US 4 990 341.

32,0 g oxykodon hydrochloridu se granuluje za vlhka spolu s 240,0 g monohydrátu laktózy, 80,0 g hydroxyethylcelulózy a 240,0 g kopolymeru kyseliny methakrylové (Eudragit® L- 100–55) a granulát se protlačí sítem o velikosti oka 1,7 mm. Pak se granulát suší v sušicím zařízení s vířivou vrstvou při teplotě 50 °C, načež se protlačí sítem o velikosti oka 1,18 mm.

Zahřátý granulát s obsahem oxykodonu se smísí s 240,0 g roztaveného cetostearylalkoholu a směs se důkladně promíchá. Pak se směs nechá zchladnout na vzduchu, znovu se granuluje a protlačí sítem o velikosti oka 1,18 mm. Pak se granulát lisuje na tablety.

Tablety z příkladu 12 se připraví stejným způsobem jako tablety z příkladu 11 až na to, že obsahují 10 mg oxykodon hydrochloridu v tabletě. Složení tablet z příkladů 11 a 12 je uvedeno v tabulkách 15 a 16:

Tabulka 15

Složení tablet z příkladu 11

složka	mg/tableta	g/vsázka
oxykodon hydrochlorid	4,0	32,0
monohydrát laktózy	30,0	240,5
hydroxyethylcelulóza	10,0	80,0
kopolymer kyseliny methakrylové	30,0	240,0
cetostearylalkohol	30,0	240,0

Tabulka 16

Složení tablet z příkladu 12

složka	mg/tableta	g/vsázka
oxykodon hydrochlorid	10,0	80,0
monohydrát laktózy	30,0	240,5
hydroxyethylcelulóza	10,0	80,0
kopolymer kyseliny methakrylové	30,0	240,0
cetostearylalkohol	30,0	240,0

Pak byly prováděny zkoušky na rozpouštění tablet z příkladů 7 až 12 za použití postupu, popsaného v US lékopisu XXII (1990) (metoda s košíčkem). Bylo použito otáček 100 min^{-1}, prostředím byla v první hodině simulovaná žaludeční šťáva a pak simulovaná střevní šťáva, teplota 37 °C. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 17:

Tabulka 17

Disoluční studie tablet z příkladů 7 až 12

čas (h)	% rozpuštěného oxykodonu					
	př. 7	př. 8	př. 9	př. 10	př. 11	př. 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

Příklady 13 až 16

Klinické zkoušky

V příkladech 13 až 16 byly provedeny randomizované křížové studie biodostupnosti účinné látky při použití prostředků, vyrobených způsobem podle příkladu 2 (organické médium) a podle příkladu 3 (vodné médium).

V příkladu 13 byla prováděna zkouška s podáním jediné dávky na lačno nebo po jídle na 24 jedincích, byly použity tablety s obsahem oxykodonu, připravené způsobem podle příkladu 3.

V příkladu 14 byla na 23 jedincích provedena zkouška s trvalým podáváním tablet oxykodonu, připravených způsobem podle příkladu 2 vždy po 12 hodinách, pro srovnání byly použity tablety s obsahem 5 mg oxykodonu s okamžitým uvolňováním účinné látky.

V příkladu 15 byla provedena zkouška, při níž byla 22 jedincům podána jediná dávka tablet s obsahem oxykodonu, připravených podle příkladu 3, pro srovnání byl použit roztok s obsahem 20 mg oxykodonu s okamžitým uvolňováním účinné látky.

V příkladu 16 byla provedena na dvanácti jedincích zkouška, při níž byla podána jediná dávka tří tablet s obsahem 10 mg oxykodonu, připravených podle příkladu 3, pro srovnání byl použit roztok, obsahující 30 mg oxykodonu s okamžitým uvolňováním.

Výsledky, získané v příkladech 13 až 16, jsou uvedeny v následující tabulce 18:

Tabulka 18

příklad	dávka	AUC ng/ml/h	Cmax ng/ml	Tmax h
13	10 mg CR na lačno	63	6,1	3,8
	10 mg CE po jídle	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
	2x10 mg CR	197	18	2,6
16	30 mg IR	306	53	1,2
	3x10 mg CR	350	35	2,6
	30 mg CR	352	36	2,9

IR znamená roztok oxykodonu s okamžitým uvolňováním účinné látky

CR znamená tablety s řízeným uvolňováním účinné látky.

Příklad 17

Klinické zkoušky

V příkladu 17 byla provedena randomizovaná dvojitá slepá zkouška s podáním jediné dávky analgetického prostředku a byla stanovena relativní analgetická účinnost, přijatelnost a relativní trvání účinku při perorálním podání pro jednotlivé analgetické prostředky. Byly použity prostředky podle vynálezu s řízeným uvolňováním oxykodonu s obsahem 10, 20 a 30 mg této látky (CR OXY) a pro srovnání prostředky s obsahem 15 mg oxykodonu s jeho okamžitým uvolňováním (IR OXY), dále prostředky s okamžitým uvolňováním 10 mg oxykodonu v kombinaci s 650 mg acetaminophenu (IR OXY/APAP) a placebo. Tyto prostředky byly zkoušeny na 180 nemocných se středně silnou nebo silnou bolestí po chirurgických zákrocích v břiše nebo gynekologické povahy. Nemocní udávali intenzitu bolesti a úlevu po jednotlivých hodinách až do 12 hodin po podání dávky analgetického prostředku. Srovnání bylo prováděno při použití standardních hodnocení intenzity bolesti, úlevy, nástupu účinku a jeho trvání.

