



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 692 33 699 T2 2008.02.28**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 502 592 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **692 33 699.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 026 291.7**

(96) Europäischer Anmeldetag: **25.11.1992**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.02.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **20.06.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.02.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/485 (2006.01)**

**A61K 9/20 (2006.01)**

**A61P 25/04 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**800549            27.11.1991        US**

(73) Patentinhaber:

**Mundipharma GmbH, 65549 Limburg, DE**

(74) Vertreter:

**Maiwald Patentanwalts-gesellschaft mbH, 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 N.Y. 10028, US;  
Minogue, John Joseph, New York City New York  
10956, US; Chasin, Mark, Manalpan NJ 07726, US;  
Kaiko, Robert Francis, Weston CT 06883, US**

(54) Bezeichnung: **Oxycodonzusammensetzungen mit kontrollierter Freisetzung**

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**

**[0001]** Reihenuntersuchungen zu täglichen Dosierungen von Opioid-Analgetika, die zur Schmerzkontrolle erforderlich sind, lassen vermuten, dass ein ungefähr achtfacher Bereich 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 Ressourcen-aufwendig 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 ist. 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 starker Schmerz zu erzielen ... Unterziehe jedes Analgetikum einer adäquaten Erprobung durch Dosistitration ... 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 bereits bekannt, 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 Pat. 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.

**[0005]** EP 0 253 104 offenbart Formulierungen, die 9.2 mg freie Oxycodon-Base umfassen.

**Zusammenfassung der Erfindung**

**[0006]** Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur wesentlichen Verbesserung der Wirksamkeit und Qualität der Schmerzbehandlung bereitzustellen.

**[0007]** Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Opioid-Analgetikum-Formulierung bereitzustellen, welche die Wirksamkeit und Qualität der Schmerzbehandlung beträchtlich verbessert.

**[0008]** Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren und Formulierung(en) bereitzustellen, welche die ungefähr achtfache Breite in Tagesdosierungen, die zur Schmerzkontrolle in ungefähr 90 % der Patienten notwendig sind, wesentlich verringern.

**[0009]** Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren und Formulierung(en) bereitzustellen, welche die Variabilität in den Tagesdosierungen und Formulierungsanforderungen, die zur Schmerzkontrolle bei im Wesentlichen sämtlichen Patienten notwendig sind, beträchtlich verringern.

**[0010]** 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.

**[0011]** 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.

**[0012]** Die obigen und andere Aufgaben werden mit Hilfe der vorliegenden Erfindung gelöst, die eine feste kontrolliert freisetzende orale Dosierungsform betrifft, wobei die Dosierungsform etwa 10 bis etwa 40 mg Oxycodon oder eines Salzes davon in einer Matrix umfasst, wobei die in-vitro Auflösungs-geschwindigkeit der Dosierungsform, wenn sie durch die USP Blattrührermethode bei 100 UPM in 900 ml wässrigen Puffer (pH zwischen 1,6 und 7,2) bei 37 °C zwischen 12,5 und 42,5% (nach Gewicht) freigesetztes Oxycodon nach 1 Stunde, zwischen 25 und 56% (nach Gewicht) freigesetztes Oxycodon nach 2 Stunden, zwischen 45 und 75% (nach Gewicht) freigesetztes Oxycodon nach 4 Stunden und zwischen 55 und 85% (nach Gewicht) freigesetztes Oxycodon nach 6 Stunden, wobei die in-vitro Freisetzungsrates im Wesentlichen unabhängig vom pH-Wert ist, so dass der Spitzenplasmaspiegel des Oxycodons in-vivo zwischen 2 und 4,5 Stunden nach der Verabreichung der Dosierungsform auftritt.

**[0013]** Die Erfindung betrifft ebenfalls eine Tablette mit kontrollierter Freisetzung zur oralen Verabreichung umfassend von etwa 10 bis 160 mg Oxycodonsalz dispergiert in einer kontrolliert freisetzenden Matrix, wobei die Tablette eine in-vitro Auflösung der Dosierungsform, gemessen mit der USP Blattrührermethode bei 100 UPM in 900 ml wässrigen Puffer (pH-Wert zwischen 1,6 und 7,2) bei 37 °C, bereitstellt, die zwischen 12,5% und 42,5% (nach Gewicht) Oxycodon nach 1 Stunde, zwischen 25% und 55% Oxycodon (nach Gewicht) nach 2 Stunden, zwischen 45% und 75% Oxycodon (nach Gewicht) nach 4 Stunden und zwischen 55% und 85% Oxycodon (nach Gewicht) nach 6 Stunden freisetzt, wobei die in-vitro Freisetzungsrates im Wesentlichen unabhängig von pH-Wert ist und so gewählt, dass eine mittlere maximale Plasmakonzentration des Oxycodons zwischen etwa 6 bis etwa 240 ng/ml in-vivo von einem Mittel von etwa 2 bis etwa 4,5 Stunden nach der Verabreichung der Dosierungsform erhalten wird und eine mittlere minimale Plasmakonzentration von etwa 3 bis etwa 30 ng/ml von einem Mittel von etwa 10 bis etwa 14 Stunden nach wiederholter Verabreichung jede 12 Stunden bis zum Erhalt von den Fließgleichgewichtsbedingungen.

**[0014]** Eine bevorzugte in-vitro Auflösungs-geschwindigkeit ist zwischen 17,5% und 38% (nach Gewicht) Oxycodon freigesetzt nach 1 Stunde, zwischen 30% und 50% (nach Gewicht) freigesetztes Oxycodon nach 2 Stunden, zwischen 50% und 70% (nach Gewicht) freigesetztes Oxycodon nach 4 Stunden und zwischen 60% und 80% (nach Gewicht) freigesetztes Oxycodon nach 6 Stunden.

**[0015]** Eine mehr bevorzugte in-vitro Auflösungs-geschwindigkeit ist zwischen 17,5% und 32,5% (nach Gewicht) freigesetztes Oxycodon nach 1 Stunde, zwischen 35% und 45% (nach Gewicht) freigesetztes Oxycodon nach 2 Stunden, zwischen 55% und 65% (nach Gewicht) freigesetztes Oxycodon nach 4 Stunden und zwischen 65% und 75% (nach Gewicht) freigesetztes Oxycodon nach 6 Stunden.

