(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 32 527 T2** 2004.04.08

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 752 838 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 32 527.9**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US94/05512**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **94 917 418.9**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 94/027533**
(86) PCT-Anmeldetag: **17.05.1994**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **08.12.1994**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.01.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **16.04.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.04.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 31/74**
A61K 31/35, A61K 9/02, A61P 25/24, A61K 7/32, A61P 25/04

(30) Unionspriorität:
65117 21.05.1993 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
The University of Mississippi, University, Mass., US

(72) Erfinder:
ELSOHLY, Mahmoud A., Oxford, US

(74) Vertreter:
LOUIS, PÖHLAU, LOHRENTZ, 90409 Nürnberg

(54) Bezeichnung: **STABILE SUPPOSITORIENFORMULIERUNG VON DELTA-9-THC (TETRAHYDROCANNABINOL)**

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

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Suppositorium-Zubereitungen, die biologisch leicht verfügbare Δ^9-Tetrahydrocannabinol-Derivate enthalten, wobei diese Suppositorien eine Langzeitstabilität aufweisen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9-THC) stellt den Wirkstoff der Pflanze Cannabis sativa (Marihuana} dar, der für den Großteil der pharmakologischen Wirkungen der Pflanze verantwortlich ist. Viele der pharmakologischen Eigenschaften der Marihuana-Pflanze oder von Δ^9-THC konnten in der geeigneten Dosierungsform auf spezielle therapeutische Wirkungen abgestellt werden. Zu therapeutischen Wirkungen in Verbindung mit der Verwendung von Marihuana oder der Verabreichung von Δ^9-THC gehören die in folgenden Literaturstellen erwähnten Wirkungen (ohne Beschränkung hierauf): S. E. Sallan, N. E. Zinberg und E. Frei, "III. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy", N. Engl. J. Med., Bd. 293 (1975), S. 795–797; S. E. Sallan, C. Cronin, M. Zelen und N. E. Zinberg, "Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer, N. Engl. Med., Bd. 302 (1980), S. 135–138; J. T. Ungerleider, L. A. Fairbanks und T. Andrysiak, "THC or compazine for cancer chemotherapy patient--the USLA Study, Part II: Patient drug preference" Am. J. Clin. Oncol., Bd. 8 (1985), S. 142–147; und W. Regelson, J. R. Butler, J. Schultz, T. Kirk, L. Peek, M. L. Green und M. O. Zalis, "The Pharmacology of Marihuana, Bd. 2, Hrsg. M. C. Braude und S. Szara, Raven Press, NY (1976), S. 763–776.

[0003] Eine analgetische Wirkung wird in folgenden Literaturstellen beschrieben: M. Maurer, V. Henn, A. Dittrich und A. Hofmann, "Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial", Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci., Bd. 240 (1) (1990), S. 1–4; R. Noyes, S. F. Brunk, D. H. Avery und A. Canter, "Psychologic effects of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in advanced cancer patients", Compr. Psychiat., Bd. 17 (5) (1976), S. 641-646; und Regelson et al., a. a. O.

[0004] Eine antispastische Wirkung wird von Maurer et al. (a. a. O.) diskutiert.

[0005] Eine appetitanregende Wirkung wird von Maurer et al. und Noyes et al. (a. a. O.) sowie in folgenden Literaturstellen festgestellt: M. A. Gagnon und R. Eli, "Les effets de la marijuana et de la damphetamine sur l'appetit, la consommation alimentaire et quelques variables cardio-respiratoires chez l'homme (Einflüsse von Marihuana und von d-Amphetamin auf den Appetit, die Nahrungsaufnahme und einige kardiorespiratorische variable Größen beim Menschen)", Union Med. Can., Bd. 104 (6) (1975), S. 914–921; R. W. Foltin und N. W. Fischman, "Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans", Pharmacol. Biochem. Behav., Bd. 30 (2) (1988), S. 551; R. W. Foltin, J. V. Brady und N. W. Fischman, "Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans", Pharmacol. Biochem. Behav., Bd. 25 (3) (1986), S. 557–582; sowie E. Bruera, "Current pharmacological management of anorexia in cancer patients", Oniology, Williston Park, Bd. 6 (1) (1992), S. 125–130).

[0006] Eine antidepressive Wirkung wird von Regelson et al., und von Maurer et al. (a. a. O.) erörtert. Eine Therapie und Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen wird in folgenden Literaturstellen erörtert: R. S. El Mallakh, "Marihuana and migraine", Headache, Bd. 27 (8) (1987), S. 442–443; und Z. Volfe, A. Dvilansky und I. Nathan, "Cannabinoids block release of serotonin from platelets induced by plasma from migraine patients", Int. J. Clin. Pharmacol. Res., Bd. 5 (4) (1985), S. 243–246.

