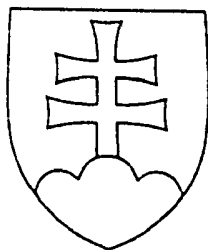


SLOVENSKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) 922-93

(13) A3

5(51) A 61 K 9/22

(22) 27.08.93

(32) 27.11.91

(31) 07/800 549

(33) US

(40) 06.04.94

(71) EUROCELTIQUE, S.A., Luxembourg, LU;

(72) OSHLACK Benjamin, New York, N.Y., US; CHASIN Mark, Manalpan, NJ, US; MINOQUE John Joseph, Mount Vernon, NY, US; KAIKO Robert Francis, Weston, CT, US;

(54) Farmaceutický prostriedok s obsahom oxykodonu s riadeným uvoľňovaním účinnej látky

(57) Riešenie sa týka farmaceutického prostriedku na perorálne podanie s riadeným uvoľňovaním účinnej látky. Prostriedok obsahujúci 10 až 40 mg oxykodonu alebo jeho soli, zaistí strednú maximálnu koncentráciu oxykodonu v krvnej plazme v rozmedzí 6ng/ml až 60ng/ml priemerne 2 až 4,5 hodiny po podaní a strednú minimálnu koncentráciu v plazme 3 ng/ml až 30ng/ml priemerne za 10 až 14 hodín po podaní, pri opakovanom podaní každých 12 hodín. Prostriedok obsahuje okrem oxykodonu buď matricu na riadené uvoľňovanie účinnej látky, alebo je možné bežnú liekovú formu vybaviť povlakom filmu na riadené uvoľňovanie. Týmto spôsobom je možné podávať účinnú látku v nižších množstvách a v dlhších časových intervaloch.

Farmaceutický prostriedok s obsahom oxykodonu s riadeným uvoľňovaním účinnej látky

Oblasť techniky

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

Doterajší stav techniky

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

Pri potláčaní bolesti podávaním opioidných analgetík je dlho všeobecne pozorované a opisované, že existuje podstatná variácia medzi jednotlivými chorými, pokiaľ ide o odpoveď na tú istú dávku určitého lieku a z tohto dôvodu existuje veľká variabilita medzi chorými, pokiaľ ide o dávky opioidných analgetík, ktoré sú potrebné na potlačenie bolesti bez neprijateľných vedľajších účinkov. Táto skutočnosť vyžaduje veľké úsilie zo strany klinických pracovníkov tak, aby bolo možné stanoviť príslušnú dávku pre každého jednotlivého choreho titráciou, náročnou na čas, pri ktorej sa starostlivo hodnotia tak liečebné ako aj vedľajšie účinky a dávka sa upravuje v priebehu celého radu dní a niekedy ešte dlhšie a to tak dlho, až sa stanoví skutočne vhodná dávka. V publikácii Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain v 3. vydaní, ide o publikáciu spoločnosti American Pain Society sa vysvetľuje, že "by malo byť dbané na skutočnosť, že sa optimálna analgetická dávka veľmi mení u jednotlivých chorých. Štúdie preukázali, že vo všetkých

vekových skupinách existuje vysoká variabilita v dávkach opioidných látok, ktoré sú potrebné na dosiahnutie úľavy u chorých, ktorým tieto látky ešte neboli podávané, a to pri rovnakých chirurgických zákrokoch. Táto vysoká variabilita núti lekára k predpisom analgetických dávok, ktoré v sebe ešte zahrňujú možnosť dávku doplniť a tiež k použitiu väčších vnútrožilových dávok alebo infúzií na dosiahnutie rýchlej úľavy pri veľkých bolestiach...

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvorí farmaceutický prostriedok s obsahom oxykodonu s riadeným uvoľňovaním účinnej látky v tuhej forme, prostriedok obsahuje 10 až 40 mg oxykodonu alebo jeho soli v matrici, pričom rýchlosť rozpustenia liekovej formy in vitro pri meraní postupom podľa US liekopisu pri 100 otáčkach za minútu v 900 ml vodného pufru o pH 1,6 až

7,2 pri teplote 37 °C je 12,5 až 42,5 % hmotnostných oxykodonu po 1 hodine. 25 až 56 % hmotnostných oxykodonu po 2 hodinách, 45 až 75 % hmotnostných oxykodonu po 4 hodinách a 55 až 85 % hmotnostných oxykodonu po 6 hodinách, rýchlosť uvoľnenia in vitro je v podstate nezávislá na pH a najvyššia koncentrácia oxykodonu v krvnej plazme in vitro je 2 až 4,5 hodiny po podaní tejto liekovej formy.

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

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

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

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

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

Prehľad obrázkov na výkresoch

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

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

Bolo neočakávane zistené, že farmaceutický prostriedok podľa vynálezu s riadeným uvoľňovaním oxykodonu môže prijateľným spôsobom potlačovať bolesť použitím podstatne užšieho rozmedzia (10 až 40 mg každých 12 hodín) u približne 90 % chorých. Toto zistenie je v ostrom kontraste s približne osemnásobným rozmedzím, ktoré je všeobecne potrebné pri podávaní opioidných analgetík u približne 90 % chorých.

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

Morfín, ktorý je považovaný za prototyp opioidných analgetík, bol spracovaný na farmaceutické prostriedky s riadeným uvoľňovaním, určené na podávanie každých 12 hodín (napríklad tablety MS Contin^R, Purdue Pharma, L.P.). Prostriedok podľa vynálezu s obsahom oxykodonu a uvedený prostriedok s obsahom morfolínu boli podávané každých 12 hodín. Oba prostriedky majú kvalitatívne porovnateľné klinicky farmakokinetické vlastnosti, avšak prostriedok s obsahom oxykodonu podľa vynálezu je možné podávať v množstve, rovnom približne 1/2 rozmedzia dávky v porovnaní s uvedeným prostriedkom, obsahujúcim morfín, v oboch prípadoch sa dosiahne potlačenie bolestivých pocitov u 90 % chorých.

