

(12) **GEBRAUCHSMUSTERSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 880/00

(51) Int.Cl.⁷ : **A61K 31/485**
A61K 9/26, A61P 25/04

(22) Anmeldetag: 25.11.1992

(42) Beginn der Schutzdauer: 15. 8.2001
Längste mögliche Dauer: 30.11.2002

(60) Abzweigung aus EP 96102992

(45) Ausgabetag: 25. 9.2001

(30) Priorität:
27.11.1991 US 800459 beansprucht.

(73) Gebrauchsmusterinhaber:
EURO-CELTIQUE S.A.
LUXEMBURG (LU).

(54) **OXYCODON-ZUSAMMENSETZUNG MIT KONTROLLIERTER FREISETZUNG**

(57) Es wird ein Verfahren zur beträchtlichen Reduzierung der Bereichsbreite in täglichen Dosierungen, die zur Schmerzkontrolle bei ungefähr 80 % der Patienten benötigt wird, offenbart, wobei eine orale, feste Dosierformulierung mit kontrollierter Freisetzung, umfassend etwa 10 bis etwa 40 mg Oxycodon oder ein Salz davon an einen Patienten verabreicht wird. Die Formulierung gewährleistet im Mittel von ca. 2 bis ca. 4,5 Stunden nach Verabreichung eine mittlere maximale Plasmakonzentration von Oxycodon von etwa 6 bis etwa 60 ng/ml, und im Mittel von etwa 10 bis etwa 14 Stunden nach wiederholter "q12h" (d.h. alle 12 Stunden) Verabreichung eine mittlere minimale Plasmakonzentration von etwa 3 bis etwa 30 ng/ml bei stationären Bedingungen. Eine andere Ausführungsform betrifft ein Verfahren zur beträchtlichen Reduzierung der Bereichsbreite in täglichen Dosierungen, die zur Schmerzkontrolle bei im wesentlichen allen Patienten erforderlich ist. Fig. 5 ist eine Darstellung, die die mittlere Oxycodon-Plasmakonzentration einer 10 mg Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung sowie einen Studienreferenzstandard zeigt, wobei die Formulierung gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt wurde.

AT 004 589 U2

Untersuchungen über tägliche Dosierungen von Opioid-Analgetika, die zur Schmerzkontrolle erforderlich sind, lassen vermuten, daß ein ungefähr achtfacher Konzentrationsbereich in täglichen Dosierungen für die Schmerzkontrolle in ungefähr 90% der Patienten notwendig ist. Dieser außerordentlich breite Bereich in der geeigneten Dosierung macht den Titrationsprozeß besonders zeit- und materialaufwendig und läßt den Patienten für eine unakzeptabel lange Zeitdauer ohne annehmbare Schmerzkontrolle.

In der Behandlung von Schmerz mit Opioid-Analgetika ist häufig beobachtet und berichtet worden, daß in der Antwort auf eine gegebene Dosis eines gegebenen Wirkstoffs eine beträchtliche inter-individuelle Variation und daher beträchtliche Variabilität zwischen Patienten in der Dosierung von Opioid-Analgetika, die zur Schmerzkontrolle ohne unannehmbare Nebenwirkungen erforderlich ist, bestehen. Dies macht beachtliche Anstrengungen seitens des Klinikpersonals in der Bestimmung der geeigneten Dosis in einem individuellen Patient durch den zeitaufwendigen Titrationsvorgang, der einer sorgfältigen Bewertung von sowohl therapeutischen als auch Nebeneffekten bedarf, und durch Dosierungsanpassungen über einen Zeitraum von Tagen und manchmal länger notwendig, bevor die geeignete Dosierung bestimmt ist. Die dritte Auflage von "Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain" der American Pain Society erklärt, daß man sich "darüber bewußt sein sollte, daß die optimale analgetische Dosis unter Patienten stark variiert. Untersuchungen haben gezeigt, daß in sämtlichen Altersgruppen eine enorme

Variabilität in den Dosen von Opioiden besteht, die notwendig sind, um Linderung zu verschaffen, sogar von unwissenden Opioid-Patienten mit identischen chirurgischen Verletzungen Diese große Variabilität unterstreicht die Notwendigkeit, analgetische Verfahren zu verschreiben, die die Bereitstellung von Zusatzdosen einschließen, und intravenöse Schnellinjektionen und Infusionen zu verwenden, um schnelle Erleichterung von starkem Schmerz zu vermitteln ... Unterziehe jedes Analgetikum einer adäquaten Erprobung durch Dosistitration ... bevor auf einen anderen Wirkstoff gewechselt wird."

Eine Opioid-Analgetikumbehandlung mit akzeptabler Schmerzkontrolle mit einem wesentlich engeren Tagesdosisbereich würde daher die Wirksamkeit und Qualität der Schmerzbehandlung wesentlich verbessern.

Es war auf diesem Gebiet bekannt bereits, daß Zusammensetzungen mit kontrollierter Freisetzung von Opioid-Analgetika, wie Morphin, Hydromorphon oder deren Salze, in einer geeigneten Matrix hergestellt werden könnten. Zum Beispiel, US-Patent 4,990,341 (Goldie), ebenfalls erteilt für den Anmelder der vorliegenden Erfindung, beschreibt Hydromorphon-Zusammensetzungen, worin die In-vitro-Auflösungsrate, gemessen durch die USP Paddle-Methode bei 100 UPM in 900 ml wäßrigem Puffer (pH zwischen 1,6 und 7,2) bei 37°C, zwischen 12,5 und 42,5 Gew.-% nach 1 Stunde freigesetztes, zwischen 25 und 55 Gew.-% nach 2 Stunden freigesetztes, zwischen 45 und 75 Gew.-% nach 4 Stunden freigesetztes und zwischen 55 und 85 Gew.-% nach 6 Stunden freigesetztes Hydromorphon beträgt.

Die Druckschriften US 4,861,598 A und EP 0 097 523 A offenbaren pharmazeutische Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung.

Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur wesentlichen Verbesserung der Wirksamkeit und Qualität der Schmerzbehandlung bereitzustellen.

Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Opioid-Analgetikum-Formulierung bereitzustellen, die die Wirksamkeit und Qualität der Schmerzbehandlung beträchtlich verbessert.

Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren und (eine) Formulierung(en) bereitzustellen, die die ungefähr achtfache Breite in Tagesdosierungen, die zur Schmerzkontrolle in ungefähr 90% der Patienten notwendig sind, wesentlich verringern.

Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren und (eine) Formulierung(en) bereitzustellen, die die Variabilität in den Tagesdosierungen und Formulierungsanforderungen, die zur Schmerzkontrolle in im wesentlichen sämtlichen Patienten notwendig sind, beträchtlich verringern.

Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Methode zur wesentlichen Verringerung der für die Titration der einer Schmerzlinderung durch Opioid-Analgetika bedürftigen Patienten notwendigen Zeit und Ressourcen zur Verfügung zu stellen.

Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Opioid-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung bereitzustellen, die eine wesentlich geringere inter-individuelle Variation hinsichtlich der Dosis von Opioid-Analgetikum, die zur Schmerzkontrolle ohne inakzeptable Nebenwirkungen notwendig ist, aufweisen.

Die obigen und andere Aufgaben werden mit Hilfe der vorliegenden Erfindung gelöst, die eine feste orale Arzneiform mit kontrollierter Freisetzung betrifft, wobei die Arzneiform ungefähr 10 mg bis ungefähr 40 mg Oxycodon oder ein Salz davon in einer Matrix umfaßt, wobei die In-vitro-Auflösungsrate der Dosierform, gemessen durch die USP Paddle-Methode bei 100 UPM in 900 ml wäßrigem Puffer (pH zwischen 1,6 und 7,2) bei 37°C, zwischen 12,5 und 42,5 Gew.-% nach 1 Stunde freigesetztes Oxycodon, zwischen 25

und 56 Gew.-% nach 2 Stunden freigesetztes Oxycodon, zwischen 45 und 75 Gew.-% nach 4 Stunden freigesetztes Oxycodon und zwischen 55 und 85 Gew.-% nach 6 Stunden freigesetztes Oxycodon beträgt, wobei die In-vitro-Freisetzungsrates im wesentlichen pH-unabhängig ist, so daß die maximale Plasmakonzentration von Oxycodon, die in vivo erreicht wird, zwischen 2 und 4,5 Stunden nach Verabreichung der Arzneiform erreicht wird.

Die USP Paddle-Methode ist die Paddle-Methode, die z.B. in U.S. Pharmacopoeia XXII (1990) beschrieben ist.

In der vorliegenden Beschreibung bedeutet "im wesentlichen pH-unabhängig", daß die Differenz zwischen der Menge an freigesetztem Oxycodon bei, z.B., pH 1,6 und die freigesetzte Menge bei jedem anderen pH, z. B. pH 7,2 (gemessen in vitro unter Verwendung der USP Paddle-Methode bei 100 UPM in 900 ml wäßrigem Puffer), zu jeder beliebigen Zeit 10 Gew.-% oder weniger beträgt. Die freigesetzten Mengen stellen in allen Fällen einen Mittelwert aus mindestens drei Experimenten dar.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur wesentlichen Verringerung der Bereichsbreite der täglichen Dosierungen, die zur Schmerzkontrolle in ungefähr 90% der Patienten erforderlich sind, umfassend die Verabreichung einer festen oralen Dosierformulierung mit kontrollierter Freisetzung, umfassend ungefähr 10 bis ungefähr 40 mg Oxycodon oder ein Salz davon, wobei die Formulierung eine mittlere maximale Plasmakonzentration von Oxycodon von ungefähr 6 bis ungefähr 60 ng/ml im Mittel von ungefähr 2 bis ungefähr 4,5 Stunden nach Verabreichung und eine mittlere minimale Plasmakonzentration von 3 bis 30 ng/ml im Mittel von ungefähr 10 bis ungefähr 14 Stunden nach wiederholter "q12h" (d.h. alle 12 Stunden) Verabreichung unter stationären Bedingungen liefert.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur wesentlichen Verringerung der Bandbreite in täglichen Dosierungen, die zur Schmerzkontrolle in im wesentlichen sämtlichen Patienten notwendig sind, umfassend die Verabreichung einer festen oralen Dosierformulierung mit kontrollierter Freisetzung, umfassend bis zu ungefähr 160 mg Oxycodon oder ein Salz davon, wobei die Formulierung eine mittlere maximale Plasmakonzentration von Oxycodon bis zu ungefähr 240 ng/ml im Mittel von bis zu ungefähr 2 bis

ungefähr 4,5 Stunden nach Verabreichung und eine mittlere minimale Plasma-Konzentration bis zu ungefähr 120 ng/ml im Mittel von ungefähr 10 bis 14 Stunden nach wiederholter "q12h" (d.h. alle 12 Stunden) Verabreichung unter stationären Bedingungen liefert.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Oxycodon-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung, umfassend ungefähr 10 bis ungefähr 40 mg Oxycodon oder ein Salz davon, wobei die Formulierung eine mittlere maximale Plasma-Konzentration von Oxycodon von ungefähr 6 bis ungefähr 60 ng/ml im Mittel von ungefähr 2 bis 4,5 Stunden nach Verabreichung und eine mittlere minimale Plasma-Konzentration von ungefähr 3 bis ungefähr 30 ng/ml von ungefähr 10 bis ungefähr 14 Stunden nach wiederholter q12h-Verabreichung unter stationären Bedingungen liefern.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Oxycodon-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung, umfassend bis zu ungefähr 160 mg Oxycodon oder eines Salzes davon, wobei die Formulierungen eine mittlere maximale Plasma-Konzentration von Oxycodon bis zu ungefähr 240 ng/ml im Mittel von ungefähr 2 bis ungefähr 4,5 Stunden nach Verabreichung und eine mittlere minimale Plasma-Konzentration bis zu ungefähr 120 ng/ml von ungefähr 10 bis 14 Stunden nach wiederholter q12h-Verabreichung unter stationären Bedingungen liefern.

Die folgenden Abbildungen dienen der Erläuterung der Ausführungen der Erfindung und sollen den durch die Ansprüche umfaßten Schutzzumfang nicht beschränken.