[0007] Eine angstbekämpfende Wirkung wird in folgenden Literaturstellen beschrieben: D. M. McLendon, R. T. Harris und W. F. Maule, "Suppression of the cardiac conditioned response by delta-9-tetrahydrocannabinol: A comparison with other drugs", Psychopharmacology, Bd. 50 (2) (1976), S. 159–163 und R. E. Musty, "Possible anxiolytic effects of cannabidiol", The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic and Therapeutic aspects, Hrsg. S. Agurell, W. L. Dewey und R. E. Willette, Academic Press, Orlando, FL (1984).

[0008] Die Behandlung von Glaukom wird in folgenden Literaturstellen abgehandelt: R. S. Hepler, I. M. Frank und R. Petrus, "Ocular effects of marihuana smoking", The Pharmacology of Marihuana, Hrsg. M. C. Braude und S. Szara, Raven Press, New York (1976), S. 815–824; M. A. ElSolhy, E. Harland und C. W. Waller, "Cannabinoids in Glaucoma Π: The effect of different cannabinoids on the intraocular pressure of the rabbit", Curr. Eye Res., Bd. 3 (6) (1984), S. 841–850.

[0009] Eine Verbesserung des Sehvermögens in der Nacht wird von K. M. Reese gelehrt; "Cannabis seems to improve night vision of fisherman", Chem. Eng. News, Bd. 69 (31) (1991), S. 44; und M. E. West, "Cannabis and night vision", Nature, Bd. 351 (6329) (1991), S. 703–704.

[0010] Zubereitungen von Δ^9-THC zur Verwendung als Arzneimittel sind mit Problemen behaftet. Es wurde festgestellt, dass Δ^9-THC oral nur schwach resorbiert wird; vergl. die folgenden Literaturstellen: A. Ohlsson, J. E. Lindgren, A. Wahlen, S. Agurell, L. E. Hollister und B. A. Gillespie, "Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking", Clin. Pharmacol.

Ther., Bd. 28 (1980), S. 409–416. In dieser Literaturstelle wurde eine erratische Bioverfügbarkeit, die von der Nahrungsmittelaufnahme abhängig ist, festgestellt.

[0011] G. T. Pryor, S. Husain und C. Mitoma, "Influence of fasting on the absorption and effects of delta-9-THC after oral administration of sesame oil", Pharmacol. Biochem. Behav., Bd. 6 (976), S. 331, 341. Darin wird festgestellt, dass Suppositorium-Zubereitungen (sowohl lipophil als auch hydrophil) keine Resorption von Δ^9-THC bewirkten.

[0012] E. Perlin, C. G. Smith, A. I. Nichols, R. Almirez, K. P. Flora, J. C. Craddock und C. C. Peck, "Disposition and bioavailability of various formulations of tetrahydrocannabinol in the Rhesus monkey", J. Pharm. Sci., Bd. 74 (1985), S. 171–174. Die einzige Zubereitung die zu einer guten biologischen Verfügbarkeit führte, war ein intramuskuläres Injektionspräparat (Perlin et al., a. a. O.), wobei Δ^9-THC in Tween 80 (39 ± 13% biologische Verfügbarkeit) oder Emulphor-E1620 (102 ± 15% biologische Verfügbarkeit) zubereitet wurde. Injektionspräparate sind mit den Problemen behaftet, dass sie invasiv sind und einen professionellen Beistand (Veneneröffnung) benötigen, weswegen in zahlreichen Fällen eine Selbstmedikation ausgeschlossen ist.

[0013] M. A. ElSohly, D. F. Stanford, E. C. Harland, A. H. Hikal, L. A. Walker, J. L. Little Jr., J. N. Rider und A. B. Jones, "Rectal bioavailability of Δ^9-tetrahydrocannabinol from the hemisuccinate ester in monkeys", J. Pharm. Sci., Bd. 80 (10) (1991), S. 942–945.

