



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 03 149 T2** 2006.09.28

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 537 132 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 03 149.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB03/03562**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 787 894.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/016633**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.08.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **26.02.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **04.01.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.09.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07H 17/00** (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0218811 14.08.2002 GB

(73) Patentinhaber:

CeNeS Ltd., Cambridge, GB

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**GRAHAM, c/o CeNeS Limited, John Aitken,
Cambridge CB4 9ZR, GB; FRANZMAIR, Rudolf,
8600 Bruck/Mur, AT**

(54) Bezeichnung: **SALZ VON MORPHIN-6-GLUCURONID**

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] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Salz von Morphin-6- β -glucuronid (M6G; siehe [Fig. 1](#)) mit verbesserter Stabilität, sowie die Verwendung des Salzes als Medikament, insbesondere als Analgetikum.

[0002] M6G ist ein Metabolit von Morphin, der bekanntlich ein stärkeres Analgetikum als Morphin selbst ist und doch weniger Nebenwirkungen hat. Verfahren zur Herstellung von M6G sind in der WO 93/03051, WO 93/05057, WO 99/58545 und WO 99/38876 beschrieben.

[0003] Die M6G-Base ist zwar bei einer Lagerung bei -20°C stabil, doch baut sie bei einer Lagerung bei Raumtemperatur ab. Dieser Abbau zeigt sich nicht nur durch eine Zunahme nachweisbarer Abbauprodukte, sondern auch durch eine deutliche Farbveränderung der Verbindung. Dadurch wird die Lagerfähigkeit der M6G-Base bei Umgebungstemperaturen begrenzt.

[0004] Es wurde nun gefunden, dass das Hydrobromidsalz von M6G (M6G-HBr) im Vergleich zur M6G-Base und anderen M6B-Salzen, insbesondere die Hydrochlorid-(M6G-HCl)- und Sulfat-(M6G \cdot H $_2$ SO $_4$)-Salze, überraschend stabil ist. M6G-HBr wies einen sehr begrenzten Abbaugrad und keine Verfärbung nach einer Lagerung bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von sechs Jahren auf (siehe Beispiel 1 unten).

[0005] Gemäß der Erfindung wird ein Hydrobromidsalz von M6G (M6G-HBr) bereitgestellt. Verfahren zur Herstellung von M6G-HBr sind in den folgenden Beispielen 2 und 3 beschrieben.

[0006] M6G-HBr kann als Medikament, insbesondere als Analgetikum, verwendet werden. Zu Behandlungsbeispielen gehören mäßige bis starke, akute und chronische nozizeptive Schmerzen (wie postoperative Schmerzen, Schmerzen in Verbindung mit malignen und nicht malignen Krankheiten) und neuropathische Schmerzen.

[0007] M6G-HBr kann über einen beliebigen geeigneten Weg verabreicht werden, wie z.B. als feste Formulierung (z.B. orale Trockenpulverinhalation), als Lösungsformulierung (z.B. intravenös (einschließlich Infusion für die PCA), subkutan, intranasal oder sublingual) oder als transdermale Formulierung (z.B. durch einfache Diffusion oder erweiterte elektrophoretische Verfahren). Die transdermale Verabreichung pharmazeutisch akzeptabler Säureadditionssalze von M6G ist in der US 5,705,186 beschrieben.

[0008] Gemäß der Erfindung wird außerdem eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die eine analgetisch wirksame Menge von M6G-HBr zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, Exzipienten oder Verdünnungsmittel umfasst.

[0009] Eine analgetisch wirksame Menge von M6G-HBr variiert je nach der Verabreichungsmethode und Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Zustand des behandelten Patienten und dem behandelten Krankheitstyp. Im Allgemeinen liegt eine geeignete Dosis für eine akute Krankheit unter der für eine chronische Krankheit.

[0010] Eine geeignete Dosis liegt bei 1–1000 mg/70 kg, vorzugsweise 1–200 mg/70 kg, bevorzugter bei 5–75 mg/70 kg. Eine bevorzugte Dosis für den akuten Gebrauch liegt bei 5–75 mg/70 kg. Eine bevorzugte Dosis für den chronischen Gebrauch liegt bei 30–500 mg/kg. Dosierungen für Verabreichungswege mit hoher Bioverfügbarkeit (z.B. intravenös, subkutan, intranasal, sublingual) sind niedriger als für Verabreichungswege mit geringer Bioverfügbarkeit (z.B. oral).

[0011] M6G-HBr kann auch zur symptomatischen Behandlung von Kurzatmigkeit bei Patienten mit Krebs im fortgeschrittenen Stadium verwendet werden. Es kann jede beliebige geeignete Verabreichungsmethode angewendet werden, allerdings wird die Inhalation von zerstäubtem M6G-HBr bevorzugt. Der Effekt der Verabreichung von zerstäubtem M6G wird von Quigley et al (in J. Pain Symptom Manage., Letters, Bd. 23, Nr. 1 (2002), Seiten 7–9) beschrieben. Eine zur Behandlung von Kurzatmigkeit bei einem Patienten mit Krebs im fortgeschrittenen Stadium wirksame Dosierung von M6G-HBr variiert je nach dem Verabreichungsweg und Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Zustand des behandelten Patienten. Eine geeignete Dosis liegt bei 1–200 mg/70 kg, vorzugsweise bei 5–75 mg/70 kg.