Fig. 1 - 4 sind graphische Darstellungen, die Zeit-Wirkungskurven für Schmerzintensitätsunterschiede und Schmerzlinderung für Beispiel 17 zeigen;

Fig. 5 ist eine graphische Darstellung, die die mittlere Oxycodon-Plasmakonzentration für eine 10 mg-Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung, hergestellt gemäß der vorliegenden Erfindung, und einen Untersuchungsreferenzstandard zeigt.

Es ist jetzt überraschend gefunden worden, daß die vorliegend beanspruchten Oxycodon-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung Schmerz in annehmbarer Weise über einen wesentlich engeren, ungefähr vierfachen Bereich (10 bis 40 mg alle 12 Stunden - Rund-um-die-Uhr-Dosierung) in ungefähr 90% der Patienten kontrollieren. Dies steht in scharfem Kontrast zu dem ungefähr achtfachen Bereich, der im allgemeinen für ungefähr 90% der Patienten für Opioid-Analgetika notwendig ist.

Die Verwendung von ungefähr 10 mg bis ungefähr 40 mg von 12-stündigen Dosen von Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung zur Schmerzkontrolle in ungefähr 90% der Patienten im Verhältnis zu einem weiteren Dosierungsbereich anderer μ -Agonistanalgetika, die bei mäßigem bis starkem Schmerz indiziert sind, ist ein Beispiel der einzigartigen Eigenschaften der vorliegenden Erfindung. Es sollte ebenfalls anerkannt werden, daß die verbleibenden 10% der Patienten ebenfalls mit 12-stündigen Gaben von Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung über einen relativ geringeren Dosierungsbereich als mit der Verwendung anderer ähnlicher Analgetika erfolgreich behandelt werden würden. Im wesentlichen alle dieser restlichen 10%

von Patienten, die nicht alle 12 Stunden mit 10 mg bis 40 mg Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung behandelt werden, würden unter Verwendung von Dosierungen größer als 40 mg alle 12 Stunden bis 160 mg alle 12 Stunden behandelt werden, unter Verwendung einer beliebigen Anzahl oder von Vielfachen von Formulierungsstärken, wie 10, 20, 40, 80 und 160 mg-Dosierungseinheiten oder Kombinationen davon. Im Gegensatz dazu würde die Verwendung anderer ähnlicher Analgetika, wie Morphin, einen breiteren Dosierungsbereich benötigen, um die verbleibenden 10% der Patienten erfolgreich zu behandeln. Zum Beispiel wurden tägliche Dosierungen von oralen Morphin-Äquivalenten in dem Bereich von 1 g bis mehr als 20 g beobachtet. In ähnlicher Weise würden ebenfalls breitere Dosierungsbereiche von oralem Hydromorphon erforderlich sein.

Morphin, das als Prototyp des Opioid-Analgetikums betrachtet wird, ist in Formulierungen mit 12-stündiger kontrollierter Freisetzung formuliert worden (d.h., MS Contin®-Tabletten, im Handel erhältlich von Purdue Pharma, L.P.). Trotz der Tatsache, daß sowohl Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung als auch Morphin mit kontrollierter Freisetzung, verabreicht alle 12 Stunden rund um die Uhr, qualitativ vergleichbare klinische pharmakokinetische Eigenschaften besitzen, können die Oxycodon-Formulierungen der vorliegend beanspruchten Erfindung über ungefähr die Hälfte des Dosierungsbereiches, verglichen mit im Handel erhältlichen Morphin-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung (wie MS Contin®), eingesetzt werden, um 90% der Patienten mit erheblichen Schmerzen zu kontrollieren.

Wiederholte Dosis-Studien mit Oxycodon-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung, verabreicht alle 12 Stunden, im Vergleich zu oralem Oxycodon mit sofortiger Freisetzung, verabreicht alle 6 Stunden, in der gleichen täglichen Gesamtdosis führen zu vergleichbaren Absorptionswerten sowie vergleichbaren maximalen und minimalen Konzentrationen. Der Zeitpunkt der maximalen Konzentration wird mit dem Produkt mit kontrollierter Freisetzung ungefähr 2-4,5 Stunden nach oraler Verabreichung im Vergleich zu ungefähr 1 Stunde mit dem Produkt mit sofortiger Freisetzung erreicht. Ähnliche wiederholte Dosisuntersuchungen mit MS Contin®-Tabletten im Vergleich zu Morphin mit sofortiger Freisetzung ergeben vergleichbare relative Ergebnisse wie mit den Oxycodon-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung der vorliegenden Erfindung.

Es besteht keine wesentliche Abweichung von der Parallelität der Dosis-Wirkungskurven für Oxycodon entweder in den Formen der Oxycodon-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung, von oralem Oxycodon mit sofortiger Freisetzung oder von parenteralem Oxycodon im Vergleich zu oralen oder parenteralen Opioiden, mit denen Oxycodon im Rahmen von Dosis-Wirkungs-Studien und Untersuchungen der relativen analgetischen Wirksamkeit verglichen worden ist. Beaver et al., "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., Vol. 207, Nr. 1, S. 101-108, berichteten über vergleichbare Dosis-Wirkungssteigungen für parenterales Oxycodon im Vergleich zu parenteralem Morphin und vergleichbare Dosis-Wirkungssteigungen für orales Oxycodon im Vergleich zu parenteralem Oxycodon.

Ein Überblick über Dosis-Wirkungsstudien und Untersuchungen der relativen analgetischen Wirksamkeit von μ -agonistischen Opioid-Analgetika, die Oxycodon, Morphin, Hydromorphon, Levorphanol, Methadon, Meperidin, Heroin einschließen, zeigt keine signifikante Abweichung von der Parallelität in ihren Dosis-Wirkungsbeziehungen. Dies ist so gut untersucht, daß es ein zugrundeliegendes Prinzip für die Erstellung relativer analgetischer Wirksamkeitsfaktoren und Dosisverhältnisse geworden ist, die häufig verwendet werden, wenn Patienten von einem μ -agonistischen Analgetikum auf ein anderes umgestellt werden, ungeachtet der Dosierung des ersteren. Sofern die Dosis-Wirkungskurven nicht parallel sind, wären die Umrechnungsfaktoren nicht über den weiten Bereich von Dosierungen gültig, die beim Austauschen eines Wirkstoffes durch einen anderen berührt werden.

Die klinische Bedeutung, die durch die erfindungsgemäßen Oxycodon-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung in einem Dosierungsbereich von ungefähr 10 bis ungefähr 40 mg alle 12 Stunden für annehmbare Schmerzbehandlung in ungefähr 90% der Patienten mit mäßigen bis starken Schmerzen, im Vergleich zu anderen Opioid-Analgetika, die ungefähr den zweifachen Dosierungsbereich benötigen, geliefert wird, bietet die wirksamste und humanste Methode einer Schmerzbehandlung, die wiederholte Dosierungen erfordert. Die Tätigkeit und Zeit der Ärzte und Krankenschwestern sowie die Dauer von unerträglichen Schmerzen, die Patienten während des Opioid-Analgetikum-Titrationsprozesses erdulden

müssen, werden durch die Effizienz der erfindungsgemäßen Oxycodon-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung erheblich verringert.

Es ist des weiteren von klinischer Bedeutung, daß eine Dosis von ungefähr 80 mg Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung, verabreicht alle 12 Stunden, eine annehmbare Schmerzlinderungsbehandlung in, z.B., ungefähr 95% der Patienten mit mäßigen bis starken Schmerzen liefern wird und daß ungefähr 160 mg Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung, verabreicht alle 12 Stunden, eine annehmbare Schmerzlinderungs-Behandlung in, z.B., ungefähr fast sämtlichen Patienten mit mäßigen bis starken Schmerzen liefern wird.

Um eine Wirkstoffdosierungsform mit kontrollierter Freisetzung zu erhalten, die einen mindestens 12-stündigen therapeutischen Effekt besitzt, ist es auf pharmazeutischem Gebiet üblich, eine Formulierung herzustellen, die einen maximalen Plasmaspiegel des Wirkstoffes zwischen ungefähr 4-8 Stunden nach Verabreichung erreicht (in einer Einzeldosisstudie). Die vorliegenden Erfinder haben überraschenderweise gefunden, daß im Fall von Oxycodon ein maximaler Plasmaspiegel bei zwischen 2-4,5 Stunden nach Verabreichung für eine mindestens 12-stündige Schmerzlinderung sorgt und, besonders überraschend, daß die mit einer solchen Formulierung erreichte Schmerzlinderung größer ist als die, die mit Formulierungen erreicht wird, die maximale Plasmaspiegel (von Oxycodon) in der normalen Zeitdauer von bis zu 2 Stunden nach Verabreichung ergeben.

Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Zusammensetzung, die Oxycodon mit einer im wesentlichen pH-unabhängigen Rate freisetzt, besteht darin, daß sie eine Dosisausschüttung bei oraler Verabreichung vermeidet. In anderen Worten, das Oxycodon wird gleichmäßig durch den Gastrointestinaltrakt hindurch freigesetzt.

Die vorliegende orale Arzneiform kann als, zum Beispiel, Körnchen, Sphäroide oder Pellets in einer Kapsel oder in einer beliebigen anderen geeigneten festen Form bereitgestellt werden. Vorzugsweise jedoch stellt die orale Arzneiform eine Tablette dar.

Die vorliegende orale Arzneiform enthält vorzugsweise zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 10 und 160 mg, Oxycodonhydrochlorid. Alternativ kann die Arzneiform molare äquivalente Mengen anderer Oxycodonsalze oder der Oxycodonbase enthalten.

Die vorliegende Matrix kann jede beliebige Matrix sein, die In-vitro-Auflösungsraten von Oxycodon innerhalb der erforderlichen engen Bereiche liefert und die Oxycodon in einer pH-unabhängigen Weise freisetzt, mit Ausnahme einer Acrylharzmatrix, die so ausgewählt ist, daß die Formulierung pH-unabhängige Auflösungseigenschaften zeigt. Vorzugsweise ist die Matrix eine Matrix mit kontrollierter Freisetzung, obgleich normale Freisetzungsmatrixe mit einer Beschichtung, die die Freisetzung des Wirkstoffes kontrolliert, verwendet werden können. Geeignete Materialien für den Einschluß in einer Matrix mit kontrollierter Freisetzung sind

- (a) hydrophile Polymere, wie Gummis, Celluloseether, Acrylharze und von Protein abgeleitete Materialien. Von diesen Polymeren werden die Celluloseether, besonders Hydroxyalkylcellulosen und Carboxyalkylcellulosen bevorzugt. Die orale Arzneiform kann zwischen 1 Gew.-% und 80 Gew.-% mindestens eines hydrophilen oder hydrophoben Polymers enthalten.
- (b) aufschließbare, langkettige (C_8 - C_{50} , insbesondere C_{12} - C_{40}), substituierte oder nicht-substituierte Kohlenwasserstoffe, wie Fettsäuren, Fettalkohole, Glycerylester von Fettsäuren, mineralische und pflanzliche Öle und Wachse. Kohlenwasserstoffe mit einem Schmelzpunkt von zwischen 25°C und 90°C werden bevorzugt. Von diesen langkettigen Kohlenwasserstoffverbindungen werden (aliphatische) Fettalkohole bevorzugt. Die orale Arzneiform kann bis zu 60 Gew.-% mindestens eines aufschließbaren, langkettigen Kohlenwasserstoffes enthalten.
- (c) Polyalkylenglykole. Die orale Arzneiform kann bis zu 60 Gew.-% mindestens eines Polyalkylenglykols enthalten.

Eine besonders geeignete Matrix umfaßt mindestens eine wasserlösliche Hydroxyalkylcellulose, mindestens einen aliphatischen C_{12} - C_{36} , vorzugsweise C_{14} - C_{22} , Alkohol und, ggf., mindestens einen Polyalkylenglykol.

Die mindestens eine Hydroxyalkylcellulose ist vorzugsweise eine Hydroxy-(C₁-C₆)-alkylcellulose, wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und, insbesondere, Hydroxyethylcellulose. Die Menge der mindestens einen Hydroxyalkylcellulose in der vorliegenden oralen Arzneiform wird unter anderem durch die genaue Rate der erforderlichen Oxycodonfreisetzung bestimmt werden. Vorzugsweise jedoch enthält die orale Arzneiform zwischen 5 Gew.-% und 25 Gew.-%, insbesondere zwischen 6,25 Gew.-% und 15 Gew.-%, mindestens einer Hydroxyalkylcellulose.