Opakované pokusy za použitia farmakologických prostriedkov s riadeným uvoľňovaním oxykodonu každých 12 hodín a s obsahom oxykodonu bez riadeného uvoľnenia každých 6 ho-

dín pri rovnakých dávkach viedli k porovnateľne rovnakému vstrebávanému množstvu a tiež k dosiahnutiu porovnateľných maximálnych a minimálnych koncentrácií v krvnej plazme. Pri použití farmaceutického prostriedku s riadeným uvoľňovaním oxykodonu sa dosahuje maximálna koncentrácia v plazme v dobe približne 2 až 4,5 hodiny po perorálnom podaní, avšak po podaní farmaceutického prostriedku s okamžitým uvoľňovaním celého množstva účinnej látky je maximálna koncentrácia tejto látky v krvnej plazme dosiahnutá približne po 1 hodine. Podobne boli prevedené tiež štúdie s opakovanými dávkami prostriedku MS Contin^R s obsahom morfínu a prostriedkami s okamžitým uvoľňovaním morfínu, čím boli dosiahnuté relatívne porovnateľné výsledky ako pri vyššie uvedených pokusoch s dvoma rôznymi prostriedkami s obsahom oxykodonu.

Neexistujú žiadne podstatné odchýlky od paralelného priebehu kriviek závislosti odpovedí na dávke pre oxykodon v liekovej forme s riadeným uvoľňovaním podľa vynálezu, pre oxykodon v perorálnej liekovej forme alebo oxykodon vo forme pre parenterálne podanie v porovnaní s ďalšími opioidmi pri perorálnom alebo parenterálnom podaní. Tieto štúdie boli napríklad opísané v publikácii Beaver a ďalší, Analgesic Studies of Codeine and Oxycodone in Patients with Cancer. II. Comparisons of Intramuscular Oxycodone with Intramuscular Morphine and Codeine, J. Pharmacol. and Exp. Ther., zv. 207, č. 1, str. 101 až 108. Opisujú sa porovnateľné sklony kriviek závislosti v odpovedi na dávke pre parenterálne podaný oxykodon v porovnaní s parenterálne podaným morfínom a tiež porovnateľné sklony závislosti na dávke pre oxykodon, podaný perorálne a parenterálne.

Pri súhrnom skúmaní závislosti odpovedí na dávke a pri skúmaní relatívnej činnosti opioidných analgetík, ako oxykodonu, morfínu, hydromorfónu, levorfanolu, metadonu, meperidínu a heroínu nebolo možné pozorovať žiadnu významnú odchýlku paralelného priebehu kriviek závislosti odpovedí na dávke pre tieto látky. Tento paralelný priebeh je taký zrej-

mý, že sa stal základným princípom na stanovenie relatívneho analgetického účinku pre jednotlivé dávky, bežne používaným pri prechode chorých z jednej z uvedených látok na druhú. Pokiaľ by uvedené krivky závislosti účinku na dávke nemali rovnobežný priebeh, nebolo by možné počítať s možnosťou uvedených prevodných faktorov v širokom rozmedzí dávok pri zámene týchto látok medzi sebou.

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

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

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

úlava je väčšia než úlava, ktorú je možné dosiahnuť použitím farmaceutických prostriedkov, u ktorých sa dosiahne najvyššia koncentrácia oxykodonu v krvnej plazme do 2 hodín po podaní.

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

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

Farmaceutický prostriedok podľa vynálezu obsahuje v jednotlivej dávke 1 až 500, najmä 10 až 160 mg oxykodonhydrochloridu. Táto lieková forma môže tiež obsahovať molárne ekvivalentné množstvo niektorej inej soli oxykodonu alebo voľného oxykodonu.

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

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

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

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

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

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

Použitým alifatickým alkoholom môže byť napríklad laurylalkohol, myristylalkohol alebo stearylalkohol. Vo zvlášť výhodnom realizovaní liekovej formy pre perorálne podanie podľa vynálezu sa použije aspoň jeden alifatický alkohol ako cetylalkohol alebo cetostearylalkohol. Množstvo použitého alifatického alkoholu v liekovej forme pre perorálne podanie je možné, rovnako ako je vyššie uvedené, sta-

noviť na základe požadovanej rýchlosti uvoľnenia oxykodonu. Množstvo alifatického alkoholu bude záležať tiež na tom, či je v liekovej forme pre perorálne podanie prítomný aspoň jeden polyalkylénglykol. V prípade, že polyalkylénglykol v liekovej forme nie je obsiahnutý, bude lieková forma pre perorálne podanie s výhodou obsahovať 20 až 50 % hmotnostných aspoň jedného alifatického alkoholu. V prípade, že v liekovej forme pre perorálne podanie je prítomný aspoň jeden polyalkylénglykol, potom celková hmotnosť aspoň jedného alifatického alkoholu a aspoň jedného polyalkylénglykolu s výhodou tvorí 20 až 50 % hmotnostných tejto liekovej formy.

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

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

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

Ďalšia vhodná matrica na riadené uvoľňovanie účinnej látky môže obsahovať alkylcelulózu, najmä etylcelulózu, alifatický alkohol s 12 až 36 atómami uhlíka a popripade ešte polyalkylénglykol.

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

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

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

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

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

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

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

- a) vosk, ako taký alebo v zmesi s nasýteným alifatickým alkoholom,
- b) šelak alebo zeín,
- c) vo vode nerozpustný derivát celulózy, zvlášť etylcelulózu,
- d) polymetakrylát, zvlášť Eudragit^R.

S výhodou obsahuje filmový povlak zmes vo vode nerozpustného materiálu a vo vode rozpustného materiálu. Pomer vo vode nerozpustného materiálu k vo vode rozpustnému materiálu je určovaný okrem iných faktorov požadovanou rýchlosťou uvoľnenia a rozpustnosti použitého materiálu.

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

Vhodnou kombináciou vo vode rozpustného a vo vode nerozpustného materiálu pre filmový povlak môže byť napríklad šelak a polyvinylpyrrolidón alebo s výhodou etylcelulóza a hydroxypropylmetylcelulóza.

