



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 692 33 326 T2** 2005.03.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 258 246 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **692 33 326.6**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 008 249.1**

(96) Europäischer Anmeldetag: **25.11.1992**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.11.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **17.03.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.03.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/485**

A61K 9/20, A61K 9/28, A61P 25/04

(30) Unionspriorität:

800549 27.11.1991 US

(73) Patentinhaber:

The Purdue Pharma Co., Stamford, Conn., US

(74) Vertreter:

Maiwald Patentanwalts GmbH, 80335 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Oshlack, Benjamin, New York, US; Chasin, Mark,
Manalpan, US; Minogue, John Joseph, New City,
New York 10956, US; Kaiko, Robert Francis,
Weston, US**

(54) Bezeichnung: **Oxycodonhaltige Zubereitungen mit gesteuerter Wirkstoffabgabe**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Reihenuntersuchungen zu täglichen Dosierungen von Opioid-Analgetika, die zur Schmerzkontrolle erforderlich sind, lassen vermuten, dass ein ungefähr achtfacher Konzentrationsbereich in täglichen Dosierungen für die Schmerzkontrolle bei ungefähr 90% der Patienten notwendig ist. Dieser außerordentlich breite Bereich der geeigneten Dosierung macht den Titrationsprozess besonders zeit- und materialaufwendig und lässt den Patienten für eine inakzeptabel lange Zeitdauer ohne annehmbare Schmerzkontrolle.

[0002] Bei der Behandlung von Schmerz mit Opioid-Analgetika ist häufig beobachtet und berichtet worden, dass in der Reaktion auf eine gegebene Dosis eines gegebenen Wirkstoffs eine beträchtliche inter-individuelle Variation und daher eine beträchtliche Variabilität zwischen Patienten bei der Dosierung von Opioid-Analgetika, die zur Schmerzkontrolle ohne unannehmbare Nebenwirkungen erforderlich ist, besteht. Dies macht beachtliche Anstrengungen seitens des Klinikpersonals in der Bestimmung der geeigneten Dosis bei einem individuellen Patient durch den zeitaufwendigen Titrationsvorgang notwendig, der einer sorgfältigen Bewertung von sowohl therapeutischen Effekten, als auch von Nebeneffekten bedarf, sowie Dosierungsanpassungen über einen Zeitraum von Tagen und manchmal länger, bevor die geeignete Dosierung bestimmt war. Die dritte Auflage von "Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain" (Prinzipien der Analgetikalanwendung zur Behandlung von akutem Schmerz und krebserkranktem Schmerz) 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 Dosierungen von Opioiden besteht, die notwendig sind um Linderung zu verschaffen, sogar bei erstmaligen Opioid-Patienten mit identischen chirurgischen Verletzungen ... Diese große Variabilität unterstreicht die Notwendigkeit, analgetische Verordnungen zu verschreiben, die die Bereitstellung von Zusatzdosen einschließen, und intravenöse Schnellinjektionen und Infusionen zu verwenden, um rasche Erleichterung bei starkem Schmerz zu vermitteln ... Unterziehe jedes Analgetikum einer adäquaten Erprobung durch Dosis titration ... bevor auf einen anderen Wirkstoff gewechselt wird."

[0003] Eine Opioid-Analgetikumbehandlung mit akzeptabler Schmerzkontrolle bei einem wesentlich engeren Tagesdosisbereich würde daher die Wirksamkeit und Qualität der Schmerzbehandlung wesentlich verbessern.

[0004] 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 beschreibt die US-Patent Nr. 4,990,341 (Goldie), ebenfalls erteilt für den Anmelder der vorliegenden Erfindung, Hydromorphon-Zusammensetzungen, worin die in-vitro-Auflösungsrate, gemessen durch die USP Blattrührer(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.

Zusammenfassung der Erfindung

[0005] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur wesentlichen Verbesserung der Wirksamkeit und Qualität der Schmerzbehandlung bereitzustellen.

[0006] Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Opioid-Analgetikum-Formulierung bereitzustellen, welche die Wirksamkeit und Qualität der Schmerzbehandlung beträchtlich verbessert.

[0007] Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren und Formulierungen) bereitzustellen, welche die ungefähr achtfache Breite in Tagesdosierungen, die zur Schmerzkontrolle in ungefähr 90 % der Patienten notwendig sind, wesentlich verringern.

[0008] Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren und Formulierungen) bereitzustellen, welche die Variabilität in den Tagesdosierungen und Formulierungsanforderungen, die zur Schmerzkontrolle bei im wesentlichen sämtlichen Patienten notwendig sind, beträchtlich verringern.

[0009] 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.

[0010] Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Opioid-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung bereitzustellen, die eine wesentlich geringere inter-individuelle Variation hinsichtlich der Dosis des Opioid-Analgetikums, die zur Schmerzkontrolle ohne inakzeptable Nebenwirkungen notwendig ist, aufweisen.

[0011] Die obigen und andere Aufgaben werden mit Hilfe der vorliegenden Erfindung gelöst, die eine festförmige orale Darreichungsform mit kontrollierter Freisetzung betrifft, wobei die Darreichungsform etwa 10 mg bis etwa 40 mg Oxycodon oder ein Salz davon in einer Matrix umfasst, wobei die in vitro-Auflösungsgeschwindigkeit der Darreichungsform bei Messung nach dem USP Paddle-Verfahren 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-Freisetzungsgeschwindigkeit im wesentlichen pH-unabhängig ist, so dass die maximale in vivo-Plasmakonzentration von Oxycodon zwischen 2 und 4,5 Stunden nach Verabreichung der Darreichungsform auftritt.

[0012] Die USP Blattrührer(Paddle)-Methode ist die Blattrührer-Methode, die z.B. in der U.S. Pharmacopoeia XXII (1990) beschrieben ist.

[0013] 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 Blattrührer(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.

[0014] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner eine Verwendung zur wesentlichen Verringerung der Bereichsbreite der täglichen Dosierungen, die zur Schmerzkontrolle in ungefähr 90 % der Patienten erforderlich sind, umfassend die Verabreichung einer festförmigen oralen Arzneiformulierung mit kontrollierter Freisetzung, umfassend von etwa 10 bis etwa 40 mg Oxycodon oder ein Salz davon, wobei die Formulierung eine mittlere maximale Plasmakonzentration von Oxycodon von etwa 6 bis etwa 60 ng/ml im Mittel von etwa 2 bis etwa 4,5 Stunden nach Verabreichung und eine mittlere minimale Plasma-Konzentration von etwa 3 bis etwa 30 ng/ml im Mittel von etwa 10 bis etwa 14 Stunden nach wiederholter "q12h" (d.h. alle 12 Stunden) Verabreichung unter Fließgleichgewichtszustands-Bedingungen (steady-state conditions) gewährleistet.

[0015] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner eine Verwendung zur wesentlichen Verringerung der Bereichsbreite in täglichen Dosierungen, die zur Schmerzkontrolle in im wesentlichen sämtlichen Patienten erforderlich sind, umfassend die Verabreichung einer festförmigen oralen Arzneiformulierung mit kontrollierter Freisetzung, umfassend bis zu etwa 160 mg Oxycodon oder ein Salz davon, wobei die Formulierung eine mittlere maximale Plasma-Konzentration von Oxycodon bis zu etwa 240 ng/ml im Mittel von bis zu etwa 2 bis 4,5 Stunden nach Verabreichung und eine mittlere minimale Plasma-Konzentration bis zu etwa 120 ng/ml im Mittel von etwa 10 bis etwa 14 Stunden nach wiederholter "q12h" (d.h. alle 12 Stunden) Verabreichung unter Fließgleichgewichtszustands-Bedingungen (steady-state conditions) gewährleistet.