[0012] Ferner wird gemäß der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von M6G-HBr bereitgestellt, das die folgenden Schritte umfasst: (i) Inkontaktbringen einer Bromwasserstofflösung mit einer Lösung aus M6G in Methanol; (ii) Inkontaktbringen der aus Schritt (i) hervorgehenden Lösung mit einem organischen Lösungsmittel.

tel zum Präzipitieren von M6G·HBr; und (iii) Isolieren des im Schritt (ii) präzipitierten M6G·HBr.

[0013] Vorzugsweise liegen die Lösungen und Lösungsmittel bei -15°C oder darunter. Dadurch wird die Entstehung von Abbauprodukten minimiert.

[0014] Vorzugsweise wird das präzipitierte M6G·HBr gewaschen, um die Menge von anwesendem organischem Lösungsmittel zu minimieren. Das präzipitierte M6G·HBr kann zum Beispiel mit Diethylether gewaschen werden.

[0015] Ein bevorzugtes organisches Lösungsmittel ist 2-Propanol.

[0016] Gemäß einem bevorzugten Verfahren wird eine gekühlte verdünnte Lösung aus HBr zu einer ständig gerührten, gekühlten (auf wenigstens -15°C) Lösung von M6G in Methanol gegeben. Anschließend wird 2-Propanol (oder ein anderes geeignetes organisches Lösungsmittel) zugegeben, und die resultierende Suspension wird unter ständigem Rühren unter -15°C gehalten. Nach dem Rühren der Suspension werden die resultierenden Kristalle filtriert und mit einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. 2-Propanol oder Diethylether) gewaschen und mit geeigneten Mitteln (z.B. unter Vakuum bei Raumtemperatur) getrocknet.

[0017] Die folgenden Beispiele 1 und 2 beziehen sich jeweils auf die Stabilität von M6G-Salzen bei Raumtemperatur und Verfahren zur Herstellung von M6G-Salzen. Tabelle 1 zeigt die Stabilitätsdaten für die getesteten M6G-Salze und [Fig. 1](#) stellt die chemische Struktur von M6G und identifizierten Abbauprodukten dar. Beispiel 3 betrifft die Stabilität von M6G-Salzen und -Base bei $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$, $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ und 60°C . Die Tabellen 2–4 zeigen die Daten zu Beispiel 3.

Einleitung

[0018] Verschiedene Salze und die Base von Morphin-6-Glucuronid wurden den folgenden Lagerungsbedingungen ausgesetzt: $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$ und $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ 3 Monate lang und 60°C 1 Monat lang.

[0019] Die analytische Prüfung beinhaltete:

- visuelles Aussehen
- Wassergehalt (% w/w) durch Karl-Fisher-Analyse
- Assay (% w/w) und Bestimmung verwandter Substanzen
- Farbe der Lösung per UV-Spektrophotometrie

[0020] Anhand der für jeden Test erhaltenen Ergebnissen wurde die Stabilität der verschiedenen Salze und der Base beurteilt.

Versuchsdurchführung

Materialien

Charakterisierung des Prüfgegenstands, Probenbeschreibung

[0021] Sechs verschiedene Salze von Morphin-6-Glucuronid wurden von Morphin-6-glucuronid-Base; dem Hydrobromid (HBr), Sulfat (H_2SO_4), Phosphat (H_3PO_4), Hydrochlorid (HCl), Fumarat und Maleat hergestellt. Das HBr-Salz wurde mit dem im 2. Beispiel beschriebenen Verfahren hergestellt. Der einzige Unterschied bestand darin, dass nach dem Filtrieren des 2-Propanolschlammes der Feststoff dreimal mit Diethylether gewaschen wurde, bevor eine Trocknung unter Vakuum bei Raumtemperatur stattfand. Dieser zusätzliche Schritt wurde ausgeführt, um möglichst viel 2-Propanol aus dem Salz zu entfernen.

[0022] Die anderen anorganischen Salze (Sulfat, Phosphat, Hydrochlorid) wurden in ähnlicher Weise hergestellt, d.h. durch die Zugabe der relevanten Säure zu einer gekühlten, gerührten Suspension von Morphin-6-glucuronid-Base in Methanol, Trituration der resultierenden Lösung mit gekühltem 2-Propanol, um eine Suspension zu bilden, und dann kontinuierliches Rühren bei niedriger Temperatur. Nach der Filtration des Feststoffs erfolgte eine Wäsche mit Diethylether und dann eine Trocknung bei Raumtemperatur unter reduziertem Druck.

[0023] Zum Produzieren von Maleat und Fumarat wurde die gewünschte Säure unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer wässrigen Lösung aus Morphin-6-glucuronidbase gegeben, bis alle Materialien gelöst waren.

Die Lösung wurde dann gefriergetrocknet, so dass der benötigte Feststoff entstand.

[0024] Für die Herstellung der jeweiligen Salze wurde die gleiche Charge der Morphin-6-glucuronid-Base (Charge M01003) verwendet. Diese Charge wurde synthetisiert und getestet, um Identität, chemische und mikrobiologische Reinheit zu bestätigen.

[0025] Alle hergestellten Salze wurden im Rahmen der folgenden Tests beurteilt: Aussehen, Assay (% w/w) durch HPLC, Bestätigung der Anwesenheit des richtigen Gegenions, Wassergehalt (% w/w) durch Karl-Fischer-Analyse, Restlösungsmittelanalyse durch GC und Farbbestimmung der Lösung durch Messen der UV-Absorbanz einer 5% w/v Lösung bei 420 nm.