Všechny prostředky, obsahující analgetickou látku, měly statisticky významně vyšší účinek než placebo při řadě po hodině prováděných měření, a to jak pro celkový rozdíl v intenzitě bolesti (SPID), tak pro celkovou úlevu (TOTPAR). Závislost účinku na dávce bylo možno pozorovat mezi třemi použitými dávkami CR OXY pro utišení bolesti a pro rozdíl v nejvyšší intenzitě bolesti (PID), přičemž hodnota pro CR OXY 20 mg a 30 mg byla statisticky významně lepší než prostředky s obsahem 10 mg CR OXY po 1 a 2 hodinách. Prostředky s obsahem IR OXY/APAP měly statisticky lepší účinek než všechny tři dávky CR OXY po 1 hodině a než 10 mg CR OXY mezi druhou až pátou hodinou. Doba nástupu účinku byla statisticky významně kratší v případě IR OXY a IR OXY/APAP ve srovnání s účinkem CR OXY ve všech třech koncentracích. Distri-

buční funkce trvání úlevy vykázaly statisticky významně delší trvání účinku pro prostředky s obsahem CR OXY ve všech třech dávkách ve srovnání s IR OXY a IR OXY/APAP. Nebyly pozorovány žádné závažné nepříznivé účinky. Výsledky těchto zkoušek jsou shrnuty v tabulce 19.

Tabulka 19

Rozdělení nemocných - léčená skupina

	IR OXY		CR OXY				
	15 mg	placebo	10 mg	20 mg	30 mg	2PERC[x]	celkem
angažovaní a náhodně rozdělení	31	31	30	30	30	30	182
zahájili fázi zkoušek	31	31	30	30	30	30	182
dokončili zkoušky	31	30	30	30	30	30	181
přerušili zkoušku	0	1	0	0	0	0	1
vyloučeni pro zvracení do 1 hodiny po podání	0	1	0	0	0	0	1
uzdraven v průběhu zkoušek	1	0	0	0	0	0	1
k vyhodnocení pro analýzu	30	30	30	30	30	30	180
k vyhodnocení pro bezpečnost	31	31	30	30	30	30	182

[x] 2 tablety prostředku Percocet ®.

Křivky závislosti účinku na čase pro intenzitu bolesti, rozdíly v intenzitě bolesti a pro úlevu od bolestí jsou znázorněny na obr. 1 až 4. Na obr. 5 pak jsou znázorněny hodnoty oxykodonu v plazmě v průběhu času při podávání různých prostředků s obsahem oxykodonu.

U pacientů léčených CR OXY s obsahem 10 mg oxykodonu se dosáhlo statisticky významně ($p < 0,05$) nižšího hodnocení pro intenzitu bolesti než u nemocných, jimž bylo podáváno placebo v rozmezí 3 až 11 hodin po podání a nižšího hodnocení pro bolestivost než v případě IR OXY s obsahem 15 mg a Percocet® po 10 hodinách. CR OXY s obsahem 20 mg má statisticky významně ($p < 0,05$) nižší hodnocení pro intenzitu bolesti ve srovnání s placebem při době 2 až 11 hodin po podání a statisticky významně ($p < 0,05$) nižší hodnocení pro bolest než CR

OXY 10 mg, IR OXY 15 mg a Percocet® mezi 9 až 11 hodinami po podání. CR OXY 30 mg má statisticky významnější ($p < 0,05$) nižší hodnocení pro bolest než placebo v hodinách 2 až 11 a než CR OXY 10 mg po 2, 3 a 5 hodinách a než Percocet® po 10 hodinách.

Pokud jde o hodinové hodnocení úlevy za použití analogových stupnic po kategoriích (CAT) a vizuálně (VAS), je možno prokázat pro CR OXY 10 mg statisticky významně ($p < 0,05$) vyšší úlevu než pro placebo po 3 až 11 hodinách a vyšší úlevu než pro IR OXY s Percocet® po 10 hodinách a pro Percocet® po 11 hodinách. CR OXY 20 mg má statisticky významně ($p < 0,05$) vyšší hodnocení úlevy než placebo po 2 až 12 hodinách a než Percocet® po 9 až 12 hodinách. Mimoto je pro CR OXY udáváno statisticky významně ($p < 0,05$) vyšší hodnocení úlevy než pro IR OXY po 10 až 12 hodinách. Pro CR OXY 30 mg je udávána statisticky významně ($p < 0,05$) vyšší úleva než pro placebo v hodinách 2 až 12 a než pro Percocet® v hodinách 9 až 12 a než pro IR OXY 15 mg po 10 hodinách.

Výsledek byl u každé jakkoliv léčené skupiny statisticky významně ($p < 0,05$) lepší než placebo, pokud jde o celkové rozdíly v intenzitě bolesti (SPID) a také pro celkovou úlevu bolesti (TOTPAR).

Trvání této úlevy při měření samotnými nemocnými při použití stopek prokázalo, že CR OXY 10 mg, 20 mg a 30 mg má statisticky významně ($p < 0,05$) delší trvání účinku ve srovnání s IR OXY 15 mg a také ve srovnání s podáním dvou tablet Percocetu®. Mimoto byla doba, po níž již bylo nutno podat další dávku u všech tří prostředků s řízeným uvolňováním účinné látky statisticky významně ($p < 0,05$) delší ve srovnání s Percocetem®.