Kurze Beschreibung der Abbildungen

[0016] Die folgenden Abbildungen dienen der Erläuterung der Ausführungen der Erfindung und sollen den durch die Ansprüche umfassten Schutzzumfang nicht beschränken.

[0017] Fig. 1 – 4 sind graphische Darstellungen, die Zeit-Wirkungskurven für Schmerzintensitätsunterschiede und Schmerzlinderung für Beispiel 17 zeigen;

[0018] Fig. 5 ist eine graphische Darstellung, welche die mittlere Oxycodon-Plasmakonzentration für eine 10 mg-Oxycodon-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung, hergestellt gemäß der vorliegenden Erfindung, und einen Untersuchungsreferenzstandard zeigt.

Ausführliche Beschreibung

[0019] Es ist jetzt überraschend gefunden worden, dass die vorliegend beanspruchten Oxycodon-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung den Schmerz in annehmbarer Weise über einen wesentlich engeren, ungefähr vierfachen Bereich (10 bis 40 mg alle 12 Stunden – Rund-um-die-Uhr-Dosierung) bei ungefähr 90 % der Patienten kontrollieren. Dies steht in scharfem Kontrast zu dem ungefähr achtfachen Bereich, der im allgemei-

nen für ungefähr 90 % der Patienten bei Opioid-Analgetika notwendig ist.

[0020] Die Verwendung von ungefähr 10 mg bis ungefähr 40 mg bei 12-stündigen Dosen von Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung zur Schmerzkontrolle bei ungefähr 90 % der Patienten im Verhältnis zu einem weiteren Dosierungsbereich anderer μ -Agonistanalgetika, die bei mäßigem bis starkem Schmerz indiziert sind, ist ein Beispiel für die 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 können. Im wesentlichen alle dieser restlichen 10 % Patienten, die nicht alle 12 Stunden mit 10 mg bis 40 mg Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung behandelt werden, können unter Verwendung von Dosierungen größer als 40 mg alle 12 Stunden bis zu 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.

[0021] 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 mit ungefähr der 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.

[0022] 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.

[0023] 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" (Analgetische Studien von Codein und Oxycodon bei Krebspatienten. II. Vergleiche von intramuskulärem Oxycodon mit intramuskulärem Codein), 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.

[0024] 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 bei allen keine signifikante Abweichung von der Parallelität in den 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. Wenn die Dosis-Wirkungskurven nicht parallel wären, wären die Umrechnungsfaktoren nicht über den weiten Bereich von Dosierungen gültig, die beim Austauschen eines Wirkstoffes durch einen anderen involviert sind.

[0025] 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, gewährleistete klinische Bedeutung, 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.

[0026] 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 bei, z.B., ungefähr 95 % der Patienten mit mäßigen bis starken Schmerzen ergeben wird und dass ungefähr 160 mg Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung, verabreicht alle 12 Stunden, eine annehmbare Schmerzlinderungs-Behandlung bei, z.B., ungefähr fast sämtlichen Patienten mit mäßigen bis starken Schmerzen ergeben wird.

[0027] 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.

[0028] Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Zusammensetzung, die Oxycodon mit einer im wesentlichen pH-unabhängigen Rate freisetzt, besteht darin, dass sie eine Dosisausschüttung (dose dumping) bei oraler Verabreichung vermeidet. In anderen Worten, das Oxycodon wird gleichmäßig durch den Gastrointestinaltrakt hindurch freigesetzt.

[0029] Die vorliegende orale Arzneiform kann zum Beispiel als Granulat, 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.

[0030] Die vorliegende orale Arzneiform enthält vorzugsweise zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 10 und 160 mg, Oxycodonhydrochlorid. Alternativ kann die Arzneiform molar äquivalente Mengen anderer Oxycodonsalze oder der Oxycodonbase enthalten.

[0031] Die vorliegende Matrix kann jede beliebige Matrix sein, die in vitro-Auflösungsgeschwindigkeiten von Oxycodon innerhalb der erforderlichen engen Bereiche liefert, und welche das Oxycodon pH-unabhängig freisetzt. Vorzugsweise ist die Matrix eine Matrix mit kontrollierter Freisetzung, obgleich normale Freisetzungsmatrizes mit einer Beschichtung, die die Freisetzung des Wirkstoffes steuert, 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) spaltbare bzw. verdauliche, 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 spaltbaren, langkettigen Kohlenwasserstoffes enthalten.

(c) Polyalkylenglykole. Die orale Arzneiform kann bis zu 60 Gew.-% mindestens eines Polyalkylenglykols enthalten.

[0032] 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.

[0033] 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. Vorzugsweise jedoch enthält die orale Arzneiform zwischen 5 Gew.-% und 25 Gew.-%, insbesondere zwischen 6,25 Gew.-% und 15 Gew.-%, der mindestens einen Hydroxyalkylcellulose.

[0034] 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. 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.

[0035] In einer bevorzugten Ausführung umfasst die Zusammensetzung mit kontrollierter Freisetzung von etwa 5 bis etwa 25 Gew.-% Acrylharz und von etwa 8 bis etwa 40 Gew.-% aliphatischen Alkohol, bezogen auf das Gewicht der gesamten Darreichungsform. Ein besonders bevorzugtes Acrylharz umfasst Eudragit® RS PM, im Handel erhältlich von Rohm Pharma.

[0036] 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.

[0037] 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.

[0038] Eine weitere geeignete Matrix mit kontrollierter Freisetzung würde eine Alkylcellulose (insbesondere Ethylcellulose), einen aliphatischen C₁₂ bis C₃₆ Alkohol und, gegebenenfalls, einen Polyalkylenglykol umfassen.

[0039] 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.

[0040] 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 (spheronising agent) enthalten. Der Begriff Sphäroid (spheroid) ist auf dem 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.

[0041] 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.

[0042] Eine geeignete mikrokristalline Cellulose ist z.B. das als Avicel PH 101 verkaufte Material (Warenzeichen, FMC Corporation). Gemäß eines bevorzugten Aspektes 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.

[0043] Zusätzlich zu dem Wirkstoff und dem Sphäronisierungsmittel können die Sphäroide auch ein Binde-

mittel enthalten. Geeignete Bindemittel, wie niedrigviskose, 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 etwa ein Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer, oder Ethylcellulose enthalten.

[0044] Die Sphäroide werden vorzugsweise mit einem Material filmbeschichtet, das die Freisetzung des Oxycodons (oder Oxycodonsalzes) mit einer kontrollierten Geschwindigkeit 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.).

[0045] 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®.

[0046] 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.

[0047] Das wasserlösliche Material kann z.B. Polyvinylpyrrolidon oder, was bevorzugt wird, eine wasserlösliche Cellulose, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, sein.

[0048] Geeignete Kombinationen von wasserunlöslichen und wasserlöslichen Materialien für die Filmbeschichtung schließen Schellack und Polyvinylpyrrolidon oder, was bevorzugt wird, Ethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose ein.

[0049] 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 Oxycodon, 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- bis 5-fache, vorzugsweise das zwischen 1,7- bis 3,5-fache, des Trockengewichts von Oxycodon.

[0050] 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.