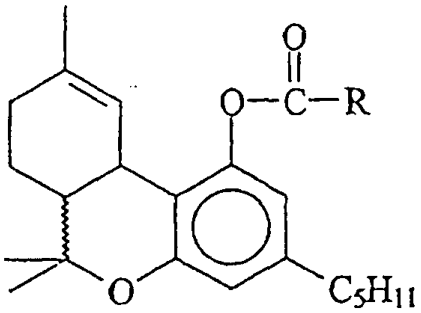
[0014] M. A. ElSohly, T. L. Little Jr., A. H. Hikal, E. Harland, D. F. Stanford und L. Walker, "Rectal bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol from various esters", Pharmacol. Biochem. Behav., Bd. 40 (1991), S. 497–502, berichteten über die Entwicklung einer Suppositorium-Zubereitung, die den Hemisuccinatester von Δ^9-THC als Arzneistoffvorstufe enthält. Diese Zubereitung führte zu einer stark konsistenten biologischen Verfügbarkeit von Δ^9-THC. Obgleich die Arzneistoffvorstufe Δ^9-THC-hemisuccinat eine vernünftige Stabilität in der für die Suppositorium-Zubereitung verwendeten lipophilen Base aufwies, reichte die Stabilität nicht aus, um die für die Vermarktung des Produkts erforderliche Lagerbeständigkeit zu gewährleisten. Es war daher notwendig, eine Zubereitung zu entwickeln, die die erforderliche Stabilität und Lagerbeständigkeit aufweist.

[0015] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Suppositorium-Zubereitung bereitzustellen, die mindestens ein biologisch verfügbares Δ^9-THC-Derivat enthält, wobei das Suppositorium Langzeitstabilität und eine lange Lagerbeständigkeit aufweist.

Zusammenfassende Darstellung der Erfindung

[0016] Die vorliegende Erfindung ist auf eine Suppositorium-Zubereitung mit Langzeitstabilität abgestellt, die Δ^9-THC-Derivate, wie Δ^9-THC-hemisuccinat, enthält. Die Δ^9-THC-Derivate stellen Arzneistoffvorstufen für Δ^9-THC dar.

[0017] Erfindungsgemäß wird eine langzeitstabile Suppositorium-Zubereitung bereitgestellt, die eine therapeutisch wirksame Menge mindestens eines Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats der folgenden Formel



worin R Alkyl, das eine Carboxyl- oder Aminogruppe enthält und 3 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist, bedeutet, in einer pharmazeutisch verträglichen, rektalen Suppositoriumgrundlage enthält, wobei die Suppositoriumgrundlage die Langzeitstabilität des Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats, das in der Suppositorium-Zubereitung enthalten ist, in der Weise gewährleistet, dass mehr als 90% der ursprünglichen Konzentration des Esterderivats 1 Jahr bei 4°C erhalten bleiben. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet R den Halbester von Bernsteinsäure. Weitere geeignete polare Ester sind der Halbester von Malonsäure und der Alaninatester von Alanin.

[0018] Die Arzneistoffvorstufen-Esterderivate sind im US-Patent 4 933 368 beschrieben. Diese Verbindungen werden im Blutkreislauf unter Freisetzung von Δ^9-THC hydrolysiert und ergeben einen hohen Grad an biologischer Verfügbarkeit von Δ^9-THC ungeachtet vom Zustand und von Anomalien des Patienten.

[0019] Die erfindungsgemäß geeigneten Suppositorium-Grundlagen sind so beschaffen, dass eine erhebliche Hydrolyse des Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats zu freiem Δ^9-THC vor der Verabreichung im wesentlichen vermieden wird.

[0020] Die erfindungsgemäßen Suppositorium-Zubereitungen werden hergestellt, indem man eine therapeutisch wirksame Menge mindestens eines Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats mit einer Suppositoriumgrundlage vermischt, die der Suppositorium-Zubereitung die vorstehend definierte Langzeitstabilität verleiht, und aus dem Gemisch nach beliebigen anerkannten Verfahren zur Suppositoriumherstellung Suppositorien bildet. Derartige Verfahren sind dem Fachmann geläufig. Bei der Suppositoriumgrundlage handelt es sich um ein Produkt, das es ermöglicht, eine Hydrolyse von erheblichen Mengen des oder der im Suppositorium enthaltenen Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Derivate im wesentlichen zu vermeiden. Typischerweise sind derartige Suppositoriumgrundlagen lipophil. Insbesondere handelt es sich bei der Suppositoriumgrundlage um eine aprotische, lipophile Grundlage, z. B. eine lipophile Triglycerid-Grundlage oder eine paraffinische Grundlage, die ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen umfasst.