**[0016]** Die USP Blattrührer („Paddle“)-Methode ist die Blattrührer-Methode, die z.B. in der U.S. Pharmacopoeia XXII (1990) beschrieben ist.

**[0017]** 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-Wert, 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.

**[0018]** Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur wesentlichen Verringerung der Bereichsbreite der täglichen Dosierungen, die zur Schmerzkontrolle bei etwa 90% der Patienten erforderlich sind, umfassend die Verabreichung einer festen 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 von einem Mittelwert nach etwa 2 bis etwa 4,5 Stunden nach Verabreichung, sowie eine mittlere minimale Plasma-Konzentration von etwa 3 bis etwa 30 ng/ml nach einem Mittelwert von etwa 10 bis etwa 14 Stunden nach wiederholter "q12h" (d.h. alle 12 Stunden) Verabreichung während Fließgleichgewichtsbedingungen gewährleistet.

**[0019]** Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur wesentlichen Verringerung der Bereichsbreite der täglichen Dosierungen, die zur Schmerzkontrolle bei im Wesentlichen allen Patienten erforderlich sind, umfassend die Verabreichung einer festen oralen Arzneiformulierung mit kontrollierter Freisetzung, umfassend Oxycodon oder ein Salz davon bis zu etwa 160 mg Oxycodon oder ein Salz davon, wobei die Formu-

lierung eine mittlere maximale Plasmakonzentration von Oxycodon bis zu etwa 240 ng/ml (bevorzugt von etwa 6 bis etwa 240 ng/ml) von einem Mittelwert nach etwa 2 bis etwa 4,5 Stunden nach Verabreichung, sowie eine mittlere minimale Plasma-Konzentration von bis zu etwa 120 ng/ml (bevorzugt von 3 bis 120 ng/ml) nach einem Mittelwert von etwa 10 bis etwa 14 Stunden nach wiederholter "q12h" (d.h. alle 12 Stunden) Verabreichung während Fließgleichgewichtsbedingungen gewährleistet.

**[0020]** Die vorliegende Erfindung betrifft ferner eine feste orale Darreichungsform mit kontrollierter Freisetzung, umfassend 10 bis 40 mg Oxycodon oder ein Salz davon, wobei die Formulierungen eine mittlere maximale Plasma-Konzentration von Oxycodon von etwa 6 bis etwa 60 ng/ml nach einem Mittelwert von etwa 2 bis etwa 4,5 Stunden nach Verabreichung und eine mittlere minimale Plasma-Konzentration von etwa 3 bis etwa 30 ng/ml nach etwa 10 bis etwa 14 Stunden nach wiederholter „q12h“-Verabreichung unter Fließgleichgewichtszustands-Bedingungen („steady state conditions“) gewährleistet.

**[0021]** Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Oxycodon-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung umfassend bis zu etwa 160 mg Oxycodonsalz, wobei die Formulierung eine mittlere maximale Plasmakonzentration von Oxycodon von bis zu etwa 240 ng/ml (bevorzugt von etwa 6 bis etwa 240 ng/ml) von einem Mittelwert von etwa 2 bis etwa 4,5 Stunden nach Verabreichung bereitstellt und eine mittlere minimale Plasmakonzentration von bis zu etwa 120 ng/ml (bevorzugt von etwa 3 bis etwa 120 ng/ml) von etwa 10 bis etwa 14 Stunden nach wiederholter q12h Verabreichung unter Fließgleichgewichtsbedingungen bereitstellt.

#### Kurze Beschreibung der Abbildungen

**[0022]** Die folgenden Abbildungen dienen der Erläuterung der Ausführungen der Erfindung und sollen den durch die Ansprüche umfaßten Schutzzumfang nicht beschränken.

**[0023]** [Fig. 1–Fig. 4](#) sind graphische Darstellungen, die Zeit-Wirkungskurven für Schmerzintensitätsunterschiede und Schmerzlinderung für Beispiel 17 zeigen;

**[0024]** [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

**[0025]** 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 Allgemeinen für ungefähr 90 % der Patienten bei Opioid-Analgetika notwendig ist.

**[0026]** 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  $\mu$ -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 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.

**[0027]** Morphin, das als Prototyp des Opioid-Analgetikums betrachtet wird, ist in Formulierungen mit 12-stündiger kontrollierter Freisetzung formuliert worden (d.h., MS Contin<sup>®</sup>-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 phar-

makokinetische 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<sup>®</sup>), eingesetzt werden, um 90 % der Patienten mit erheblichen Schmerzen zu kontrollieren.

**[0028]** 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 (ihren 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<sup>®</sup>-Tabletten im Vergleich zu Morphin mit sofortiger Freisetzung ergeben vergleichbare relative Ergebnisse wie mit den Oxycodon-Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung der vorliegenden Erfindung.

**[0029]** 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 parenterale 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 Oxycodon in Patients with Cancer. II. Comparisons of Intramuscular Oxycodon 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.

**[0030]** Ein Überblick über Dosis-Wirkungsstudien und Untersuchungen der relativen analgetischen Wirksamkeit von  $\mu$ -agonistischen Opioid-Analgetika, die Oxycodon, Morphin, Hydromorphon, Levorphanol, Methadon, Meperidin und 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  $\mu$ -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.

**[0031]** 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 bei 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 Expertise 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.

**[0032]** 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 erzielen 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.

**[0033]** Um eine Wirkstoffdosierungsform mit kontrollierter Freisetzung zu erhalten, die einen mindestens 12-stündigen therapeutischen Effekt aufweist, 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 Verabrei-

chung ergeben.

**[0034]** 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.

**[0035]** Die vorliegende orale Dosierungsform 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.

**[0036]** Die vorliegende orale Arzneiform enthält vorzugsweise zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 10 und 160 mg, Oxycodonhydrochlorid. Alternativ kann die Dosierungsform molar äquivalente Mengen anderer Oxycodonsalze enthalten.