[0051] Die vorliegende feste orale Arzneiform mit kontrollierter Freisetzung und die Verfahren für ihre Herstellung werden nun im folgenden anhand von Beispielen beschrieben.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGEN

[0052] Die folgenden Beispiele verdeutlichen verschiedene Aspekte der vorliegenden Erfindung. Sie sind nicht zur Einschränkung der Ansprüche in irgendeiner Form gedacht.

BEISPIEL 1

Oxycodon HCl 30 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung – wässrige Herstellung

[0053] 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 vermischt werden, wird das Gemisch mit ausreichend Wasser granuliert, um eine feuchte, granuläre Masse herzustellen. Die Körnchen werden anschließend in einem Wirbelschichttrockner 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.

[0054] Die beschichteten Körnchen werden aus dem Mischer entfernt und abgekühlt. Die Körnchen werden dann durch ein 12-mesh-Sieb gegeben. Das Granulat wird dann durch Einmischen der benötigten Menge an Talkum und Magnesiumstearat in einem geeigneten Mischer gleitfähig gemacht. Tabletten mit einem Gewicht von 375 mg werden in einer geeigneten Tablettierungsmaschine gepresst. Die Formulierung für die Tabletten von Beispiel 1 ist in der unten stehenden Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1

Formulierung 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
Gereinigt Wasser	q.s*	--
Stearylalkohol	75,0	20
Talkum	7,5	2
Magnesiumstearat	3,75	1
Gesamt:	375,0	100

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

[0055] Die Tabletten von Beispiel 1 werden anschließend bezüglich ihrer Auflösung mittels der USP Drehkörbchen(Basket)-Methode, 37°C, 100 UPM, erste Stunde 700 ml Magenflüssigkeit bei pH 1,2, dann Wechsel zu 900 ml bei pH 7,5, getestet. Die Ergebnisse sind in der unten stehenden Tabelle 2 aufgeführt:

[0056]

Tabelle 2

Auflösung von Oxycodon 30 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung

<u>Zeit</u>	<u>% gelöstes Oxycodon</u>
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

[0057] 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 Granulierendepunkt zu erreichen. Die Granulierung wird in einen Wirbelschichttrockner überführt und bei 30°C getrocknet und anschließend durch ein 12-mesh-Sieb gegeben. Das verbleibende Eudragit® RS PM wird in einem Lösungsmittel aus 90 Teilen Ethanol und 10 Teilen gereinigtem Wasser dispergiert und bei 30°C in dem Wirbelschichtgranulator/-trockner auf die Körnchen 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.

[0058] Die warmen Körnchen werden wieder in den Mischer gegeben. Während des Mischens wird der geschmolzene Stearylalkohol hinzugefügt. Die beschichteten Körnchen werden aus dem Mischer entfernt und abgekühlt. Anschließend werden sie durch ein 12-mesh-Sieb gegeben.

[0059] Im nächsten Schritt wird das Granulat durch Mischen der benötigten Mengen an Talkum und Magnesiumstearat in einem geeigneten Mischer gleitfähig gemacht. Das Granulat wird dann in einer geeigneten Tablettierungsmaschine zu 125 mg-Tabletten gepresst.

[0060] 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
Talkum	2,50	2
Magnesiumstearat	1,25	1
Gesamt:	125,00 mg	100

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

[0061] Die Tabletten von Beispiel 2 werden dann mittels der USP Drehkörbchen(Basket)Methode bei 37°C, 100 UPM, erste Stunde 700 ml simulierte Magenflüssigkeit (pH 1,2), dann Wechsel zu 900 ml bei pH 7,5, getestet.

[0062] Die Ergebnisse sind in der unten stehenden Tabelle 4 aufgeführt:

Tabelle 4

Auflösungen von Oxycodon 10 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung

<u>Zeit</u>	<u>% gelöstes Oxycodon</u>
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)

[0063] Eudragit® RS 30D und Triacetin® werden während des Durchgangs durch ein 60-mesh-Sieb zusammengegeben und unter schwacher Scherkraft für ungefähr 5 Minuten oder bis eine einheitliche Dispersion beobachtet wird gemischt.

[0064] Im nächsten Schritt werden geeignete Mengen von Oxycodon-HCl, Laktose und Povidon in eine Wirbelschichtgranulator/-trockner-(FBD)-Schüssel gegeben und die Suspension auf das Pulver in der Wirbelschicht 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.

[0065] 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 eingegeben. Die gewachste Granulierung wird in einen Wirbelschichtgranulator/-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 ge-

geben und mit den erforderlichen Mengen an Talkum und Magnesiumstearat für ungefähr 3 Minuten gleitfähig gemacht, und danach wird das Granulat in einer geeigneten Tablettierungsmaschine in 125 mg-Tabletten gepresst.

[0066] 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
Povidon	5,0	4,0
Eudragit [®] RS 30D (Feststoff)	10,0*	8,0
Triacetin [®]	2,0	1,6
Stearylalkohol	25,0	20,0
Talkum	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.

[0067] Die Tabletten von Beispiel 3 werden dann auf ihre Auflösung mittels der USP Drehkörbchen(Basket)-Methode bei 37°C, 100 UPM, erste Stunde 700 ml simulierte Magenflüssigkeit bei pH 1,2, dann Wechsel zu 900 ml bei pH 7,5, getestet. Die Ergebnisse sind in der unten stehenden Tabelle 6 aufgeführt:

Tabelle 6

Auflösung von Oxycodon 10 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung

<u>Stunde</u>	<u>% gelöstes Oxycodon</u>
1	38,0
2	47,5
4	62,0
8	79,8
12	91,1
18	94,9
24	98,7

[0068] Die Formulierung für die Tabletten von Beispiel 4 ist in der unten stehenden Tabelle 7 angegeben:

Tabelle 7

Formulierung der Oxycodon 20 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung

<u>Bestandteil</u>	<u>mg/Tablette</u>
Oxycodonhydrochlorid	20,0
Laktose (sprühgetrocknet)	59,25
Povidon	5,0
Eudragit® RS 30D (Feststoff)	10,0*
Triacetin®	2,0
Stearylalkohol	25,0
Talkum	2,5
Magnesiumstearat	<u>1,25</u>
Gesamt:	125,0

[0069] Die Tabletten von Beispiel 4 werden dann auf ihre Auflösung mittels der USP Drehkörbchen(Basket)-Methode bei 37°C, 100 UPM, erste Stunde 700 ml simulierte Magenflüssigkeit bei pH 1,2, dann Wechsel zu 900 ml 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

<u>Stunde</u>	<u>% gelöstes Oxycodon</u>
1	31
2	44
4	57
8	71
12	79
18	86
24	89

BEISPIELE 5 – 6

[0070] In Beispiel 5 werden 30 mg Oxycodonhydrochloridtabletten mit kontrollierter Freisetzung gemäß dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren hergestellt.

[0071] In Beispiel 6 werden 10 mg Oxycodonhydrochloridtabletten mit kontrollierter Freisetzung gemäß dem in Beispiel 2 angegebenen Verfahren hergestellt.

[0072] 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.

[0073] Die Ergebnisse sind in den unten stehenden Tabellen 9 und 10 angegeben:

Tabelle 9 – BEISPIEL 5

Prozentualer Anteil an Oxycodon-HCl 30 mg-Tabletten, gelöst 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, gelöst 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

[0074] 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.

[0075] 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 Wirbelschichttrockner bei 50°C getrocknet und durch ein 16-mesh-Sieb gesiebt.