Beschreibung von Salzen von Morphin-6-glucuronid:

| Beschreibung | Rel. Molekülmasse | Chargennummer |
|--|-------------------|---------------|
| M6G Hydrobromidsalz M6G.HBr | 542,37 | JCCA24B |
| M6G Sulfatsalz (M6G) ₂ .H ₂ SO ₄ | 1021,00 | JCCA25B |
| M6G Phosphatsalz M6G.H ₃ PO ₄ | 559,46 | JCCA26B |
| M6G Fumaratsalz (M6G) ₂ Fumarat | 1039,00 | MM13A |
| M6G Maleatsalz (M6G) ₂ Maleat | 1039,00 | MM14A |
| M6G Hydrochloridsalz M6G.HCl | 497,92 | MM10C |

Beschreibung von Vergleichssubstanzen, die beim Testen der Salze verwendet wurden:

| Vergleichssubstanz | Beschreibung | Chargennummer |
|--------------------------|-------------------------|---------------|
| HN-33169 | M6G | 401-2055 |
| HN-33177 | Synthetische Unreinheit | 401-2052 |
| HN-75083 | Abbauprodukt | 401-2054 |
| HN-75076 | Abbauprodukt | 401-2044 |
| HN-67003 | Abbauprodukt | 401-2058 |
| Morphinsulfatpentahydrat | Abbauprodukt | 40IK1192 |

[0026] Jedes Testmaterial wurde zwischen 2 und 8°C vor dem Setzen auf Stabilität gelagert [sic]. Jedes Material wurde in 900 mg Aliquote unterteilt, in braune, lichtundurchlässige HDPE-Plastikflaschen gegeben und vor dem Verschließen mit Argon gespült. Für jeden Zeitpunkt wurden genügend Proben bereitgestellt sowie Reserven für jede Lagerungsbedingung. Die Proben wurden in geeignete Inkubatoren gegeben, die zuvor bei Lagerungsbedingungen von 25°C/60% RH, 40°C/75% RH und 60°C in Betrieb genommen wurden.

[0027] Die Vergleichsmaterialien wurden unter sicheren Bedingungen bei -20°C oder darunter aufbewahrt,

bis sie zum Testen benötigt wurden.

Verfahren

[0028] Die Proben wurden zur Analyse gemäß der folgenden Tabelle aufbewahrt:

| Lagerungsbedingung | Anfang | 1 Monat | 3 Monat |
|--------------------|--------|---------|---------|
| 25°C/60 % RH | X | X | X |
| 40°C/75 % RH | | X | X |
| 60°C | | X | - |

X = Aussehen, Wassergehalt durch Karl-Fisher-Analyse, Assay und verwandte Substanzen und Farbe durch UV/Vis-Spektrophotometrie.

Testablauf

Test mit Bezug auf Kenngewicht und Unreinheiten

[0029] Der Test wurde in doppelter Ausführung (2 × 25 mg) gemäß einem Stabilität anzeigenden HPLC-Assayverfahren durchgeführt.

[0030] Die Assay-Ergebnisse wurden im Hinblick auf M6G an sich, M6G als wasserfreies, lösungsmittelfreies Material und als wasserfreies, lösungsmittelfreies Material gegeben, das mit Bezug auf die Salzform unter Verwendung des relevanten Umwandlungsfaktors bereinigt ist.

Wassergehalt nach Karl-Fisher-Analyse

[0031] Der Wassergehalt wurde im Rahmen eines Duplikattests an einer Aliquote von äquilibriertem Material (etwa 100 mg) mit einem Titrino 720 KFS Titrator bestimmt.

Farbe durch Spektrophotometrie im sichtbaren Bereich

[0032] Eine 5% w/v Lösung von Testmaterial wurde in Wasser hergestellt und die Absorbanz wurde bei 420 nm in einer 1 cm Kieselzelle mit einem Unicam UV4 UV/Vis-Spektrophotometer gemessen.

Ergebnisse

[0033] Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2–4 aufgeführt.

Erörterung

[0034] Nach einer 3-monatigen Lagerung bei 25°C/60% RH behalten Hydrobromid, Hydrochlorid, Phosphat und Base ihre weiße, kristalline Feststoffform bei, wobei die anderen Salze unterschiedliche Verfärbungsgrade aufweisen. Nach einer Lagerung bei 40°C/75% RH über den gleichen Zeitraum weisen jedoch alle Salze (außer Hydrobromid) und die Base Anzeichen für ein Gelbwerden auf. Die Veränderung des Aussehens spiegelt sich in den Ergebnissen der Lösungsfarbe wider, deren Wert mit zunehmendem Gelbwerden des Feststoffs steigt.

[0035] Die allgemeine Tendenz beim Feuchtigkeitsgehalt ist, dass, je höher die Lagerungsfeuchtigkeit ist, desto höher ist der Feuchtigkeitsgehalt der Proben. Eine Ausnahme ist jedoch die Base, bei der der Feuchtigkeitsgehalt unabhängig von den Lagerungsbedingungen ziemlich konstant bleibt. Bei den Salzen liegt die größte Veränderung des Feuchtigkeitsgehalts beim Phosphat vor (Zunahme von etwa 8% bei 40°C/75% RH im Vergleich zur Ausgangssituation).