[0021] Die Suppositoriumgrundlage soll eine Schmelztemperatur aufweisen, die ein Schmelzen des Suppositoriums innerhalb einer vernünftigen Zeitspanne nach der Einführung gewährleistet. Typischerweise handelt es sich bei der Suppositoriumgrundlage um ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen (Paraffinen) oder um ein Fettsäuretriglyceridgemisch von Fettsäuren. Der Schmelzpunktbereich der Suppositoriumgrundlage beträgt 32 bis 36°C. Beim Gemisch aus Kohlenwasserstoffen kann es sich vorzugsweise um ein Gemisch aus hartem Paraffin (etwa 50-60%) und flüssigem Paraffin (etwa 40–50%) handeln. Vorzugsweise weist das Gemisch einen Schmelzpunktbereich von 32 bis 36°C auf. Eine besonders bevorzugte Triglyceridgrundlage ist eines der Wecobee-Produkte, insbesondere Wecobee W.

[0022] Erfindungsgemäß wird ferner die Verwendung eines Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats gemäß der vorstehenden Definition und einer pharmazeutisch verträglichen Suppositoriumgrundlage bei der Herstellung einer Suppositorium-Zubereitung zur Herbeiführung folgender Wirkungen bereitgestellt: Analgesie oder Linderung von Schmerzen oder von spastischen Zuständen; Appetitanregung; Behandlung von Depressionen; Behandlung von Angstzuständen; Behandlung oder Verhinderung von Migräne-Kopfschmerzen; oder Verbesserung des Nachtsehvermögens.

[0023] Die Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivate werden in der Suppositorium-Zubereitung in nicht toxischen Dosierungskonzentrationen verabreicht, die dazu ausreichen, die Freisetzung von ausreichenden Dosiseinheiten von Δ^9-THC in das Blut, die die gewünschte therapeutische Wirkung gewährleisten, freizusetzen. Speziell handelt es sich bei der Dosismenge des Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats im Suppositorium um eine Menge, die erforderlich ist, um folgende Wirkungen zu erreichen: die angestrebte antiemetische Wirkung; die angestrebte analgetische Wirkung oder lindernde Wirkung in Bezug auf Schmerzen und spastische Zustände; die angestrebte appetitanregende Wirkung; die angestrebte antidepressive Wirkung; die angestrebte angstlösende Wirkung; die angestrebte Behandlung oder Verhinderung von Migräne-Kopfschmerzen; die angestrebte Senkung des intraokularen Druckes bei Patienten, die einer Glaukombehandlung unterliegen; oder die angestrebte Besserung des Nachtsehvermögens. Die tatsächlich verabreichte Dosierungsmenge kann aufgrund von physikalischen und physiologischen Faktoren, wie Körpergewicht, Schwere des Zustands und Idiopathie des Patienten, festgelegt werden. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren kann die Dosierung von freisetzbarem Δ9-THC für eine bestimmte Person und/oder einen speziellen Behandlungsverlauf leicht festgelegt werden. Die folgenden Beispiele stellen spezielle und bevorzugte Ausführungsformen dar.

Beispiel 1

[0024] Δ^9-THC-hemisuccinat (Dronabinol-hemisuccinat) wurde in folgenden vier Suppositoriumgrundlagen zubereitet: Wecobee W (Stephan Comnpany, Maywood, NJ), Witepsol H15 (Hufs Petrarch Systems, Bristol, PA), Hydrokote (Capital City Products Company, Columbus, OH) und Paraffin 45/55 (ein Gemisch aus flüssigem Paraffin und hartem Paraffin in einem Verhältnis von 45 : 55, was einen Schmelzbereich von 32–36 °C ergibt). Die Wirkstoffkonzentration beträgt 6,59 mg/Suppositorium (entsprechend 5 mg Δ^9-THC pro Suppositorium). Jede Grundlage wurde in einem Schmelztiegel in einem geeigneten Verhältnis zu einer bestimmten Menge an Δ^9-THC-hemisuccinat gegeben, wobei die einzelnen Suppositorien ein Durchschnittsgewicht von 1,92 g aufwiesen. Sodann verschmolz man das Gemisch auf einem heißen Wasserbad von etwa 70°C. Nachdem die gesamte Grundlage geschmolzen und gründlich mit dem Arzneistoff vermischt worden war, ließ man das Gemisch unter kontinuierlichem Mischen abkühlen. Bei einsetzender Wiedererstarrung der Grundlage wurde sie in vorgefettete Suppositorienformen gegossen. Man ließ die Suppositorien in der Form mindestens 1 Stunde bei Raumtemperatur erstarren. Überschüssige Grundlage wurde von der Form abgekratzt. Sodann wurde die Form geöffnet und die Suppositorien wurden entnommen.

[0025] Die mit jeder der vier Grundlagen hergestellten Suppositorien wurden gleichmäßig in drei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe wurde bei Raumtemperatur, eine Gruppe bei 4°C (gekühlt) und die dritte Gruppe bei erhöhter Temperatur (34°C in einem Trockenschrank von konstanter Temperatur) gelagert.