Před podáním další látky uvádělo 104 nemocných, tj. 57 % nemocných, celkem 120 nepříznivých účinků. Nejběžnějšími nežádoucími účinky byly spavost, horečka, závrať a bolest hlavy.

Na základě výsledku těchto zkoušek je možno uzavřít, že podáváním prostředků podle vynálezu s řízeným uvolňováním oxykodonu je možno dosáhnout úlevy u středně silných až silných pooperačních bolestí, například při břišních nebo gynekologických chirurgických zákrocích u žen. Je také možno pozorovat závislosti účinku na dávce, při níž je účinek placeba nižší než účinek CR OXY, jehož účinnost pak stoupá od dávky 10 mg přes dávku 20 mg až k nejvyššímu účinku pro dávku 30 mg při podání jediné dávky. Nástup účinku je možno pozorovat po jedné hodině, maximum účinnosti je v rozmezí 2 až 5 hodin a celkové trvání účinku je 10 až 12 hodin. Při chronických bolestech je možno tento účinek prodloužit trvalým podáváním v určitých intervalech. Vedlejší účinky jsou očekávané a snadno zvládnutelné. Bolest hlavy je obvykle závislá na velikosti dávky a byly také popisovány závratě a spavost.

IR OXY 15 mg má střední maximum účinnosti ve srovnání s oxykodonem s řízeným uvolňováním. Trvání účinku je kratší, 6 až 8 hodin. Percocet® je dosti účinný, pokud jde o nástup účinku, maximum účinnosti a bezpečnost. Trvání účinku je 6 až 8 hodin.

Celkově je možno shrnout, že CR OXY je účinné perorální analgetikum s pomalejším nástupem účinku, avšak s delším trváním účinku ve srovnání s IR OXY nebo s IR OXY/APAP.

Příklad 18

Klinické zkoušky

V příkladu 18 byl proveden zkřížený pokus u 21 normálních mužů, jimž bylo podáno:

a) 10 mg CR OXY každých 12 hodin (q12h) nebo

b) roztok Roxicodonu® pro perorální podání (ROX) s obsahem 5 mg účinné látky každých 6 hodin (q6h).

Ošetření b) bylo referenční kontrolní zkouškou. Průměrný věk mužů byl 34 let, výška 174 cm a hmotnost 75 kg. U mužů ve skupině nebyly pozorovány žádné výjimečné skutečnosti.

Na obr. 5 je znázorněn průběh střední koncentrace oxykodonu v krevní plazmě pro oba typy podávaných prostředků v průběhu 12 hodin od jedné dávky k další dávce. Výsledky jsou shrnuty v tabulce, kde jsou uvedeny průměrné hodnoty, poměry průměrných hodnoty a 90% intervaly spolehlivosti.

Z tabulky je zřejmé, že mezi oběma prostředky nejsou statisticky významné rozdíly. Jedinou výjimku tvoří průměr t_{max} pro CR OXY po 3,18 h, který statisticky významně převyšuje průměr ROX po 1,38 h. Střední biodostupnost (ROX = 100 %) byla 104,4 % při 90% mezích spolehlivosti 90,9 až 117,9. To znamená, že jsou splněny požadavky FDA, tj. ± 20 % a zkouška potvrzuje dobrou biodostupnost oxykodonu.

Tabulka 20

Shrnutí farmakokinetických parametrů pro oxykodon po podání jediné dávky CR OXY (10 mg q12h) nebo perorálního roztoku Roxicodonu® (5 mg q6h)

parametr	CR OXY	roztok Roxicodonu	OXY/ROXY (%)	90% CI[x]
C_{max} (ng/ml)				
arith. průměr (SD)	15,11(4,69)	15,57(4,41	97,08	85,59-108,50
geometr. průměr	14,43	15,01	95,14	
C_{min} (ng/ml)				
arith. průměr (SD)	6,24(2,64)	6,47(3,07)	96,41	80,15-112,74
geometr. průměr	5,62	5,83	96,48	
t_{max} (h)				
arith. průměr (SD)	3,18(2,21)	1,38(0,71)[x]	230,17	160,71-298,71
AUC (0-12 h)				
arith. průměr (SD)	103,50(40,03)	99,10(35,04)	104,44	90,92-117,94
geomet. průměr	97,06	93,97	103,29	

Tabulka 20 – pokračování

parametr	CR OXY	roztok Roxicodonu	OXY/ROXY (%)	90% CI[x]
rozptyl v %				
arith. průměr (SD)	176,36(139,0)	179,0(124,25)	98,53	62,06-134-92
kolísání v %				
arith. průměr (SD)	108,69(38,77)	117,75(52,47)	92,22	76,81-107,57
koncový bod				
arith. průměr (SD)	-1,86(2,78)	-1,86(2,19)	99,97	117,77-122,23

[x] 90% meze spolehlivosti

statisticky významný rozdíl ($p < 0,05$)

Příklad 19

Klinické zkoušky

V příkladu 19 byly sledovány u 24 zdravých mužů při dvojitém zkříženém pokusu koncentrace oxykodonu v krevní plazmě po podání dvou tablet s obsahem 10 mg oxykodonu s řízeným uvolňováním účinné látky nebo po podání 20 mg oxykodon hydrochloridu ve formě 20 ml roztoku s obsahem 5 mg této látky v 5 ml, což znamená formu s okamžitým uvolňováním (IR) této látky. 23 osob dokončilo zkoušku a výsledky, které byly u nichž získány, bylo možno použít pro analýzu.

