



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 33 519 T2** 2007.10.31

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 189 602 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 33 519.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR00/01573**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 940 460.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/074659**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **14.12.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.03.2002**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **21.02.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.10.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/52** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**9907259 09.06.1999 FR**

(73) Patentinhaber:

**Ethypharm, Houdan, FR**

(74) Vertreter:

**Samson & Partner, Patentanwälte, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**MARECHAL, Dominique, F-28100 Dreux, FR;  
OURY, Pascal, F-78150 Le Chesnay, FR; SUPLIE,  
Pascal, F-27400 Montataire, FR**

(54) Bezeichnung: **MORPHINSULFAT ENTHALTENDE MIKROGRANULATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN**

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 eine neue Morphinsulfat-Formulierung mit verzögerter Freisetzung zur oralen Verabreichung.

**[0002]** Die vorliegende Erfindung erstreckt sich darüber hinaus auf das Herstellungsverfahren dieser Formulierung und auf die sie enthaltenden pharmazeutischen Präparate.

**[0003]** In der vorliegenden Erfindung wird unter „Morphinsulfat“ das gegebenenfalls hydratisierte Sulfatsalz von (5 alpha, 6 alpha)-7,8-Didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorphinan-3,6-diol verstanden.

**[0004]** Die orale Verabreichung von Morphinsulfat ist die am besten geeignete Behandlung zur Linderung chronischer Schmerzen. Im Stand der Technik wurden zahlreiche orale Morphinsulfat-Formulierungen beschrieben.

**[0005]** Die EP 205 282 (EUROCELTIQUE) betrifft Granula, die Morphinsulfat, einen aliphatischen Alkohol und eine wasserlösliche Hydroxyalkylcellulose umfassen.

**[0006]** Diese Granula sind mit einem mucoadhäsiven Cellulosederivat wie Hydroxypropylmethylcellulose überzogen und weisen ein Freisetzungsprofil über 12 Stunden mit einem Plasmapeak, der zwischen 1 und 3 Stunden liegt, auf.

**[0007]** Die EP 377 518 (FAULDING) beschreibt Granula mit verzögerter Freisetzung, die einen sehr wasserlöslichen Wirkstoff wie Morphin enthalten. Die Granula ermöglichen es, über mindestens 3 Stunden Plasmaspiegel von über 75 % des Maximums aufrechtzuerhalten.

**[0008]** Diese Granula umfassen einen aktiven Kern, der mit einer Polymerschicht überzogen ist, die bei einem sehr sauren pH eine langsame Freisetzung des Wirkstoffes und bei einem weniger sauren bis basischen pH eine weniger langsame konstante Freisetzung des Wirkstoffes über einen längeren Zeitraum ermöglicht.

**[0009]** Diese Polymerschicht enthält drei Verbindungen: eine unabhängig vom pH-Wert unlösliche Polymermatrix, ein enterisches Polymer, dessen Löslichkeit pH-abhängig ist, und ein in saurem Milieu lösliches Polymer.

**[0010]** Die in der EP 377 518 beschriebenen Präparate weisen eine Bioverfügbarkeit auf, die eine mindestens zweimal täglich erfolgende Verabreichung erfordert.

**[0011]** Die EP 553 392 (EUROCELTIQUE) hat ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen Formulierung mit verzögerter Freisetzung zum Gegenstand, die aus Granula besteht, die durch Aufsprühen einer wässrigen Wirkstofflösung auf neutrale Trägerkörner im Luftfließbett erhalten werden, gefolgt von dem Überziehen mit HPMC, dem Überziehen mit einem Acrylpolymer und einem Schutzfilm, der erforderlich ist, um das Agglomerieren der Granula zu verringern.

**[0012]** Die EP 636 366 (EUROCELTIQUE) beschreibt Morphinsulfat-Mikrogranula mit verzögerter Freisetzung, die einen neutralen Kern umfassen, welcher mit einer aktiven Schicht aus einer Wirkstoff/HPMC-Mischung, mit einer Schicht mit verzögerter Freisetzung aus Eudragit® RS D und/oder Eudragit® RL D und mit einem Film aus HPMC überzogen ist, der eine Massenzunahme von 5 % darstellt.