[0076] 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.

[0077] Gereinigtes Talkum (15,0 g) und Magnesiumstearat (7,5 g) wurden anschließend hinzugefügt und mit den Körnchen gemischt. Die Körnchen wurden dann zu Tabletten gepresst.

[0078] Beispiel 8 wird auf gleiche Weise wie Beispiel ? 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
Gereinigtes Talkum	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
Talkum	6,0	15,0
Magnesiumstearat	3,0	7,5

[0079] In Beispiel 9 (welches ein Vergleichsbeispiel ist) werden 4 mg Oxycodon-HCl-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung gemäß der Arzneiträger-Rezeptur, die in Beispiel 2 des US Patents Nr. 4,990,341 zitiert wird, hergestellt. Das Herstellungsverfahren ist das gleiche wie bei den obigen Beispielen 7 und 8 angegeben. Beispiel 10 wird gemäß Beispiel 9 hergestellt, mit der Abwandlung, dass 10 mg Oxycodon-HCl pro Tablette enthalten sind. 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
Talkum	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
Talkum	6,0	15,0
Magnesiumstearat	3,0	7,5

[0080] In Beispiel 11 (welches ein Vergleichsbeispiel ist) werden Oxycodon 4 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung mit der gleichen Arzneiträger-Rezeptur, wie zitiert in Beispiel 3 des US Patents Nr. 4,990,341, hergestellt.

[0081] Oxycodonhydrochlorid (32,0 g) wurde mit Laktosemonohydrat (240,0 g), Hydroxyethylcellulose (80,0

g) und Methacrylsäure-Copolymer (240,0 gm, Eudragit® L-100-55) nass granuliert, und die Körnchen wurden durch ein 12-mesh-Sieb gesiebt. Die Körnchen wurden dann in einem Wirbelschichttrockner bei 50°C getrocknet und durch ein 16-mesh-Sieb gegeben.

[0082] 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 zu Tabletten gepresst.

[0083] Beispiel 12 wird auf identische Weise wie Beispiel 11 hergestellt, mit der Abwandlung, dass 10 mg Oxycodon-HCl pro Tablette enthalten sind. 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

[0084] Im nächsten Schritt wurden Auflösungsstudien mit den Tabletten aus den Beispielen 7 – 12 unter Verwendung der USP Drehkörbchen(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.)	% gelöstes 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

[0085] In den Beispielen 13 – 16 wurden randomisierte Crossover-Bioverfügbarkeitsstudien unter Verwendung der Formulierung von Beispiel 2 (organische Herstellung) und Beispiel 3 (wässrige Herstellung) durchgeführt.

[0086] In Beispiel 13 wurde eine Einzeldosis-Untersuchung gefastet/ernährt an 24 Subjekten mit Oxycodon-Tabletten, hergestellt gemäß Beispiel 3, durchgeführt.

[0087] In Beispiel 14 wurde eine Fließgleichgewichtszustands(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.

[0088] 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.

[0089] In Beispiel 16 wurde eine Einzeldosis-Studie an 12 Subjekten unter Verwendung von 3 × 10 mg Oxycodon-Tabletten, hergestellt gemäß Beispiel 3, durchgeführt und mit einer 30 mg Oxycodon-Lösung mit sofortiger Freisetzung verglichen.

[0090] Die Ergebnisse der Beispiele 13 – 16 sind in Tabelle 18 angegeben.

Tabelle 18

Beispiel	Dosierung	AUC	Cmax	Tmax
		ng/ml/Std.	ng/ml	Std.
13	10 mg CR gefastet	63	6,1	3,8
	10 mg CR ernährt	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

[0091] 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 bei 180 Patienten mit mäßigen oder starken Schmerzen als Folge abdominaler oder gynäkologischer operativer Eingriffe verglichen. Die Patienten bewerteten ihre Schmerzintensität und Schmerzlinderung stündlich 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.

[0092] Sämtliche aktiven Behandlungen waren deutlich besser als Placebo bei vielen der stündlichen Messungen und bei der Summe der Schmerzintensitätsunterschiede (SPID, Sum Pain Intensity Differences), und der 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 der Wirkung (onset-time) 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 detaillierter in der unten stehenden Tabelle 19 beschrieben.

Tabelle 19

	Patientendisposition		Behandlungsgruppe				Gesamt
	IR OXY		----- CR OXY -----				
	15mg	PLACEBO	10mg	20mg	30mg	2Perc*	
Angemeldet und randomisiert zur Studienbehandlung	31	31	30	30	30	30	182
Eingetreten in die Studienbehandlungsphase	31	31	30	30	30	30	182
Vollständige Studie	31	30	30	30	30	30	181
Abgebrochene Studie	0	1	0	0	0	0	1
Ausgeschlossen aus der Wirksamkeitsanalyse - Erbrechen vor der ersten Stunde nach Dosierung	0	1	0	0	0	0	1
Unbeabsichtigte Hilfe während der Studie	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 Percocet®

[0093] Die Zeit-Wirkungskurven für Schmerzintensität, Schmerzintensitätsdifferenzen und Schmerzerleichterung werden in den **Abb. 1 – 4** gezeigt. CR OXY 10 mg zeigte signifikant ($p < 0.05$) geringere Schmerzintensitätswerte als bei den Placebo-behandelten Patienten bei 3 – 11 Stunden und niedrigere Schmerzwerte als IR OXY 15 mg und Percocet® bei Stunde 10. CR OXY 20 mg zeigte 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 zeigte 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.

[0094] Bei stündlichen Schmerzlinderungswerten, kategorischen und visuell analogen Skalen (CAT (categorical) und VAS (Visual Analog Scales)), zeigte 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 zeigte signifikant ($p < 0.05$) höhere Linderungswerte als Placebo bei 2 – 12 Stunden und höhere Linderungswerte als Percocet® bei 9 – 12 Stunden. Zusätzlich zeigte CR OXY signifikant ($p < 0.05$) höhere Schmerzlinderungswerte als IR OXY bei 10 – 12 Stunden. CR OXY 30 mg zeigte 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.

[0095] 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).

[0096] 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 bis zur Re-Medikation im Vergleich zu Percocet[®].

[0097] Vor der Re-Medikation berichteten insgesamt 104 (57 %) der Patienten 120 Nebenwirkungen. Die häufigsten waren Schläfrigkeit, Fieber, Schwindel und Kopfschmerzen.

[0098] 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 Reihenfolge Placebo < 10 mg < 20 mg < 30 mg CR OXY als Folge einer Einzeldosis. Das Einsetzen der Wirkung erfolgt innerhalb einer Stunde mit festgestellten Spitzeneffekten bei 2 bis 5 Stunden und einer Wirkungsdauer von 10 bis 12 Stunden. Im Falle von chronischen Schmerzen kann eine Fließgleichgewichtszustands (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.

[0099] IR OXY 15 mg hat einen sofortigen Spitzeneffekt verglichen mit Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung. Seine Wirkungsdauer ist kürzer (6–8 Stunden). Percocet[®] ist recht wirksam hinsichtlich Beginn der Wirkung, Spitzeneffekt und Sicherheit. Die Wirkungsdauer beträgt 6 – 8 Stunden.

[0100] Zusammenfassend war CR OXY offensichtlich ein wirksames orales Analgetikum mit einem langsameren Einsetzen der Wirkung aber einer längeren Wirkungsdauer im Vergleich zu sowohl IR OXY als auch IR OXY/APAP.