Koncentrace oxykodonu v krevní plazmě byly stanoveny vysokotlakou kapalinovou chromatografií HPLC. V následující tabulce 21 jsou shrnuty aritmetické průměry pro C_{max}, t_{max}, AUC a poločas biodostupnosti, vypočítaný z průběhu koncentrace oxykodonu v plazmě v závislosti na čase.

Je zřejmé, že pro C_{max}, t_{max}, $t_{1/2\,(elim)}$ a $t_{1/2\,(abs)}$ existují statisticky významné rozdíly mezi hodnotami pro CR OXY a IR OXY. Neexistují statisticky významné rozdíly mezi oběma typy ošetření, pokud jde o rozsah absorpce: AUC 0:36, AUC 0; ∞). 95% meze spolehlivosti pro CR OXY relativně k IR OXY byl 89,5 až 115,9 % pro AUC 0:36 a 92,9 až 121,9 % pro AUC 0; ∞). Na základě této analýzy byly tablety s řízeným uvolňováním ekvivalentní roztoku s okamžitým uvolňováním, pokud jde o rozsah vstřebávání (AUC 0,36). Prostředek s řízeným uvolňováním však byl v době 1,3 hodin pomaleji vstřebáván. Nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly mezi prostředky, pokud jde o vedlejší účinky, ani jeden není možno považovat za klinicky nevhodný pro použití jako opiát podle uvedené zkoušky.

Tabulka 21

parametr	kontrola IR OXY 20 mg	zkouška CR OXY 2x10 mg	F. (%)	90% meze spolehlivosti
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) (mgxh/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. % = perorální biodostupnost

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

[x] statisticky významné (p = 0,0001).

Výše uvedené klinické zkoušky prokazují významnou závislost účinku na dávce při použití farmaceutických prostředků podle vynálezu s řízeným uvolňováním oxykodonu s obsahem 10, 20 a 30 mg této účinné látky. Uvedená závislost se neodchyluje od rovnoběžného průběhu s křivkami závislosti účinku na dávce pro MS Contin u podobných dobře provedených zkoušek na analgetickou účinnost MS Continu, tak, jak byly popsány v publikaci Kaiko R. S., Van Wagoner D., Brown J., a další, Controlled–Release Oral Morphine (MR Contin® Tablets, MSC) in Postoperative Pain, Pain Suppl., 5:S149, 1990. V této publikaci se nacházejí údaje a srovnání tablet MS Contin s obsahem 30 mg, 60, 90 a 120 mg účinné látky s nitrosvalovým podáním 10 mg morfinu nebo s podáním placeba. Podobně jsou výsledky v souladu také s výsledky, uvedenými v publikaci Bloomfield a další, Analgesic Efficacy and Potency of Two Oral Controlled–Release Morphine Preparations, Clinical Pharmacology and Therapeutics (v tisku). V této publikaci se srovnávají tablety MS Contin s obsahem 30 a 90 mg účinné látky s jiným perorálním prostředkem s řízeným uvolňováním odlišného morfinového derivátu v množství 30 a 90 mg, jde o tablety Oramorph SR.

Uvedené příklady nemají omezit rozsah vynálezu. Je zřejmé, že by bylo možno navrhnout ještě řadu dalších modifikací, rovněž spadajících do rozsahu vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Oxykodon hydrochloridová dávková léková forma s řízeným uvolňováním pro perorální podávání humánním pacientům, **vyznačující se tím**, že má obsah 10 až 40 mg oxykodon hydrochloridu a obsahuje matrici pro řízené uvolňování obsahující

- oxykodon hydrochlorid a
- materiál matrice pro řízené uvolňování,

přičemž materiály matrice pro řízené uvolňování obsažené v dávkové lékové formě s řízeným uvolňováním jsou zvoleny ze souboru sestávajícího z mastných kyselin, mastných alkoholů, glycerylesterů mastných kyselin, rostlinných olejů a vosků, a

přičemž dávková léková forma má in vitro disoluční rychlost při měření metodou za použití zařízení s lopatkovým míchadlem podle US lékopisu při frekvenci otáčení 100 min^{-1} v 900 ml vodného pufru (o pH v rozmezí od 1,6 do 7,2) při 37 °C v rozmezí 12,5 až 42,5 % hmotnostního oxykodon hydrochloridu uvolněného po 1 hodině, v rozmezí 25 až 56 % hmotnostních oxykodon hydrochloridu uvolněného po 2 hodinách, v rozmezí 45 až 75 % hmotnostních oxykodon hydrochloridu uvolněného po 4 hodinách a v rozmezí 55 až 85 % hmotnostních oxykodon hydrochloridu uvolněného po 6 hodinách, přičemž in vitro uvolňování je nezávislé na pH.

2. Oxykodon hydrochloridová dávková léková forma s řízeným uvolňováním podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že matrice pro řízené uvolňování dále obsahuje ředidla, lubrikanty, pojiva, pomocné granulační látky, barvicí činidla, ochucovadla a kluzná činidla.