Der mindestens eine aliphatische Alkohol kann, z.B. Laurylalkohol, Myristylalkohol oder Stearylalkohol sein. In besonders bevorzugten Ausführungen der vorliegenden oralen Arzneiform ist jedoch der mindestens eine aliphatische Alkohol Cetylalkohol oder Cetostearylalkohol. Die Menge des mindestens einen aliphatischen Alkohols in der vorliegenden oralen Arzneiform wird wie oben durch die genaue Rate der erforderlichen Oxycodonfreisetzung bestimmt werden. Sie wird ebenfalls davon abhängen, ob mindestens ein Polyalkylenglykol in der oralen Arzneiform vorhanden ist oder nicht. In Abwesenheit von mindestens einem Polyalkylenglykol enthält die orale Arzneiform vorzugsweise zwischen 20 Gew.-% und 50 Gew.-% des mindestens einen aliphatischen Alkohols. Wenn mindestens ein Polyalkylenglykol in der oralen Arzneiform anwesend ist, beträgt das kombinierte Gewicht des mindestens einen aliphatischen Alkohols und des mindestens einen Polyalkylenglykols vorzugsweise zwischen 20 Gew.-% und 50 Gew.-% der Gesamtdosierung.

In der vorliegend bevorzugten Arzneiform bestimmt das Verhältnis von, z.B., der mindestens einen Hydroxyalkylcellulose zu dem mindestens einen aliphatischen Alkohol/Polyalkylenglykol in beträchtlichem Maß die Freisetzungsrates des Oxycodons aus der Formulierung. Ein Verhältnis der mindestens einen Hydroxyalkylcellulose zu dem mindestens einen aliphatischen Alkohol/Polyalkylenglykol von zwischen 1:2 und 1:4 wird bevorzugt, wobei ein Verhältnis von zwischen 1:3 und 1:4 besonders bevorzugt wird.

Der mindestens eine Polyalkylenglykol kann zum Beispiel Polypropylenglykol oder, was bevorzugt wird, Polyethylenglykol sein. Das durchschnittliche Molekulargewicht des mindestens einen Polyalkylenglykols beträgt vorzugsweise zwischen 1000 und 15000, insbesondere zwischen 1500 und 12000.

Eine weitere geeignete Matrix mit kontrollierter Freisetzung würde eine Alkylcellulose (insbesondere Ethylcellulose), einen aliphatischen C₁₂ bis C₃₆ Alkohol und, gegebenenfalls, einen Polyalkylenglykol umfassen.

Zusätzlich zu den oben genannten Bestandteilen kann eine Matrix mit kontrollierter Freisetzung ebenfalls geeignete Mengen anderer Materialien enthalten, z.B. Verdünnungsmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Granulierungshilfen, Färbemittel, Aromastoffe und Gleitmittel, die auf pharmazeutischem Gebiet herkömmlich sind.

Als Alternative zu einer Matrix mit kontrollierter Freisetzung kann die vorliegende Matrix eine normale Freisetzungsmatrix mit einer die Freisetzung des Wirkstoffes kontrollierenden Beschichtung sein. In besonders bevorzugten Ausführungen dieses Aspektes der Erfindung umfaßt die vorliegende Arzneiform filmbeschichtete Sphäroide, die einen Wirkstoff und ein wasserunlösliches Sphäronisierungsmittel enthalten. Der Begriff Sphäroid ist auf pharmazeutischem Gebiet bekannt und hat die Bedeutung einer sphärischen Granalie mit einem Durchmesser von zwischen 0,5 mm und 2,5 mm, insbesondere zwischen 0,5 mm und 2 mm.

Das Sphäronisierungsmittel kann jedes beliebige pharmazeutisch verträgliche Material sein, das zusammen mit dem Wirkstoff sphäronisiert werden kann, um Sphäroide zu bilden. Mikrokristalline Cellulose wird bevorzugt.

Eine geeignete mikrokristalline Cellulose ist z.B. das als Avicel PH 101 verkaufte Material (Warenzeichen, FMC Corporation). Gemäß eines bevorzugten Aspekts der vorliegenden Erfindung enthalten die filmbeschichteten Sphäroide zwischen 70 Gew.-% und 99 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 80 Gew.-% und 95 Gew.-% des Sphäronisierungsmittels, insbesondere mikrokristalline Cellulose.

Zusätzlich zu dem Wirkstoff und dem Sphäronisierungsmittel können die Sphäroide auch ein Bindemittel enthalten. Geeignete Bindemittel, wie schwachviskose, wasserlösliche Polymere, werden den auf pharmazeutischem Gebiet Kundigen wohlbekannt sein. Jedoch werden wasserlösliche Hydroxy-Niedrigalkyl-Cellulosen, wie Hydroxypropylcellulose, bevorzugt. Zusätzlich (oder alternativ) können die Sphäroide ein wasserunlösliches Polymer,

insbesondere ein Acrylpolymer, ein Acrylcopolymer, wie ein Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer, oder Ethylcellulose enthalten.

Die Sphäroide werden vorzugsweise mit einem Material filmbeschichtet, das die Freisetzung des Oxycodons (oder Oxycodonsalzes) mit einer kontrollierten Rate in einem wäßrigen Medium erlaubt. Die Filmbeschichtung wird so gewählt, daß in Kombination mit den anderen Bestandteilen die oben ausgeführte In-vitro-Freisetzungsrate erreicht wird (zwischen 12,5 Gew.-% und 42,5 Gew.-% Freisetzung nach einer Stunde, etc.).

Die Filmbeschichtung wird im allgemeinen ein wasserunlösliches Material einschließen, wie

- (a) ein Wachs, entweder allein oder in Beimischung mit einem Fettalkohol,
- (b) Schellack oder Zein,
- (c) eine wasserunlösliche Cellulose, insbesondere Ethylcellulose,
- (d) ein Polymethacrylat, insbesondere Eudragit®.

Vorzugsweise umfaßt die Filmbeschichtung ein Gemisch des wasserunlöslichen Materials und eines wasserlöslichen Materials. Das Verhältnis von wasserunlöslichem zu wasserlöslichem Material wird neben anderen Faktoren durch die erforderliche Freisetzungsrate und die Löslichkeitseigenschaften der ausgewählten Materialien bestimmt.

Das wasserlösliche Material kann z.B. Polyvinylpyrrolidon oder, was bevorzugt wird, eine wasserlösliche Cellulose, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, sein.

Geeignete Kombinationen von wasserunlöslichen und wasserlöslichen Materialien für die Filmbeschichtung schließen Schellack und Polyvinylpyrrolidon oder, was bevorzugt wird, Ethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose ein.

Um die Herstellung einer festen, oralen Arzneiform mit kontrollierter Freisetzung gemäß dieser Erfindung zu erleichtern, wird in einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oralen Arzneiform mit kontrollierter Freisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung zur Verfügung gestellt, umfassend den Einbau von

Hydromorphon oder einem Salz davon in eine Matrix mit kontrollierter Freisetzung. Der Einbau in die Matrix kann zum Beispiel bewirkt werden durch

(a) Bildung von Granalien, die mindestens eine wasserlösliche Hydroxyalkylcellulose und Oxycodon oder ein Oxycodonsalz umfassen,

(b) Mischen der Hydroxyalkylcellulose enthaltenden Granalien mit mindestens einem aliphatischen C₁₂-C₃₆ Alkohol und

(c) gegebenenfalls Pressen und Formen der Granalien. Vorzugsweise werden die Granalien durch Naßgranulierung von Hydroxyalkylcellulose/Oxycodon mit Wasser gebildet. In einer besonders bevorzugten Ausführung dieses Verfahrens beträgt die Menge an Wasser, die während des Naßgranulierungsschrittes hinzugegeben wird, vorzugsweise das zwischen 1,5- und 5-fache, vorzugsweise das zwischen 1,7- und 3,5-fache, des Trockengewichts des Oxycodon.

Die vorliegende feste, orale Arzneiform mit kontrollierter Freisetzung kann ebenfalls in Form von filmbeschichteten Sphäroiden hergestellt werden durch

(a) Vermischen eines Gemisches, umfassend Oxycodon oder ein Oxycodonsalz und ein wasserunlösliches Sphäronisierungsmittel,

(b) Extrudieren des vermischten Gemisches, um ein Extrudat zu erhalten,

(c) Sphäronisieren des Extrudats bis Sphäroide gebildet werden, und

(d) Beschichten der Sphäroide mit einer Filmbeschichtung.

Die vorliegende feste orale Arzneiform mit kontrollierter Freisetzung und die Verfahren für ihre Herstellung werden nun im folgenden anhand von Beispielen beschrieben.

Die folgenden Beispiele verdeutlichen verschiedene Aspekte der vorliegenden Erfindung. Sie sollen nicht zur Einschränkung der Ansprüche in irgendeiner Form verwendet werden.

BEISPIEL 1Oxycodon HCl 30 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung - wäßrige Herstellung

Die benötigten Mengen von Oxycodonhydrochlorid, sprühgetrockneter Lactose und Eudragit® RS PM werden in einen Mischer von geeigneter Größe gegeben und für ungefähr 5 Minuten gemischt. Während die Pulver gemischt werden, wird das Gemisch mit ausreichend Wasser granuliert, um eine feuchte, granuläre Masse herzustellen. Die Körnchen werden anschließend in einem Fließbettrockner bei 60°C getrocknet und dann durch ein 8-mesh-Sieb gegeben. Danach werden die Körnchen wieder getrocknet und durch ein 12-mesh-Sieb gedrückt. Die benötigte Menge von Stearylalkohol wird bei ungefähr 60-70°C geschmolzen, und während des Mischens der Körnchen wird der geschmolzene Stearylalkohol hinzugegeben. Die warmen Körnchen werden wieder in den Mischer zurückgegeben.

Die beschichteten Körnchen werden von dem Mischer entfernt und ihre Abkühlung zugelassen. Die Körnchen werden dann durch ein 12-mesh-Sieb gegeben. Das Granulat wird dann durch Einmischen der benötigten Menge an Talg und Magnesiumstearat in einem geeigneten Mischer geschmiert. Tabletten werden zu einem Gewicht von 375 mg in einer geeigneten Tablettierungsmaschine gepreßt. Die Formulierung für die Tabletten von Beispiel 1 ist in der unten stehenden Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1Formulierung von Oxycodon HCl 30-mg Tabletten

| Bestandteil | mg/Tablette | Gew.-% |
|---------------------------|-------------|--------|
| Oxycodonhydrochlorid | 30,0 | 8 |
| Laktose (sprühgetrocknet) | 213,75 | 57 |
| Eudragit® RS PM | 45,0 | 12 |
| Gereinigtes Wasser | q.s* | -- |
| Stearylalkohol | 75,0 | 20 |
| Talk | 7,5 | 2 |
| Magnesiumstearat | 3,75 | 1 |
| Gesamt: | 375,0 | 100 |

*Verwendet in der Herstellung und verbleibt im Restprodukt nur als Restmenge.

Die Tabletten von Beispiel 1 werden anschließend auf ihre Auflösung mittels der USP Basket-Methode, 37°C, 100 UPM, erste Stunde 700 ml Magenflüssigkeit bei pH 1,2, dann gewechselt zu 900 ml bei 7,5, getestet. Die Ergebnisse sind in der unten stehenden Tabelle 2 aufgeführt:

Tabelle 2
Auflösung von Oxycodon 30 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung

| Zeit | % aufgelöstes Oxycodon |
|------|------------------------|
| 1 | 33,1 |
| 2 | 43,5 |
| 4 | 58,2 |
| 8 | 73,2 |
| 12 | 81,8 |
| 18 | 85,8 |
| 24 | 89,2 |

BEISPIEL 2

Oxycodon HCl 10 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung - Organische Herstellung

Die benötigten Mengen von Oxycodonhydrochlorid und sprühgetrockneter Laktose werden in einen Mischer mit geeigneter Größe gegeben und für ungefähr 6 Minuten gemischt. Ungefähr 40 % des benötigten Eudragit® RS PM-Pulvers werden in Ethanol dispergiert. Während des Mischens der Pulver werden die Pulver mit der Dispersion granuliert und das Mischen fortgesetzt bis eine feuchte granuläre Masse gebildet wird. Zusätzlicher Ethanol wird, wenn nötig, hinzugegeben, um den Granulierungsendpunkt zu erreichen. Die Granulierung wird in einen Fließbettrockner überführt und bei 30°C getrocknet und anschließend durch ein 12-mesh-Sieb gegeben. Das verbleibende Eudragit® RS PM wird in einem Lösungsmittel von 90 Teilen Ethanol und 10 Teilen gereinigtem Wasser dispergiert und auf die Körnchen in dem Fließbettgranulator/Trockner bei 30°C gesprüht. Im nächsten Schritt wird das Granulat durch ein 12-mesh-Sieb gegeben. Die benötigte Menge an Stearylalkohol wird bei ungefähr 60-70°C geschmolzen. Die warmen Körnchen werden wieder in den Mischer gegeben. Während des

Mischens wird der geschmolzene Stearylalkohol hinzugefügt. Die beschichteten Körnchen werden von dem Mischer entfernt und ihre Abkühlung gestattet. Anschließend werden sie durch ein 12-mesh-Sieb gegeben.