Aby bolo možné uľahčiť výrobu tuhej liekovej formy na uvoľnenie účinnej látky pre perorálne podanie podľa vynálezu, je navrhnutý taký spôsob výroby tejto pevnej liekovej formy pre perorálne podanie, ktorý spočíva v tom, že sa hydromorfón alebo jeho soľ zabuduje do matrice s riadeným uvoľ-

nením. Toto zabudovanie do matrice je možné uskutočniť napríklad tak, že sa:

a) vytvoria granuly, obsahujúce aspoň jednu vo vode rozpustnú hydroxyalkylcelulózu a oxykodon alebo soľ oxykodonu,

b) granuly s obsahom hydroxyalkylcelulózy sa zmiešajú s aspoň jedným alifatickým alkoholom s 12 až 36 atómami uhlíka a

c) granuly sa popri prípade lisujú alebo inak spracujú do určitého tvaru.

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

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

a) premieša zmes, obsahujúca oxykodon alebo soľ oxykodonu a sféronizačné činidlo, nerozpustné vo vode,

b) vzniknutá zmes sa vytláča na extrudát,

c) získaný extrudát sa sféronizuje až do získania sféroidných útvarov a

d) sféroidné útvary sa vybavujú povlakom filmu.

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

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Spôsob výroby tabliet s obsahom 30 mg oxykodonhydrochloridu s riadeným uvoľňovaním

Požadované množstvo oxykodonhydrochloridu, lyofilizovanej laktózy a prostriedku Eudragit^R RS PM sa vloží do miešacieho zariadenia vhodného rozmeru a mieša približne 5 minút. Súčasne sa pridáva dostatočné množstvo vody na získanie vlhkej granulačnej zmesi. Táto zmes sa potom suší pri teplote 60 °C v sušiacom zariadení s vírivou vrstvou a potom sa nechá prejsť sitom o 8 mesh. Potom sa granulát znova vysuší a pretlačí sitom o 12 mesh. Príslušné množstvo stearylalkoholu sa roztaví pri teplote približne 60 až 70 °C a za stáleho miešania sa ku granulátu pridá roztavený stearylalkohol. Potom sa teplý granulát znova vloží do miešacieho zariadenia.

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

Tabuľka 1

Zloženie tabliet s obsahom 30 mg oxykodonhydrochloridu

zložka	mg/tableta	% hmotnostné
oxykodonhydrochlorid	30,0	8
lyofilizovaná laktóza	213,75	57
Eudragit ^R RS PM	45,0	12
čistená voda	q. s. ^x	-
stearylalkohol	75,0	20
mastenec	7,5	2
stearan horečnatý	3,75	1
celkom	375,0	100

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

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

Tabuľka 2

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

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

Príklad 2

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

Príslušné množstvo oxykodonhydrochloridu a lyofilizovanej laktózy sa vloží do miešacieho zariadenia vhodného rozmeru a mieša sa približne 6 minút. Približne 40 % požadovaného množstva prostriedku Eudragit^R RS PM vo forme prášku sa disperguje v etanole. V priebehu miešania práškoveho materiálu sa materiál zvlhčí touto disperziou a v miešaní sa pokračuje až do vzniku vhlkej granulačnej hmoty, ku ktorej

sa prípadne ešte pridá ďalší etanol. Potom sa vlhká hmota prenesie do sušiaceho zariadenia s vírivou vrstvou, kde sa suší pri teplote 30 °C, a potom sa pretlačí sitom o 12 mesh. Zvyšný Eudragit^R RS PM sa disperguje v zmesi 90 dielov etanolu a 10 dielov čistenej vody a disperzia sa strieka na granulát, ktorý sa suší vo vírivej vrstve v sušiacom zariadení pri teplote 30 °C. Potom sa granulát pretlačí sitom o 12 mesh. Príslušné množstvo stearylalkoholu sa roztaví pri teplote približne 60 až 70 °C. Teplý granulát sa znova vloží do miešacieho zariadenia a v priebehu miešania sa pridá roztavený stearylalkohol. Potiahnutý granulát sa vyberie z miešacieho zariadenia a nechá sa ochladiť. Potom sa granulát pretlačí sitom o 12 mesh.

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

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

Tabuľka 3

Zloženie tabliet s obsahom 10 mg oxykodonhydrochloridu

zložka	mg/tableta	% hmotnostné
oxykodonhydrochlorid	10,00	8
lyofilizovaná laktóza	71,25	57
Eudragit ^R RS PM	15,0	12
etanol	q. s. ^x	-
čistená voda	q. s. ^x	-
stearylalkohol	25,00	20
masteneč	2,50	2
stearan horečnatý	1,25	1
celkom	125,00 mg	100

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

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

Výsledky uvedených skúšok sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke 4.

Tabuľka 4

Rozpustenie tabliet s obsahom 10 mg oxykodonhydrochloridu

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

Príklady 3 a 4

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

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

Príslušné množstvo oxykodonhydrochloridu, laktózy a polyvinylpyrrolidónu sa vloží do granulačného a sušiaceho zariadenia (FBD) a suspenzia sa strieka na prášok vo vírivej vrstve. Po ukončení postreku sa granulovaná hmota nechá prejsť v prípade potreby sitom o 12 mesh v prípade, že je

potrebné rozrušiť väčšie zhluky. Suchý granulát sa potom uloží do miešacieho zariadenia.

Medzitým sa roztaví požadované množstvo stearylalkoholu pri teplote približne 70 °C. Roztavený stearylalkohol sa potom sa miešania pridá ku granulovanej zmesi a povoskovaný granulát sa prenesie do granulačného a sušiaceho zariadenia s vírivou vrstvou alebo s podnosmi a nechá sa ochladiť na teplotu miestnosti alebo o niečo nižšiu teplotu a potom sa ochladený granulát pretlačí sitom o 12 mesh. Potom sa ku granulátu v miešacom zariadení pridá požadované množstvo mastenca a stearanu horečnatého a materiál sa ešte približne 3 minúty mieša a potom sa na vhodnom tabletovacom stroji lisuje na tablety s hmotnosťou 125 mg.