BEISPIEL 18

KLINISCHE STUDIEN

[0101] In Beispiel 18 wurde ein Fließgleichgewichtszustands-(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.

[0102] Behandlung (b) war der Referenzstandard der Untersuchung. Das Durchschnittsalter betrug 34 Jahre, die Größe 176 cm und das Gewicht 75 kg. Bei der Gruppe wurden keine ungewöhnlichen Merkmale festgestellt.

[0103] Fig. 5 zeigt die durchschnittlichen Plasmaoxycodonkonzentrationen für die zwei Formulierungen über das 12-stündige Dosierungsintervall. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 in Form von Durchschnittswerten, Verhältnissen der Durchschnittswerte und 90 %-Vertrauensintervallen zusammengefasst.

[0104] Wie die genaue Betrachtung von Tabelle 20 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-basierte Bioverfügbarkeit (ROX = 100 %) betrug 104,4 % mit 90 %-Vertrauensgrenzen von 90,9 % bis 117,9 %. Somit ist die FDA-Spezifikation von ± 20 % erfüllt, so dass die Ergebnisse der Studie die Annahme einer gleich hohen Oxycodon-Verfügbarkeit unterstützen.

Tabelle 20

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

* 90 % Vertrauensintervall

-- Beträchtliche Differenz $p < 0,05$

BEISPIEL 19

KLINISCHE STUDIEN

[0105] In Beispiel 19 wurden 24 normale gesunde männliche Subjekte in eine randomisierte Einzeldosis-Zweiwege-Crossover-Studie 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 abgeschlossen und wurden bei der Analyse berücksichtigt.

[0106] Die Plasmaoxycodon-Konzentrationen wurden mit Hilfe eines "high-performance-liquidchromatography"-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 2 x 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
$t_{1/2(elim)}$ (Std.)	3,21	7,98*	249,15	219,0 - 278,8
$t_{1/2(abs)}$ (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 ($p = 0,0001$)

[0107] Für C_{max} , t_{max} , $t_{1/2(elim)}$ und $t_{1/2(abs)}$ 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, ∞)]. Das 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 der Nebenwirkungen festgestellt, von denen keine als klinisch ungewöhnlich für Opiate für diesen Studientyp betrachtet wurden.

[0108] 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-Wirkungssteigerungen für MS Contin in ähnlich ausgestaltetem gut kontrollierten analgetischen Wirksamkeitsstudien von MS Contin abweichen, wie berichtet von Kaiko R.S., Van Wagoner D., Brown J., et al., "Controlled-Release Oral Morphine (MS Contin®Tablets, MSC) in Postoperative Pain" ("Kontrolliert freisetzendes orales Morphin bei postoperativem Schmerz"), 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" ("Analgetische Wirksamkeit und Potenz von zwei oralen kontrolliert freisetzenden Morphinpräparaten"), Clinical Pharmacology & Therapeutics (im Druck), 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.

Patentansprüche

1. Kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform zur oralen Verabreichung an menschliche Patienten, umfassend:

- Oxycodonsalz in einer Menge, die 10 mg bis 160 mg des Oxycodonhydrochloridsalzes entspricht,
- eine Matrix, die das Oxycodonsalz enthält,
- eine Beschichtung auf der Matrix, die die Freisetzung des Oxycodonsalzes steuert,
- worin die Darreichungsform eine in-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeit aufweist, wobei, bei Messung nach dem USP Paddle-Verfahren 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.-% Oxycodonsalz nach einer Stunde freigesetzt sind, zwischen 25

Gew.-% und 55 Gew.-% Oxycodonsalz nach zwei Stunden freigesetzt sind, zwischen 45 Gew.-% und 75 Gew.-% Oxycodonsalz nach vier Stunden freigesetzt sind und zwischen 55 Gew.-% und 85 Gew.-% Oxycodonsalz nach sechs Stunden freigesetzt sind.

2. Kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß Anspruch 1, worin die orale Darreichungsform eine in-vitro-Freisetzungs-geschwindigkeit aufweist, wobei, bei Messung nach dem USP Paddle-Verfahren bei 100 UpM in 900 ml wässrigem Puffer (pH zwischen 1,6 und 7,2) bei 37 °C, zwischen 17,5 Gew.-% und 38 Gew.-% Oxycodonsalz nach einer Stunde freigesetzt sind, zwischen 30 Gew.-% und 50 Gew.-% Oxycodonsalz nach zwei Stunden freigesetzt sind, zwischen 50 Gew.-% und 70 Gew.-% Oxycodonsalz nach vier Stunden freigesetzt sind und zwischen 60 Gew.-% und 80 Gew.-% Oxycodonsalz nach sechs Stunden freigesetzt sind.

3. Kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß Anspruch 2, worin die orale Darreichungsform eine in-vitro-Freisetzungs-geschwindigkeit aufweist, wobei, bei Messung nach dem USP Paddle-Verfahren bei 100 UpM in 900 ml wässrigem Puffer (pH zwischen 1,6 und 7,2) bei 37 °C, zwischen 17,5 Gew.-% und 32,5 Gew.-% Oxycodonsalz nach einer Stunde freigesetzt sind, zwischen 35 Gew.-% und 45 Gew.-% Oxycodonsalz nach zwei Stunden freigesetzt sind, zwischen 55 Gew.-% und 65 Gew.-% Oxycodonsalz nach vier Stunden freigesetzt sind und zwischen 65 Gew.-% und 75 Gew.-% Oxycodonsalz nach sechs Stunden freigesetzt sind.

4. Kontrolliert freisetzende Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, umfassend:
(a) eine analgetisch wirksame Menge an Spheroïden, umfassend Oxycodonsalz und ein Spheronisierungsmittel,
(b) wobei jedes Spheroid mit einer Filmbeschichtung beschichtet ist, welche die Freisetzung des Oxycodonsalzes mit einer kontrollierten Geschwindigkeit in einem wässrigen Medium steuert.

5. Kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß Anspruch 4, worin die Filmbeschichtung ein wasserunlösliches Material umfasst, welches aus der Gruppe bestehend aus Shellack, Zein, einer wasserunlöslichen Zellulose oder einem Polymethylacrylat ausgewählt ist.

6. Kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, die im Fließgleichgewicht nach wiederholter Verabreichung in 12-Stunden-Intervallen 2 bis 4,5 Stunden nach der Verabreichung eine mittlere maximale Plasmakonzentration an Oxycodon von 6 bis 240 ng/ml und 10 bis 14 Stunden nach der Verabreichung eine mittlere minimale Plasmakonzentration von 3 bis 120 ng/ml gewährleistet.

7. Kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß Anspruch 6, umfassend von 10 mg bis 40 mg Oxycodonsalz, worin die Darreichungsform im Fließgleichgewicht nach wiederholter Verabreichung in 12-Stunden-Intervallen 2 bis 4,5 Stunden nach Verabreichung eine mittlere maximale Plasmakonzentration an Oxycodon von 6 bis 60 ng/ml und 10 bis 14 Stunden nach Verabreichung eine mittlere minimale Plasmakonzentration von 3 bis 30 ng/ml gewährleistet.

8. Kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, worin das Oxycodon in Form des Hydrochloridsalzes vorliegt.

9. Kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, worin die in-vitro-Freisetzungs-geschwindigkeit bei pH 1,6 und pH 7,2 im wesentlichen pH-unabhängig ist.