[0036] Eine Überprüfung der 3-Monats-Assaydaten liefert einige interessante Tendenzen. Die stabilsten Materialien (bezogen auf % w/w Assay) sind Hydrobromid, Base und Phosphat. Es ist zu bemerken, dass der

Grund, weshalb die Phosphat-Assaywerte im Laufe der gesamten Studie hoch sind (etwa $110\% \pm 5\%$), darin besteht, dass es bei der Herstellung dieses Salzes einige Probleme gab. Diese Probleme führten dazu, dass das Material als ein Gemisch aus Phosphat/Base in einem Verhältnis von etwa 10,8:1 vorlag. Maleat und Fumarat weisen in dem Assay einen Rückgang von etwa 10% nach 3 Monaten bei 40°C/75% RH im Vergleich zu den Ausgangswerten auf. Interessanterweise weist das Hydrochlorid in dem Assay einen geringen Rückgang nach einer 3-monatigen Lagerung bei 25°C/60% RH (etwa 6% im Vergleich zum Ausgangswert) auf, allerdings einen drastischen Rückgang nach einer 3-monatigen Lagerung bei 40°C/75% RH (ein Rückgang von etwa 34% im Vergleich zum Ausgangswert). Diese Reduktion ist in der Tat höher als die beim Sulfatsalz, das alleine anhand der 1-Monatsdaten als das unstabilste Salz angesehen wurde. Der geringe Assaywert nach 3 Monaten bei 40°C/75% RH hängt möglicherweise mit dem Zusammenbruch der Kristallform bei hoher Feuchtigkeit zusammen, der in einem hohen Abbaugrad resultiert. Dieser Abbau wird in der Menge von Abbauprodukten in dieser Probe (insgesamt etwa 54,5%) reflektiert.

[0037] Selbst nach einer 3-monatigen Lagerung bei 40°C/75% RH gibt es im Grunde keine Zunahme der Abbauproduktmenge in dem Hydrobromidsalz, wie anhand von HPLC gemessen. Unter den gleichen Bedingungen gibt es eine Zunahme von etwa 3% bei der Menge an Abbauprodukten in der Base. Das Abbauniveau ist bei Fumarat und Maleat ähnlich und beim Phosphat etwas geringer. Die am wenigsten stabilen Salze sind Sulfat und Hydrochlorid, wobei es einige Anzeichen dafür gibt, dass das Hydrochlorid bei 25°C/60% RH stabiler als Sulfat ist, wobei bei 40°C/75% RH das Gegenteil der Fall ist.

Schlussfolgerung

[0038] Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass das Hydrobromidsalz stabiler als alle anderen Salze und die Base zu sein scheint. Eine Gesamtüberprüfung der Daten legt die folgende Stabilitätsreihenfolge nahe:
Hydrobromid > Base >> Phosphat/Maleat/Fumarat > Sulfat/Hydrochlorid

Tabelle 1: Stabilitätsdaten von M6G-Salzen, die bei Umgebungstemperatur gelagert wurden (1. Beispiel)

| Salz | Charge | Abgelauf. Zeit (Jahre) | Assay M6G unberein. | Assay M6G bereinigt | HN- 67002 | HN- 75076 | Morphin | HN- 75083 | HN- 67003 | HN- 33177 | Unbekannte verwandte Substanzen (Fläche gesamt %) |
|-------------------|--------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|--------------|---------|--------------|--------------|--------------|---|
| Hydro- chlorid | 205- 2042 | 0 | 82,2 | 88,7 | --- | n.d. | n.d. | < 0,1 | --- | 0,3 | < 0,1 |
| | 205- 2056 | 6 | 69,3 | 74,8 | 1,3 | n.d. | 0,2 | n.d. | 2,1 | 0,2 | 9,2 |
| Sulfat | 205- 2041 | 0 | 77,2 | 93,6 | --- | n.d. | n.d. | < 0,1 | --- | 0,2 | 0,2 |
| | 205- 2060 | 6 | 63,3 | 76,8 | 1,1 | n.d. | 0,2 | n.d. | 1,8 | 0,3 | 10,7 |
| Hydro- bromid | 205- 2045 | 0 | 77,2 | 90,7 | --- | n.d. | n.d. | < 0,1 | --- | 0,3 | < 0,1 |
| | 205- 2059 | 6 | 81,9 | 96,3 | 0,5 | n.d. | n.d. | n.d. | 0,2 | 0,4 | 1,0 |
| Freie Base | F12061 | 0 | N/A | 98,2 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 0,7 | < 0,1 |
| | F12061 | 5 | N/A | 81,2 | n.d. | n.d. | 0,3 | n.d. | n.d. | 0,8 | 11,8 |

n.d. = nicht nachweisbar

--- = nicht untersucht

M6G unberein. = Gehalt als M6G-Base berechnet

M6G bereinigt = Gehalt berechnet als M6G-Derivat = M6G unberein. × f

f = rel. Molekülmasse (M6G-Derivat)/rel. Molekülmasse (M6G)