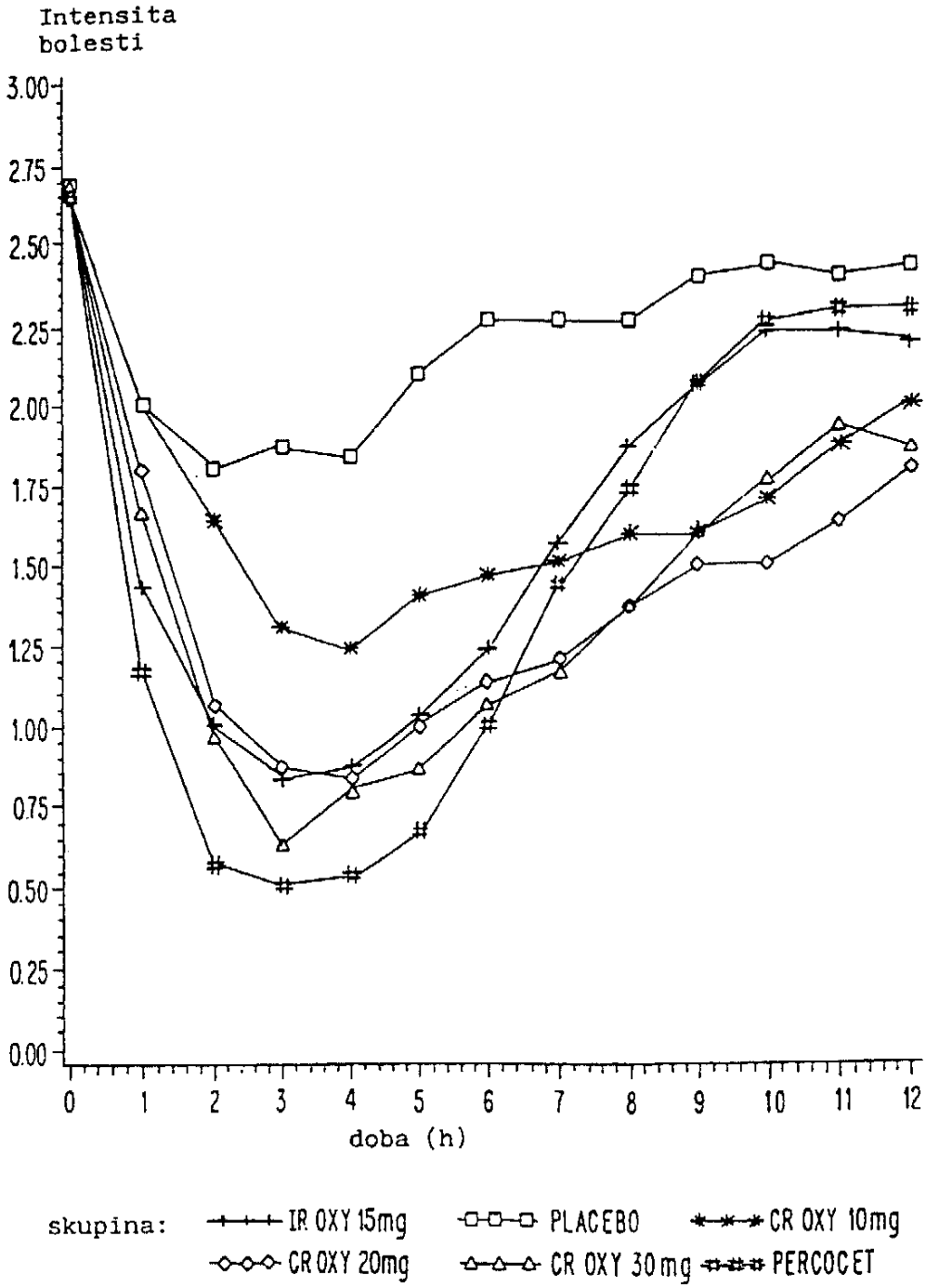
3. Oxykodon hydrochloridová dávková léková forma s řízeným uvolňováním podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že obsahuje 10 mg, 20 mg, nebo 40 mg oxykodon hydrochloridu.

4. Oxykodon hydrochloridová dávková léková forma s řízeným uvolňováním podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že obsahuje 10 mg oxykodon hydrochloridu.