Im nächsten Schritt wird das Granulat durch Mischen der benötigten Mengen an Talk und Magnesiumstearat in einem geeigneten Mischer geschmiert. Das Granulat wird dann zu 125 mg-Tabletten in einer geeigneten Tablettierungsmaschine gepreßt.

Die Formulierung für die Tabletten von Beispiel 2 (10 mg Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung) ist in der unten stehenden Tabelle 3 aufgeführt:

Tabelle 3
Formulierung von Oxycodon HCl 10 mg-Tabletten
mit kontrollierter Freisetzung

| Bestandteil | mg/Tablette | Gew.-% |
|---------------------------|-------------|--------|
| Oxycodonhydrochlorid | 10,00 | 8 |
| Laktose (sprühgetrocknet) | 71,25 | 57 |
| Eudragit® RS PM | 15,00 | 12 |
| Ethanol | q.s.* | -- |
| Gereinigtes Wasser | q.s.* | -- |
| Stearylalkohol | 25,00 | 20 |
| Talk | 2,50 | 2 |
| Magnesiumstearat | 1,25 | 1 |
| Gesamt: | 125,00 mg | 100 |

*Nur in der Herstellung verwendet und verbleibt im Endprodukt lediglich als Restmenge.

Die Tabletten von Beispiel 2 werden dann mittels der USP BasketMethode bei 37°C, 100 UPM, erste Stunde 700 ml simulierte Magenflüssigkeit (pH 1,2), dann gewechselt zu 900 ml bei pH 7,5, getestet.

Die Ergebnisse sind in der unten stehenden Tabelle 4 aufgeführt:

Tabelle 4Auflösungen von Oxycodon 10 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung

| Zeit | % aufgelöstes Oxycodon |
|------|------------------------|
| 1 | 35,9 |
| 2 | 47,7 |
| 4 | 58,5 |
| 8 | 67,7 |
| 12 | 74,5 |
| 18 | 76,9 |
| 24 | 81,2 |

BEISPIELE 3 - 4

Oxycodon 10 und 20 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung (wäßrige Herstellung)

Eudragit® RS 30D und Triacetin® werden während des Durchgangs durch ein 60-mesh-Sieb kombiniert und unter schwacher Scherkraft für ungefähr 5 Minuten oder, bis eine einheitliche Dispersion beobachtet wird, gemischt.

Im nächsten Schritt werden geeignete Mengen von Oxycodon HCl, Laktose und Povidon in eine Fließbettgranulator/Trockner-(FBD)-Schüssel gegeben und die Suspension auf das Pulver in dem Fließbett gesprüht. Nach der Sprühung wird die Granulierung, falls erforderlich, durch ein #12-Sieb gegeben, um Klumpen zu verringern. Die trockene Granulierung wird in einen Mischer gegeben.

In der Zwischenzeit wird die erforderliche Menge an Stearylalkohol bei einer Temperatur von ungefähr 70°C geschmolzen. Der geschmolzene Stearylalkohol wird während des Mischens in die Granulierung eingebaut. Die gewachste Granulierung wird in einen Fließbettgranulator/Trockner oder auf Trockenbleche überführt und ihre Abkühlung auf Raumtemperatur oder darunter zugelassen. Die abgekühlte Granulierung wird dann durch ein #12-Sieb gegeben. Anschließend wird die gewachste Granulierung in einen Mischer gegeben

und mit den erforderlichen Mengen an Talk und Magnesiumstearat für ungefähr 3 Minuten geschmiert, und danach wird das Granulat in einer geeigneten Tablettierungsmaschine in 125 mg-Tabletten gepreßt.

Die Formulierung für die Tabletten von Beispiel 3 ist in der unten stehenden Tabelle 5 angegeben:

Tabelle 5
Formulierung der Oxycodon 10 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung

| Bestandteil | mg/Tablette | Gew.-% |
|------------------------------|-------------|--------|
| Oxycodonhydrochlorid | 10,0 | 8,0 |
| Laktose (sprühgetrocknet) | 69,25 | 55,4 |
| Povidone | 5,0 | 4,0 |
| Eudragit® RS 30D (Feststoff) | 10,0* | 8,0 |
| Triacetin® | 2,0 | 1,6 |
| Stearylalkohol | 25,0 | 20,0 |
| Talk | 2,5 | 2,0 |
| Magnesiumstearat | 1,25 | 1,0 |
| Gesamt: | 125,0 | 100 |

*Ungefähr 33,33 mg Eudragit® RS 30D wäßrige Dispersion entsprechen 10 mg von Eudragit® RS 30D Trockensubstanz.

Die Tabletten von Beispiel 3 werden dann auf ihre Auflösung mittels der USP Basket-Methode bei 37°C, 100 UPM, erste Stunde 700 ml simulierte Magenflüssigkeit bei pH 1,2, dann gewechselt zu 900 ml bei pH 7,5, getestet. Die Ergebnisse sind in der unten stehenden Tabelle 6 aufgeführt:

Tabelle 6Auflösung von Oxycodon 10 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung

| Stunde | % aufgelöstes Oxycodon |
|--------|------------------------|
| 1 | 38,0 |
| 2 | 47,5 |
| 4 | 62,0 |
| 8 | 79,8 |
| 12 | 91,1 |
| 18 | 94,9 |
| 24 | 98,7 |

Die Formulierung für die Tabletten von Beispiel 4 ist in der unten stehenden Tabelle 7 angegeben:

Tabelle 7Formulierung der Oxycodon 20 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung

| Bestandteil | mg/Tablette |
|------------------------------|-------------|
| Oxycodonhydrochlorid | 20,0 |
| Laktose (sprühgetrocknet) | 59,25 |
| Povidone | 5,0 |
| Eudragit® RS 30D (Feststoff) | 10,0* |
| Triacetin® | 2,0 |
| Stearylalkohol | 25,0 |
| Talk | 2,5 |
| Magnesiumstearat | 1,25 |
| Gesamt: | 125,0 |

Die Tabletten von Beispiel 4 werden dann auf ihre Auflösung mittels der USP Basket-Methode bei 37°C, 100 UPM, erste Stunde 700 ml simulierte Magenflüssigkeit bei pH 1,2, dann

gewechselt zu 900ml bei pH 7,5, getestet. Die Ergebnisse sind in der unten stehenden Tabelle 8 angegeben:

Tabelle 8
Auflösung von Oxycodon 20 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung

| Stunde | % aufgelöstes Oxycodon |
|--------|------------------------|
| 1 | 31 |
| 2 | 44 |
| 4 | 57 |
| 8 | 71 |
| 12 | 79 |
| 18 | 86 |
| 24 | 89 |

BEISPIELE 5-6

In Beispiel 5 werden 30 mg Oxycodonhydrochloridtabletten mit kontrollierter Freisetzung gemäß dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren hergestellt.

In Beispiel 6 werden 10 mg Oxycodonhydrochloridtabletten mit kontrollierter Freisetzung gemäß dem in Beispiel 2 angegebenen Verfahren hergestellt.

Anschließend werden Auflösungsstudien der Tabletten aus den Beispielen 5 und 6 bei verschiedenen pH-Werten, nämlich pH 1,3, 4,56, 6,88 und 7,5, durchgeführt.

Die Ergebnisse werden in den unten stehenden Tabellen 9 und 10 geliefert:

Tabelle 9 - BEISPIEL 5

Prozentualer Anteil an Oxycodon HCl 30 mg-Tabletten,
aufgelöst über die Zeit

| pH | 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 | 95,6 | 99,4 | 101,1 |
| 6,88 | 33,8 | 47,1 | 64,4 | 81,9 | 92,8 | 100,5 | 105,0 |
| 7,5 | 27,0 | 38,6 | 53,5 | 70,0 | 81,8 | 89,7 | 96,6 |

Tabelle 10 - BEISPIEL 6

Prozentualer Anteil Oxycodon HCl 10 mg-Tabletten,
aufgelöst über die Zeit

| pH | 1 | 2 | 4 | 8 | 12 | 18 | 24 |
|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1,3 | 25,9 | 41,5 | 58,5 | 73,5 | 85,3 | 90,7 | 94,2 |
| 4,56 | 37,8 | 44,2 | 59,4 | 78,6 | 88,2 | 91,2 | 93,7 |
| 6,88 | 34,7 | 45,2 | 60,0 | 75,5 | 81,4 | 90,3 | 93,9 |
| 7,5 | 33,2 | 40,1 | 51,5 | 66,3 | 75,2 | 81,7 | 86,8 |

BEISPIELE 7-12

In den Beispielen 7-12 wurden 4 mg und 10 mg Oxycodon HCl-Tabletten gemäß den in dem US Patent Nr. 4,990,341 des Anmelders ausgeführten Formulierungen und Verfahren hergestellt.

In Beispiel 7 wurde Oxycodonhydrochlorid (10,00 g) mit Laktosemonohydrat (417,5 g) und Hydroxyethylcellulose (100,00 g) naß granuliert, und die Körnchen wurden durch ein 12-mesh-Sieb gesiebt. Die Körnchen wurden anschließend in einem Fließbettrockner bei 50°C getrocknet und durch ein 16-mesh-Sieb gesiebt.

Geschmolzener Cetostearylalkohol (300,0 g) wurde zu den erwärmten Oxycodon-enthaltenden Körnchen hinzugegeben, und das ganze wurde gründlich gemischt. Das Gemisch wurde an Luft gekühlt, wieder granuliert und durch ein 16-mesh-Sieb gesiebt.

Gereinigter Talk (15,0 g) und Magnesiumstearat (7,5 g) wurden anschließend hinzugefügt und mit den Körnchen gemischt. Die Körnchen wurden dann in Tabletten gepreßt.

Beispiel 8 wird auf gleiche Weise wie Beispiel 7 hergestellt; jedoch enthält die Formulierung 10 mg Oxycodon HCl/Tablette. Die Formulierung für die Beispiele 7 und 8 sind in den Tabellen 11 bzw. 12 angegeben.

Tabelle 11

Formulierung von Beispiel 7

| Bestandteil | mg/Tablette | g/Ansatz |
|-----------------------|-------------|----------|
| Oxycodonhydrochlorid | 4,0 | 10,0 |
| Laktosemonohydrat | 167,0 | 417,5 |
| Hydroxyethylcellulose | 40,0 | 100,0 |
| Cetostearylalkohol | 120,0 | 300,0 |
| Gereinigter Talk | 6,0 | 15,0 |
| Magnesiumstearat | 3,0 | 7,5 |

Tabelle 12

Formulierung von Beispiel 8

| Bestandteil | mg/Tablette | g/Ansatz |
|-----------------------|-------------|----------|
| Oxycodonhydrochlorid | 10,0 | 25,0 |
| Laktosemonohydrat | 167,0 | 417,5 |
| Hydroxyethylcellulose | 40,0 | 100,0 |
| Cetostearylalkohol | 120,0 | 300,0 |
| Talk | 6,0 | 15,0 |
| Magnesiumstearat | 3,0 | 7,5 |

In Beispiel 9 werden 4 mg Oxycodon-HCl-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung gemäß der Bindemittel-Formulierung, die in Beispiel 2 des US Patents Nr. 4,990,341 zitiert wird, hergestellt. Das Herstellungsverfahren ist das gleiche wie in den obigen Beispielen 7 und 8 angegeben. Beispiel 10 wird gemäß Beispiel 9 hergestellt, mit der Abwandlung, daß 10 mg Oxycodon-HCl pro Tablette eingeschlossen werden. Die Formulierungen für die Beispiele 9 und 10 werden in den Tabellen 13 bzw. 14 angegeben.