Tabelle 2

Aussehen, Feuchtigkeit und Farbe durch Vis-Spektrophotometrie: 3. Beispiel

| Beschreibung | Laborreferenz | Zeitpunkt | Lagerungsbedingung | Aussehen | Feuchtigkeit (%) w/w | Farbe (Abs bei 420 nm) |
|--|---------------|-----------|--------------------|------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Morphin-6-glucuronid- Sulfat | 299615 | Anfang | | Weißes, kristallines Pulver | 3,77 | 0,136 |
| | 307571 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | Weißes, kristallines Pulver | 4,28 | 0,244 |
| | 318587 | 3 Monate | | Hellgelbes, kristallines Pulver | 5,54 | 0,406 |
| | 307578 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | Leicht gelbes, kristallines Pulver | 5,93 | 0,430 |
| | 318594 | 3 Monate | | Leicht gelbes, kristallines Pulver | 8,31 | 1,056 |
| | 307585 | 1 Monat | 60°C | Hellgelbes, kristallines Pulver | 4,68 | 1,714 |
| Morphin-6-glucuronid- hydrobromid | | | | | | |
| | 299616 | Anfang | | Weißes, kristallines Pulver | 2,38 | 0,029 |
| | 307570 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | Weißes, kristallines Pulver | 2,56 | 0,073 |
| | 318588 | 3 Monate | | Weißes, kristallines Pulver | 3,28 | 0,046 |
| | 307577 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | Weißes, kristallines Pulver | 3,19 | 0,064 |
| | 318595 | 3 Monate | | Weißes, kristallines Pulver | 4,24 | 0,066 |
| Morphion-6- glucuronid- hydrochlorid | 307584 | 1 Monat | 60°C | Weißes, kristallines Pulver | 1,95 | 0,261 |
| | | | | | | |
| | 299617 | Anfang | | Weißes, kristallines Pulver | 4,31 | 0,059 |
| | 307565 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | Weißes, kristallines Pulver | 5,10 | 0,147 |
| | 318589 | 3 Monate | | Weißes, kristallines Pulver | 6,06 | 0,253 |
| | 307572 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | Leicht gelbes, kristallines Pulver | 6,24 | 0,444 |
| | 318596 | 3 Monate | | Gelbes, kristallines Pulver | 9,02 | 2,107 |
| | 307579 | 1 Monat | 60°C | Hellgelbes, kristallines Pulver | 4,44 | 1,183 |

wird fortgesetzt

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Beschreibung | Laborreferenz | Zeitpunkt | Lagerungsbedingung | Aussehen | Feuchtigkeit (% w/w) | Farbe (Abs bei 420 nm) |
|------------------------------|---------------|-----------|--------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------|
| Morphin-6-glucuronid-fumarat | 299618 | Anfang | | Weißes, kristallines Pulver | 6,80 | 0,016 |
| | 307569 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | Weißes, kristallines Pulver | 7,26 | 0,034 |
| | 318590 | 3 Monate | | Helgelbes, kristallines Pulver | 8,00 | 0,141 |
| | 307576 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | Helgelbes, kristallines Pulver | 7,94 | 0,264 |
| | 318597 | 3 Monate | | Gelbes, kristallines Pulver | 10,89 | 1,008 |
| | 307583 | 1 Monat | 60°C | Gelbes, kristallines Pulver | 5,98 | 0,794 |
| Morphin-6-glucuronid-Maleat | | | | | | |
| | 299619 | Anfang | | Weißes, kristallines Pulver | 6,14 | 0,017 |
| | 307568 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | Weißes, kristallines Pulver | 7,53 | 0,084 |
| | 318591 | 3 Monate | | Helgelbes, kristallines Pulver | 7,14 | 0,209 |
| | 307575 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | Helgelbes, kristallines Pulver | 7,60 | 0,297 |
| | 318598 | 3 Monate | | Gelbes, kristallines Pulver | 9,24 | 0,879 |
| | 307582 | 1 Monat | 60°C | Gelbes, kristallines Pulver | 5,01 | 0,739 |

wird fortgesetzt

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Beschreibung | Laborreferenz | Zeitpunkt | Lagerungsbedingung | Aussehen | Feuchtigkeit (% w/w) | Farbe (Abs bei 420 nm) |
|-------------------------------|---------------|-----------|--------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------|
| Morphin-6-glucuronid-Phosphat | 299620 | Anfang | | Weißes, kristallines Pulver | 3,12 | 0,034 |
| | 307567 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | Weißes, kristallines Pulver | 3,91 | 0,053 |
| | 318592 | 3 Monate | | Weißes, kristallines Pulver | 5,06 | 0,098 |
| | 307574 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | Leicht gelbes, kristallines Pulver | 9,28 | 0,308 |
| | 318599 | 3 Monate | | Leicht gelbes, kristallines Pulver | 11,88 | 0,878 |
| | 307581 | 1 Monat | 60°C | Helgelbes, kristallines Pulver | 5,12 | 0,787 |
| Morphin-6-glucuronid-Base | | | | | | |
| | 299622 | Anfang | | Weißes, kristallines Pulver | 9,80 | 0,017 |
| | 307566 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | Weißes, kristallines Pulver | 9,00 | 0,040 |
| | 318593 | 3 Monate | | Weißes, kristallines Pulver | 9,53 | 0,132 |
| | 307573 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | Helgelbes, kristallines Pulver | 9,68 | 0,182 |
| | 318600 | 3 Monate | | Gelbes, kristallines Pulver | 9,85 | 0,680 |
| | 307580 | 1 Monat | 60°C | Gelbes, kristallines Pulver | 8,21 | 0,541 |