[0026] Proben der Suppositorien von jeder Grundlage wurden zum Zeitpunkt Null analysiert, um die tatsächliche Konzentration vor der Lagerung festzustellen. Die Analyse der einzelnen vier Suppositoriumgrundlagen für Δ^9-THC und Δ^9-THC-hemisuccinat wurden durch HPLC gemäß der folgenden allgemeinen Vorgehenswei-

se, die auf lipophile Grundlagen anwendbar ist, durchgeführt.

Analyse von verschiedenen lipophilen Suppositoriumgrundlagen auf Δ^9-THC und dessen Hemisuccinatester

Lösungsmittelabgabe-System:	Waters Model 6000-Pumpe in Verbindung mit einer U6K-Einspritzvonichtung
Säule:	Waters µ-BondaPak C_{18}, 3,9 mm × 30 cm, Teilchengröße 10 µm
Lösungsmittel:	Methanol/Wasser/Essigsäure (80 : 20 : 0,01), filtrien durch ein 0,45 µm-Nylonfilter mit 1,2 ml/min.
Detektor:	Detektor mit variabler Wellenlänge (Hitachi 100-40 mit einer Altex 155-00-Durchflusszelle) betrieben bei 214 nm. Die Peaks wurden unter Verwendung eines HP-Modell3394A-Integrators integriert.
Interner Standard:	Δ^9-THC-hemiglutarat wurde als interner Standard verwendet und wurde dem Extraktionslösungsmittel (Methanol) in einer Konzentration von 0,5 mg/ml zugesetzt.

[0027] Extraktion von Δ^9-THC und Δ^9-THC-hemisuccinat aus der Suppositoriumgrundlage Das gesamte Suppositorium wurde geschmolzen. Eine Probe des geschmolzenen Suppositoriums wurde in ein vorher gewogenes Reagenzglas der Abmessungen 12 × 75 mm (etwa 200 mg für Suppositorien, die das Äquivalent von 5 mg Δ^9-THC enthielten, und etwa 100 mg für Suppositorien, die das Äquivalent von 10 mg Δ^9-THC enthielten) eingebracht. Nachdem das Material erneut auf Raumtemperatur gekommen war, wurde das Gewicht der Suppositoriumprobe genau bestimmt.

[0028] Das die Suppositoriumprobe enthaltende Reagenzglas wurde sodann mit 1 ml der internen Standardlösung (0,5 mg/ml Δ9-THC-hemiglutarat in Methanol) versetzt. Anschließend wurde das Reagenzglas 1 Minute in einen Heizblock von 50 °C gestellt, wonach ein heftiges Aufwirbeln in heißem Zustand (geschmolzener Zustand der Grundlage) von 30 Sekunden folgte. Sodann wurde das Reagenzglas verschlossen und zur Erstarrung der Grundlage in den Kühlschrank gestellt. Der Methanolextrakt wurde sodann durch einen Wattebausch in ein GC-Fläschchen filtriert. Eine Aliquotmenge (15 µl) des Extrakts wurde sodann in das HPLC-System eingespritzt. Die Peakflächen für Δ^9-THC, Δ^9-THC-hemisuccinat und den internen Standard wurden gemessen. Die Peakflächenverhältnisse von Δ^9-THC/I. S. und Δ^9-THC-hemisuccinat/I. S. wurden berechnet. Unter Verwendung von Eichkurven für Δ^9-THC und Δ^9-THC-hemisuccinat, die für jede Suppositoriumgrundlage aufgestellt wurden, wurde die Konzentration dieser Analysen ermittelt.

[0029] Aufstellung von Eichkurven für Δ^9-THC und Δ^9-THC-hemisuccinat Die Eichkurven wurden aufgestellt, indem man 200 mg-Proben der Grundlage mit verschiedenen Mengen an Δ^9-THC und Δ^9-THC-hemisuccinat versetzte und anschließend eine Extraktion der mit diesem Zusatz versehenen Proben gemäß der vorstehend geschilderten Vorgehensweise extrahierte.

[0030] Folgende Konzentrationen von Δ^9-THC wurden herangezogen: 0, 125, 250, 375 und 500 µg/g Grundlage. Folgende Konzentrationen an Δ^9-THC-hemisuccinat wurden herangezogen: 0, 1,5, 2,5, 3 und 3,75 mg/g Grundlage.

[0031] Nach der Analyse zum Zeitpunkt Null wurden die Suppositorien bei verschiedenen Temperaturen (Raumtemperatur, Kühlschranktemperatur und 34 °C) 12 Monate gelagert und sodann erneut auf die gleiche Weise analysiert. Die Ergebnisse der Analysen nach einem Jahr sind in Tabelle 1 aufgeführt.