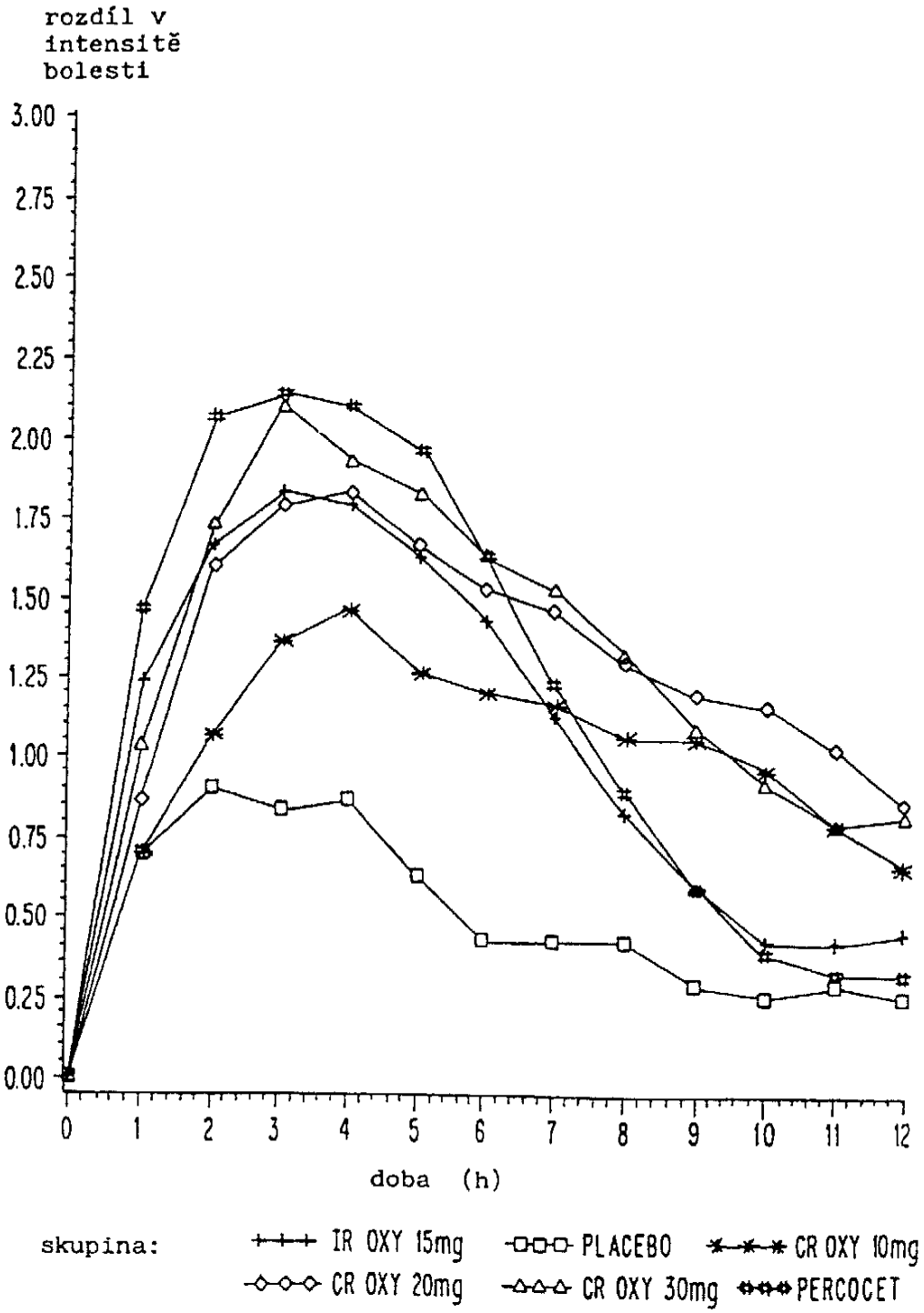
5. Oxykodon hydrochloridová dávková léková forma s řízeným uvolňováním podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že obsahuje 20 mg oxykodon hydrochloridu.

6. Oxykodon hydrochloridová dávková léková forma s řízeným uvolňováním podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že obsahuje 40 mg oxykodon hydrochloridu.