Tabelle 3

Assay: 3. Beispiel

| Beschreibung | Laborreferenz | Zeitpunkt | Lagerungsbedingung | Ist-Zustand | M6G-Assay (% w/w) | | In Bezug auf die Salzform bereinigt |
|-----------------------------------|---------------|-----------|--------------------|-------------|-------------------|--|-------------------------------------|
| Morphin-6-glucuronid-Sulfat | 299615 | Anfang | | 80,62 | 88,49 | | 97,87 |
| | 307571 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | 73,58 | 81,82 | | 90,51 |
| | 318587 | 3 Monate | | 69,08 | 77,05 | | 85,24 |
| | 307578 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | 65,04 | 73,67 | | 81,50 |
| | 318594 | 3 Monate | | 59,39 | 68,38 | | 75,64 |
| | 307585 | 1 Monat | 60°C | 57,15 | 63,84 | | 70,62 |
| Morphin-6-glucuronid-hydrobromid | | | | | | | |
| | 299616 | Anfang | | 82,26 | 83,63 | | 98,29 |
| | 307570 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | 83,02 | 85,18 | | 100,11 |
| | 318588 | 3 Monate | | 84,30 | 86,19 | | 101,30 |
| | 307577 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | 82,40 | 85,09 | | 100,01 |
| | 318595 | 3 Monate | | 83,14 | 85,85 | | 100,90 |
| Morphin-6-glucuronid-hydrochlorid | 307584 | 1 Monat | 60°C | 82,82 | 84,44 | | 99,25 |
| | | | | | | | |
| | 299617 | Anfang | | 81,63 | 93,28 | | 100,65 |
| | 307565 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | 79,21 | 92,03 | | 99,30 |
| | 318588 | 3 Monate | | 75,48 | 87,71 | | 94,64 |
| | 307572 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | 69,13 | 81,39 | | 87,81 |
| | 318595 | 3 Monate | | 51,00 | 61,41 | | 66,26 |
| | 307579 | 1 Monat | 60°C | 65,73 | 75,78 | | 81,76 |

wird fortgesetzt

Tabelle 3 (Fortsetzung)

| Beschreibung | Laborreferenz | Zeitpunkt | Lagerungsbedingung | Ist-Zustand | M6G-Assay (% w/w) Wasserfreie Basis | In Bezug auf die Salzform bereinigt |
|----------------------------------|---------------|-----------|--------------------|-------------|--|--|
| Morphin-6-glucuronid- Fumarat | 299618 | Anfang | | 84,11 | 89,44 | 100,71 |
| | 307569 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | 81,96 | 88,23 | 99,32 |
| | 318590 | 3 Monate | | 81,20 | 87,15 | 98,11 |
| | 307576 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | 77,62 | 84,17 | 94,76 |
| | 318597 | 3 Monate | | 71,64 | 79,38 | 89,37 |
| | 307583 | 1 Monat | 60°C | 77,33 | 82,11 | 92,44 |
| Morphin-6-glucuronid- Maleat | | | | | | |
| | 299619 | Anfang | | 83,61 | 88,28 | 99,40 |
| | 307568 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | 80,27 | 86,66 | 97,56 |
| | 318591 | 3 Monate | | 80,04 | 85,11 | 95,81 |
| | 307575 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | 77,07 | 83,28 | 93,75 |
| | 318598 | 3 Monate | | 72,37 | 78,73 | 88,63 |
| | 307582 | 1 Monat | 60°C | 76,46 | 80,36 | 90,47 |

wird fortgesetzt

Tabelle 3 (Fortsetzung)

| Beschreibung | Laborreferenz | Zeitpunkt | Lagerungsbedingung | Ist-Zustand | M6G-Assay (% w/w) | | In Bezug auf die Salzform bereinigt |
|-------------------------------|---------------|-----------|--------------------|-------------|-------------------|--|-------------------------------------|
| Morphin-6-glucuronid-phosphat | 299620 | Anfang | | 83,90 | 89,21 | | 108,12 |
| | 307567 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | 84,57 | 91,37 | | 110,76 |
| | 318592 | 3 Monate | | 84,25 | 91,16 | | 110,50 |
| | 307574 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | 80,20 | 92,00 | | 111,52 |
| | 318599 | 3 Monate | | 79,02 | 92,40 | | 112,01 |
| | 307581 | 1 Monat | 60°C | 80,69 | 88,33 | | 107,08 |
| Morphin-6-glucuronid-Base | | | | | | | |
| | 299622 | Anfang | | 91,07 | 99,79 | | 99,79 |
| | 307566 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | 90,77 | 99,61 | | 99,61 |
| | 318593 | 3 Monate | | 91,84 | 100,27 | | 100,27 |
| | 307573 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | 89,94 | 99,45 | | 99,45 |
| | 318600 | 3 Monate | | 88,67 | 97,15 | | 97,15 |
| | 307580 | 1 Monat | 60°C | 89,31 | 96,18 | | 96,18 |