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

Tabuľka 5

Zloženie tabliet s obsahom oxykodonu 10 mg s riadeným uvoľňovaním

zložka	mg/tableta	% hmotnostné
oxykodonhydrochlorid	10,0	8,0
lyofilizovaná laktóza	69,25	55,4
polyvinylpyrrolidón	5,0	4,0
Eudragit ^R RS 30D (pevný podiel)	10,0 ^x	8,0
Triacetin ^R	2,0	1,6
stearylalkohol	25,0	20,0
masteneč	2,5	2,0
stearan horečnatý	1,25	1,0
celkom	125,0	100,0

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

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

Tabuľka 6

Rozpustnosť tabliet s obsahom 10 mg oxykodonu z príkladu 3

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

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

Tabuľka 7

Tablety s obsahom 20 mg oxykodonu s riadeným uvoľňovaním

zložka mg/tableta

oxykodonhydrochlorid	20,0
lyofilizovaná laktóza	59,25
polyvinylpyrrolidón	5,0
Eudragit ^R RS 30D (pevný podiel)	10,0 ^x
Triacetin ^R	2,0
stearylalkohol	25,0
mastenec	2,5
stearan horečnatý	1,25

celkom 125,0

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

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

Tabuľka 8

Rozpustenie tabliet s obsahom oxykodonu 20 mg z príkladu 4

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

Príklad 5 až 6

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

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

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

Získané výsledky sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách 9 a 10.

Tabuľka 9

Rozpustnosť oxykodonhydrochloridu z tabliet, obsahujúcich 30 mg tejto látky - príklad 5 v priebehu času

pH	č a s v h o d i n á c h						
	1	2	4	8	12	18	24
1,3	29,5	43,7	61,8	78,9	91,0	97,0	97,1
4,56	34,4	49,1	66,4	82,0	95,1	99,4	101,1
6,88	33,8	47,1	64,4	81,9	92,8	100,5	105,0
7,5	27,0	38,6	53,5	70,0	81,8	89,7	96,6

Tabuľka 10

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

pH	č a s v h o d i n á c h						
	1	2	4	8	12	18	24
1,3	25,9	41,5	58,5	73,5	85,3	90,7	94,2
4,56	37,8	44,2	59,4	78,6	88,2	91,2	93,7
6,88	34,7	45,2	60,0	75,5	81,4	90,3	93,9
7,5	33,2	40,1	51,5	66,3	75,2	81,7	86,8

Príklad 7 až 12

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

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

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

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

Tablety z príkladu 8 boli pripravené rovnakým spôsobom ako tablety z príkladu 7 až na to, že obsahovali 10 mg oxykodonhydrochloridu. Zloženie tabliet z príkladov 7 a 8 je uvedené v nasledujúcich tabuľkách 11 a 12.

Tabuľka 11

Zloženie tabliet z príkladu 7

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

Tabuľka 12

Zloženie tabliet z príkladu 8

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

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

Tabuľka 13

Zloženie tabliet z príkladu 9

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

Tabuľka 14

Zloženie tabliet z príkladu 10

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

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

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

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

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

Tabuľka 15

Zloženie tabliet z príkladu 11

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

Tabuľka 16

Zloženie tabliet z príkladu 12

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

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

Tabuľka 17

Rozpustnosť tabliet z príkladov 7 až 12

čas (h)	% r o z p u s t e n é h o o x y k o d o n u					
	pr. 7	pr. 8	pr. 9	pr. 10	pr. 11	pr. 12
1	23,3	25,5	28,1	29,3	31,3	40,9
2	35,6	37,5	41,5	43,2	44,9	55,6
4	52,9	56,4	61,2	63,6	62,1	74,2
8	75,3	79,2	83,7	88,0	82,0	93,9
12	90,7	94,5	95,2	100,0	91,4	100,0

Príklady 13 až 16

Klinické skúšky

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

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

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

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

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

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

Tabuľka 18

príklad	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 jedle	68	7,1	3,6
14	5 mg IR q6h	121	17	1,2
	10 mg CR q12h	130	17	3,2
15	20 mg IR	188	40	1,4
	2 x 10 mg CR	197	18	2,6
16	30 mg IR	306	53	1,2
	3 x 10 mg CR	350	35	2,6
	30 mg CR	352	36	2,9

IR znamená roztok oxykodonu s okamžitým uvoľňovaním účinnej látky

CR znamená tablety s riadeným uvoľňovaním účinnej látky.

Príklad 17

Klinické skúšky

V príklade 17 bola vykonaná dvojité slepá skúška s podaním jedinej dávky analgetického prostriedku a bola stanovená

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

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

Tabuľka 19

Rozdelenie chorých - liečená skupina

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

^X 2 tablety prostriedku Percocet^R.

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

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

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

Výsledok bol u každej akokoľvek liečenej skupiny štatisticky významne pri $p < 0,05$ lepší než placebo, pokiaľ ide

o celkové rozdiely v intenzite bolesti (SPID) a tiež pre celkovú úľavu bolesti (TOTPAR).

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

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

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

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

o nástup účinku, najvyšší účinok a bezpečnosť. Trvanie účinku je 6 až 8 hodín.

Celkovo je možné zhrnúť, že CR OXY je účinné perorálne analgetikum s pomalším nástupom účinku, avšak s dlhším trvaním účinku v porovnaní s IR OXY alebo s IR OXY/APAP.

Príklad 18

Klinické skúšky

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

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

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

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

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

Tabuľka 20

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

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

Pokračovanie tabuľky 20

parameter	CR OXY	roztok Roxicodonu	OXY/ROXY (%)	90% CI ^x
kolísanie v % aritm.				
priemer (SD)	108,69(38,77)	117,75(52,47)	92,22	76,81-107,57
koncový bod aritm.				
priemer (SD)	-1,86(2,78)	-1,86(2,19)	99,97	117,77-122,23

^x 90% medza spoľahlivosti,
štatisticky významný rozdiel pre $p < 0,05$

^{xx} Na AUC založená biologická dostupnosť.

Príklad 19

Klinické skúšky

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

Koncentrácie oxykodonu v krvnej plazme boli stanovené vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou HPLC. V nasledujúcej tabuľke 21 sú zhrnuté aritmetické priemery pre C_{max} , t_{max} , AUC a biologicky polčas, vypočítaný z priebehu koncentrácie oxykodonu v plazme v závislosti na čase.