**[0037]** Die vorliegende Matrix kann jede beliebige Matrix sein, die in vitro-Auflösungsraten von Oxycodon innerhalb der erforderlichen engen Bereiche liefert und die das Oxycodon in einer pH-Wert unabhängigen Art und Weise freisetzt. Vorzugsweise ist die Matrix eine Matrix mit kontrollierter Freisetzung, obgleich Matrices mit normaler Freisetzung mit einer Beschichtung, die die Freisetzung des Wirkstoffes steuert, verwendet werden können. Geeignete Materialien für den Einschluss in eine Matrix mit kontrollierter Freisetzung sind

(a) hydrophile Polymere, wie Gummi, Celluloseether, Acrylharze und von Protein abgeleitete Materialien. Von diesen Polymeren werden die Celluloseether, besonders Hydroxyalkylcellulosen und Carboxyalkylcellulosen bevorzugt. Die orale Dosierungsform kann zwischen 1 Gew.-% und 80 Gew.-% mindestens eines hydrophilen oder hydrophoben Polymers enthalten.

(b) spaltbare, langkettige ( $C_8$ - $C_{50}$ , insbesondere  $C_{12}$ - $C_{40}$ ), substituierte oder nichtsubstituierte 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 Kohlenwasserstoffmaterialien werden (aliphatische) Fettalkohole bevorzugt. Die orale Dosierungsform kann bis zu 60 Gew.-% mindestens eines spaltbaren, langkettigen Kohlenwasserstoffes enthalten.

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

**[0038]** 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.

**[0039]** Die mindestens eine Hydroxyalkylcellulose ist vorzugsweise eine Hydroxy-( $C_1$ - $C_6$ )-alkylcellulose, wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und insbesondere Hydroxyethylcellulose. Die Menge der mindestens einen Hydroxyalkylcellulose in der vorliegenden oralen Dosierungsform wird unter anderem durch die genaue Rate der erforderlichen Oxycodonfreisetzung bestimmt. Vorzugsweise enthält jedoch die orale Dosierungsform zwischen 5 Gew.-% und 25 Gew.-%, insbesondere zwischen 6,25 Gew.-% und 15 Gew.-%, der mindestens einen Hydroxyalkylcellulose.

**[0040]** Der mindestens eine aliphatische Alkohol kann, z.B. Laurylalkohol, Myristylalkohol oder Stearylalkohol sein. In besonders bevorzugten Ausführungen der vorliegenden oralen Dosierungsform ist jedoch der mindestens eine aliphatische Alkohol Cetylalkohol oder Cetostearylalkohol. Die Menge des mindestens einen aliphatischen Alkohols in der vorliegenden oralen Dosierungsform wird wie oben durch die genaue Rate der erforderlichen Oxycodonfreisetzung bestimmt. Sie wird ebenfalls davon abhängen, ob mindestens ein Polyalkylenglykol in der oralen Dosierungsform vorhanden ist oder nicht. In Abwesenheit von mindestens einem Polyalkylenglykol enthält die orale Dosierungsform vorzugsweise zwischen 20 Gew.-% und 50 Gew.-% des mindestens einen aliphatischen Alkohols. Wenn mindestens ein Polyalkylenglykol in der oralen Dosierungsform 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.

**[0041]** In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung mit kontrollierter Freisetzung von etwa 5 bis etwa 25% Acrylsäureharze und von etwa 8 bis etwa 40% nach Gewicht aliphatischen Alkohol bezogen auf das Gewicht der gesamten Dosierungsform. Ein besonders bevorzugtes Acrylsäureharz umfasst Eudragit® RS PM, kommerziell erhältlich von Rohm Pharma.

**[0042]** In der vorliegend bevorzugten Dosierungsform bestimmt das Verhältnis von, z.B., der mindestens einen Hydroxyalkylcellulose oder des Acrylsäureharzes 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.

**[0043]** 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.

**[0044]** Eine weitere geeignete Matrix mit kontrollierter Freisetzung würde eine Alkylcellulose (insbesondere Ethylcellulose), einen aliphatischen C<sub>12</sub> bis C<sub>36</sub> Alkohol und, gegebenenfalls, einen Polyalkylenglykol umfassen.

**[0045]** 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 üblichen sind.

**[0046]** Als Alternative zu einer Matrix mit kontrollierter Freisetzung kann die vorliegende Matrix eine Matrix mit normaler Freisetzung sein mit einer die Freisetzung des Wirkstoffes kontrollierenden Beschichtung. In besonders bevorzugten Ausführungen dieses Aspektes der Erfindung umfaßt die vorliegende Dosierungsform filmbeschichtete Sphäroide, die einen Wirkstoff und ein wasserunlösliches Sphäronisierungsmittel („spheronising agent“) enthalten. Der Begriff Sphäroid 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.

**[0047]** 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.

**[0048]** 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.

**[0049]** Zusätzlich zu dem Wirkstoff und dem Sphäronisierungsmittel können die Sphäroide auch ein Bindemittel enthalten. Geeignete Bindemittel, wie niedrigviskose, wasserlösliche Polymere, werden dem pharmazeutischem Fachmann wohl bekannt sein. Jedoch sind wasserlösliche Hydroxy-Niederealkyl-Cellulosen, wie Hydroxypropylcellulose, bevorzugt. Zusätzlich (oder alternativ) können die Sphäroide ein wasserunlösliches Polymer, insbesondere ein Acrylsäurepolymer, ein Acrylsäurecopolymer, wie etwa ein Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer oder Ethylcellulose enthalten.

**[0050]** 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-Freisetzungsrates erreicht wird (zwischen 12,5 Gew.-% und 42,5 Gew.-% Freisetzung nach einer Stunde, etc.).

**[0051]** 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®.

**[0052]** 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 Freisetzungsrates und die Löslichkeitseigenschaften der ausgewählten Materialien bestimmt.

**[0053]** Das wasserlösliche Material kann z.B. Polyvinylpyrrolidon oder, was bevorzugt wird, eine wasserlösliche Cellulose, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, sein.

**[0054]** Geeignete Kombinationen von wasserunlöslichen und wasserlöslichen Materialien für die Filmbeschichtung schließen Schellack und Polyvinylpyrrolidon oder, was bevorzugt wird, Ethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose ein.

**[0055]** Um die Herstellung einer festen, oralen Dosierungsform mit kontrollierter Freisetzung gemäß dieser Erfindung zu erleichtern, wird in einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer festen, oralen Dosierungsform 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 C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub> 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 1,75- bis 3,5-fache, des Trockengewichts von Oxycodon.