Tabelle 13
Formulierung von Beispiel 9

| Bestandteil | mg/Tablette | g/Ansatz |
|-----------------------|-------------|----------|
| Oxycodonhydrochlorid | 4,0 | 10,0 |
| wasserfreie Laktose | 167,0 | 417,5 |
| Hydroxyethylcellulose | 30,0 | 75,0 |
| Cetostearylalkohol | 90,0 | 225,0 |
| Talk | 6,0 | 15,0 |
| Magnesiumstearat | 3,0 | 7,5 |

Tabelle 14
Formulierung von Beispiel 10

| Bestandteil | mg/Tablette | g/Ansatz |
|-----------------------|-------------|----------|
| Oxycodonhydrochlorid | 10,0 | 25,0 |
| Wäßrige Laktose | 167,0 | 417,5 |
| Hydroxyethylcellulose | 30,0 | 75,0 |
| Cetostearylalkohol | 90,0 | 225,0 |
| Talk | 6,0 | 15,0 |
| Magnesiumstearat | 3,0 | 7,5 |

In Beispiel 11 werden Oxycodon 4 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung mit der gleichen Bindemittel-Formulierung, zitiert in Beispiel 3 des US Patents Nr. 4,990,341, hergestellt.

Oxycodonhydrochlorid (32,0 g) wurde mit Laktosemonohydrat (240,0 g), Hydroxyethylcellulose (80,0 g) und Methacrylsäure-Copolymer (240,0 gm, Eudragit® L-100-55) naßgranuliert, und die Körnchen wurden durch ein 12-mesh-Sieb gesiebt. Die Körnchen wurden dann in einem Fließbettrockner bei 50°C getrocknet und durch ein 16-mesh-Sieb gegeben.

Die erwärmten Oxycodon-enthaltenden Körnchen wurden zu geschmolzenem Cetostearylalkohol (240,0 g) hinzugegeben und das ganze wurde gründlich gemischt. Das Gemisch wurde in Luft abgekühlt, wieder granuliert und durch ein 16-mesh-Sieb gesiebt. Die Körnchen wurden anschließend in Tabletten gepreßt.

Beispiel 12 wird auf identische Weise wie Beispiel 11 hergestellt, mit der Abwandlung, daß 10 mg Oxycodon HCl pro Tablette eingeschlossen werden. Die Formulierungen für die Beispiele 11 und 12 sind in Tabellen 15 bzw. 16 gegeben.

Tabelle 15
Formulierung von Beispiel 11

| Bestandteil | mg/Tablette | g/Ansatz |
|--------------------------|-------------|----------|
| Oxycodonhydrochlorid | 4,0 | 32,5 |
| Laktosemonohydrat | 30,0 | 240,5 |
| Hydroxyethylcellulose | 10,0 | 80,0 |
| Methacrylsäure-Copolymer | 30,0 | 240,0 |
| Cetostearylalkohol | 30,0 | 240,0 |

Tabelle 16
Formulierung von Beispiel 12

| Bestandteil | mg/Tablette | g/Ansatz |
|--------------------------|-------------|----------|
| Oxycodonhydrochlorid | 10,0 | 80,0 |
| Laktosemonohydrat | 30,0 | 240,5 |
| Hydroxyethylcellulose | 10,0 | 80,0 |
| Methacrylsäure-Copolymer | 30,0 | 240,0 |
| Cetostearylalkohol | 30,0 | 240,0 |

Im nächsten Schritt wurden Auflösungsstudien mit den Tabletten aus den Beispielen 7-12 unter Verwendung der USP Basket-Methode, wie in der US Pharmacopoeia XXII (1990) beschrieben, durchgeführt. Die Geschwindigkeit betrug 100 UPM, das Medium war simulierte Magenflüssigkeit für die erste Stunde, gefolgt durch simulierte Darmflüssigkeit bei einer Temperatur von 37°C. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 angegeben.

Tabelle 17
Auflösungsstudien von Beispielen 7-12

| Zeit (Std.) | % aufgelöstes Oxycodon | | | | | |
|----------------|------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | Bsp.7 | Bsp.8 | Bsp.9 | Bsp.10 | Bsp.11 | Bsp.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 |

BEISPIELE 13-16

Klinische Studien

In den Beispielen 13-16 wurden randomisierte Crossover-Bioverfügbarkeitsstudien unter Verwendung der Formulierung von Beispiel 2 (organische Herstellung) und Beispiel 3 (wäßrige Herstellung) durchgeführt.

In Beispiel 13 wurde eine Einzeldosis-Fast/Fed-Untersuchung an 24 Subjekten mit Oxycodon-Tabletten, hergestellt gemäß Beispiel 3, durchgeführt.

In Beispiel 14 wurde eine steady-state-Untersuchung an 23 Subjekten nach 12 Stunden mit Oxycodon-Tabletten, hergestellt gemäß Beispiel 2, durchgeführt und mit einer 5 mg Oxycodon-Lösung mit sofortiger Freisetzung verglichen.

In Beispiel 15 wurde eine Einzeldosis-Untersuchung an 22 Subjekten unter Verwendung von Oxycodon-Tabletten, die gemäß Beispiel 3 hergestellt wurden, durchgeführt und mit einer 20 mg Oxycodon-Lösung mit sofortiger Freisetzung verglichen.

In Beispiel 16 wurde eine Einzeldosis-Studie an 12 Subjekten unter Verwendung von 3 x 10 mg Oxycodon-Tabletten, hergestellt gemäß Beispiel 3, durchgeführt und mit einer 30 mg Oxycodon-Lösung mit sofortiger Freisetzung verglichen.

Die Ergebnisse der Beispiele 13-16 sind in Tabelle 18 angegeben.

Tabelle 18

| Beispiel | Dosierung | AUC ng/ml/Std. | Cmax ng/ml | Tmax Std. |
|----------|---------------|-------------------|---------------|--------------|
| 13 | 10 mg CR Fast | 63 | 6,1 | 3,8 |
| | 10 mg CR Fed | 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 |
| | 2x 10 mg CR | 197 | 18 | 2,6 |
| 16 | 30 mg IR | 306 | 53 | 1,2 |
| | 3x 10 mg CR | 350 | 35 | 2,6 |
| | 30 mg CR | 352 | 36 | 2,9 |

IR steht für Oxycodon-Lösung mit sofortiger Freisetzung (immediate-release)

CR steht für Tabletten mit kontrollierter Freisetzung (controlled-release)

BEISPIEL 17

Klinische Studien

In Beispiel 17 wurde in einer randomisierten Einzeldosis-Doppelblindstudie die relative analgetische Wirksamkeit, die Verträglichkeit und die relative Wirkungsdauer einer oralen Verabreichung von 10, 20 und 30 mg Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung, hergestellt gemäß der vorliegenden Erfindung (CR OXY) bestimmt und mit 15 mg Oxycodon mit sofortiger Freisetzung (IR OXY), 10 mg Oxycodon mit sofortiger Freisetzung in Kombination mit 650 mg Acetaminophen (IR Oxy/APAP) und Placebo in 180 Patienten mit mäßigen oder starken Schmerzen als Folge abdominaler oder gynäkologischer operativer Eingriffe verglichen. Die Patienten bewerteten ihre Schmerzintensität und Schmerzlinderung stündlich für bis zu 12 Stunden nach der Dosierung. Die Behandlungen wurden unter Verwendung von Standardskalen für Schmerzintensität und -erleichterung und Beginn und Dauer der Schmerzerleichterung verglichen.

Sämtliche aktiven Behandlungen waren deutlich besser als Placebo für viele der stündlichen Messungen und für die Summe der Schmerzintensitätsunterschiede (SPID, sum pain intensity differences) und die Gesamtschmerzlinderung (TOTPAR, total pain relief). Eine Dosiswirkung wurde unter den drei Dosiskonzentrationen von CR OXY für Schmerzlinderung und maximale Schmerzintensitätsdifferenz (PID, pain intensity difference) gesehen, wobei CR OXY 20 mg und 30 mg wesentlich besser waren als die 10 mg Dosis. IR OXY war deutlich besser als CR OXY 10 mg bei Stunde 1 und 2. IR OXY/APAP war deutlich besser als die 3 Dosen von CR OXY bei Stunde 1 und als CR OXY 10 mg bei Stunde 2 bis 5. Der Zeitpunkt des Einsetzens war deutlich kürzer für die IR OXY- und IR OXY/APAP-Behandlungsgruppen im Vergleich zu den 3 CR OXY-Behandlungen. Die Verteilungsfunktionen für die Dauer der Schmerzerleichterung zeigten eine deutlich längere Dauer der Erleichterung für die drei CR OXY-Dosen als für IR OXY und IR OXY/APAP. Ernste nachteilige Erfahrungen wurden nicht berichtet. Die Ergebnisse sind insbesondere in der unten stehenden Tabelle 19 beschrieben.

Tabelle 19

Patientendispositionsbehandlungsgruppe

| | IR OXY | | ----- CR OXY ----- | | | | Gesamt |
|---|--------|---------|--------------------|------|------|--------|--------|
| | 15mg | PLACEBO | 10mg | 20mg | 30mg | 2Perc* | |
| Angemeldet und randomisiert zur Untersuchungsbehandlung | 31 | 31 | 30 | 30 | 30 | 30 | 182 |
| Eingetreten in die Untersuchungsbehandlungsphase | 31 | 31 | 30 | 30 | 30 | 30 | 182 |
| Vollständige Untersuchung | 31 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 181 |
| Abgebrochene Untersuchung | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Ausgeschlossen aus der Wirksamkeitsanalyse - Erbrechen vor der ersten Std .nach Dosierung | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Unbeabsichtigte Hilfe während der Untersuchung | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Analysepopulation: - Auswertbar für Sicherheit und Wirksamkeit | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 180 |
| -Auswertbar für Sicherheit | 31 | 31 | 30 | 30 | 30 | 30 | 182 |

*2 Tabletten von Percocet®

Die Zeit-Wirkungskurven für Schmerzintensität, Schmerzintensitätsdifferenzen und Schmerzerleichterung werden in den Abbildungen 1-4 gezeigt. CR OXY 10 mg hatte

signifikant ($p < 0.05$) geringere Schmerzintensitätswerte als die Placebo-behandelten Patienten bei 3-11 Stunden und niedrigere Schmerzwerte als IR OXY 15 mg und Percocet® bei Stunde 10. CR OXY 20 mg hat signifikant ($p < 0.05$) niedrigere Schmerzintensitätswerte im Vergleich zu Placebo bei 2-11 Stunden und signifikant ($p < 0.05$) geringere Schmerzwerte als CR OXY 10 mg, IR OXY 15 mg und Percocet bei 9-11 Stunden. CR OXY 30 mg hatte signifikant ($p < 0.05$) geringere Schmerzwerte als Placebo bei 2-11 Stunden und geringere Schmerzwerte als CR OXY 10 mg bei 2, 3 und 5 Stunden und geringere Werte als Percocet® bei Stunde 10.

Für stündliche Schmerzlinderungswerte, kategorisch und visuell analoge Skalen (CAT (categorical) und VAS (visual analog scales)), hatte CR OXY 10 mg signifikant ($p < 0.05$) höhere Schmerzlinderungswerte als Placebo bei 3-11 Stunden und höhere Linderungswerte als IR OXY und Percocet® bei Stunde 10 (und Percocet® bei Stunde 11). CR OXY 20 mg hatte signifikant ($p < 0.05$) höhere Linderungswerte als Placebo bei 2-12 Stunden und höhere Linderungswerte als Percocet® bei 9-12 Stunden. Zusätzlich hatte CR OXY signifikant ($p < 0.05$) höhere Schmerzlinderungswerte als IR OXY bei 10-12 Stunden. CR OXY 30 mg hatte signifikant ($p < 0.05$) höhere Schmerzlinderungswerte als Placebo bei 2-12 Stunden und höhere Werte als Percocet® bei 9-12 Stunden und IR OXY 15 mg bei Stunde 10.