[0032] Die Daten zeigen, dass eine Lagerung der Suppositorien bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur (34°C) zu einem ernsthaften Abbau des Hemisuccinatesters, der in Witepsol H15 zubereitet war, führte, wobei bei 4°C ein mäßiger Verlust auftrat (21%). Von den übrigen drei Grundlagen blieben nur bei Wecobee mehr als 90% der ursprünglichen Konzentration des Hemisuccinats sowohl bei 4°C als auch bei Raumtemperatur erhalten. Die Paraffingrundlage ergab bei 4°C keinen Abbau.

Beispiel II

[0033] Δ^9-THC-hemisuccinat wurde in den gleichen Grundlagen wie in Beispiel I zubereitet. Die Suppositorien wurden zum Zeitpunkt Null analysiert und sodann gekühlt (4°C) gelagert. Proben von jeder Gruppe (Grundlage) wurden periodisch innerhalb einer Zeitspanne von 21 Monaten für die Analyse entnommen. Die Ergebnisse der periodischen Analyse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

[0034] Die Daten zeigen, dass ein allmählicher Abbau des Δ^9-THC-hemisuccinats bei Zubereitung in Hydrokote und Witepsol H15 stattfindet, wobei der Abbau im letztgenannten Fall stärker ist. Andererseits bleiben in Wecobee- und Paraffin-Grundlagen in einem Zeitraum bis zu 21 Monaten 95% oder mehr der ursprünglichen Konzentration des Wirkstoffes erhalten. Eine Prüfung der HPLC-Chromatogramme zeigt, dass es sich beim

einzigen Abbauprodukt um Δ^9-THC selbst handelt, was zeigt, dass die Hydrolyse des Hemisuccinatesters die Ursache für den Abbau darstellt.

Beispiel III

[0035] Δ^9-THC-hemisuccinat wurde in verschiedenen lipophilen Suppositoriumgrundlagen auf die gleiche Weise wie in Beispiel I zubereitet. In diesem Beispiel wurden folgende Grundlagen verwendet: Witepsol H15, Witepsol H15 mit 0,25% Buttersäure, Witepsol H15 mit dem in Paraffinöl eingeführten Arzneistoff, Witepsol H15 mit 5% Maisstärke, Hydrokote und Hydrokote mit 0,25% Buttersäure. Die Suppositorien wurden zum Zeitpunkt Null analysiert und sodann über einen Zeitraum von 6 Monaten gekühlt (4°C) gelagert, wobei periodisch Analysen durchgeführt wurden. Die Analysenergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Daten zeigen, dass die an Witepsol H15 und Hydrokote vorgenommenen Modifikationen die Stabilität des Δ^9-THC-hemisuccinats nicht signifikant erhöhten. In sämtlichen Fällen wurden nach 6 Monaten weniger als 90% des Ausgangsmaterials gewonnen.

[0036] Dieses Beispiel belegt, dass die Quelle der Instabilität nicht in der möglicherweise hygroskopischen Natur der Suppositoriumgrundlage liegt. Die Zugabe von Materialien, die dazu beitragen, dass eine Aufnahme von Wasser aus der Luft und dadurch eine Hydrolyse des Esters verhindert wird, erhöhten die Stabilität des Esters nicht.

Beispiel IV

[0037] Δ^9-THC-hemisuccinat wurde in den lipophilen Grundlagen Witepsol H15, Hydrokote, Kaomel und Suppocire auf die gleiche Weise wie in Beispiel I zubereitet, mit der Ausnahme, dass die Konzentration des Arzneistoffes in den Suppositorien verdoppelt wurde (13,18 mg/Suppositorium, entsprechend 10 mg Δ^9-THC/Suppositorium). Jede Gruppe von Suppositorien der einzelnen Grundlagen wurde zum Zeitpunkt Null analysiert. Die Suppositorien wurden sodann 18 Monate gekühlt (4°C) gelagert und sodann erneut gemäß der Vorgehensweise von Beispiel I einer Analyse unterzogen. Die Analysenergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Die Daten zeigen, dass in sämtlichen Basen innerhalb des Zeitraums von 18 Monaten ein erheblicher Abbau stattgefunden hatte.