**[0013]** In den Dokumenten EP 533 392 und EP 636 366 werden die Granula einer Wärmebehandlung oberhalb der Glasumwandlungstemperatur der Polymerhülle unterzogen, um deren Struktur zu stabilisieren. Diese Wärmebehandlung wird über mindestens 24 Stunden bei ungefähr 45°C durchgeführt, was die Dauer des Verfahrens beachtlich verlängert.

**[0014]** Die EP 647 448 (EUROCELTIQUE) beschreibt Morphinsulfat-Mikrogranula, deren in-vitro-Auflösungsprofil sich über 24 Stunden erstreckt. Die Granula bestehen aus neutralen Trägerkörnern, die mit Wirkstoff und Lactose überzogen sind. Die aktive Schicht ist mit einem Film aus Opadry® beschichtet und dann mit Aquacoat ECD 30®, Eudragit RS 30 D® oder einer Eudragit® RS/Eudragit® RL-Mischung 97,5/2,5 überzogen. Der Gehalt der in diesem Dokument beschriebenen Granula ist relativ gering, in der Größenordnung von 15 %.

**[0015]** Die US 5 445 829 (KV Pharmaceutical) betrifft eine Formulierung, die in der Lage ist, den Wirkstoff

ausschließlich zwischen 12 und 24 Stunden nach der Verabreichung auszuschütten.

**[0016]** Diese Formulierung enthält 0 bis 50 % unmittelbare Partikel und den Rest an Partikeln mit kontrollierter Freisetzung, welche aus unmittelbaren Partikeln bestehen, die mit einem Cellulosederivat als Verzögerungspolymer überzogen sind.

**[0017]** Die WO 94/22431 (KAPIPHARMACIA) beschreibt eine Formulierung eines Morphinsalzes mit kontrollierter Freisetzung.

**[0018]** Diese Formulierung kann in einer einmaligen täglichen Einnahme verabreicht werden. Nach 32 Stunden beträgt die Plasmakonzentration über  $C_{max}/2$ , und die Schwankungen des Freisetzungsprofils sind innerhalb dieses Zeitraums sehr gering, so dass die Plasmakonzentration über 24 Stunden fast konstant ist.

**[0019]** Die in der WO 94/22431 beschriebene Formulierung besteht beispielsweise aus Granula, die ein Herzstück aus Morphinsalz, Lactose und einem Bindemittel enthalten, welches mit einem Film aus HPMC/EC und Triethylcitrat überzogen ist.

**[0020]** Diese Formulierung verwendet eine Mischung von zwei Polymeren, von denen das eine in Wasser löslich und das andere in Wasser unlöslich ist.

**[0021]** Die WO 95/31972 (EUROCELTIQUE) beschreibt Morphinsulfat-Granula mit verzögerter Freisetzung, die aus einem neutralen Kern bestehen, welcher mit Wirkstoff und mit wasserhaltiger Lactose, deren scheinbare Dichte zwischen 0,4 und 0,9 g/ml liegt, überzogen ist. Die Schicht mit verzögerter Freisetzung, die den Wirkstoff umhüllt, enthält beispielsweise ein Acrylpolymer, eine Alkylcellulose, ein hydriertes Pflanzenöl oder eine von deren Mischungen.

**[0022]** Dieses Dokument lehrt, dass die Bindung des Morphinsulfates an die neutralen Kerne den Zusatz von Lactose als Verdünnungsmittel erfordert.

**[0023]** Die als Beispiel angeführten Freisetzungsprofile der Mikrogranula zeigen, dass diese Granula an eine Einnahme am Tag angepasst sind.

**[0024]** Die WO 96/14059 (EUROCELTIQUE) beschreibt ein Verfahren zur Extrusion von kugelförmigen Partikeln, die Morphinsulfat, einen Träger, dessen Schmelzpunkt zwischen 35 und 150°C liegt, und ein Mittel mit verzögerter Freisetzung enthalten.

**[0025]** Der Träger ist ein hydriertes Pflanzenöl oder ein PEG (MG 1000-20000). Das in-vitro-Auflösungsprofil dieser Partikel beträgt 67 % nach 24 Stunden. Es wird kein in-vitro-Ergebnis geliefert.

**[0026]** Die WO/960066 (ALZA) beschreibt eine Zusammensetzung, die Morphinsulfat, Polyvinylpyrrolidon und ein Polyoxymethylen enthält.