Jede Behandlungsgruppe war signifikant ($p < 0.05$) besser als Placebo im Hinblick auf die Summe der Schmerzintensitätsdifferenzen (SPID, sum of the pain intensity differences) und die Gesamtschmerzlinderung (TOTPAR, total pain relief).

Die Dauer der Schmerzlinderung, gemessen durch die Patienten-Stoppuhr-Methode, zeigte, daß CR OXY 10 mg, 20 mg und 30 mg signifikant ($p < 0.05$) längere Wirkungsdauer hatten im Vergleich zu IR OXY 15 mg und 2 Tabletten Percocet®. Des weiteren zeigten die drei Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung signifikant ($p < 0.05$) längere Zeiten zur Wiederbehandlung im Vergleich zu Percocet®.

Vor der Wiederbehandlung berichteten insgesamt 104 (57%) der Patienten 120 Nebenwirkungen. Die häufigsten waren Schläfrigkeit, Fieber, Schwindel und Kopfschmerzen.

Auf der Basis der Ergebnisse dieser Untersuchung wird gefolgert, daß die erfindungsgemäßen Oxycodon-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung mäßige bis starke postoperative Schmerzen lindern, z.B. als Folge von abdominalen oder gynäkologischen Eingriffen bei Frauen. Es wird eine Dosis-Wirkung festgestellt, in der Placebo < 10 mg < 20 mg < 30 mg CR OXY als Folge einer Einzeldosis. Der Einsatz der Wirkung erfolgt innerhalb einer Stunde mit festgestellten Maximaleffekten bei 2 bis 5 Stunden und einer Wirkungsdauer von 10 bis 12 Stunden. Im Falle von chronischen Schmerzen kann eine steady state-Dosierung diese Wirkung verlängern. Nebeneffekte werden erwartet und können auf einfache Weise behandelt werden. Kopfschmerz kann mit der Dosis in Beziehung stehen. Schwindel und Schläfrigkeit wurden berichtet.

IR OXY 15 mg hat einen sofortigen maximalen Effekt verglichen mit Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung. Seine Wirkungsdauer ist kürzer (6-8 Stunden). Percocet® ist recht wirksam hinsichtlich Beginn der Wirkung, maximaler Wirkung und Sicherheit. Die Wirkungsdauer beträgt 6-8 Stunden.

Zusammenfassend war CR OXY offensichtlich ein wirksames orales Analgetikum mit einem langsameren Einsatz der Wirkung aber einer längeren Wirkungsdauer im Vergleich zu sowohl IR OXY als auch IR OXY/APAP.

BEISPIEL 18

KLINISCHE STUDIEN

In Beispiel 18 wurde ein steady state-Crossoverversuch an 21 normalen männlichen Subjekten durchgeführt und

- a. CR OXY 10 mg, verabreicht alle 12 Stunden (q12h); und
- b. Roxicodone® orale Lösung 5 mg (ROX), verabreicht alle 6 Stunden (q6h),

wurden verglichen.

Behandlung (b) war der Referenzstandard der Untersuchung. Das Durchschnittsalter betrug 34 Jahre, die Größe 176 cm und das Gewicht 75 kg. Über die Gruppe wurden keine ungewöhnlichen Merkmale festgestellt.

Figur 5 zeigt die durchschnittlichen Plasmaoxycodonkonzentrationen für die zwei Formulierungen über das 12-stündige Dosierungsintervall. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 in Form von Durchschnittswerten, Verhältnissen der Durchschnittswerte und 90%-Vertrauensintervallen zusammengefaßt.

Wie die genaue Betrachtung von Tabelle 18 zeigt, wurden mit einer Ausnahme keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Formulierungen festgestellt. Die einzige Ausnahme ist der Durchschnitts- t_{\max} für CR OXY von 3,18 Stunden, der, wie für eine Formulierung mit kontrollierter Freisetzung erwartet, den ROX-Durchschnittswert von 1,38 Stunden deutlich übersteigt. Die durchschnittliche AUC-basierende Bioverfügbarkeit (ROX = 100%) betrug 104,4% mit 90%-Vertrauensgrenzen von 90,9 bis 117,9%. Somit ist die FDA-Spezifikation von $\pm 20\%$ erfüllt, so daß die Untersuchungsergebnisse die Annahme einer gleich hohen Oxycodon-Verfügbarkeit unterstützen.

Tabelle 20

Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter für Oxycodone nach einer Einzeldosis von CR OXY (10 mg q10h) und ROXICODONE® in oraler Lösung (5 mg q6h)

| PARAMETER | CR OXY | ROXICODONE LÖSUNG | OXY/ROXI (%) | 90% CI* |
|--------------------------|-------------------|----------------------|-----------------|---------------|
| C _{max} (ng/ml) | | | | |
| ARITH. MITTEL (SD) | 15,11 (4,69) | 15,57 (4,41) | 97,08 | 85,59-108,50 |
| GEOMETR. MITTEL | 14,43 | 15,01 | 95,14 | |
| C _{min} (ng/ml) | | | | |
| ARITH. MITTEL (SD) | 6,24 (2,64) | 6,47 (3,07) | 96,41 | 80,15-112,74 |
| GEOMETR. MITTEL | 5,62 | 5,83 | 96,48 | |
| t _{max} (Std.) | | | | |
| ARITH. MITTEL (SD) | 3,18 (2,21) | 1,38 (0,71)* | 230,17 | 160,71-298,71 |
| AUC (0-12 Std.) | | | | |
| ARITH. MITTEL (SD) | 103,50 (40,03) | 99,10 (35,04) | 104,44 | 90,92-117,94 |
| GEOMETR. MITTEL | 97,06 | 93,97 | 103,29 | |
| % Swing | | | | |
| ARITH. MITTEL (SD) | 176,36 (139,0) | 179,0 (124,25) | 98,53 | 62,06-134,92 |
| % Fluktuation | | | | |
| ARITH. MITTEL (SD) | 108,69 (38,77) | 117,75 (52,47) | 92,22 | 76,81-107,57 |
| Endpunkt | | | | |
| ARITH. MITTEL (SD) | -1,86 (2,78) | -1,86 (2,19) | 99,97 | 117,77-22,23 |

* 90% Vertrauensintervall

-- Beträchtliche Differenz $p < 0,05$

BEISPIEL 19
KLINISCHE STUDIEN

In Beispiel 19 wurden 24 normale gesunde männliche Subjekte in eine randomisierte Einzeldosis-Zweiwege-Crossover-Untersuchung aufgenommen, um die Plasmaoxycodon-Konzentrationen zu vergleichen, die nach Dosierung mit zwei Oxycodon 10 mg Tabletten mit kontrollierter Freisetzung versus 20 mg (20 ml von 5 mg/ml) von Oxycodonhydrochlorid-Lösung mit sofortiger Freisetzung (IR, immediate release) erreicht werden. 23 Subjekte haben die Untersuchung abschließend durchgeführt und wurden bei der Analyse berücksichtigt.

Plasmaoxycodonkonzentrationen wurden mit Hilfe eines high-performance-liquid-chromatography-Verfahrens (HPLC) bestimmt. Arithmetische Mittel C_{\max} , t_{\max} , AUC und Halbwertszeiten, berechnet nach individuellen Plasmaoxycodonkonzentrationen versus Zeit-Daten, sind in Tabelle 21 aufgeführt:

Tabelle 21

| Pharmako- kinetischer Parameter | Referenzprodukt IR Oxycodone 20 mg | Testprodukt CR Oxycodone 2x 10 mg | F. (%) | 90 % Vertrauens- intervall |
|---------------------------------------|--|---|--------|----------------------------------|
| C_{\max} (ng/ml) | 41,60 | 18,62 | 44,75 | 32,5-57,0 |
| t_{\max} (Std.) | 1,30 | 2,62 | 200,83 | 169,8-232,6 |
| AUC (0-36) (mg x Std./ml) | 194,35 | 199,62 | 102,71 | 89,5-115,9 |
| AUC (0-) (ng x Std./ml) | 194,38 | 208,93 | 107,49 | 92,9-121,9 |
| $t_{1/2(\text{elim})}$ (Std.) | 3,21 | 7,98* | 249,15 | 219,0-278,8 |
| $t_{1/2(\text{abs})}$ (Std.) | 0,35 | 0,92* | 264,17 | 216,0-310,7 |

F.% = orale Bioverfügbarkeit

CR Oxycodon 2 x 10 mg/IR Oxycodon 20 mg)

*Statistisch signifikant ($p = 0,0001$)

Für C_{\max} , t_{\max} , $t_{1/2(\text{elim})}$ und $t_{1/2(\text{abs})}$ ergaben sich statistisch signifikante Differenzen zwischen CR Oxy und IR Oxy. Keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den zwei Behandlungen ergaben sich im Ausmaß der Absorption [AUC (0,36), AUC (0,∞)]. Der 90%-Vertrauensintervall für CR OXY relativ zu IR OXY relativ betrug 89,5%-115,9% für AUC (0,36) und 92,9%-121,9% AUC (0,∞). Basierend auf der 90%-Vertrauensintervallanalyse waren die Oxycodon-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung in dem Ausmaß der Absorption (AUC 0,36) äquivalent zu der Oxycodonlösung mit sofortiger Freisetzung. Die Absorption von Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung war um ungefähr 1,3 Stunden langsamer. Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden zwischen den zwei Behandlungen hinsichtlich Nebenwirkungen festgestellt, von denen keine als klinisch ungewöhnlich für Opiate für diesen Untersuchungstyp betrachtet wurden.

Die obigen Untersuchungen zeigen eine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung unter Verwendung der erfindungsgemäßen Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung in Dosierungen von 10, 20 und 30 mg, die nicht von der Parallelität mit Dosis-Wirkungssteigungen für MS Contin in ähnlich ausgestaltetem gut kontrollierten analgetischen Wirksamkeitsstudien von MS Contin abweichen, berichtet von Kaiko R.S., Van Wagoner D., Brown J., et al., "Controlled-Release Oral Morphine (MS Contin® Tablets, MSC) in Postoperative Pain", Pain Suppl., 5:S149 1990, die 30, 60, 90 und 120 mg von MS Contin im Vergleich mit 10 mg von intramuskulärem Morphin und Placebo verglichen, und Bloomfield, et al., "Analgesic Efficacy and Potency of Two Oral Controlled-Release Morphine Preparations", Clinical Pharmacology & Therapeutics (in press), die 30 und 90 mg von MS Contin im Vergleich zu 30 und 90 mg einer anderen oralen Morphinzubereitung mit kontrollierter Freisetzung, Oramorph SR 30 mg-Tabletten.

Die oben gelieferten Beispiele sind nicht als ausschließliche Beispiele zu verstehen. Viele andere Variationen der vorliegenden Erfindung sind für den Fachmann naheliegend, und sind als im Schutzzumfang der angefügten Ansprüche liegend eingeschlossen.