10. Kontrolliert freisetzende orale Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, umfassend 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg oder 160 mg Oxycodonhydrochlorid.

11. 10 mg Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, die 10 mg Oxycodonsalz enthält.

12. 20 mg Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, die 20 mg Oxycodonsalz enthält.

13. 40 mg Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, die 40 mg Oxycodonsalz enthält.

14. 80 mg Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, die 80 mg Oxycodonsalz enthält.

donsalz enthält.

15. 160 mg Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, die 160 mg Oxycodonsalz enthält.

16. Verwendung einer kontrolliert freisetzenden Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, zur Herstellung eines Medikaments, wobei das Medikament, wenn es bei menschlichen Patienten in mehreren 12-Stunden-Intervallen angewendet wird, im Fließgleichgewicht

(a) 2 bis 4,5 Stunden nach Verabreichung eine mittlere maximale Plasmakonzentration an Oxycodon von 6 bis 240 ng/ml,

(b) 10 bis 14 Stunden nach Verabreichung eine mittlere minimale Plasmakonzentration an Oxycodon von 3 bis 120 ng/ml, und

(c) Schmerzlinderung bei im wesentlichen allen menschlichen Patienten für mindestens 12 Stunden gewährleistet.

17. Verwendung einer kontrolliert freisetzenden Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, zur Herstellung eines Medikaments, wobei die Formulierung 10 bis 40 mg Oxycodonsalz enthält und das Medikament, wenn es bei menschlichen Patienten in mehreren 12-Stunden-Intervallen angewendet wird, im Fließgleichgewicht

(a) 2 bis 4,5 Stunden nach Verabreichung eine mittlere maximale Plasmakonzentration an Oxycodon von 6 bis 60 ng/ml

(b) 10 bis 14 Stunden nach Verabreichung eine mittlere minimale Plasmakonzentration an Oxycodon von 3 bis 30 ng/ml, und

(c) Schmerzlinderung bei ungefähr 90 % aller menschlichen Patienten für wenigstens 12 Stunden gewährleistet.

18. Verwendung gemäß den Ansprüchen 16 und 17, worin das Medikament für die Verabreichung bei Patienten ist, die an mittleren bis schweren chronischen Schmerzen leiden.

19. Verwendung gemäß den Ansprüchen 16 und 17, worin das Medikament für die Verabreichung bei Patienten ist, die an postoperativen Schmerzen leiden.

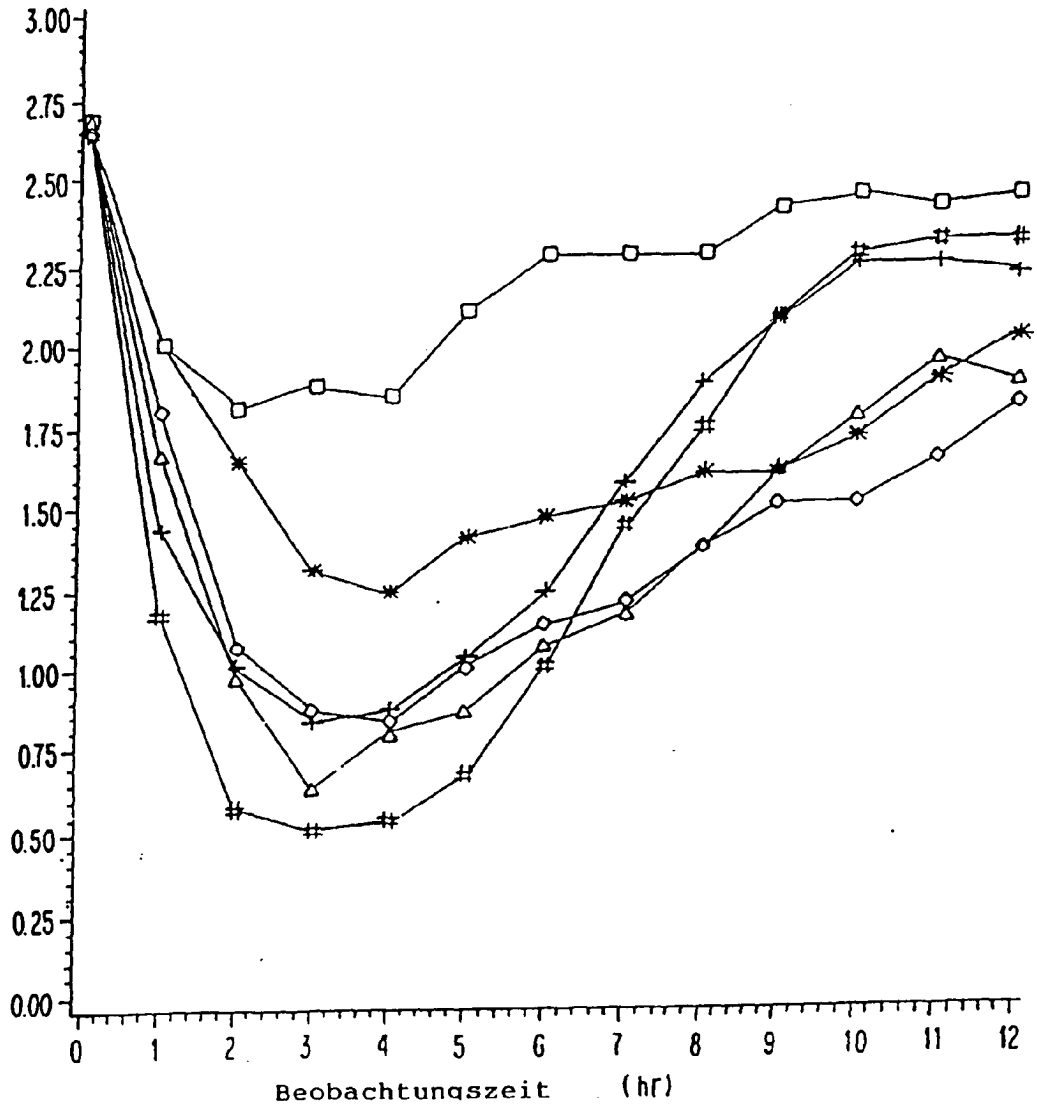
20. Darreichungsform gemäß den Ansprüchen 1 bis 15, worin die Darreichungsform eine Kapsel ist.

21. Darreichungsform gemäß den Ansprüchen 1 bis 15, worin die Darreichungsform eine Tablette ist.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