**[0027]** Dieses Dokument behauptet, dass die Formulierung eine zeitlich verzögerte Freisetzung bewirkt, liefert aber weder ein in-vitro- noch ein in-vivo-Beispiel, so dass es durch Lesen des Dokumentes schwierig ist, abzuschätzen, ob die Verabreichung in einer oder mehreren Einnahmen pro Tag erfolgen soll.

**[0028]** Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft Morphinsulfat-Mikrogranula mit verzögerter Freisetzung, jedes umfassend ein neutrales Trägerkorn, das mit einer aktiven Schicht und einer Schicht mit verzögerter Freisetzung überzogen ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Schicht mit verzögerter Freisetzung ein Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer, dessen relatives Verhältnis von freien Carboxylgruppen und Estergruppen ungefähr 0,5 beträgt, und ein einen hydrophoben Charakter aufweisendes Siliciumdioxid enthält.

**[0029]** Das hydrophobe Siliciumdioxid stellt vorteilhafterweise 0,2 bis 1 Gew.-% der Mikrogranula dar. Als hydrophobes Siliciumdioxid wird Aerosil® R 972 bevorzugt.

**[0030]** Die Mikrogranula der Erfindung weisen insbesondere den Vorteil auf, dass sie keinen Schutzfilm aufweisen, der die Schicht mit verzögerter Freisetzung umhüllt. Darüber hinaus ist es nicht erforderlich, die Mikrogranula wie im Stand der Technik einer Wärmebehandlung von sehr langer Dauer (über 24 Stunden) zu unterziehen, um die Struktur der Schicht mit verzögerter Freisetzung zu verbessern.

**[0031]** Das Acryl-Copolymer stellt vorteilhafterweise 5 bis 15 Gew.-% der Mikrogranula dar.

**[0032]** Das Gewichtsverhältnis zwischen Morphinsulfat und neutralem Trägerkorn liegt bevorzugt zwischen 40/60 und 60/40.

**[0033]** Das Morphinsulfat stellt vorteilhafterweise 30 bis 40 Gew.-% der Mikrogranula dar.

**[0034]** Das mit der aktiven Schicht überzogene neutrale Trägerkorn enthält bevorzugt 40 bis 50 % Morphinsulfat und 10 bis 20 % eines pharmazeutisch annehmbaren Bindemittels.

**[0035]** Die Schicht mit verzögerter Freisetzung enthält bevorzugt einen Weichmacher und ein Gleitmittel. Der Weichmacher und das Gleitmittel werden aus den dem Fachmann bekannten pharmazeutisch annehmbaren Weichmachern und Gleitmitteln ausgewählt. Der Weichmacher ist beispielsweise Triethylcitrat.

**[0036]** Die Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Mikrogranula ist vorteilhafterweise die folgende:

Morphinsulfat	30-40 %
neutrales Trägerkorn	30-40 %
Bindemittel	10-20 %
Methacrylsäure-Copolymer	5-15 %
Weichmacher	1-2,5 %
Gleitmittel	2-4 %
Hydrophobes Siliciumdioxid	0,2-1 %

**[0037]** Die neutralen Trägerkörner haben eine Korngröße zwischen 200 und 1000 µm, bevorzugt zwischen 400 und 600 µm.

**[0038]** Die vorliegende Erfindung betrifft zudem ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend beschriebenen Mikrogranula. Dieses Verfahren wird vollständig in wässrigem Milieu durchgeführt. Es umfasst einen Schritt des Aufbringens des Wirkstoffes auf neutrale Trägerkörner in wässriger Lösung und einen Schritt des Überziehens mit einem Methacryl-Copolymer ebenfalls in wässriger Lösung.

**[0039]** Die Granula werden vorteilhafterweise in einer rotierenden perforierten Trommel oder einem Luftfließbett hergestellt. Das Aufsprühen der Aufbring- und Überzugs-Lösungen und/oder -Suspensionen ist bevorzugt kontinuierlich und wird von einem Trocknungsschritt bei einer Temperatur zwischen 30 und 65°C gefolgt.

**[0040]** Es ist nicht erforderlich, dass die erfindungsgemäßen Granula einer Wärmebehandlung unterzogen werden, damit die Struktur des Films zufriedenstellend ist.

**[0041]** Die vorliegende Erfindung betrifft schließlich pharmazeutische Zusammensetzungen, welche die erfindungsgemäßen Mikrogranula, die gegebenenfalls gemäß dem vorstehend beschriebenen Verfahren erhalten wurden, enthalten.