Je zrejmé, že pre C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}(elim)$ a $t_{1/2}(abs)$ existujú štatisticky významné rozdiely medzi hodnotami pre CR OXY a IR OXY. Neexistujú štatisticky významné rozdiely medzi obidvoma typmi ošetrovania, pokiaľ ide o rozsah absorpcie: AUC 0;36, AUC 0;∞. 95% medze spoľahlivosti pre CR OXY relatívne k IR OXY boli 89,5 až 115,9 % pre AUC 0;36 a 92,9 až 121,9 % pre AUC 0;∞. Na základe tejto analýzy boli tablety s riadeným uvoľňovaním ekvivalentné roztoku s okamžitým uvoľňovaním, pokiaľ ide o vstrebávanie v celom rozsahu. Prostriedok s riadeným uvoľňovaním však bol v dobe 1,3 hodiny pomalejšie vstrebávaný. Neboli pozorované štatisticky významné rozdiely medzi prostriedkami, pokiaľ ide o vedľajšie účinky, ani jeden nie je možné považovať za klinicky nevhodný na použitie podľa uvedenej skúšky.

Tabuľka 21

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

F. % = biologická dostupnosť
(CR OXY 2 x 10 mg/IR OXY 20 mg)

* štatisticky významné pri $p = 0,0001$.

Vyššie uvedené klinické skúšky preukazujú významnú závislosť účinku na dávke za použitia farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu s riadeným uvoľňovaním oxykodonu s obsahom 10, 20 a 30 mg tejto účinnej látky. Uvedená závislosť sa neodchyľuje od rovnobežného priebehu s krivkami závislosti účinku na dávke pre MS Contin u podobných skúšok na analgetickú účinnosť MS Conti, tak ako boli opísané v publikácii Kaiko R. S., Van Wagoner D., Brown J., a ďalší, Controlled-Release Oral Morphine (MR Contin^R Tablets, MSC) in Postoperative Pain, Pain Suppl., 5:S149, 1990. V tejto publikácii sa nachádzajú údaje a porovnanie tabliet MS Contin s obsahom 30, 60, 90 a 120 mg účinnej látky s vnútrosvaľovým podaním 10 mg morfínu alebo s podaním placeba. Podobne sú výsledky v súlade taktiež s výsledkami, uvedenými v publikácii Bloomfield a ďalší, Analgesic Efficacy and Potency of Two Oral Controlled-Release Morphine Preparations, Clinical Pharmacology and Therapeutics (v tlači). V tejto publikácii sa porovnávajú tablety MS Contin s obsahom 30 a 90 mg účinnej látky s iným perorálnym prostriedkom s riadeným uvoľňovaním odlišného morfínového derivátu v množstve 30 a 90 mg, ide o 30 mg tablety Oramorph SR.

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

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodonu pre perorálne podanie s obsahom 10 až 40 mg oxykodonu alebo jeho soli, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zaisťujú strednú maximálnu koncentráciu oxykodonu v krvnej plazme v rozsahu 6 až 60 ng/ml priemerne 2 až 4,5 hodiny po podaní a strednú minimálnu koncentráciu v plazme 3 až 30 ng/ml v priemere po 10 až 14 hodinách po podaní pri podaní každých 12 hodín.

2. Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním oxykodonu pre perorálne podanie s obsahom 10 až 160 mg oxykodonu alebo jeho soli, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zaisťujú strednú maximálnu koncentráciu oxykodonu v krvnej plazme 6 až 240 ng/ml priemerne 2 až 4,5 hodiny po podaní a strednú minimálnu koncentráciu v plazme 3 až 129 ng/ml v priemere po 10 až 14 hodinách po podaní pri podaní každých 12 hodín.

3. Tuhý farmaceutický prostriedok pre perorálne podanie, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje

- a) oxykodon alebo jeho soľ v množstve 10 až 160 mg,
- b) účinné množstvo matrice pre riadené uvoľňovanie vybratej zo skupiny hydrofilných polymérov, hydrofóbných polymérov, požívateľných substituovaných alebo nesubstituovaných uhľovodíkov obsahujúcich 8 až 50 atómov uhlíka, polyalkylénglykolov a zmesi týchto látok a
- c) príslušné množstvo farmaceutického riedidla, pričom prostriedok zaisťujú strednú maximálnu koncentráciu oxykodonu v plazme 6 až 240 ng/ml v priemere po 2 až 4,5 hodinách po podaní a strednú minimálnu koncentráciu oxykodonu v plazme 3 až 120 ng/ml priemerne po 10 až 14 hodinách po podaní každých 12 hodín.

4. Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že matrica pre riadené uvoľňovanie obsahuje akrylovú živicu.

5. Tuhý farmaceutický prostriedok na perorálne podanie, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje

- a) analgeticky účinné množstvo sféroidných útvarov, obsahujúcich oxykodon alebo jeho soľ a sféronizačné činidlo alebo polymér alebo kopolymér kyseliny akrylovej pri celkovej dávke oxykodonu 10 až 160 mg,
- b) povlak filmu pre riadené uvoľňovanie oxykodonu alebo jeho soli riadenou rýchlosťou do vodného prostredia, pričom je zaistená určitá rýchlosť rozpustenia liekovej formy in vitro a prostriedok zaistí strednú maximálnu koncentráciu oxykodonu v plazme 6 až 240 ng/ml priemerne po 2 až 4,5 hodinách po podaní a strednú minimálnu koncentráciu oxykodonu v plazme 3 až 30 ng/ml v priemere po 10 až 14 hodinách po opakovanom podaní každých 12 hodín.

6. Tuhý farmaceutický prostriedok podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že povlak filmu je tvorený vo vode nerozpustným materiálom zo skupiny šelak alebo zeín, vo vode nerozpustnou celulórou alebo polymetakrylátom.