ANSPRÜCHE

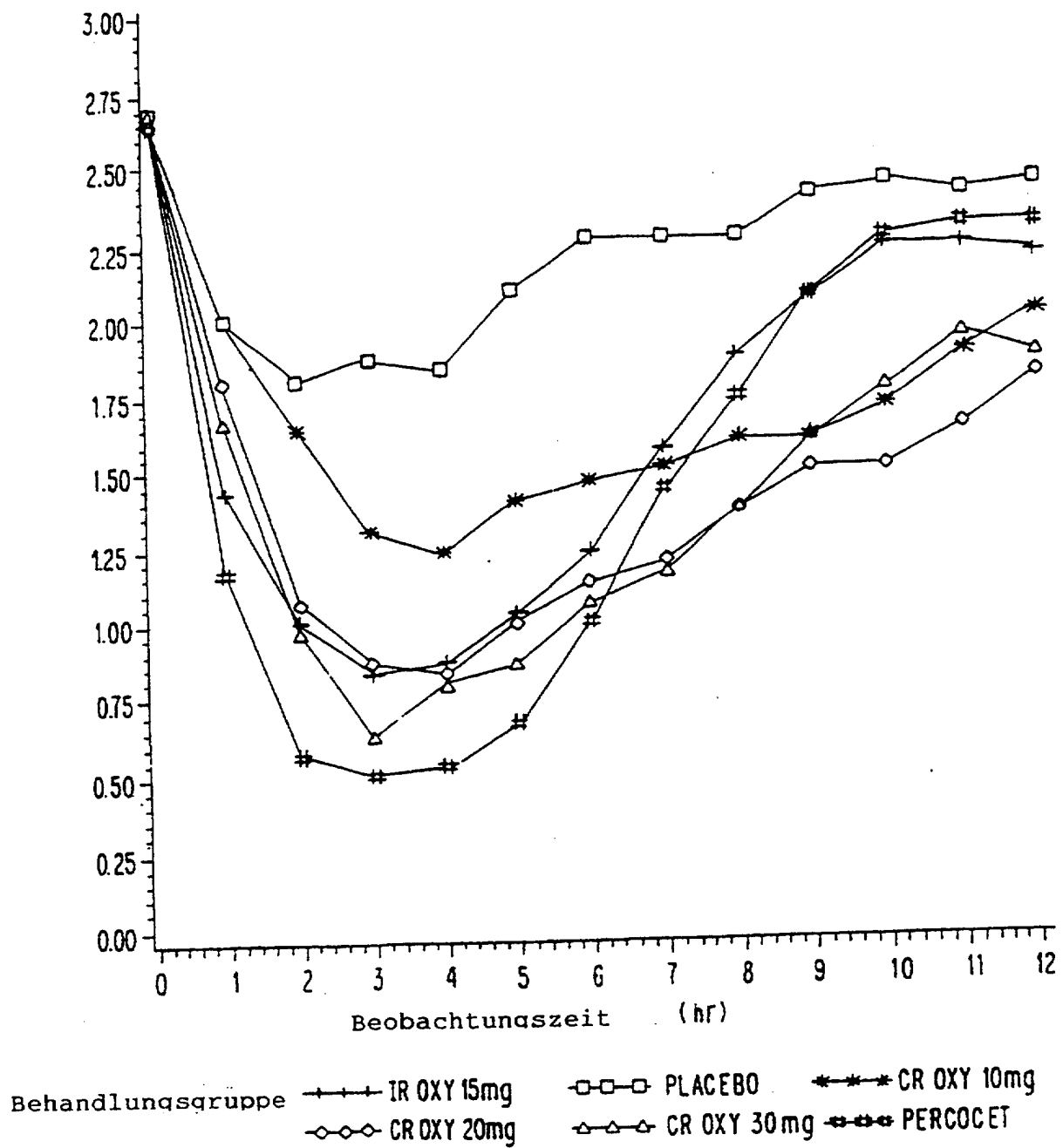
1. Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung zur oralen Verabreichung an menschliche Patienten, umfassend:
 - (a) ein Oxycodonsalz in einer zu 10 mg bis 160 mg des Oxycodonhydrochloridsalzes äquivalenten Menge, und
 - (b) eine Dosierformulierung mit kontrollierter Freisetzung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus hydrophilen Polymeren, hydrophoben Polymeren, verdaubaren substituierten oder unsubstituierten Kohlenwasserstoffen mit 8 bis 50 Kohlenstoffatomen, Polyalkylenglykolen und deren Mischungen mit Ausnahme einer Acrylharzmatrix, die so ausgewählt ist, dass die Formulierung pH-unabhängige Auflösungseigenschaften aufweist,
 - (c) wobei die Formulierung bei stationären Bedingungen nach wiederholter Verabreichung in 12 Stundenintervallen eine mittlere maximale Plasmakonzentration von Oxycodon von 6 bis 240 ng/ml 2 bis 4,5 Stunden nach Verabreichung und eine mittlere minimale Plasmakonzentration von Oxycodon von 3 bis 120 ng/ml 10 bis 14 Stunden nach Verabreichung gewährleistet.
2. Die Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung nach Anspruch 1, umfassend 10 mg bis 50 mg Oxycodonsalz, wobei die Formulierung im stationären Zustand nach wiederholter Verabreichung in 12 Stundenintervallen 2 bis 4,5 Stunden nach Verabreichung eine mittlere maximale Plasmakonzentration von Oxycodon von 6 bis 60 ng/ml und nach 10 bis 14 Stunden nach Verabreichung eine mittlere minimale Plasmakonzentration von 3 bis 30 ng/ml gewährleistet.
3. Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung nach Anspruch 1 oder 2, ferner umfassend ein pharmazeutisches Streckmittel.
4. Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung nach Anspruch 1 oder 3, in Form einer Tablette umfassend 10 bis 160 mg Oxycodonsalz, dispergiert in einer Matrix mit kontrollierter Freisetzung.

5. Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung zur Verabreichung an menschliche Patienten, umfassend:
 - (a) eine analgetisch wirksame Menge von Sphäroiden umfassend Oxycodon oder ein Salz davon und ein Sphäronisierungsmittel;
 - (b) wobei jedes Sphäroid mit einem Filmüberzug beschichtet ist, welches die Freisetzung des Oxycodons oder Oxycodonsalzes mit einer kontrollierten Geschwindigkeit in einem wässrigen Medium kontrolliert.
6. Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung nach Anspruch 5, umfassend: eine analgetisch wirksame Menge von Sphäroiden umfassend ein Oxycodonsalz und ein Sphäronisierungsmittel, so dass die Gesamtdosis des Oxycodonsalzes in der Arzneiform 10 bis 160 mg beträgt.
7. Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung nach den Ansprüchen 5 oder 6, wobei der Filmüberzug ein wasserunlösliches Material umfasst, das aus der Gruppe bestehend aus Schellack, Zein, einer wasserunlöslichen Zellulose oder ein Polymethylacrylat umfasst.
8. Dosierformulierung mit kontrollierter Freisetzung nach einem der vorgenannten Ansprüche, wobei die Dosierformulierung eine In-vitro-Auflösung der Arzneiform gewährleistet, die, gemessen nach der USP Paddle-Methode bei 100 UPM in 900 ml wässrigem Puffer (pH zwischen 1,6 und 7,2) bei 37°C zwischen 12,5 Gew.-% und 42,5 Gew.-% freigesetztes Oxycodon nach einer Stunde, zwischen 25 Gew.-% und 55 Gew.-% freigesetztes Oxycodon nach zwei Stunden, zwischen 45 Gew.-% und 75 Gew.-% freigesetztes Oxycodon nach 4 Stunden und zwischen 55 Gew.-% und 85 Gew.-% freigesetztes Oxycodon nach 6 Stunden aufweist, und die In-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeit unabhängig vom pH ist, wobei im stationären Zustand nach wiederholter Verabreichung in 12 Stundenintervallen bei 2 bis 4,5 Stunden nach Verabreichung eine mittlere maximale Plasmakonzentration von Oxycodon von 6 bis 20 ng/ml erhalten wird, und nach 10 bis 14 Stunden nach Verabreichung eine mittlere minimale Plasmakonzentration von 3 bis 120 ng/ml erhalten wird.
9. Die Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung nach den Ansprüchen 1 bis 8, wobei das Oxycodon in Form eines Hydrochloridsalzes vorliegt.
10. Verwendung einer Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung enthaltend Oxycodonsalz in einer zu 10 mg bis 160 mg des

-

Hydrochloridsalzes äquivalenten Menge, zur Herstellung eines Medikaments, wobei das Medikament bei Anwendung in vielfachen 12-Stunden-Intervallen bei menschlichen Patienten im stationären Zustand gewährleistet:

- (a) eine mittlere maximale Plasmakonzentration von Oxycodon von 6 bis 240 ng/ml nach 2 bis 4,5 Stunden nach Verabreichung;
 - (b) eine mittlere minimale Plasmakonzentration von Oxycodon von 3 bis 120 ng/ml nach 10 bis 14 Stunden nach Verabreichung; und
 - (c) Schmerzerleichterung bei im Wesentlichen allen menschlichen Patienten für mindestens 12 Stunden.
11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die Formulierung 10 bis 40 mg Oxycodonsalz enthält, und das Medikament im stationären Zustand gewährleistet:
- (a) eine mittlere maximale Plasmakonzentration von Oxycodon von 6 bis 60 ng/ml nach 2 bis 4,5 Stunden nach Verabreichung;
 - (b) eine mittlere minimale Plasmakonzentration von Oxycodon von 3 bis 30 ng/ml nach 10 bis 14 Stunden nach Verabreichung; und
 - (c) Schmerzerleichterung bei mindestens 90 % aller menschlichen Patienten für mindestens 12 Stunden.
12. Verwendung einer Formulierung nach den Ansprüchen 10 oder 11, wobei das Oxycodonsalz Oxycodonhydrochlorid ist.
13. Verwendung einer Formulierung nach den Ansprüchen 10 bis 12, wobei das Oxycodonsalz sich in einer Matrix befindet.
14. Verwendung einer Formulierung nach den Ansprüchen 10 bis 13, wobei das Medikament für die Anwendung an einem Patienten, der unter moderaten oder schweren chronischen Schmerzen leidet, vorgesehen ist.
15. Verwendung einer Formulierung nach den Ansprüchen 10 bis 13, wobei das Medikament für die Anwendung bei einem Patienten, der unter postoperativen Schmerzen leidet, vorgesehen ist.