Beispiel V

[0038] Δ^9-THC-hemisuccinat wurde in zwei hydrophilen Suppositoriumgrundlagen, nämlich Polyethylenglykol 600/3350 und Tween 61/Glycerinmonolaurat, auf die gleiche Weise wie in Beispiel I zubereitet, mit der Ausnahme, dass die Konzentration des Wirkstoffes 10 mg Δ^9-THC/Suppositorium entsprach (13,18 mg Δ^9-THC-hemisuccinat/Suppositorium). Die Suppositorien wurden zum Zeitpunkt Null gemäß der Vorgehensweise von Beispiel I analysiert, wobei folgende Ausnahmen galten:

1. Beim internen Standard handelte es sich um Octanophenon in einer Konzentration von 0,2 mg/ml in Isooctan.
2. Der Extraktionsvorgang wurde folgendermaßen durchgeführt: Eine Probe des Suppositoriums wurde genau in ein Reagenzglas der Abmessungen 12 × 75 mm eingewogen. Das Reagenzglas wurde sodann mit 1 ml destilliertem Wasser und 1 ml interner Standardlösung versetzt. Das Gemisch wurde aufgewirbelt, bis die gesamte Grundlage vollständig zwischen den zwei Lösungsmitteln verteilt war. Die Isooctanschicht (obere Schicht) wurde sodann in ein weiteres Reagenzglas übertragen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 1 ml Methanol gelöst. 15 µl der schließlich erhaltenen Lösung wurden in die HPLC-Vorrichtung eingespritzt. Die Messungen der Peakflächen und die Berechnungen der Konzentration wurden auf die vorstehend angegebene Weise durchgeführt.

[0039] Sodann wurden die Suppositorien gekühlt gelagert und nach 3 Wochen, 6 Wochen und 4 Monaten analysiert. Die Analysenergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Die Daten zeigen, dass Δ^9-THC-hemisuccinat in hydrophilen Grundlagen äußerst instabil ist.

Tabelle 1
Stabilität von Δ^9-THC-hemisuccinat in verschiedenen lipophilen Suppositoriumgrundlagen nach einjähriger Lagerung bei verschiedenen Temperaturen Restlicher prozentualer Anteil an Δ^9-THC-hemisuccinat nach einjähriger Lagerung

Temperatur	Wecobee W	Paraffin	Hydrokote	Witepsol H15
4 °C	98	100	85	79
20 °C (RT)	98	87	87	33
34 °C	81	82	85	26

Tabelle 2
Stabilität von Δ9-THC-hemisuccinat in verschiedenen lipophilen Suppositoriumgrundlagen nach einer Lagerung von 21 Monaten bei 4°C
Restlicher prozentualer Anteil an Δ^9-THC-hemisuccinat nach 21-monatiger Lagerung

Zeit	Wecobee W	Paraffin	Hydrokote	Witepsol H15
3 Monate	96	99	91	88
6 Monate	99	95	84	78
12 Monate	98	100	85	79
21 Monate	95	98	77	65

Tabelle 3
Prozentualer Anteil an Δ^9-THC-hemisuccinat in verschiedenen lipophilen Suppositorium-Zubereitungen nach 6-monatiger Lagerung in gekühltem Zustand (4°C)
Prozentualer Anteil an Δ^9-THC-hemisuccinat nach 6-monatiger Lagerung

Zeit	Witepsol	Witepsol/ Buttersäure	Witepsol/ Maisstärke	Witepsol/ Paraffinöl	Hydrokote	Hydrokote/ Buttersäure
0	97	97	99	97	99	99
2 Monate	89	92	95	90	92	94
3 Monate	88	91	92	89	91	93
6 Monate	78	83	86	75	84	84

Tabelle 4
Prozentualer Anteil an Δ^9-THC-hemisuccinat nach 18-monatiger Lagerung in gekühltem Zustand (4°C) in verschiedenen lipophilen Suppositoriumgrundlagen

Grundlage	Verbleibendes Δ^9-THC-Hemisuccinat nach 18-monatiger Lagerung
Witepsol H15	63,0 %
Hydrokote	71,3 %
Kaomel	37,2 %
Suppocire	59,2 %

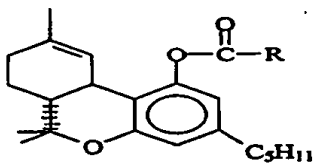
Tabelle 5
Restlicher prozentualer Anteil an Δ^9-THC-hemisuccinat nach Lagerung in gekühltem Zustand (4°C) in zwei hydrophilen Suppositoriumgrundlagen
Restlicher prozentualer Anteil an Δ^9-THC-hemisuccinat

Zeit nach der Herstellung	Polyethylenglykol 600/3350	Tween 61/ Glycerylmonolaurat
3 Wochen[1]	56 %	0 %
6 Wochen	38 %	N/A
4 Monate	11 %	N/A

[1] Die Instabilität des Hemisuccinats von Δ^9-THC in hydrophilen Grundlagen war vom Zeitpunkt der Herstellung an offensichtlich. Eine Analyse der Suppositorien unmittelbar nach der Herstellung ergab 65 % der nominalen Konzentration in PEG 600/3350 und eine vollständige Hydrolyse in der Tween 61/Glycerylmonolaurat-Grundlage.