**[0056]** Die vorliegende feste, orale Dosierungsform 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.

**[0057]** Die vorliegende feste orale Dosierungsform mit kontrollierter Freisetzung und die Verfahren für ihre Herstellung werden nun im folgenden anhand von Beispielen beschrieben.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGEN

**[0058]** 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

**[0059]** 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.

**[0060]** 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 der 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
Lactose (sprühgetrocknet)	213,75	57
Eudragit® RS PM	45,0	12
Gereinigtes 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.

**[0061]** 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:

Tabelle 2

## Auflösung von Oxycodon 30 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung

Zeit	% gelöstes 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

**[0062]** Die benötigten Mengen von Oxycodonhydrochlorid und sprühgetrockneter Lactose 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 Granulierungsstadium 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. 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.

**[0063]** Im nächsten Schritt wird das Granulat durch Mischen der benötigten Mengen an Talkum und Magne-

siumstearat in einem geeigneten Mischer gleitfähig gemacht. Das Granulat wird dann in einer geeigneten Tablettierungsmaschine zu 125 mg-Tabletten gepresst.

**[0064]** 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
Lactose (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.

**[0065]** 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.

**[0066]** Die Ergebnisse sind in der unten stehenden Tabelle 4 aufgeführt:

Tabelle 4

## Auflösungen von Oxycodon 10 mg-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung

Zeit	% gelöstes 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)

**[0067]** 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.

**[0068]** Im nächsten Schritt werden geeignete Mengen von Oxycodon-HCl, Lactose und Povidon in eine Wirbelschichtgranulator/-trockner-(FBD)-Schüssel gegeben und die Suspension auf das Pulver in der Wirbel-

schicht gesprüht. Nach dem Sprühen wird die Granulierung, falls erforderlich, durch ein #12-Sieb gegeben, um Klumpen zu verringern. Die trockene Granulierung wird in einen Mischer gegeben.

**[0069]** 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 gegeben. 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 gegeben 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.

**[0070]** 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
Lactose (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.

**[0071]** 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

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

**[0072]** 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

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

**[0073]** 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

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

## BEISPIELE 5-6

**[0074]** In Beispiel 5 werden 30 mg Oxycodonhydrochloridtabletten mit kontrollierter Freisetzung gemäß dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren hergestellt.

**[0075]** In Beispiel 6 werden 10 mg Oxycodonhydrochloridtabletten mit kontrollierter Freisetzung gemäß dem in Beispiel 2 angegebenen Verfahren hergestellt.

**[0076]** 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.

**[0077]** 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

**[0078]** 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.

**[0079]** In Beispiel 7 wurde Oxycodonhydrochlorid (10,00 g) mit Lactosemonohydrat (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 Wirbelschichtrockner bei 50 °C getrocknet und durch ein 16-mesh-Sieb gesiebt.

**[0080]** 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.

**[0081]** 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.

**[0082]** 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 (Vergleichsbeispiel)

Bestandteil	mg/Tablette	g/Ansatz
Oxycodonhydrochlorid	4,0	10,0
Lactosemonohydrat	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 (Vergleichsbeispiel)

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

**[0083]** In Beispiel 9 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.

**[0084]** Das Herstellungsverfahren ist das gleiche wie bei den obigen Beispielen 7 und 8 angegeben.

**[0085]** 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 (Vergleichsbeispiel)

Bestandteil	mg/Tablette	g/Ansatz
Oxycodonhydrochlorid	4,0	10,0
wasserfreie Lactose	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 (Vergleichsbeispiel)

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

**[0086]** In Beispiel 11 werden 4 mg Oxycodon-Tabletten mit kontrollierter Freisetzung mit der gleichen Arzneiträger-Rezeptur, wie zitiert in Beispiel 3 des US Patents Nr. 4,990,341, hergestellt.

**[0087]** Oxycodonhydrochlorid (32,0 g) wurde mit Lactosemonohydrat (240,0 g), Hydroxyethylcellulose (80,0

g) und Methacrylsäure-Copolymer (240,0 g, 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.

**[0088]** 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.

**[0089]** 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	32,0
Lactosemonohydrat	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
Lactosemonohydrat	30,0	240,5
Hydroxyethylcellulose	10,0	80,0
Methacrylsäure-Copolymer	30,0	240,0
Cetostearylalkohol	30,0	240,0

**[0090]** 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 1-16

## KLINISCHE STUDIEN

**[0091]** In den Beispielen 13-16 wurden randomisierte Crossover-Bioverfügbarkeitsstudien unter Verwendung der Formulierung von Beispiel 2 (organische Herstellung) und Beispiel 3 (wässrige Herstellung) durchgeführt.

**[0092]** In Beispiel 13 wurde eine Einzeldosis-Untersuchung gefastet/ernährt an 24 Probanden mit Oxycodon-Tabletten, hergestellt gemäß Beispiel 3, durchgeführt.

**[0093]** In Beispiel 14 wurde eine Fließgleichgewichtszustands („steady state“)-Untersuchung an 23 Probanden nach 12 Stunden mit Oxycodon-Tabletten, hergestellt gemäß Beispiel 2, durchgeführt und mit einer 5 mg Oxycodon-Lösung mit sofortiger Freisetzung verglichen.

**[0094]** In Beispiel 15 wurde eine Einzeldosis-Untersuchung an 22 Probanden unter Verwendung von Oxycodon-Tabletten, die gemäß Beispiel 3 hergestellt wurden, durchgeführt und mit einer 20 mg Oxycodon-Lösung mit sofortiger Freisetzung verglichen.

**[0095]** In Beispiel 16 wurde eine Einzeldosis-Studie an 12 Probanden unter Verwendung von 3 × 10 mg Oxycodon-Tabletten, hergestellt gemäß Beispiel 3, durchgeführt und mit einer 30 mg Oxycodon-Lösung mit sofortiger Freisetzung verglichen.

**[0096]** 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)



## KLINISCHE STUDIEN

**[0097]** 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 abdominalen 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.

**[0098]** 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

	IR OXY		----- CR OXY -----				Gesamt
	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
Beenden der 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®

**[0099]** Die Zeit-Wirkungskurven für Schmerzintensität, Schmerzintensitätsdifferenzen und Schmerzerleichterung werden in den [Abb. 1–Abb. 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.

**[0100]** 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.

**[0101]** 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.

rung (TOTPAR, „Total Pain Relief“).

**[0102]** 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®.

**[0103]** Vor der Re-Medikation berichteten insgesamt 104 (57 %) der Patienten 120 Nebenwirkungen. Die häufigsten waren Schläfrigkeit, Fieber, Schwindel und Kopfschmerzen.