7. Tableta s riadeným uvoľňovaním na perorálne podanie s obsahom 10 až 160 mg oxykodonu alebo jeho soli, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že účinná látka je dispergovaná v matrici pre riadené uvoľňovanie a in vitro sa z tablety uvoľňuje pri meraní podľa US liekopisu pri 100 ot/min v 900 ml vodného pufru o pH v rozmedzí 1,6 až 7,2 pri teplote 37 °C rýchlosťou 12,5 až 42,5 % hmotnostných oxykodonu po 1 hodine, 25 až 55 % hmotnostných oxykodonu po 2 hodinách, 45 až 75 % hmotnostných oxykodonu po 4 hodinách a 55 až 85 % hmotnostných oxykodonu po 6 hodinách, pričom rýchlosť uvoľňovania in vitro je v podstate nezávislá na pH a volí sa tak, že stredná maximálna koncentrácia oxykodonu 6 až 240 ng/ml sa in vitro dosiahne priemerne po 2 až 4,5

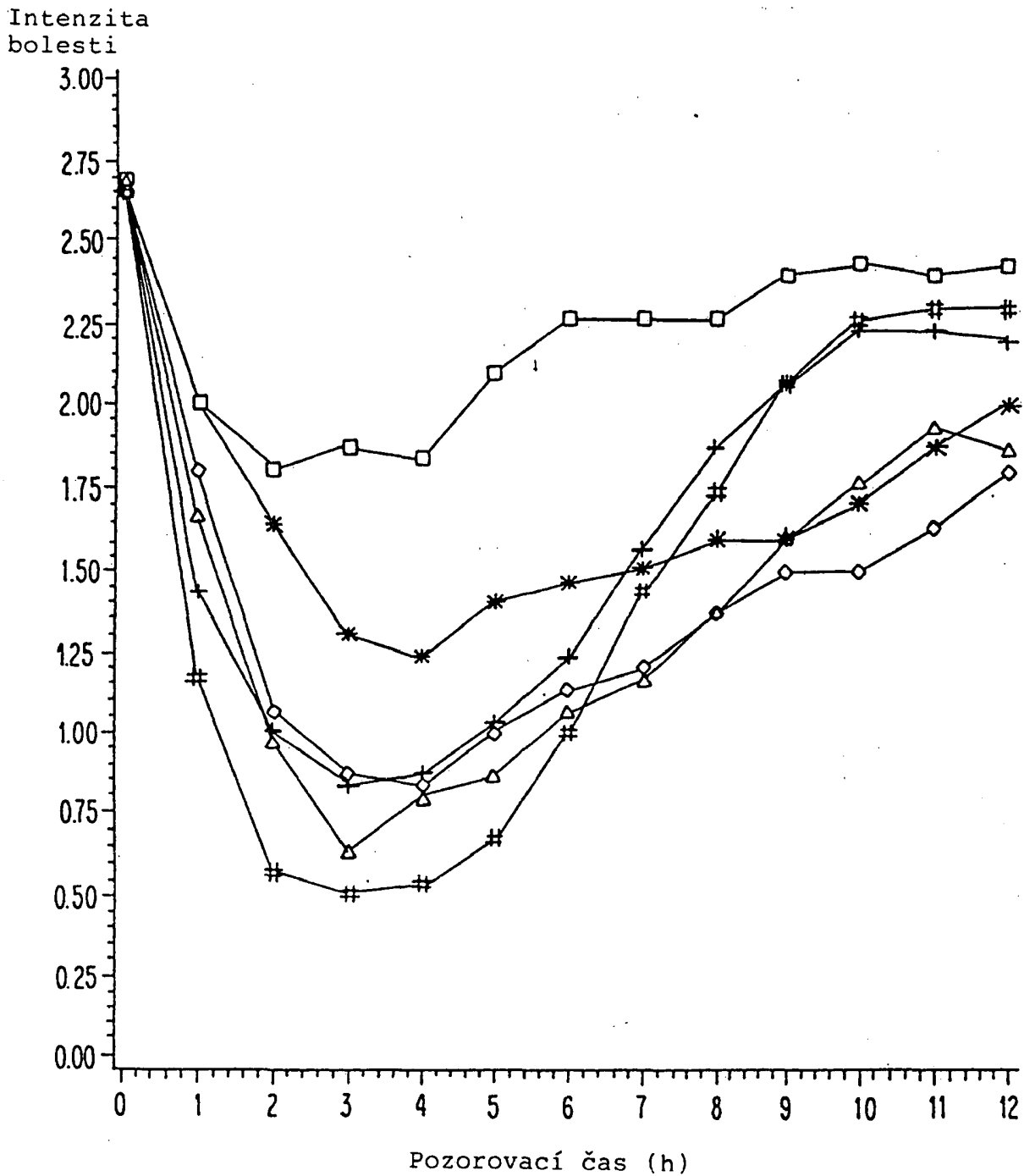
hodinách po podaní a stredná minimálna koncentrácia v plazme 3 až 30 ng/ml sa dosiahne priemerne po 10 až 14 hodinách po opakovanom podaní každých 12 hodín.

8. Tableta podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že sa in vitro po 1 hodine uvoľní 17 až 38 % oxykodonu, po 2 hodinách 30 až 50 % hmotnostných oxykodonu, po 4 hodinách 50 až 70 % hmotnostných oxykodonu a po 6 hodinách 60 až 80 % hmotnostných oxykodonu.

9. Tableta podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že sa z nej in vitro uvoľní po 1 hodine 17,5 až 32,5 % hmotnostných oxykodonu, po 2 hodinách 35 až 45 % hmotnostných oxykodonu, po 4 hodinách 55 až 65 % hmotnostných oxykodonu a po 6 hodinách 65 až 75 % hmotnostných oxykodonu.

10. Spôsob podstatného zníženia denných dávok, ktoré sú potrebné na potlačenie bolesti v ľudskom lekárstve, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa týmto chorým perorálne podá prostriedok s riadeným uvoľňovaním s obsahom 10 až 40 mg oxykodonu alebo jeho soli, ktorý zaistí strednú maximálnu koncentráciu oxykodonu v krvnej plazme 6 až 60 ng/ml priemerne po 2 až 4,5 hodinách po podaní a strednú minimálnu koncentráciu oxykodonu v krvnej plazme 3 až 30 ng/ml priemerne po 10 až 14 hodinách pri opakovanom podaní prostriedku každých 12 hodín.

11. Spôsob podstatného zníženia denných dávok, ktoré sú potrebné na potlačenie bolesti v ľudskom lekárstve, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa týmto chorým perorálne podá prostriedok s riadeným uvoľňovaním s obsahom 10 až 160 mg oxykodonu alebo jeho soli, ktorý zaistí strednú maximálnu koncentráciu oxykodonu v krvnej plazme až 240 ng/ml v priemere po 2 až 4,5 hodinách po podaní a strednú minimálnu koncentráciu oxykodonu v krvnej plazme až 120 ng/ml v priemere po 10 až 14 hodinách pri podaní tohto prostriedku opakovane každých 12 hodín.