**[0042]** Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung, ohne jedoch deren Schutzbereich einzuschränken.

**[0043]** Die Prozentsätze sind in Gewicht angegeben.

**[0044]** Die Figur stellt den Mittelwert des in-vitro-Auflösungsprofils von vier erfindungsgemäßen Formulierungen (Kurven 1, 2, 3 und 4) dar. Die Auflösung in Prozent ist auf der Abszisse aufgetragen und die Zeit (Stunden) auf der Ordinate.

#### Beispiel 1 (Gruppe A)

##### • Herstellung der Granula

**[0045]** Es wird eine Aufbringlösung hergestellt, die 74,7 % gereinigtes Wasser, 6,6 % Pharmacoat 603® (Hydroxypropylmethylcellulose) und 18,7 % Morphinsulfat enthält. Das Rühren wird bis zur Homogenität der Lösung und dann während des gesamten Aufbringens fortgesetzt.

[0046] Neutrale Trägerkörner (400-600 µm) werden in eine rotierende perforierte Trommel eingebracht. Das Aufbringen des Wirkstoffes auf die neutralen Trägerkörner erfolgt durch kontinuierliches Aufsprühen der vorstehend beschriebenen Aufbringlösung unter Zufuhr warmer Luft mit einer Temperatur zwischen 35 und 60°C.

[0047] Die erhaltene Menge an aktiven Mikrogranula wird durch ein Gitter mit einer Maschenweite von 0,71 bis 0,85 mm gesiebt.

[0048] Eine Überzugssuspension wird hergestellt, indem gereinigtem Wasser nacheinander Eudragit® RS 30 D (Methacrylsäure-Copolymer), Triethylcitrat, Talkum und Aerosil® R 972 (hydrophobes Siliciumdioxid) zugegeben werden. Das Rühren der Suspension wird bis zur Homogenität der Mischung und dann während des gesamten Überziehens fortgesetzt.

[0049] Die aktiven Mikrogranula werden in eine rotierende perforierte Trommel eingebracht und bei einer Temperatur von 30°C mit der vorstehend beschriebenen Überzugssuspension kontinuierlich besprüht. Die erhaltene Menge an Mikrogranula wird durch ein Gitter mit einer Maschenweite von 0,8 bis 1 mm gesiebt.

[0050] Dieser Schritt kann ein- oder mehrmals wiederholt werden. Die Granula werden daraufhin mit einer Menge Talkum geschmiert, die 0,5 % der erhaltenen überzogenen Menge entspricht.

[0051] Die erhaltenen Mikrogranula haben folgende Zusammensetzung:

	Gruppe A	
	Menge mg	Gewichts- %
Morphinsulfat	12,5	37,3
Neutrale Trägerkörner	12,5	37,3
Pharmacoat 603®	4,4	13,0
Eudragit RS 30 D®	2,7	8,2
Triethylcitrat	0,5	1,6
Talkum	0,7	2,1
Aerosil R 972®	0,1	0,4
Gehalt (mg/g)	371	

• In-vitro-Auflösungstest

[0052] Die vorstehend erhaltenen Mikrogranula werden in einer sich mit 100 UpM drehenden Blattrührer-Apparatur bei 37°C in 500 ml Wasser gelöst. Die UV-Absorption wird bei zwei Wellenlängen, 285 nm und 310 nm, gemessen.

Zeit (Stunden)	Gruppe A											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20
Auflösung in Prozent	6,6	20,8	38,8	55,8	69,9	79,9	86,3	90,7	93,2	94,8	97,8	98,3

[0053] Das in-vitro-Auflösungsprofil der Gruppe A wird durch die Kurve 3 der Figur dargestellt.

## • Stabilitätstest der Mikrogranula-Kapseln (Gruppe A1)

**[0054]** Die Stabilitätseigenschaften der zuvor erhaltenen und in Kapseln der Größe 3 mit jeweils 60 mg Morphinsulfat verpackten Mikrogranula werden bei Lagerbedingungen von 25°C und 60 % relativer Luftfeuchte über 24 Monate gemessen.

**[0055]** Man beobachtet, dass der Wassergehalt der Mikrogranula durchschnittlich bei 6 % stabil ist, dass die Erscheinungsform der Kapseln zufriedenstellend ist, und dass der Wirkstoffgehalt vorschriftsmäßig und einheitlich ist.