Schmerz-
intensität**FIG. 1**

Schmerz-
intensitäts-
differenz

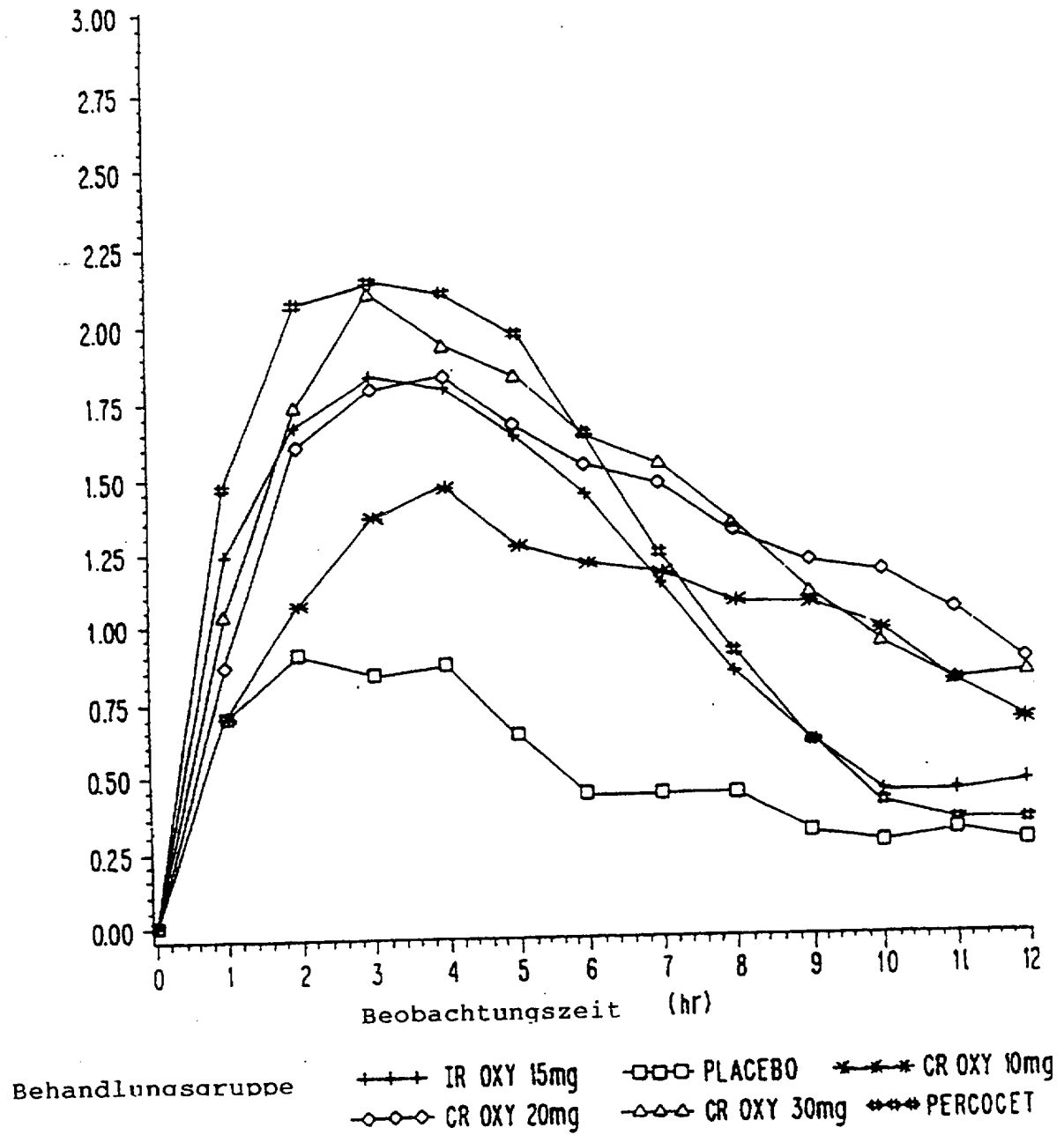


FIG.2

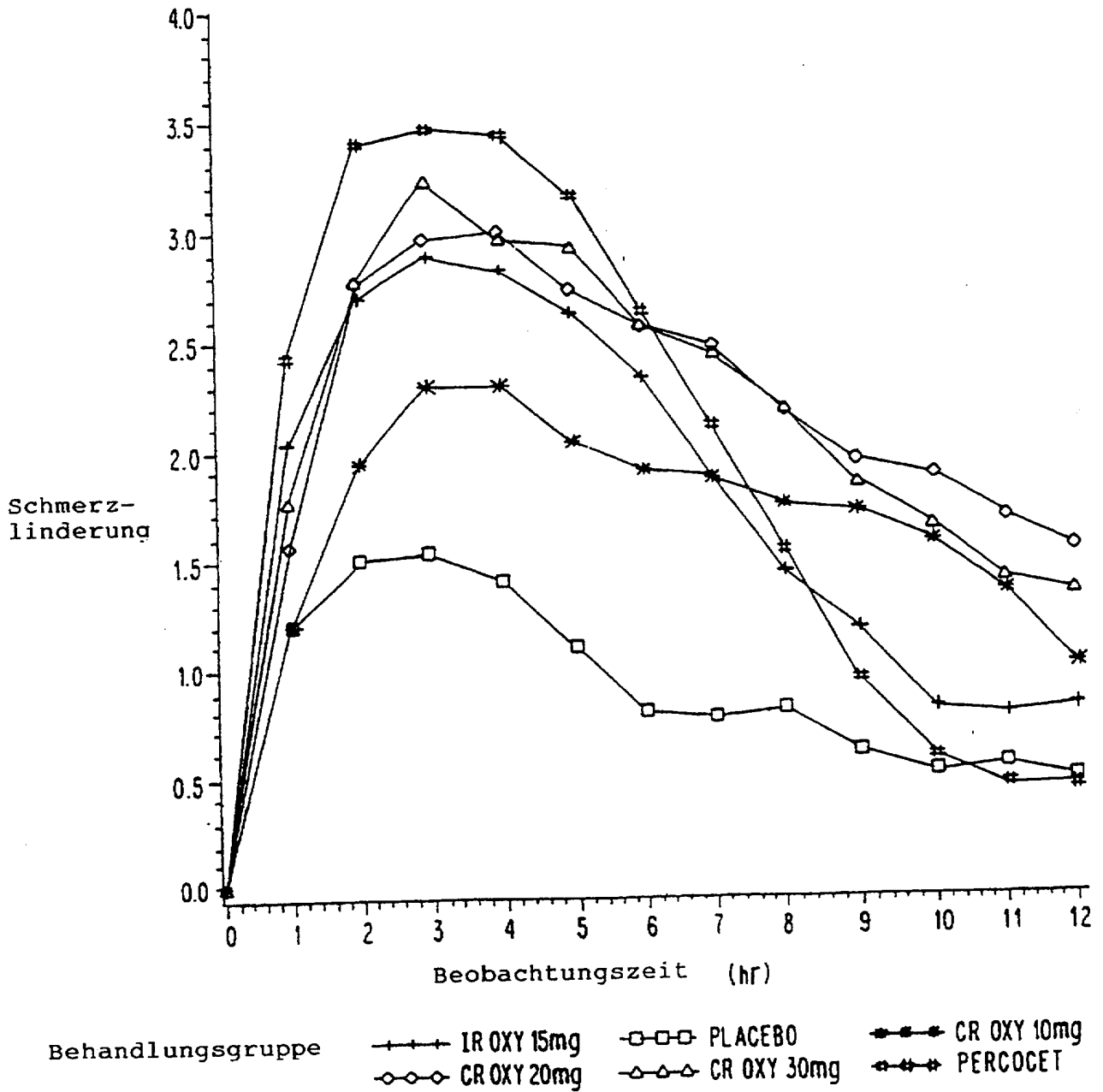


FIG. 3

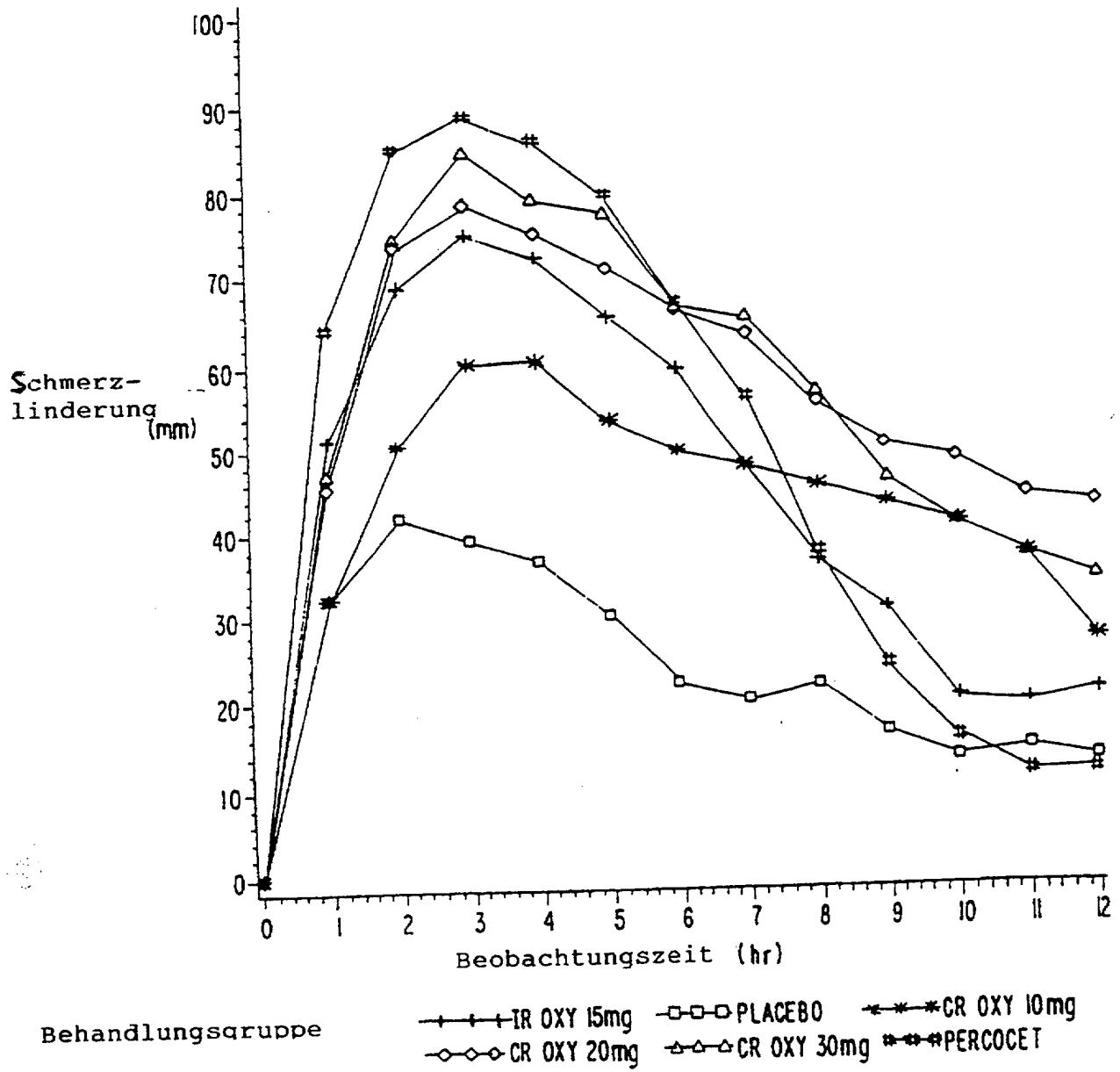


FIG. 4

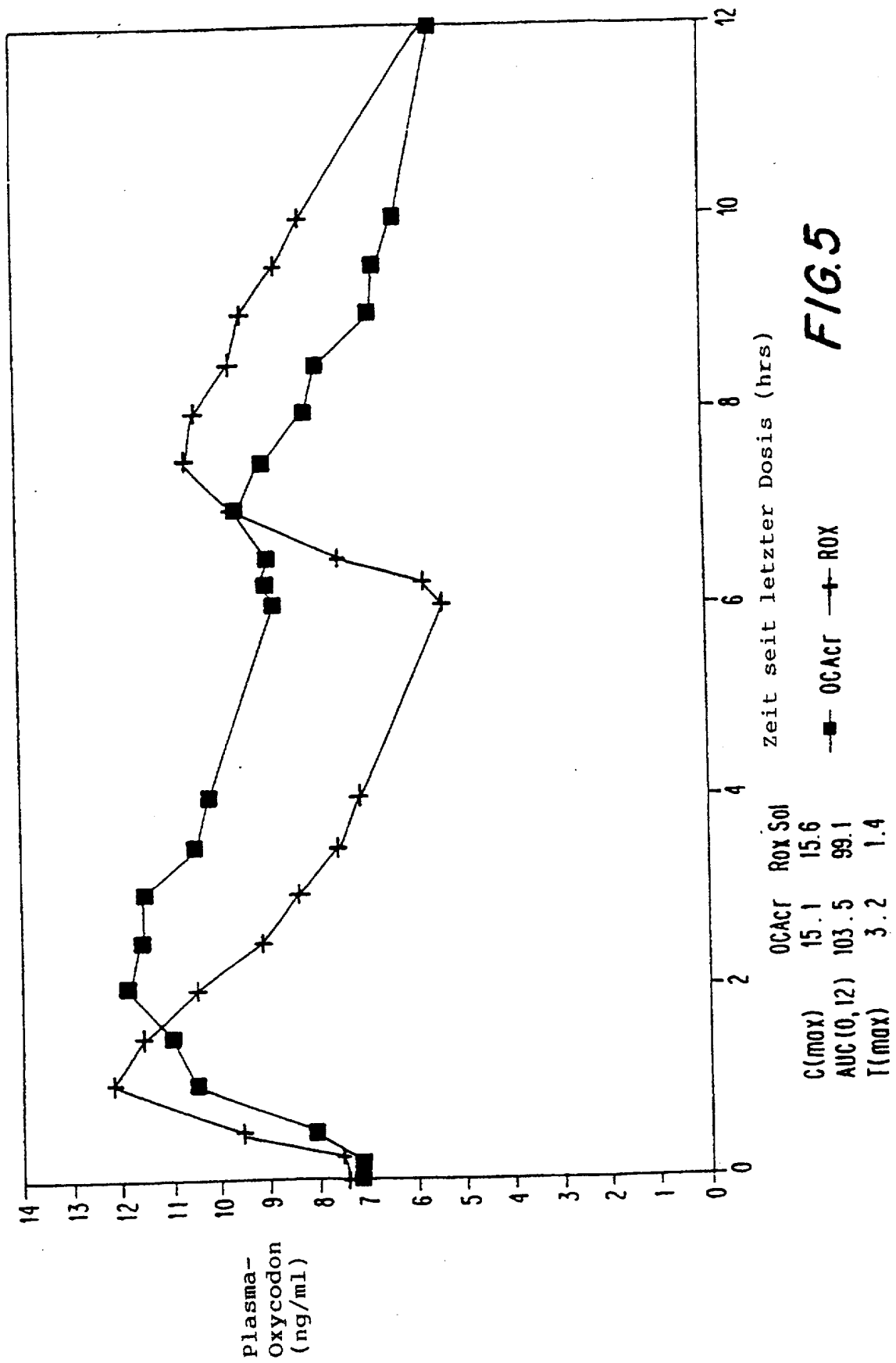


FIG. 5