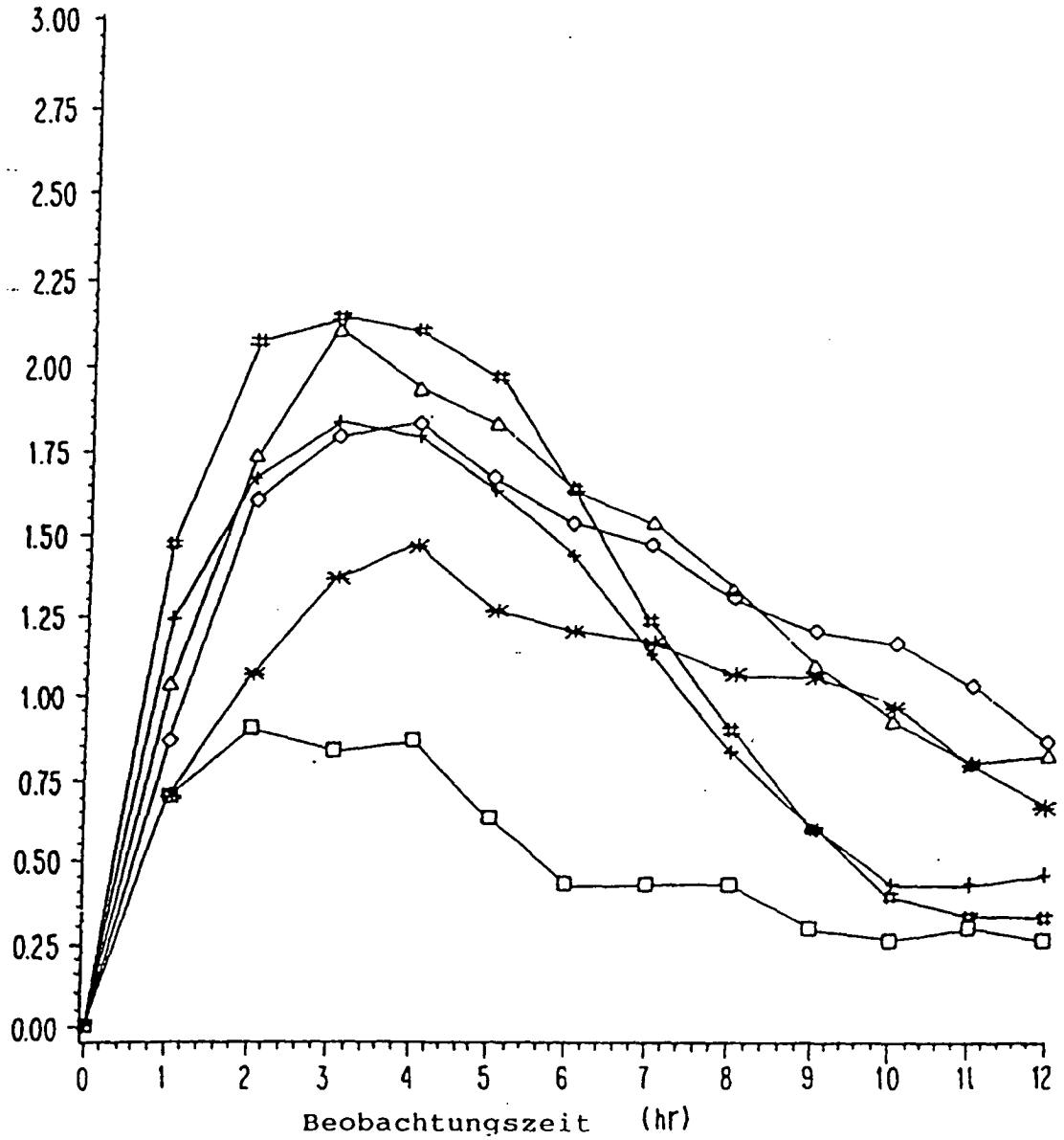
Schmerz-
intensität



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

FIG. 1

Schmerz-
intensitäts-
differenz



Behandlungsgruppe

+++ IR OXY 15mg

□□□ PLACEBO