**[0056]** Die Auflösungsprofile sind zeitlich relativ stabil.

**[0057]** Nach 24 Monaten ist der Gehalt an Pseudomorphin- und Apomorphin-verunreinigungen normgerecht (das heißt unter 0,5 %).

**[0058]** Die Stabilität der gleichen Kapseln wird auch über 6 Monate bei 40°C und 75 % relativer Luftfeuchte untersucht.

**[0059]** Man beobachtet, dass der Wirkstoffgehalt vorschriftsmäßig und einheitlich ist. Die Auflösung ist bei 6 Monaten stabil. Darüber hinaus ist der Wassergehalt stabil.

**[0060]** Die Stabilitätsergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

<b>In-vitro-Auflösung in Prozent (Gruppe A1)</b>								
Lagerbedingungen 25°C, 60 % RF								
<b>Stunden</b>	<b>T0</b>	<b>1M</b>	<b>3M</b>	<b>6M</b>	<b>9M</b>	<b>12M</b>	<b>18M</b>	<b>24M</b>
1	7,8	7,4	7,7	7,1	6,1	6,5	6,4	5,5
2	21,6	21,9	23,2	22,4	18,9	19,7	20,1	17,0
4	55,2	57,3	60,2	58,1	52,7	53,1	52,9	50,6
6	78,9	81,7	83,7	81,0	77,8	76,1	73,4	76,1
8	89,9	93,4	93,8	90,8	90,1	86,7	81,9	88,5
12	96,0	100,2	98,8	95,9	97,5	93,0	86,2	95,4
16	96,4	100,6	99,8	96,9	98,7	94,6	86,9	95,4

<b>In-vitro-Auflösung in Prozent (Gruppe A1)</b>					
Lagerbedingungen 40°C, 75 % RF					
Stunden	T0	1M	2M	3M	6M
1	7,8	6,0	5,9	6,1	6,3
2	21,6	19,8	19,7	19,7	21,0
4	55,2	57,1	57,3	57,0	58,7
6	78,9	83,1	81,8	81,9	83,2
8	89,9	94,3	92,1	92,9	94,0
12	96,0	100,1	97,5	98,7	100,3
16	96,4	101,5	98,0	99,6	102,4

		<b>Wirkstoffgehalt (Gruppe A1)</b>								
		T0	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
<b>25°C, 60 % RF</b>	mg/Kapsel	59,0	58,4	-	56,7	59,3	58,1	58,0	57,6	57,0
	Schwankung in %	-	-1,0	-	-3,9	0,5	-1,5	-1,7	-2,4	-3,4
<b>40°C, 75 % RF</b>	mg/Kapsel	59,0	57,4	58,7	57,5	58,4	-	-	-	-
	Schwankung in %	-	-2,7	-0,5	-2,5	-1,0	-	-	-	-

		Wassergehalt (Karl Fisher) (Gruppe A1)								
		T0	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
25°C, 60 % RF		6,1 %	5,9 %	-	5,9 %	6,1 %	4,8 %	6,1 %	6,1 %	5,9 %
40°C, 75 % RF		6,1 %	6,6 %	6,0 %	5,3 %	6,8 %	-	-	-	-

• pharmakokinetische Studie Nr. 1.

**[0061]** Man vergleicht die Bioverfügbarkeit der Reihe A1 der Kapseln mit der einer Referenz-Morphinformulierung (auf 30 mg dosiert) nach 7-tägiger Verabreichung einer wiederholten Dosis an 24 gesunde Freiwillige.

	Plasmakonzentration von			
	Morphin		Morphin-6-Glucuronid	
	Mikrogranula-Kapseln (Gruppe A1) 60 mg	Referenz (Gruppe S 1079) 30 mg	Mikrogranula-Kapseln (Gruppe A1) 60 mg	Referenz (Gruppe S 1079) 30 mg
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)*</b>	18,3	12,8	77,6	59,2
<b>C<sub>min</sub> (ng/ml)**</b>	7,9	6,8	31,0	30,4
<b>T<sub>max</sub> (h)*</b>	5	5	6	3

\* Mittelwerte

\*\* Mediane

**[0062]** Man stellt fest, dass an T7 die 24 Stunden-Morphinplasmakonzentrationen der Kapseln der Erfindung höher sind als die 12 Stunden-Plasmakonzentrationen der Referenz (+1,1 ng/ml), was eine gute Versorgung über 24 Stunden vermuten lässt.