**[0104]** 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 von 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.

**[0105]** IR OXY 15 mg hat einen mittleren Spitzeneffekt verglichen mit Oxycodon mit kontrollierter Freisetzung. Seine Wirkungsdauer ist kürzer (6-8 Stunden). Percocet® ist recht wirksam hinsichtlich des Beginns der Wirkung, Spitzeneffekt und Sicherheit. Die Wirkungsdauer beträgt 6 – 8 Stunden.

**[0106]** 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

**[0107]** In Beispiel 18 wurde ein Fließgleichgewichtszustands- („steady state“)-Crossoverversuch an 21 normalen männlichen Probanden 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.

**[0108]** 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.

**[0109]** [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.

**[0110]** 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  $\pm 20$  % erfüllt, so dass die Ergebnisse der Studie die Annahme einer gleich hohen Oxycodon-Verfügbarkeit unterstützen.

Tabelle 20

Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter für Oxycodon nach vielfachen Dosen von CR OXY (10 mg „q q12h“) und ROXICODONE® in oraler Lösung (5 mg „q6h“)

PARAMETER	CR OXY	ROXICODONE LÖSUNG	OXY/ROXI (%)	90 % CI*
C <sub>max</sub> (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 <sub>min</sub> (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 <sub>max</sub> (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

**[0111]** In Beispiel 19 wurden 24 normale gesunde männliche Probanden 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 Probanden haben die Untersuchung abgeschlossen und wurden bei der Analyse berücksichtigt.

**[0112]** 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

Pharmakokinetischer Parameter	Referenzprodukt IR Oxycodon 20 mg	Testprodukt CR Oxycodon 2 × 10 mg	F. (%)	90 % Vertrauensintervall
$C_{max}$ (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 × Std./ml)	194,35	199,62	102,71	89,5-115,9
AUC (0-∞) (ng × 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 × 10 mg/IR Oxycodon 20 mg)

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

**[0113]** 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 (0,00)]. 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 (0,00). 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.

**[0114]** 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., 5:5149 1990, die 30, 60, 90 und 120 mg 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 MS Contin im Vergleich zu 30 und 90 mg einer anderen oralen Morphinzubereitung mit kontrollierter Freisetzung, Oramorph SR 30 mg-Tabletten verglichen.

**[0115]** Die aufgeführten Beispiele sollen nicht abschließend sein. Viele andere Variationen der vorliegenden Erfindung sind dem Fachmann offensichtlich und sollen in Umfang der angefertigten Ansprüche umfasst sein.

### Patentansprüche

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

(a) ein Oxycodonsalz;

(b) eine Matrix umfassend das Oxycodonsalz;

(c) wobei die Matrix mindestens ein Acrylharz umfasst;

(d) wobei die Darreichungsform eine in-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeit bereitstellt, 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 1 Stunde freigesetzt sind, zwischen 25 Gew.-% und 56 Gew.-% Oxycodonsalz nach 2 Stunden freigesetzt sind, zwischen 45 Gew.-% und 75 Gew.-% Oxycodonsalz nach 4 Stunden freigesetzt sind und zwischen 55 Gew.-% und 85 Gew.-% Oxycodonsalz nach 6 Stunden freigesetzt sind;

(e) wobei die in-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeit zwischen einem pH von 1,6 und 7,2 pH-unabhängig ist.

2. Orale kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß Anspruch 1, wobei die orale Darreichungsform eine in-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeit bereitstellt, 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 2 Stunden freigesetzt sind, zwischen 50 Gew.-% und 70 Gew.-% Oxycodonsalz nach 4 Stunden freigesetzt sind und zwischen 60 Gew.-% und 80 Gew.-% Oxycodonsalz nach 6 Stunden freigesetzt sind.

3. Orale kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß Anspruch 2, wobei die orale Darreichungsform eine in-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeit bereitstellt, 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 2 Stunden freigesetzt sind, zwischen 55 Gew.-% und 65 Gew.-% Oxycodonsalz nach 4 Stunden freigesetzt sind und zwischen 65 Gew.-% und 75 Gew.-% Oxycodonsalz nach 6 Stunden freigesetzt sind.

4. Orale kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, wobei die Matrix ferner einen C8-C50 substituierten oder unsubstituierten verdaulichen Kohlenwasserstoff umfasst.

5. Orale kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, umfassend 5 bis 25 Gew.-% Acrylharz und 8 bis 40 Gew.-% aliphatischen Alkohol, basierend auf der gesamten Darreichungsform.

6. Orale kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, umfassend 10 bis 160 mg Oxycodonsalz.

7. Orale kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, umfassend 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg oder 160 mg Oxycodonsalz.

8. Eine 10 mg Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, umfassend 10 mg Oxycodonsalz.

9. Eine 20 mg Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, umfassend 20 mg Oxycodonsalz.

10. Eine 40 mg Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, umfassend 40 mg Oxycodonsalz.

11. Eine 80 mg Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, umfassend 80 mg Oxycodonsalz.

12. Eine 160 mg Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, umfassend 160 mg Oxycodonsalz.

13. Orale kontrolliert freisetzende Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, wobei das Oxycodonsalz Oxycodonhydrochloridsalz ist.

14. Verwendung einer kontrolliert freisetzenden Oxycodondarreichungsform gemäß einem der voranstehenden Ansprüche für die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von moderaten bis schweren chronischen Schmerzen.