--* CR OXY 10mg

○-○-○ CR OXY 20mg

△-△-△ CR OXY 30mg

+++ PERCOSET

FIG. 2

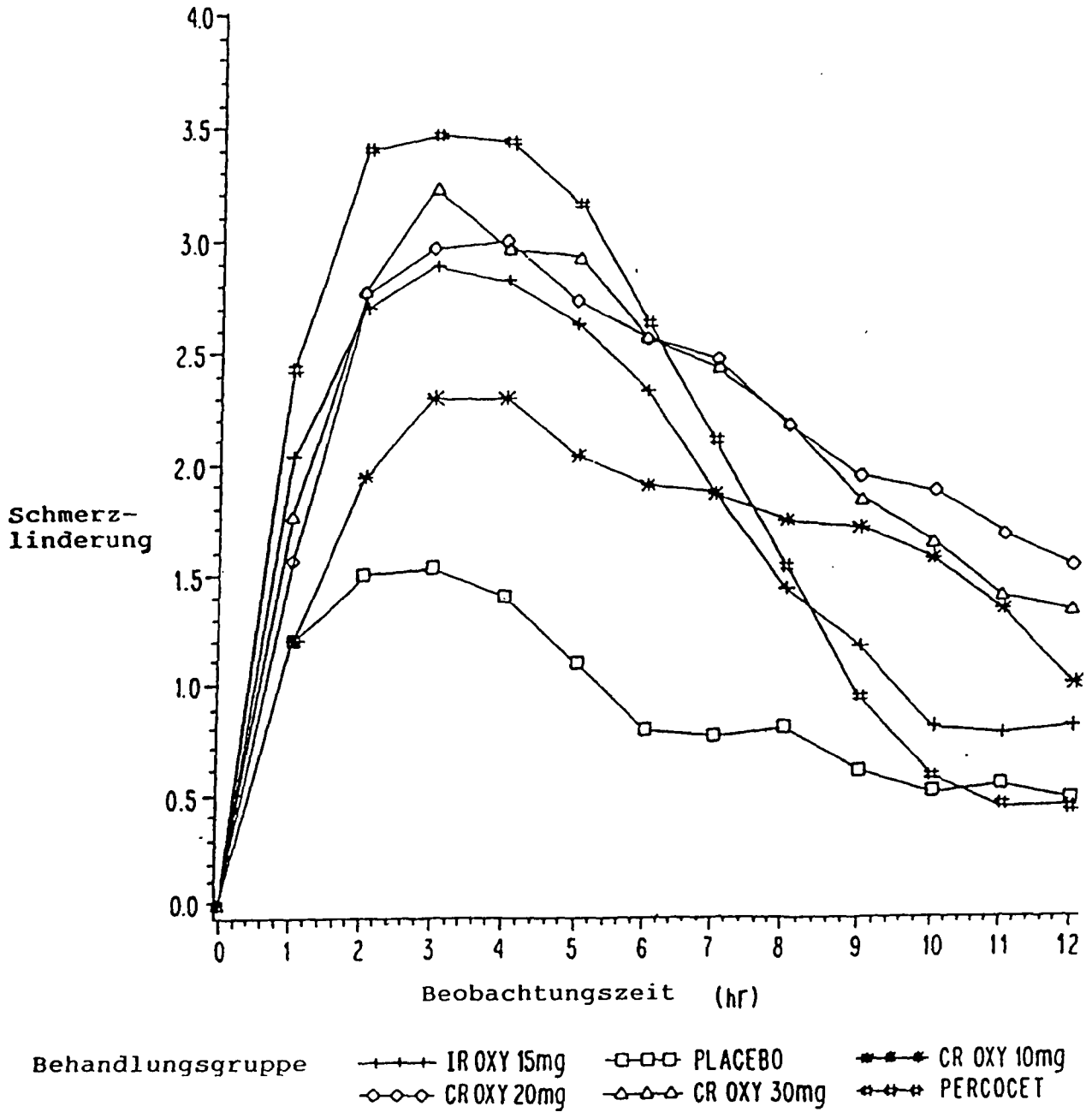


FIG. 3

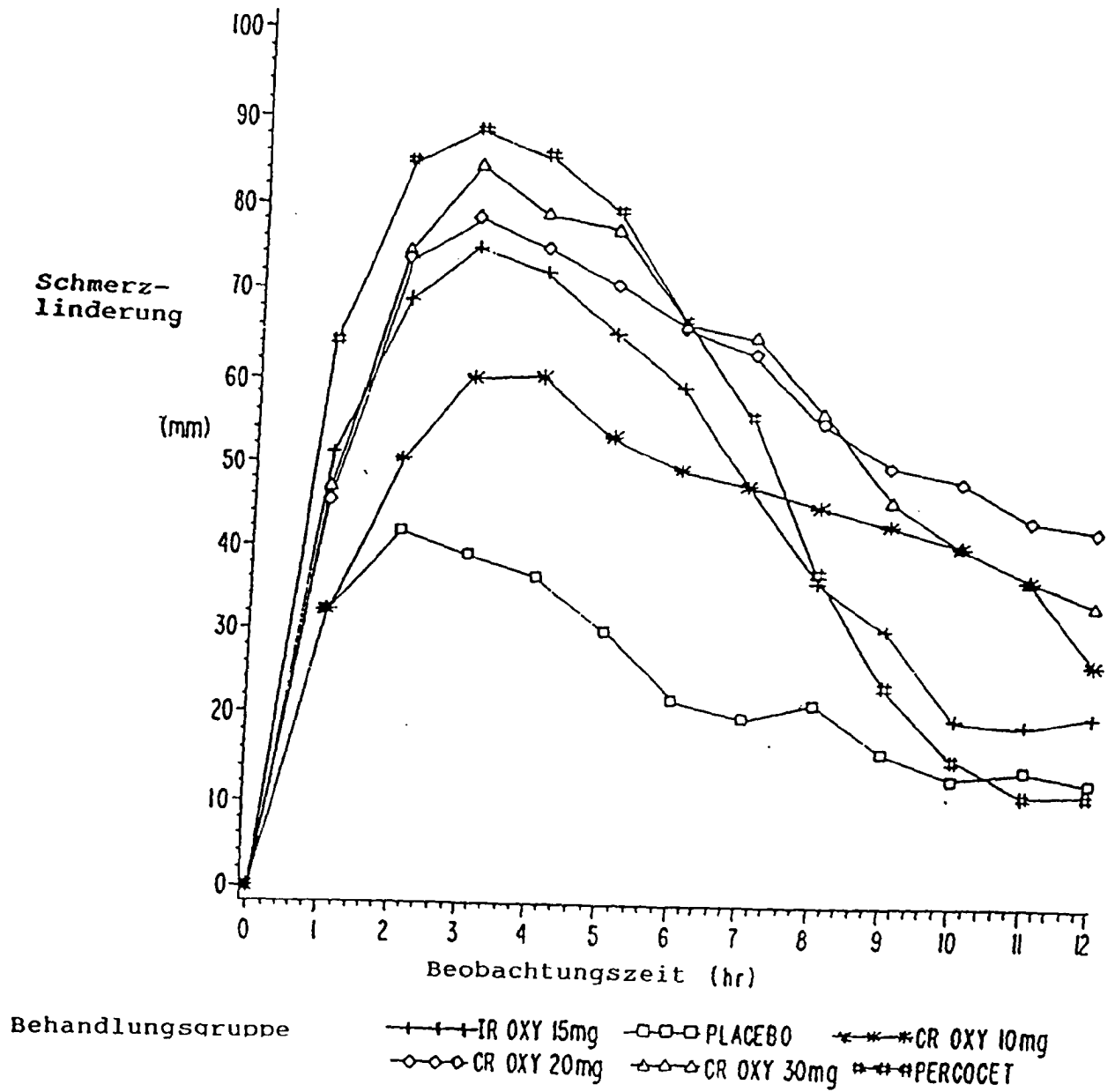


FIG. 4

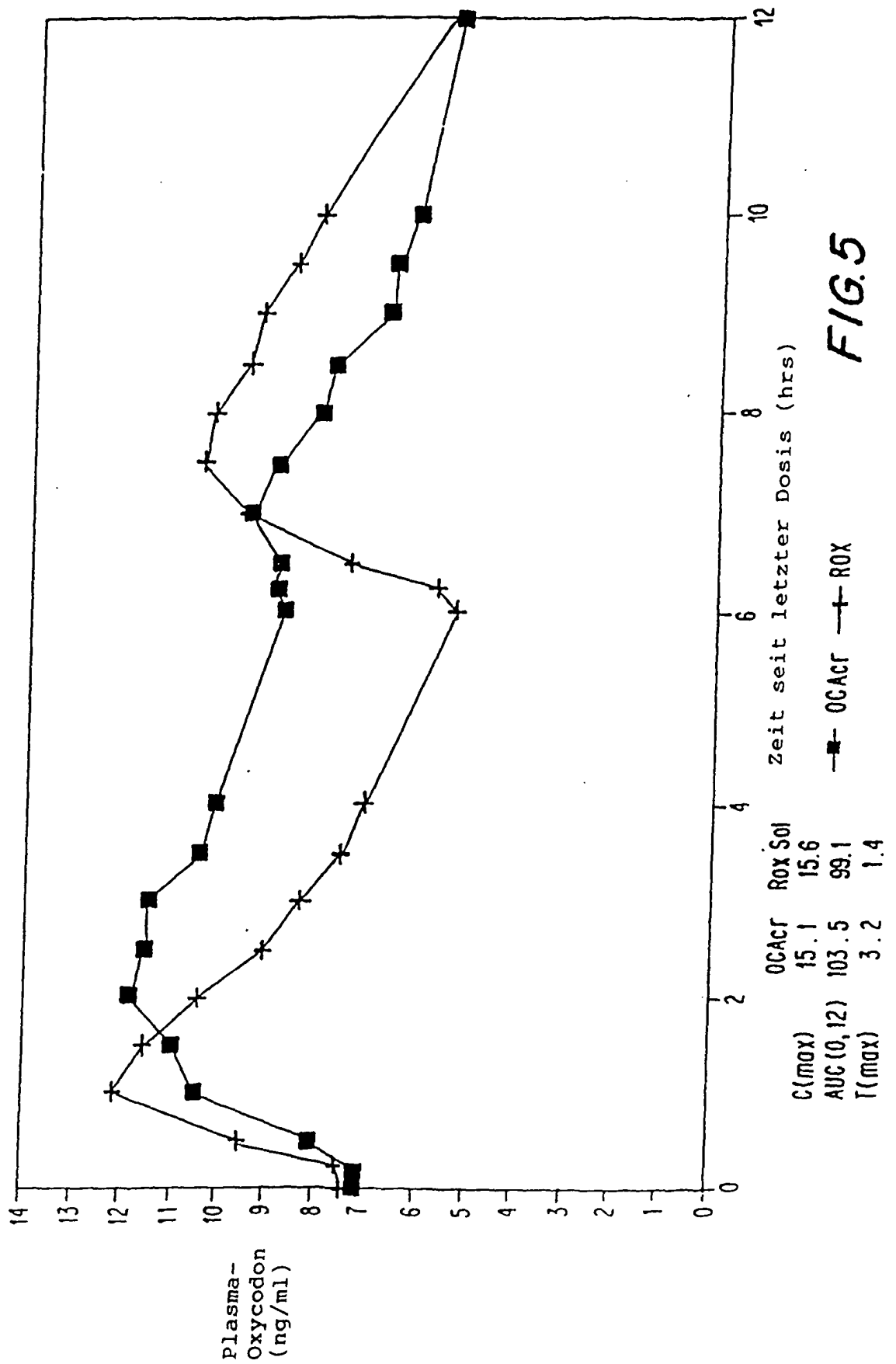


FIG.5