• pharmakokinetische Studie Nr. 2.

**[0063]** Man vergleicht die Bioverfügbarkeit von Kapseln aus der Reihe A2 mit der einer Referenz-Morphinformulierung nach Verabreichung einer Einzeldosis von 60 mg an gesunde Freiwillige.

**[0064]** Die Kapseln aus der Reihe A2 haben die Größe 3 und sind auf 60 mg Morphinsulfat pro Kapsel dosiert.

	Plasmakonzentration von			
	Morphin		Morphin-6-Glucuronid	
	Kapseln, welche Mikrogranula aus der Erfindung enthalten (Gruppe A2)	Referenz aus dem Stand der Technik (Gruppe S 1055)	Kapseln, welche Mikrogranula aus der Erfindung enthalten (Gruppe A2)	Referenz aus dem Stand der Technik (Gruppe S 1055)
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)*</b>	6,97	13,16	64,0	114,8
<b>C<sub>min</sub> (ng/ml)**</b>	6,0	2,0	5,0	3,0
<b>T<sub>max</sub> (h)*</b>	218,9	186,9	1471,49	1536,5

\* Mittelwerte

\*\* Mediane

**[0065]** Die Formulierung der Erfindung und die Referenz sind bioäquivalent hinsichtlich der "Flächen unter Kurven"-Parameter, was eine gleichwertige Absorption der beiden Produkte zeigt. Dagegen erscheint das Freisetzungsprofil der Formulierung der Erfindung verzögerter als die Referenz, mit einem späteren T<sub>max</sub> und einem niedrigeren C<sub>max</sub>.



## Beispiel 2 (Gruppen B, C und D)

## • Herstellung der Granula

[0066] Gemäß dem Protokoll aus Beispiel 1 werden Granula mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt.

	Gruppe B		Gruppe C		Gruppe D	
	Menge (kg)	Gewichts-%	Menge (kg)	Gewichts-%	Menge (g)	Gewichts-%
<b>Morphinsulfat</b>	13,7	35,1	31,0	40,9	728,8	41,9
<b>Neutrale Trägerkörner</b>	15,4	39,7	26,0	34,3	573,7	33,0
<b>Pharmacoat 603®</b>	4,8	12,3	10,8	14,3	204,1	11,7
<b>PEG 4000</b>	-	-	-	-	51,0	2,9
<b>Eudragit RS 30 D®</b>	3,2	8,2	5,1	6,7	126,5	7,3
<b>Triethylcitrat</b>	0,6	1,6	1,0	1,3	24,9	1,4
<b>Talkum</b>	1,0	2,6	1,7	2,2	24,9	1,4
<b>Aerosil®</b>	0,1	0,40	0,2	0,3	6,2	0,4
<b>Gehalt (mg/g)</b>	371,3		368,5		397,9	

[0067] Die Gruppe B wird wie in Beispiel 1 in einer perforierten GLATT-Trommel hergestellt, während die Gruppen C und D in einer perforierten O'HARA-Trommel beziehungsweise in einem LAF HUTTLIN hergestellt werden.

## • In-vitro-Auflösungstests der Mikrogranula

Zeit (h)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	24
% Auflösung	Gruppe B	11,0	29,0	46,2	60,4	71,5	79,9	86,0	90,3	93,4	95,5	98,7	-	-
	Gruppe C	5,3	22,2	42,1	58,5	71,6	81,6	88,5	93,0	95,9	97,8	100,4	-	-
	Gruppe D	7,1	20,2	34,8	47,9	58,7	67,4	74,5	80,2	85,0	88,7	97	99,6	100,5

[0068] Die in-vitro-Auflösungsprofile der Gruppen B, C und D werden durch die Kurven 2, 1 beziehungsweise 4 der Figur dargestellt.

## • Auflösungstests der Mikrogranula-Kapseln

[0069] Die Kapseln der Gruppen B2, B1, D1 und C1 sind auf 60 mg Morphinsulfat dosiert.