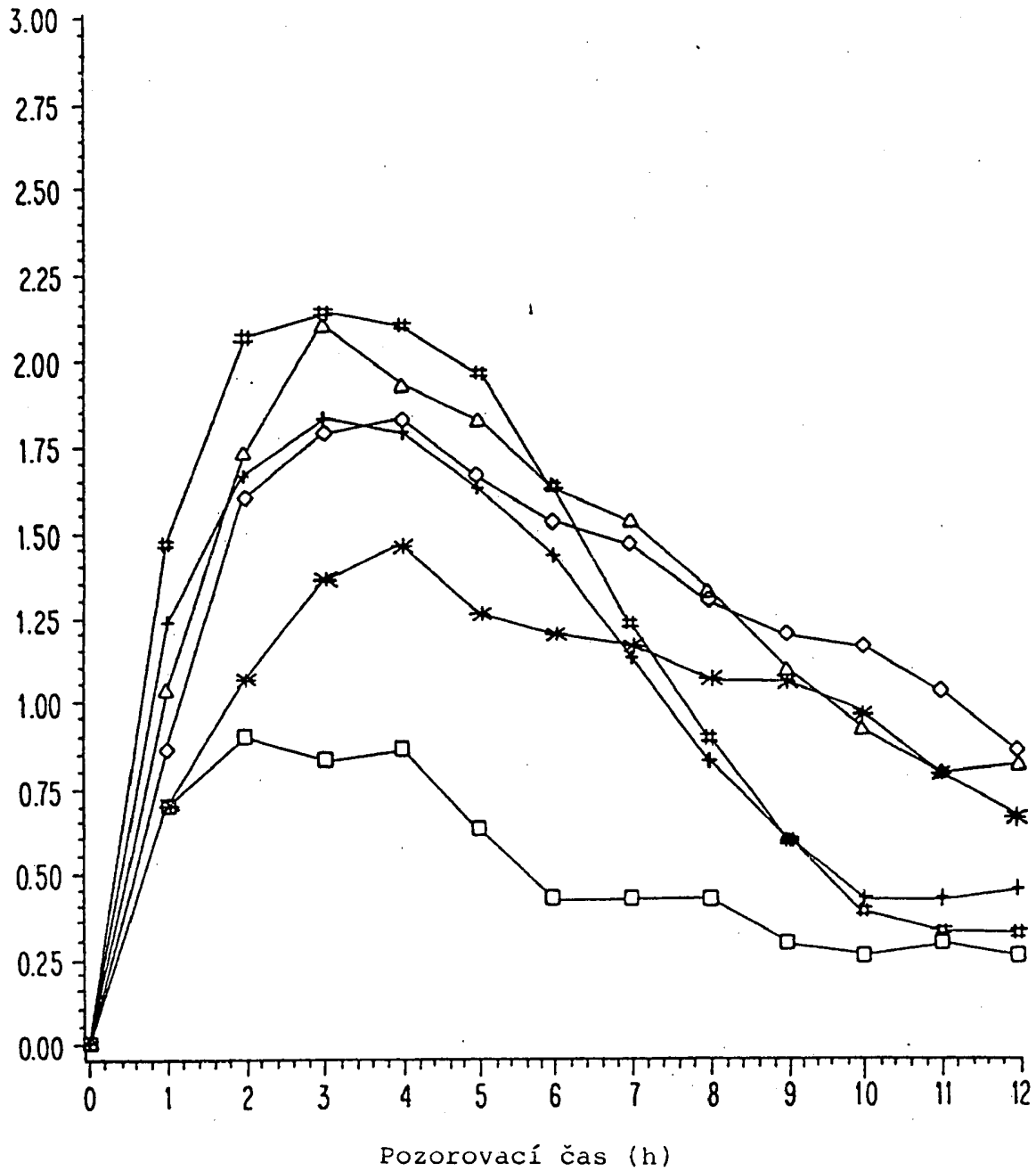


Liečená skupina

+ + + IR OXY 15mg - - - PLACEBO * * * CR OXY 10mg
 ◊ ◊ ◊ CR OXY 20mg △ △ △ CR OXY 30mg # # # PERCOCET

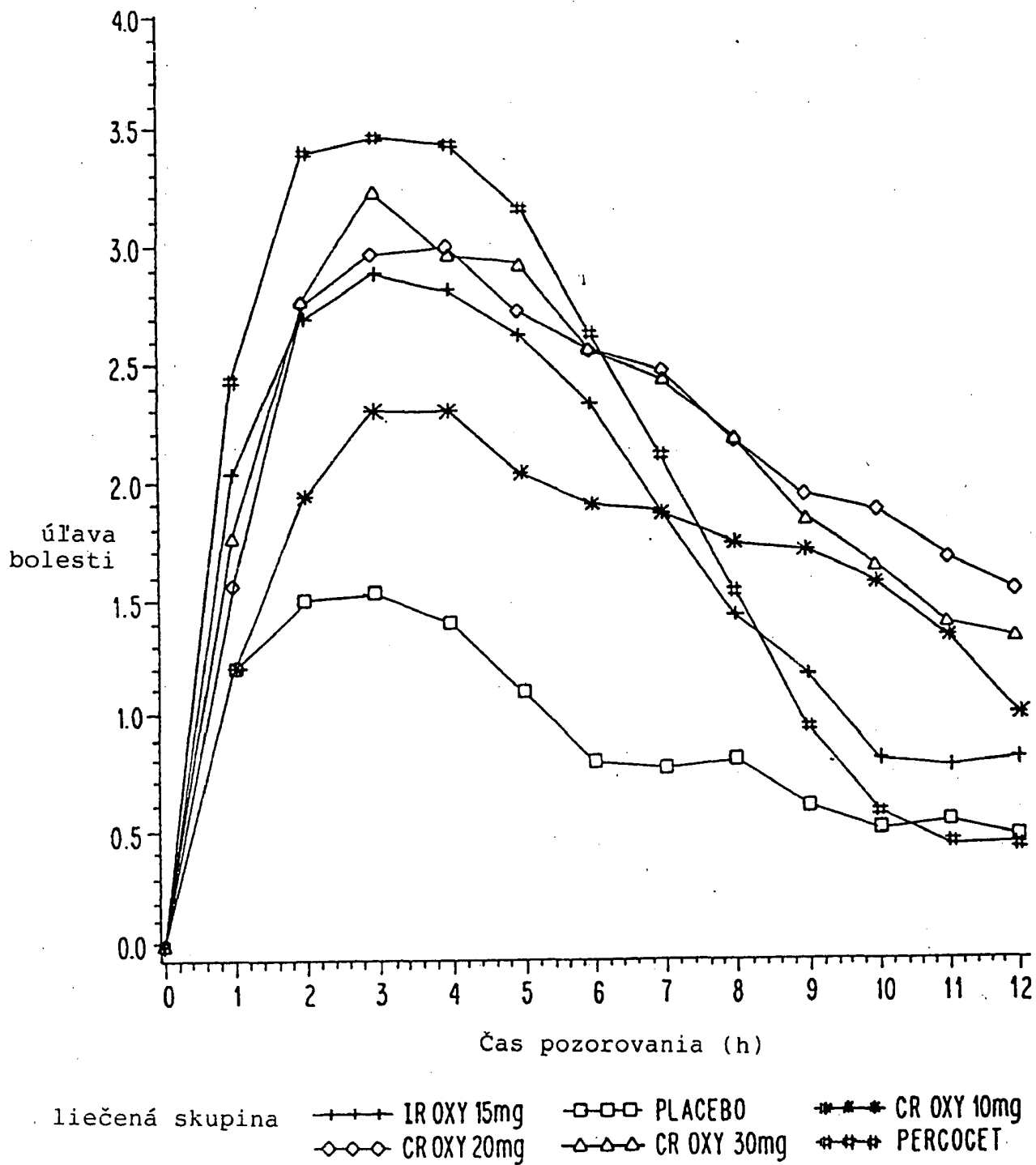
Obr. 1

Rozdiel v
intenzite