15. Verwendung gemäß Anspruch 14, wobei das Medikament für die Behandlung von postoperativen Schmerzen ist.

16. Darreichungsform gemäß Ansprüchen 1 bis 15, wobei die Darreichungsform eine Kapsel ist.

17. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei die Darreichungsform eine Tablette ist.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

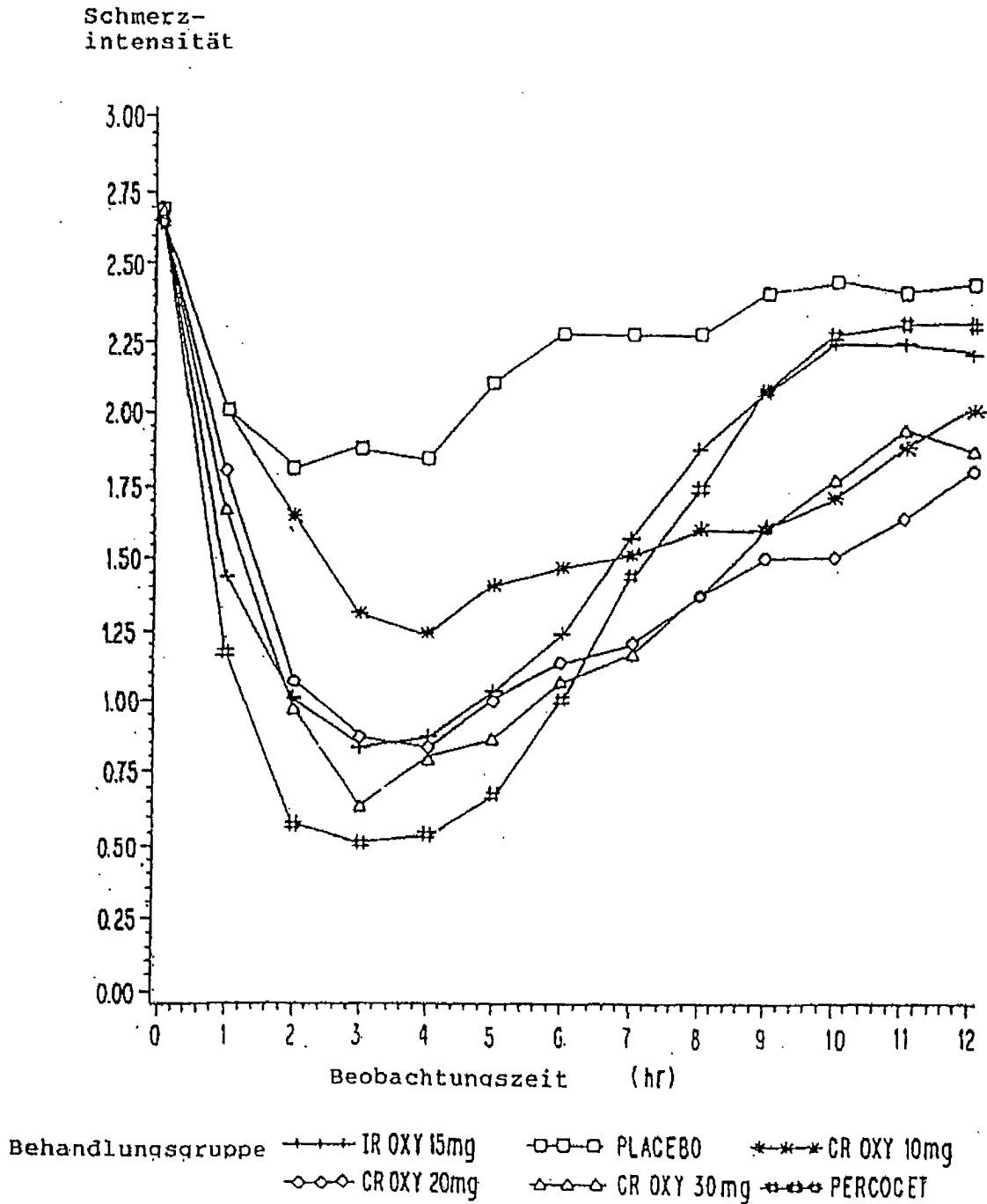
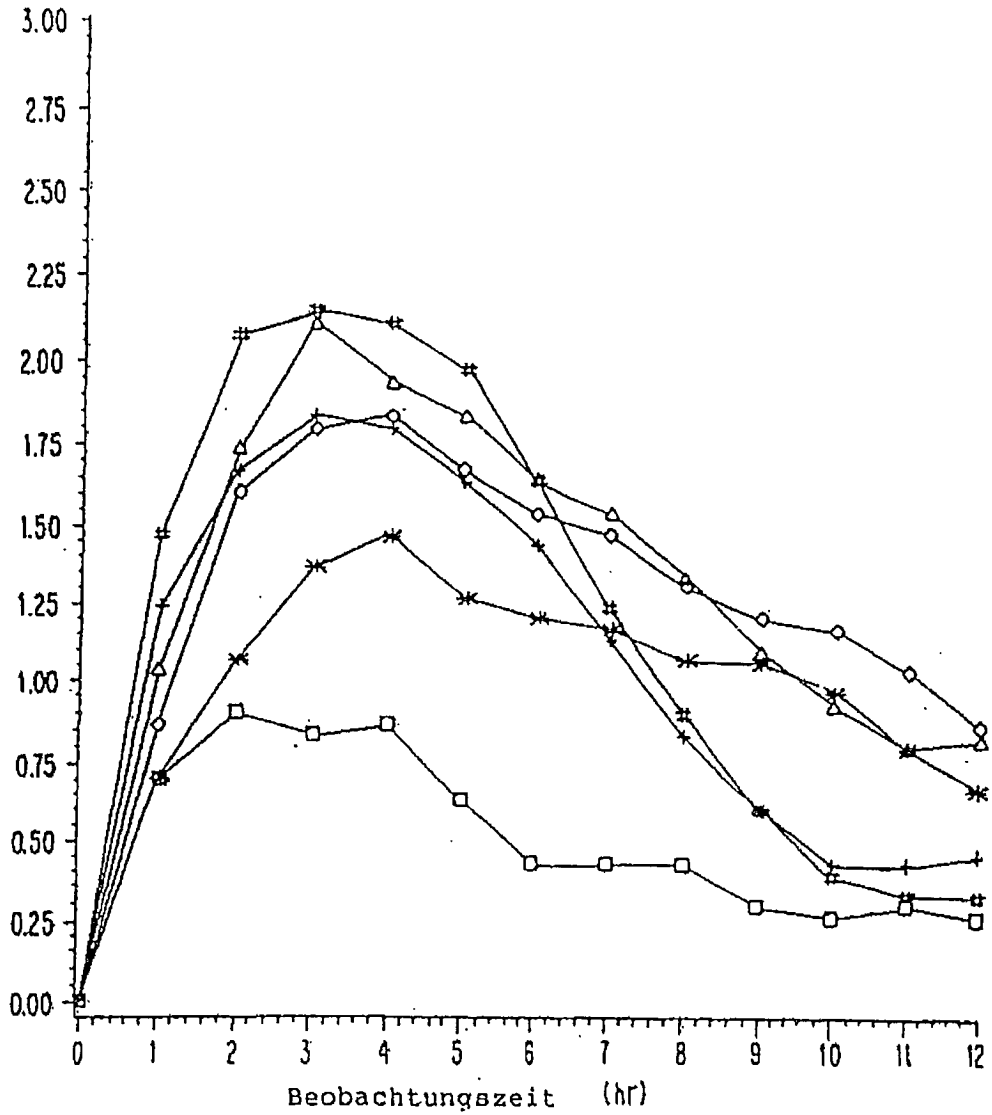