Tabelle 4

Verwandte Substanzen: 3. Beispiel

| Beschreibung | Labor- ferenz | Zeitpunkt | Lagerungs- bedingung | Bekannte verwandte Substanzen (%) | | | | | Bekannt gesamt (%) | Unbekannt gesamt (%) | Verwandte Substanzen gesamt (%) |
|---|------------------|-----------|-------------------------|-----------------------------------|---------|---------|---------|---------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | | HN75076 | Morphin | HN67003 | HN33177 | HN75083 | | | |
| Morphin-6- glucuronid- sulfat | 299615 | Anfang | | 0,01 | ND | 0,15 | 0,69 | 0,23 | 1,08 | 0,64 | 1,72 |
| | 307571 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | ND | ND | 0,69 | 0,63 | 0,27 | 1,59 | 2,70 | 4,29 |
| | 318587 | 3 Monate | | ND | 0,17 | 1,36 | 0,52 | 0,53 | 2,58 | 6,58 | 9,16 |
| | 307578 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | 0,06 | 0,21 | 1,58 | 0,50 | 0,74 | 3,09 | 6,69 | 9,78 |
| | 318594 | 3 Monate | | 0,04 | 0,37 | 1,72 | 0,23 | 0,58 | 2,75 | 15,23 | 17,98 |
| | 307585 | 1 Monat | 60°C | 0,26 | 0,72 | 2,73 | 0,23 | 0,61 | 4,55 | 13,70 | 18,25 |
| | | | | | | | | | | | |
| Morphin-6- glucuronid- hydrobromid | 299616 | Anfang | | ND | ND | 0,04 | 0,72 | 0,10 | 0,86 | 0,08 | 0,94 |
| | 307570 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | ND | ND | ND | 0,74 | 0,03 | 0,77 | 0,07 | 0,84 |
| | 318588 | 3 Monate | | ND | ND | ND | 0,77 | 0,04 | 0,81 | 0,12 | 0,93 |
| | 307577 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | 0,01 | ND | ND | 0,74 | 0,05 | 0,80 | 0,00 | 0,80 |
| | 318595 | 3 Monate | | 0,02 | ND | ND | 0,70 | ND | 0,72 | 0,00 | 0,72 |
| | 307584 | 1 Monat | 60°C | 0,04 | ND | 0,10 | 0,66 | 0,02 | 0,82 | 0,38 | 1,20 |
| | | | | | | | | | | | |
| Morphin-6- glucuronid- hydrochlorid | 299617 | Anfang | | 0,01 | ND | 0,07 | 0,63 | 0,06 | 0,77 | 0,47 | 1,24 |
| | 307565 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | 0,04 | ND | 0,38 | 0,63 | 0,03 | 1,08 | 1,33 | 2,41 |
| | 318588 | 3 Monate | | ND | 0,21 | 1,31 | 0,50 | 0,03 | 2,05 | 7,47 | 9,52 |
| | 307572 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | 0,34 | 0,08 | 3,01 | 0,41 | 0,07 | 3,91 | 11,25 | 15,16 |
| | 318595 | 3 Monate | | 1,67 | 1,55 | 3,71 | 0,07 | 0,01 | 7,01 | 51,57 | 58,58 |
| | 307579 | 1 Monat | 60°C | 0,55 | 0,46 | 3,55 | 0,12 | 0,03 | 4,71 | 16,23 | 20,94 |

wird fortgesetzt

Tabelle 4 (Fortsetzung)

| Beschreibung | Labor- referenz | Zeitpunkt | Lagerungs- bedingung | Bekannte verwandte Substanzen (%) | | | | | Bekannt gesamt (%) | Unbekannt gesamt (%) | Verwandte Substanzen gesamt (%) |
|--------------------------------------|--------------------|-----------|-------------------------|-----------------------------------|---------|---------|---------|---------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | | HN75076 | Morphin | HN67003 | HN33177 | HN75083 | | | |
| Morphin-6- glucuronid- fumarat | 299618 | Anfang | | ND | ND | 0,04 | 0,77 | 0,05 | 0,86 | 0,09 | 0,95 |
| | 307569 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | ND | ND | ND | 0,80 | 0,03 | 0,83 | 0,08 | 0,91 |
| | 318590 | 3 Monate | | ND | 0,07 | 0,26 | 0,75 | 0,10 | 1,18 | 0,72 | 1,90 |
| | 307576 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | 0,03 | 0,10 | 0,58 | 0,70 | 0,02 | 1,43 | 1,17 | 2,60 |
| | 318597 | 3 Monate | | 0,40 | 0,45 | 1,56 | 0,57 | ND | 2,98 | 6,09 | 9,07 |
| | 307583 | 1 Monat | 60°C | 0,06 | 0,24 | 0,97 | 0,62 | 0,02 | 1,91 | 1,94 | 3,85 |
| | | | | | | | | | | | |
| Morphin-6- glucuronid- maleat | 299619 | Anfang | | ND | ND | 0,04 | 0,76 | 0,05 | 0,85 | 0,00 | 0,85 |
| | 307568 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | ND | ND | 0,17 | 0,76 | 0,05 | 0,98 | 0,41 | 1,39 |
| | 318591 | 3 Monate | | ND | 0,04 | 0,58 | 0,52 | 0,06 | 1,20 | 2,35 | 3,55 |
| | 307575 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | 0,03 | 0,12 | 0,94 | 0,65 | 0,03 | 1,77 | 3,03 | 4,80 |
| | 318598 | 3 Monate | | 0,40 | 0,43 | 1,68 | 0,50 | ND | 3,01 | 6,93 | 9,94 |
| | 307582 | 1 Monat | 60°C | 0,14 | 0,32 | 1,20 | 0,50 | 0,02 | 2,18 | 3,91 | 6,09 |

wird fortgesetzt

Tabelle 4 (Fortsetzung)

| Beschreibung | Labor-referenz | Zeitpunkt | Lagerungs- bedingung | Bekannte verwandte Substanzen (%) | | | | | Bekannt gesamt (%) | Unbekannt gesamt (%) | Verwandte Substanzen gesamt (%) |
|---------------------------------------|----------------|-----------|-------------------------|-----------------------------------|---------|---------|---------|---------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | | HN75076 | Morphin | HN67003 | HN33177 | HN75083 | | | |
| Morphin-6- glucuronid- phosphat | 299620 | Anfang | | ND | ND | 0,04 | 0,75 | 0,07 | 0,86 | 0,00 | 0,86 |
| | 307567 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | ND | ND | 0,04 | 0,78 | 0,03 | 0,85 | 0,56 | 1,41 |
| | 318592 | 3 Monate | | 0,03 | 0,07 | 0,16 | 0,78 | 0,19 | 1,23 | 1,08 | 2,31 |
| | 307574 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | ND | ND | 0,53 | 0,70 | 0,14 | 1,37 | 2,07 | 3,44 |
| | 318599 | 3 Monate | | 0,12 | 0,32 | 0,75 | 0,59 | 0,06 | 1,84 | 4,15 | 5,99 |
| | 307582 | 1 Monat | 60°C | 0,03 | 0,18 | 0,90 | 0,70 | 0,27 | 2,08 | 3,35 | 5,43 |
| | | | | | | | | | | | |
| Morphin-6- glucuronid-Base | 299622 | Anfang | | ND | ND | 0,05 | 0,87 | 0,06 | 0,98 | 0,00 | 0,98 |
| | 307566 | 1 Monat | 25°C/60 % RH | ND | ND | ND | 0,88 | 0,05 | 0,93 | 0,07 | 1,00 |
| | 318593 | 3 Monate | | ND | ND | 0,04 | 0,86 | ND | 0,90 | 0,52 | 1,42 |
| | 307573 | 1 Monat | 40°C/75 % RH | ND | ND | 0,05 | 0,85 | 0,03 | 0,93 | 0,34 | 1,27 |
| | 318600 | 3 Monate | | 0,01 | 0,07 | 0,23 | 0,95 | ND | 1,26 | 3,08 | 4,34 |
| | 307580 | 1 Monat | 60°C | ND | ND | 0,19 | 0,83 | 0,02 | 1,04 | 1,27 | 2,31 |