Zeit (h)		1	2	3	4	5	6	8	10	12	14
% Auflösung	Gruppe B1	15,2	34,1	51,1	64,8	75,3	83,2	93,3	–	100,4	–
	Gruppe C1	6,5	24,1	–	60,3	–	81,9	92,2	96,3	97,4	98,5

• Stabilitätstests bei 25°C, 60 % RF von Kapseln der Gruppe B2 (Mikrogranula der Gruppe B)

	T0	T15	1M	2M	3M	6M
<b>Wasser- gehalt (%)</b>	–	5,50 %	6,00 %	6,16 %	6,00 %	6,02 %
<b>Auflösung (Stunden)</b>						
1	21,2	19,2	14,7	6,9	15,6	16,6
2	45,1	43,1	29,5	22,1	35,7	37,9
3	63,5	62,0	42,9	36,7	53,3	55,8
4	76,1	75,7	54,4	49,4	67,1	69,3
5	85,2	85,2	64,0	60,1	77,3	79,3
6	91,3	91,6	71,9	68,8	84,8	86,5
7	95,5	95,7	78,2	76,0	90,3	91,5
8	98,2	98,4	83,6	81,5	94,1	95,0
12	102,2	102,9	96,3	93,1	101,2	101,0

• Stabilitätstests bei 40°C, 75 % RF von Kapseln der Gruppe D1 (Mikrogranula der Gruppe D)

	T0	T15	1M	2M	3M	6M
Wasser- gehalt (%)	6,19 %	6,40 %	6,29 %	6,20 %	6,30 %	6,38 %
Auflösung (Stunden)						
1	11,8	11,9	12,2	12,6	11,6	12,5
2	28,7	28,7	31,0	33,1	31,6	34,3
3	45,8	45,2	48,1	50,6	49,1	51,8
4	59,3	58,4	61,2	63,9	62,5	64,9
5	69,8	68,8	71,5	74,1	72,8	75,2
6	77,9	77,1	79,6	82,1	80,7	83,0
8	88,5	88,8	90,3	91,9	90,8	88,7
10	94,2	95,5	95,4	96,0	95,0	95,7
12	97	98,7	97,6	97,5	96,7	97,1

#### Patentansprüche

1. Morphinsulfat-Mikrogranula mit verzögerter Freisetzung, jedes umfassend ein neutrales Trägerkorn, das mit einer aktiven Schicht und einer Schicht mit verzögerter Freisetzung überzogen ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Schicht mit verzögerter Freisetzung ein Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer, dessen relatives Verhältnis von freien Carboxylgruppen und Estergruppen ungefähr 0,5 beträgt, und ein einen hydrophoben Charakter aufweisendes Siliciumdioxid enthält.

2. Mikrogranula nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophobe Siliciumdioxid 0,2 bis 1 Gewichts-% der Mikrogranula darstellt.

3. Mikrogranula nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer vorteilhafterweise 5 bis 15 Gewichts-% der Mikrogranula darstellt.

4. Mikrogranula nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das mit der aktiven Schicht überzogene neutrale Trägerkorn 40 bis 50 % Morphinsulfat und 10 bis 20 % eines pharmazeutisch annehmbaren Bindemittels enthält.

5. Mikrogranula nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Schicht mit verzögerter Freisetzung einen Weichmacher wie Triethylcitrat und ein Gleitmittel enthält.

6. Mikrogranula nach den Ansprüchen 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Zusammensetzung folgende ist:

- Morphinsulfat 30-40 %
- Neutrales Trägerkorn 30-40 %
- Bindemittel 10-20 %
- Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer 5-15 %
- Weichmacher 1-2,5 %
- Gleitmittel 2-4 %
- Hydrophobes Siliciumdioxid 0,2-1 %

7. Mikrogranula nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das relative Gewichtsverhältnis von Morphinsulfat und neutralem Trägerkorn zwischen 40/60 und 60/40 liegt.

8. Mikrogranula nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Morphinsulfat 30 bis 40 Gewichts-% der Mikrogranula darstellt.