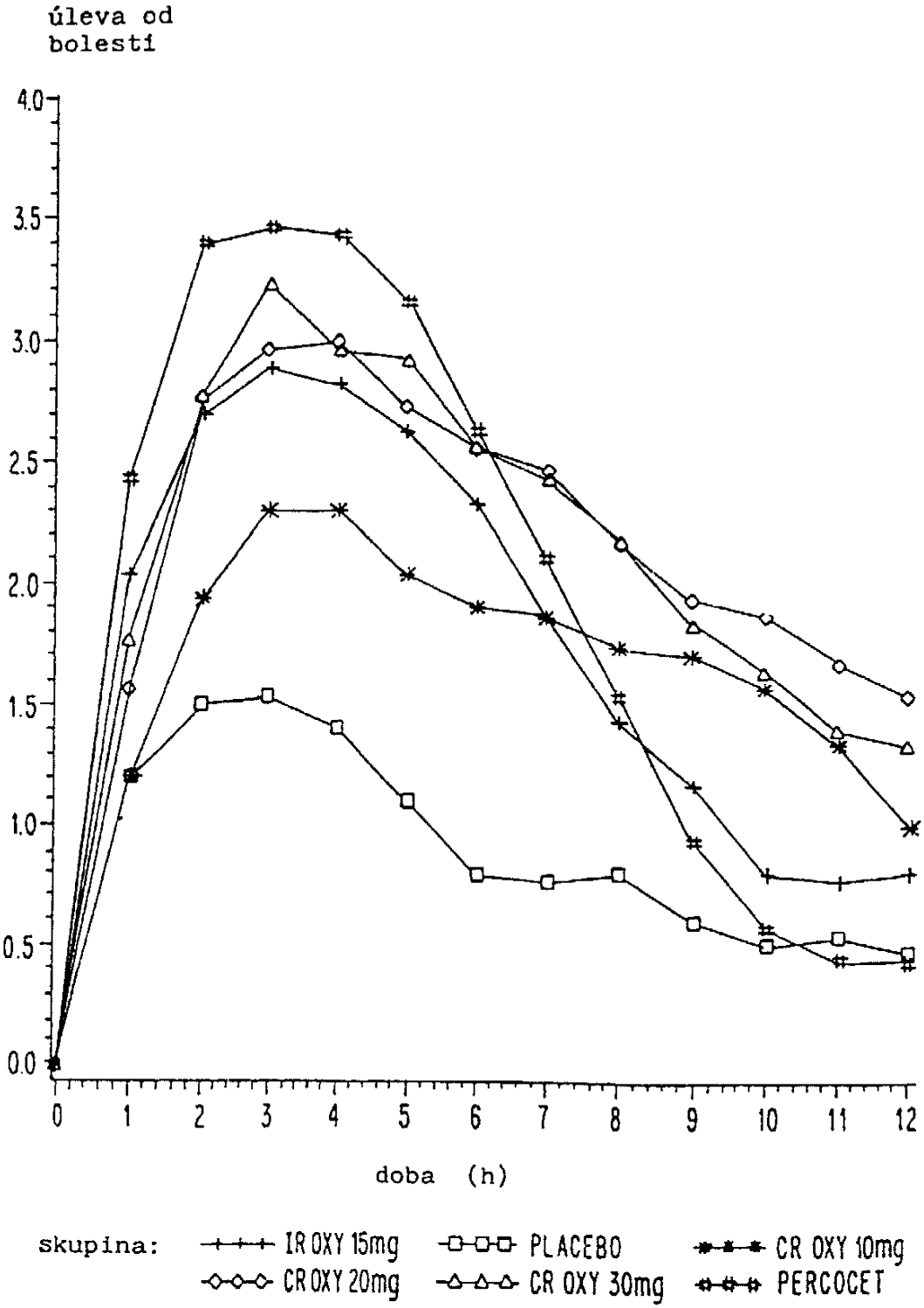
5 výkresů


Intensita
bolesti
3.00
2.75
2.50
2.25
2.00
1.75
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
doba (h)
skupina:
IR OXY 15mg
PLACEBO
CR OXY 10mg
CR OXY 20mg
CR OXY 30 mg
PERCOCET