FIG. 1

Schmerz-  
intensitäts-  
differenz



Behandlungsgruppe    +--+ IR OXY 15mg    -□-□- PLACEBO    \*-\*-\* CR OXY 10mg  
                           o-o-o GR OXY 20mg    -△-△- CR OXY 30mg    \*\*\* PERCOET

FIG. 2



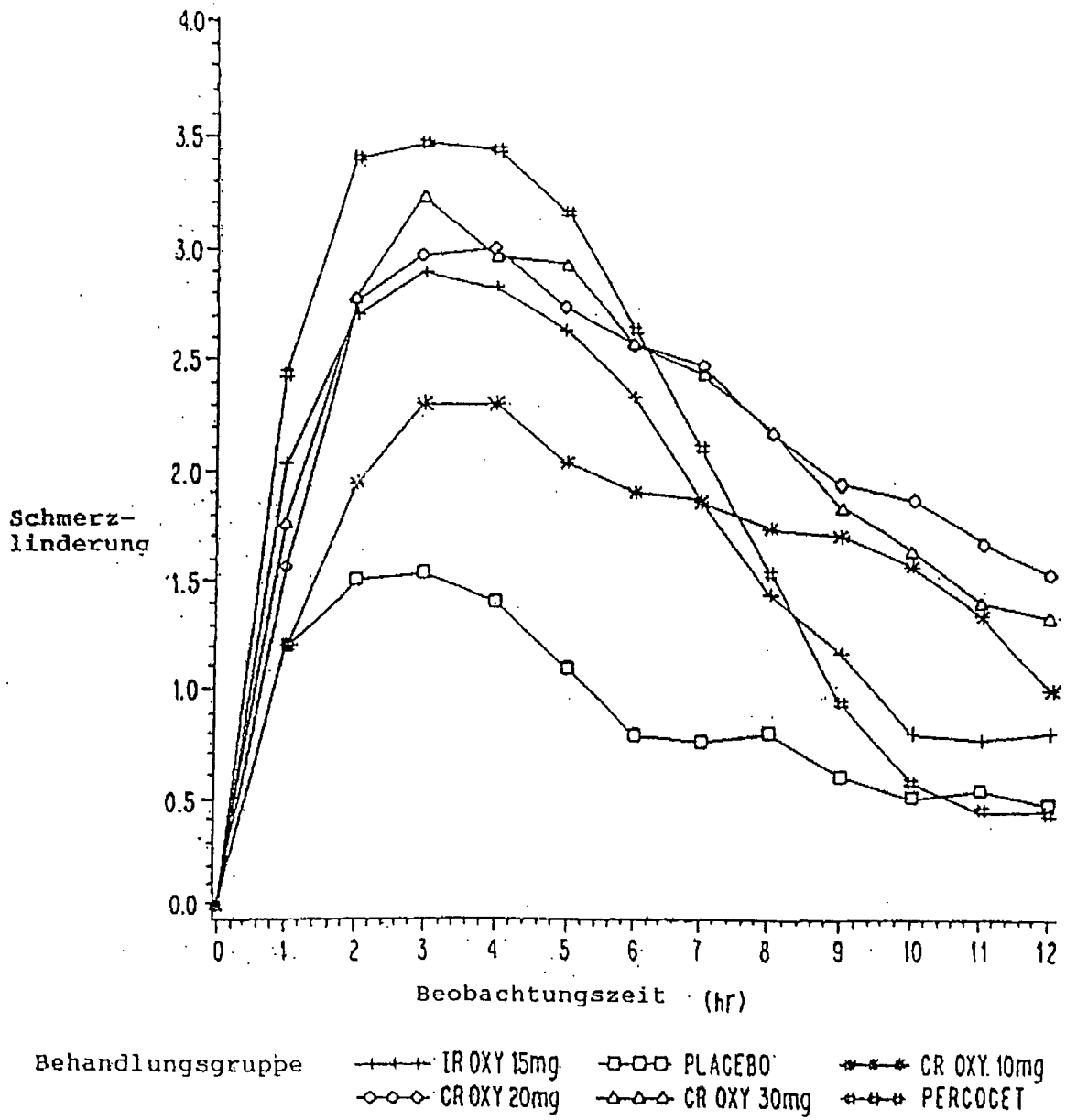


FIG. 3

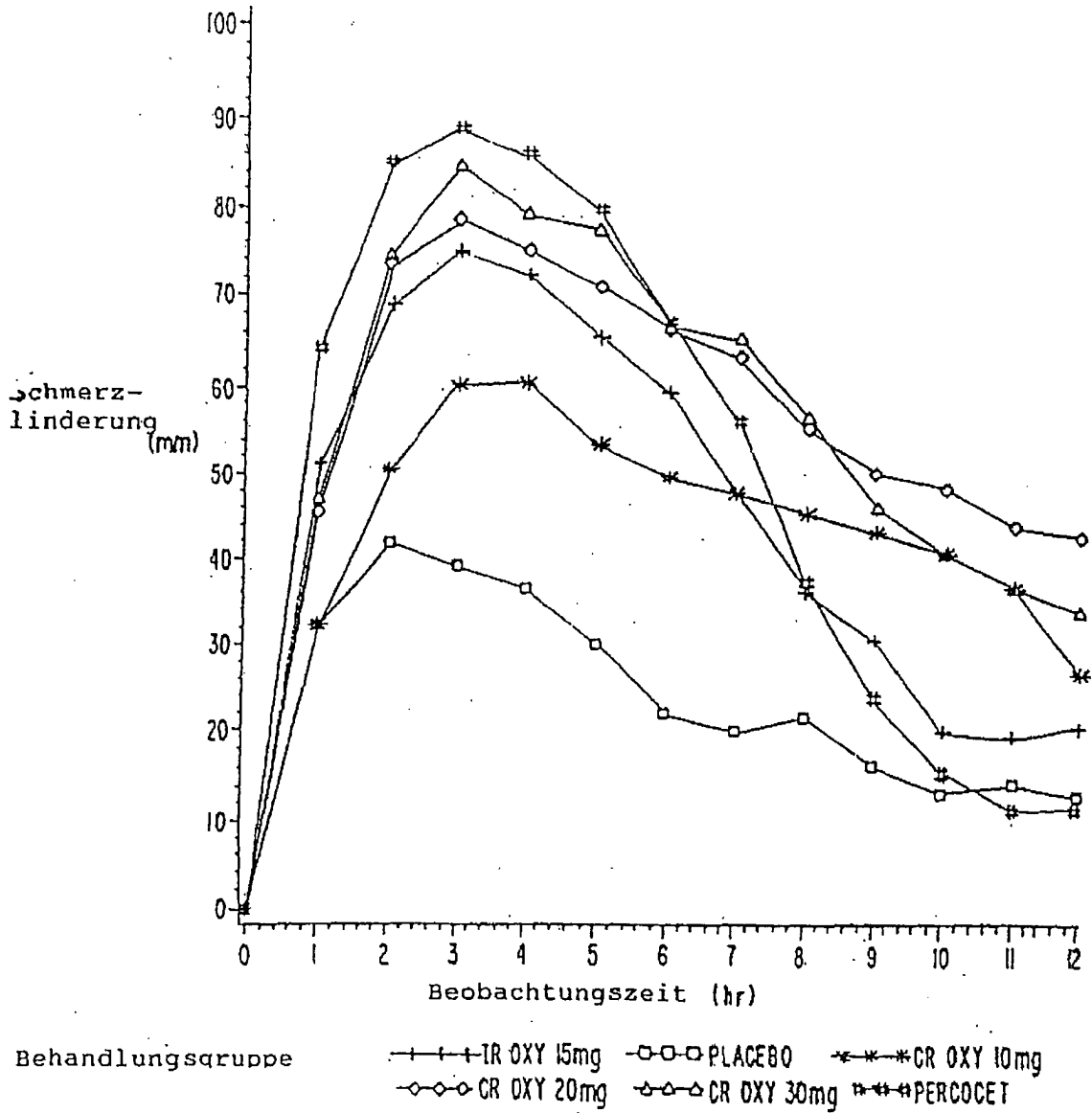


FIG. 4

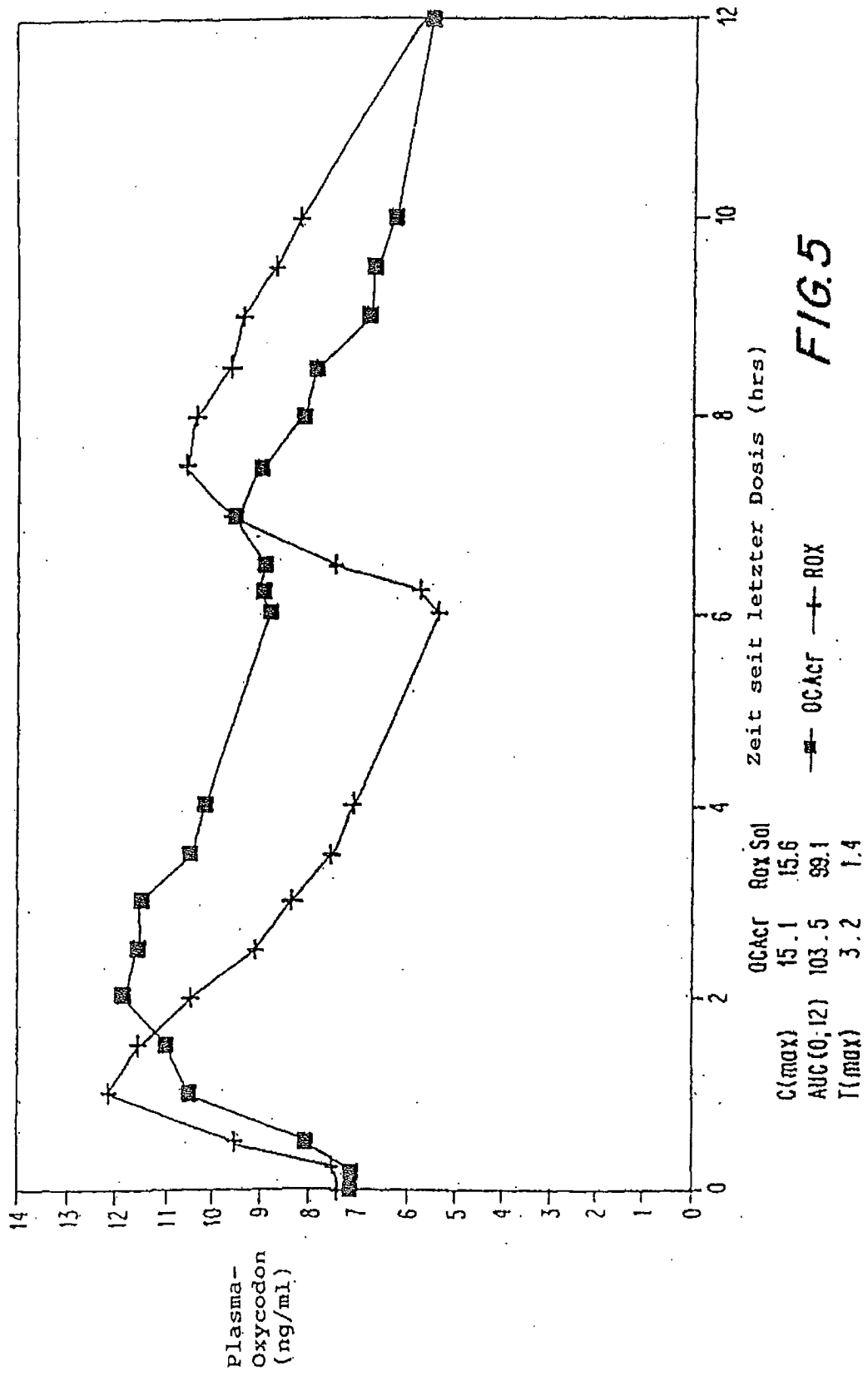


FIG.5