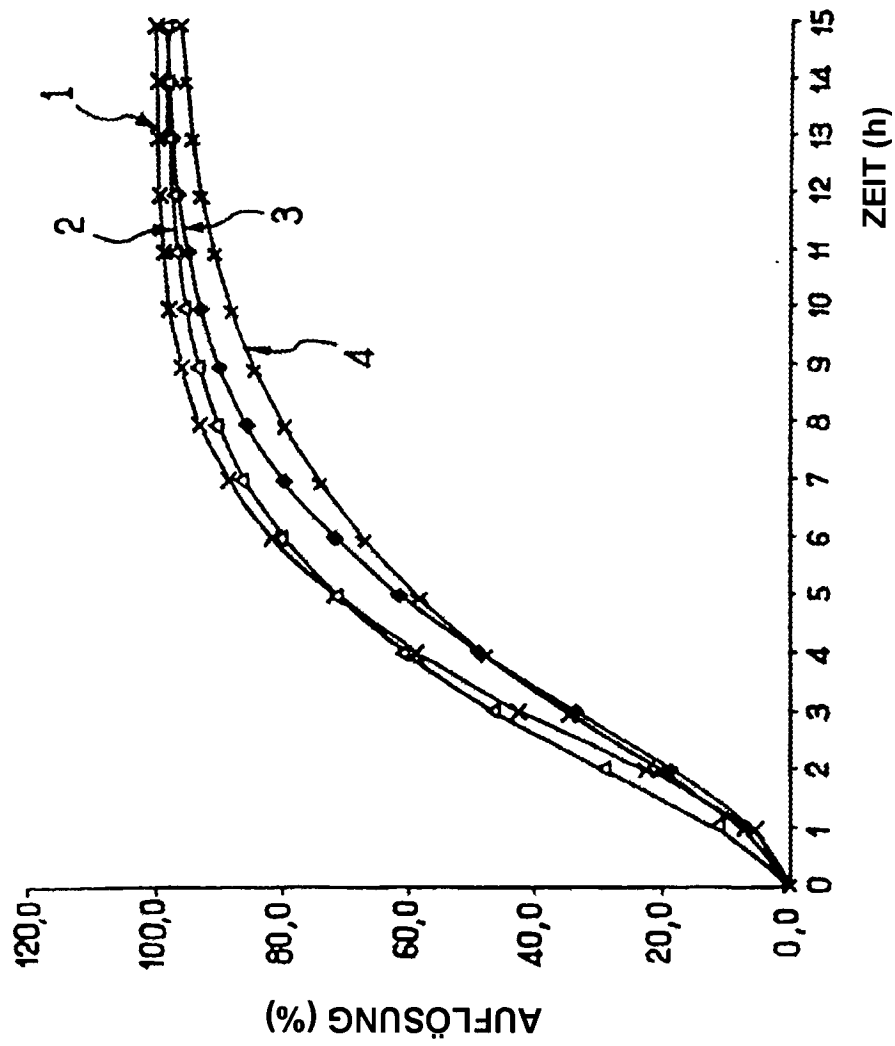
9. Verfahren zur Herstellung von Mikrogranula nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die aktive Schicht und die Schicht mit verzögerter Freisetzung auf die neutralen Trägerkörner durch Überziehung in wässriger Lösung aufgetragen werden.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, die Mikrogranula gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 enthält, welche gegebenenfalls gemäß dem Verfahren nach Anspruch 9 erhalten wurden.

11. Morphinsulfat-Mikrogranula mit verzögerter Freisetzung, jedes umfassend die Struktur, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert ist, nämlich ein neutrales Trägerkorn, das mit einer aktiven Schicht und mit einer Schicht mit verzögerter Freisetzung, die ein Copolymer und hydrophobes Siliciumdioxid enthält, überzogen ist, dadurch gekennzeichnet, dass das Copolymer Eudragit® RS 30D ist und dass ihre Zusammensetzung in Gew.-% aus den folgenden 4 Zusammensetzungen ausgewählt ist:

Zusammensetzung	Gew.-%			
	1	2	3	4
• neutrales Trägerkorn	37,3 %	39,7 %	34,3 %	33,0 %
• aktive Schicht				
- Morphinsulfat	37,3 %	35,1 %	40,9 %	41,9 %
- Hydroxypropylmethylcellulose	13,0 %	12,3 %	14,3 %	11,7 %
- PEG 4000	-	-	-	2,9 %
• Schicht mit verzögerter Freisetzung				
- Eudragit® RS 30D	8,2 %	8,2 %	6,7 %	7,3 %
- Triethylcitrat	1,6 %	1,6 %	1,3 %	1,4 %
- Talkum	2,1 %	2,6 %	2,2 %	1,4 %
- hydrophobes Siliciumdioxid	0,4 %	0,4 %	0,3 %	0,4 %

Es folgt ein Blatt Zeichnungen



Einziges FIGUR