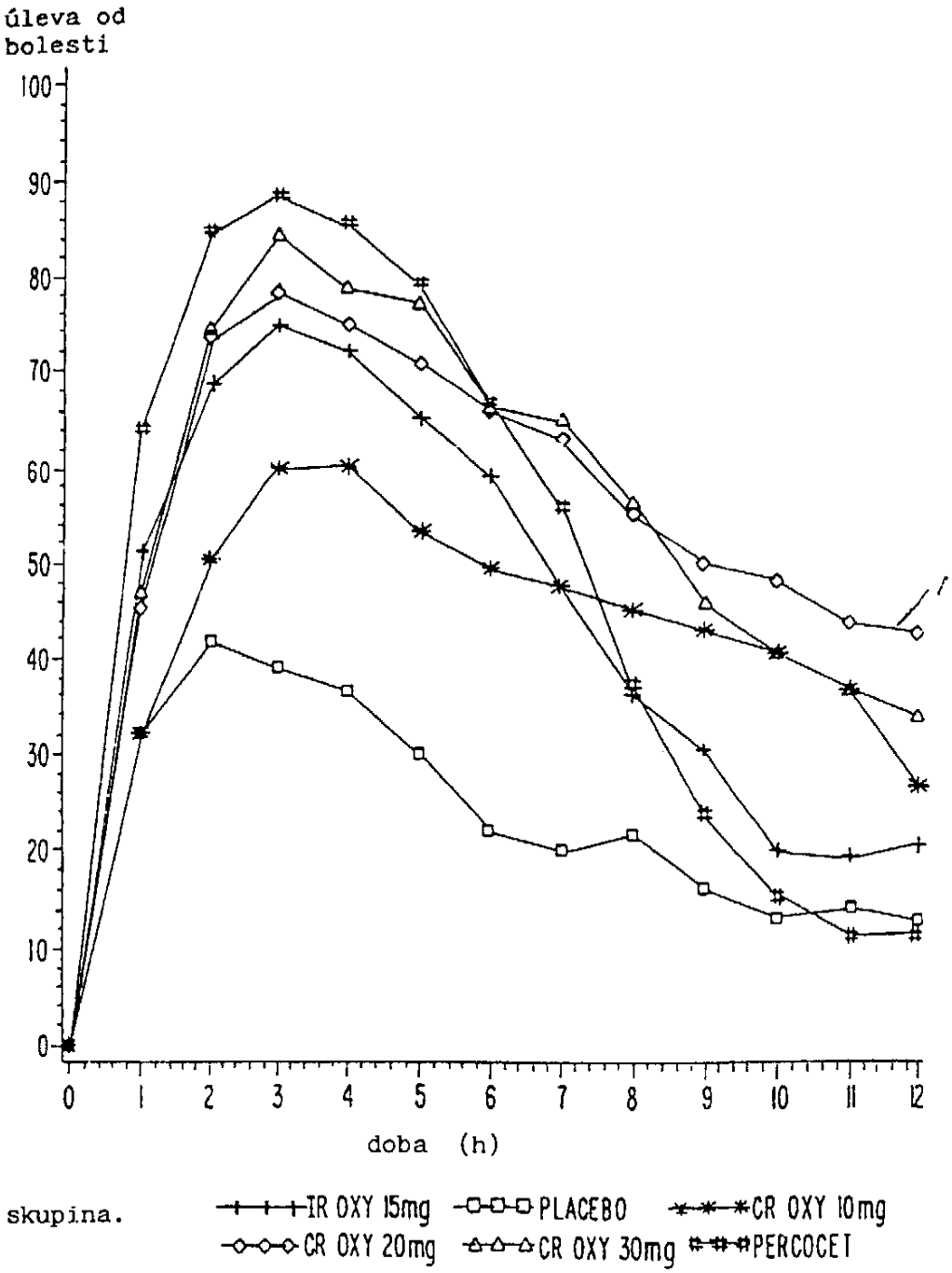
OBR. 1


rozdíl v
intensitě
bolesti
3.00
2.75
2.50
2.25
2.00
1.75
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
doba (h)
skupina:
IR OXY 15mg
PLACEBO
CR OXY 10mg
CR OXY 20mg
CR OXY 30mg
PERCOCET

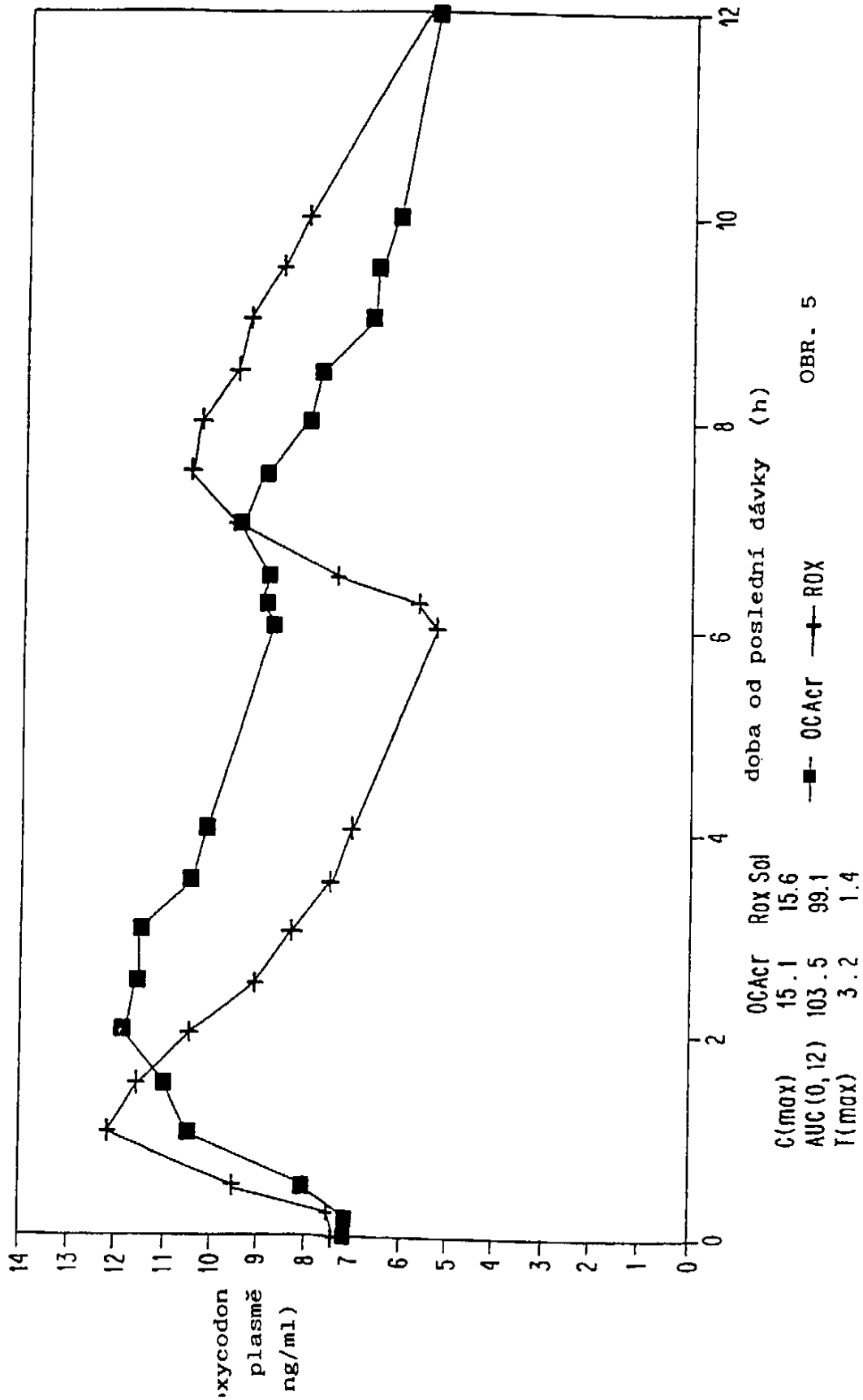
OBR. 2


úleva od bolesti
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
doba (h)
skupina:
IR OXY 15mg
PLACEBO
CR OXY 10mg
CR OXY 20mg
CR OXY 30mg
PERCOCET

OBR. 3


úleva od bolesti
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
doba (h)
skupina.
IR OXY 15mg
PLACEBO
CR OXY 10mg
CR OXY 20mg
CR OXY 30mg
PERCOCET

OBR. 4



OBR. 5

Konec dokumentu