bolesti

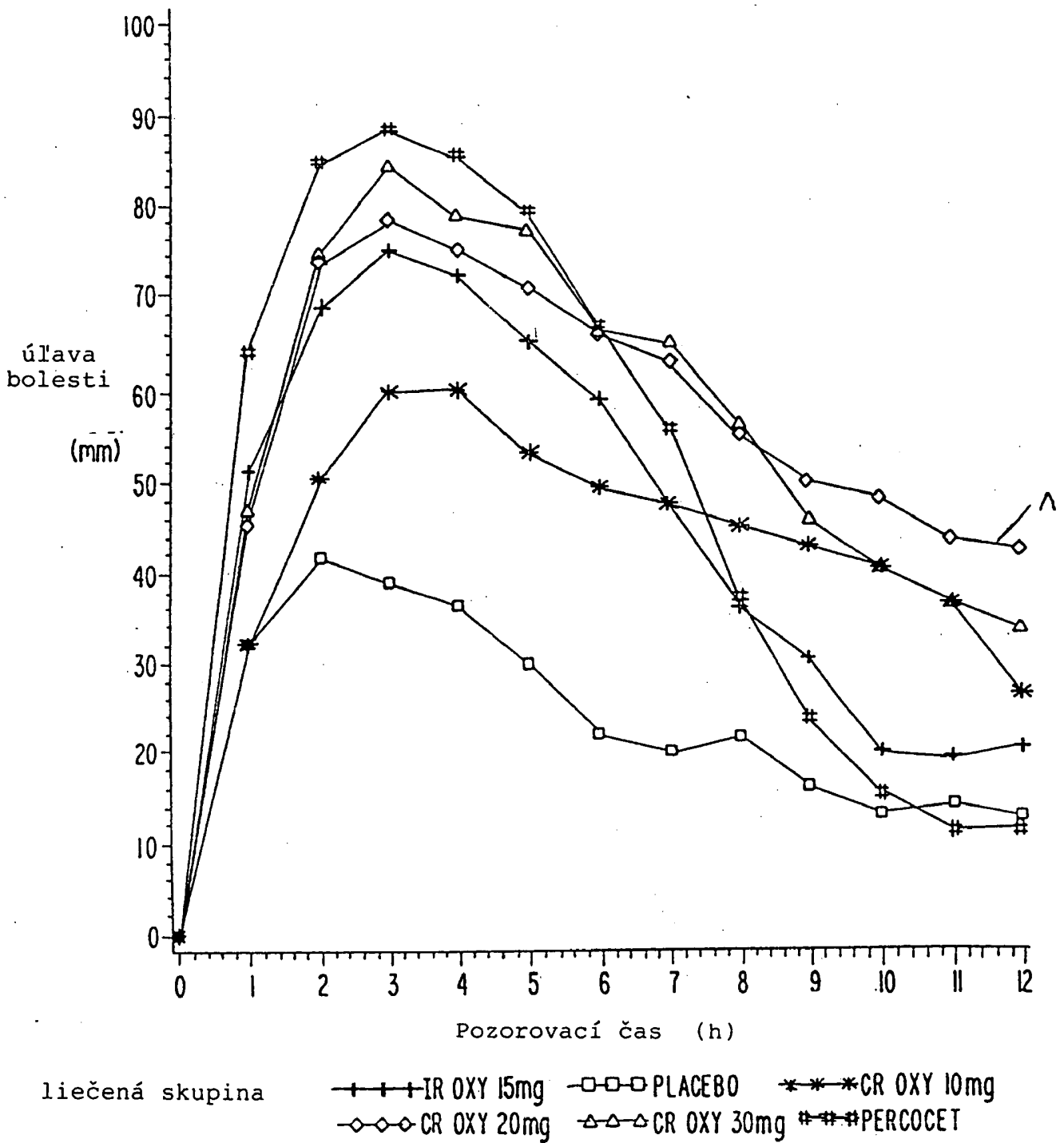


liečená skupina +--+ IR OXY 15mg -□-□- PLACEBO *-*-* CR OXY 10mg
 -◇-◇- CR OXY 20mg -△-△- CR OXY 30mg #-#-# PERCOCET

Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4