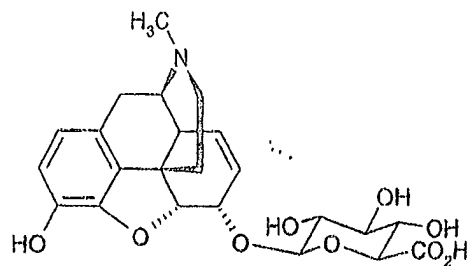
Patentansprüche

1. Hydrobromidsalz von Morphino-6- β -D-glucuronid (M6G·HBr).
2. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine analgetisch wirksame Menge von M6G·HBr zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, Bindemittel oder Verdünnungsmittel umfasst.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Menge von M6G·HBr, die zur Behandlung von Kurzatmigkeit bei einer Person mit fortgeschrittener Krebserkrankung wirksam ist, zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, Bindemittel oder Verdünnungsmittel umfasst.
4. M6G·HBr zur Verwendung als Medikament.
5. Verwendung von M6G·HBr zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Schmerzen.
6. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung von mäßigen bis starken Schmerzen bei akuten oder chronischen Krankheiten.
7. Verwendung von M6G·HBr zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Kurzatmigkeit bei einer Person mit fortgeschrittener Krebserkrankung.
8. Verfahren zur Herstellung von M6G·HBr, das die folgenden Schritte umfasst:
 - (i) Inkontaktbringen einer Bromwasserstofflösung mit einer Lösung aus M6G in Methanol;
 - (ii) Inkontaktbringen der aus Schritt (i) hervorgehenden Lösung mit einem organischen Lösungsmittel zur Präzipitieren von M6G·HBr; und
 - (iii) Isolieren des im Schritt (ii) präzipitierten M6G·HBr.
9. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem die Lösungen und das Lösungsmittel bei -15°C oder darunter liegen.
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, das ferner das Waschen des präzipitierten M6G·HBr umfasst, um die Menge des anwesenden organischen Lösungsmittels gering zu halten.
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das präzipitierte M6G·HBr mit Diethylether gewaschen wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, wobei das organische Lösungsmittel aus Schritt (ii) 2-Propanol ist.

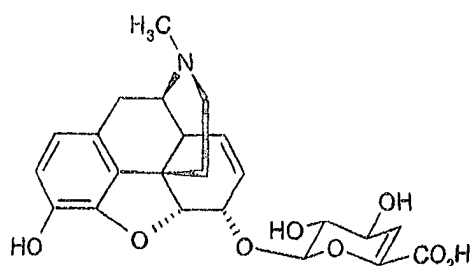
Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

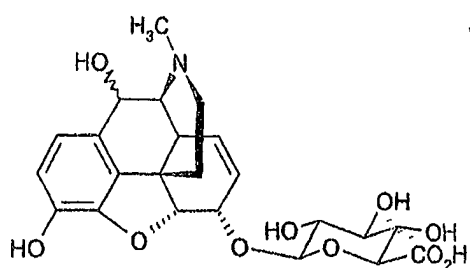
Fig. 1 Struktur von M6G und identifizierte verwandte Substanzen



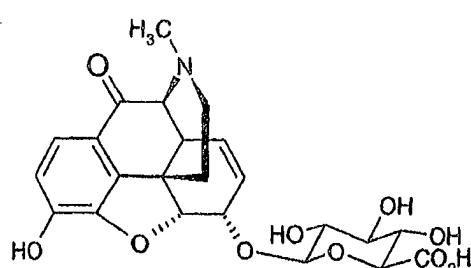
Morphin-6-β-D-glucuronid (M6G)



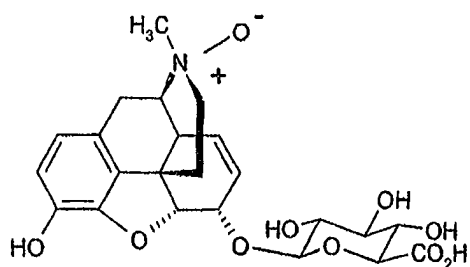
HN-33177



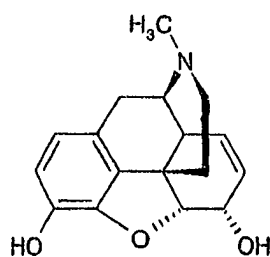
HN-67002



HN-67003



HN-75076



Morphin