Patentansprüche

1. Langzeitstabile Suppositorium-Zubereitung, enthaltend eine therapeutisch wirksame Menge mindestens eines Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats (THC = delta-9-Tetrahydrocannabinol) der Formel



worin R Alkyl, das eine Carboxyl- oder Aminogruppe enthält und 3 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist, bedeutet, in einer pharmazeutisch verträglichen, rektalen Suppositoriumgrundlage, wobei die Suppositoriumgrundlage die Langzeitstabilität des Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats, das in der Suppositoriumzubereitung enthalten ist, in der Weise gewährleistet, dass mehr als 90 der ursprünglichen Konzentration des Esterderivats 1 Jahr bei 4 °C erhalten bleiben.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, wobei R den Halbester von Bernsteinsäure, den Halbester von Malonsäure oder den Alaninatester von Alanin bedeutet.

3. Zubereitung nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Suppositoriumgrundlage um eine lipophile Suppositoriumgrundlage handelt.

4. Zubereitung nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Suppositoriumgrundlage um eine aprotische, lipophile Suppositoriumgrundlage handelt.

5. Zubereitung nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Suppositoriumgrundlage um ein Gemisch aus Kohlenwasserstoffen (Paraffinen) oder um ein Triglyceridgemisch von Fettsäuren handelt.

6. Zubereitung nach Anspruch 5, wobei der Schmelzpunktbereich der Suppositoriumgrundlage **32** bis 36°C beträgt.

7. Zubereitung nach Anspruch 5, wobei es sich bei der Suppositoriumgrundlage um ein Triglyceridgemisch handelt.

8. Zubereitung nach Anspruch 5, wobei es sich bei der Grundlage um ein Gemisch aus 50–60% hartem Paraffin und 40–50% flüssigem Paraffin handelt.

9. Zubereitung nach Anspruch 7, wobei R den Halbester von Bernsteinsäure bedeutet.

10. Zubereitung nach Anspruch 8, wobei R den Halbester von Bernsteinsäure bedeutet.

11. Verwendung mindestens eines Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats gemäß der Definition in Anspruch 1 und einer pharmazeutisch verträglichen, rektalen Suppositoriumgrundlage gemäß der Definition in Anspruch 1 bei der Herstellung einer Suppositoriumzubereitung zur Herbeiführung einer Analgesie oder zur Linderung von Schmerzen oder von spastischen Zuständen bei einem Säugetier.

12. Verwendung mindestens eines Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats gemäß der Definition in Anspruch 1 und einer pharmazeutisch verträglichen, rektalen Suppositoriumgrundlage gemäß der Definition in Anspruch 1 bei der Herstellung einer Suppositoriumzubereitung zur Appetitanregung bei einem Säugetier.

13. Verwendung mindestens eines Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats gemäß der Definition in Anspruch 1 und einer pharmazeutisch verträglichen, rektalen Suppositoriumgrundlage gemäß der Definition in Anspruch 1 bei der Herstellung einer Suppositoriumzubereitung zur Behandlung von Depressionen bei einem Säugetier.

14. Verwendung mindestens eines Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats gemäß der Definition in Anspruch 1 und einer pharmazeutisch verträglichen, rektalen Suppositoriumgrundlage gemäß der Definition in Anspruch 1 bei der Herstellung einer Suppositoriumzubereitung zur Behandlung von Angstzuständen bei einem Säugetier.

15. Verwendung mindestens eines Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats gemäß der Definition in Anspruch 1 und einer pharmazeutisch verträglichen, rektalen Suppositoriumgrundlage gemäß der Definition in Anspruch 1 bei der Herstellung einer Suppositoriumzubereitung zur Behandlung oder Verhinderung von Migräne-Kopfschmerzen bei einem Säugetier.

16. Verwendung mindestens eines Δ^9-THC-Arzneistoffvorstufen-Esterderivats gemäß der Definition in Anspruch 1 und einer pharmazeutisch verträglichen, rektalen Suppositoriumgrundlage gemäß der Definition in Anspruch 1 bei der Herstellung einer Suppositoriumzubereitung zur Verbesserung des Nachtsehvermögens bei einem Säugetier.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen