



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 29 826 T3** 2006.08.03

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 731 694 B2**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/54** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 29 826.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US94/13606**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 904 755.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1995/014460**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.11.1994**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.06.1995**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.09.1996**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **06.02.2002**

(97) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents beim EPA: **07.09.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.08.2006**

(30) Unionspriorität:
156468 **23.11.1993** **US**

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

(73) Patentinhaber:
Euroceltique S.A., Luxemburg/Luxembourg, LU

(72) Erfinder:
**SACKLER, Richard, Greenwich, US;
GOLDENHEIM, Paul, Wiltonn, US; KAIKO, Robert,
Weston, US**

(74) Vertreter:
Maiwald Patentanwalts GmbH, 80335 München

(54) Bezeichnung: **OPIOID-FORMULIERUNGEN ZUR SCHMERZBEHANDLUNG**

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 biologisch verfügbare pharmazeutische Depotformulierungen von analgetischen Arzneimitteln, insbesondere Opioid-Analgetika, welche eine verlängerte Dauer der Wirkung bereitstellen, wenn sie oral verabreicht werden.

[0002] Es ist die Absicht aller Depotzubereitungen, einen längeren Zeitraum pharmakologischer Reaktion nach der Verabreichung des Arzneimittels bereitzustellen, als gewöhnlich nach der Verabreichung der Dosierungsformen mit schneller Freisetzung erfahren wird. Derartige längere Zeiträume der Reaktion stellen viele inhärente therapeutische Vorteile bereit, die mit entsprechenden kurz wirkenden Zubereitungen zu sofortiger Freisetzung nicht erreicht werden. Dies trifft insbesondere bei der Behandlung von Krebspatienten oder anderen Patienten zu, die dringend Behandlung für die Erleichterung von mäßigen bis starken Schmerzen brauchen, wobei Blutkonzentrationen eines analgetischen Opioid-Medikaments bei einem therapeutisch wirksamen Niveau gehalten werden müssen, um Schmerzlinderung bereitzustellen. Wenn nicht herkömmliche Therapie mit schnell wirkendem Arzneimittel sorgfältig in häufigen Abständen verabreicht wird, um wirksame stationäre Blutkonzentrationen des Arzneimittels aufrecht zu erhalten, treten wegen der schnellen Absorption, systemischen Exkretion der Verbindung und durch metabolische Inaktivierung Spitzen und Täler in der Blutkonzentration des wirksamen Arzneimittels auf, wodurch spezielle Probleme bei der Aufrechterhaltung der analgetischen Wirksamkeit erzeugt werden.

[0003] Die Lehre des Standes der Technik von der Zubereitung und Verwendung von Zusammensetzungen, die die anhaltende Freisetzung einer wirksamen Verbindung von einem Träger bereitstellen, betrifft im wesentlichen die Freisetzung der wirksamen Substanz in die physiologische Flüssigkeit des Verdauungstrakts. Jedoch ist allgemein erkannt, daß die bloße Anwesenheit einer wirksamen Substanz in den Magen-Darm-Flüssigkeiten nicht von sich aus biologische Verfügbarkeit sichert.

[0004] Um absorbiert zu werden, muß die wirksame Arzneimittelsubstanz in Lösung sein. Die Auflösungszeit, die für einen gegebenen Anteil einer wirksamen Substanz aus einer einheitlichen Dosierungsform erforderlich ist, wird durch ein Testverfahren, durchgeführt unter standardisierten Bedingungen, als der Anteil der Menge der wirksamen Arzneimittelsubstanz bestimmt, der aus einer einheitlichen Dosierungsform über eine festgelegte Zeitbasis freigesetzt wird. Die physiologischen Flüssigkeiten des Gastrointestinaltrakts sind die Medien zur Bestimmung der Auflösungszeit. Der gegenwärtige Stand der Technik erkennt viele zufriedenstellende Testverfahren, um die Auflösungszeit für pharmazeutische Zusammensetzungen zu messen, an, und diese Testverfahren sind weltweit in offiziellen Kompendien beschrieben.

[0005] Das primäre Prinzip, das die Verwendung von Opioid-Analgetika bei der Behandlung chronischer Schmerzen leitet, ist die Individualisierung von Dosierungen, um die verschiedenen und wechselnden Opioid-Anforderungen zwischen und im Inneren jedes einzelnen Patienten zu erfüllen. Autoritäten der Schmerzbehandlung betonen die Bedeutung der Titration. Titration zu der angemessenen Dosis für einen speziellen Patienten wird durch die breiten interindividuellen Unterschiede bei der Reaktion verschiedener Patienten auf gegebene Dosen von Opioiden benötigt. Wenn auch eine Vielzahl von Faktoren für breite interindividuelle Unterschiede bei der Reaktion auf Opioid-Analgetika verantwortlich ist, wurzelt ein wichtiger Faktor in der breiten interindividuellen Schwankung bei Stoffwechsel und Pharmakokinetik.

[0006] Diejenigen Opiode, die am wirksamsten titriert werden, sind diejenigen mit relativ kurzen Halbwertszeiten der Eliminierung im Bereich von 3 bis 5 Stunden (z.B. Morphin, Hydromorphon, Oxycodon) im Vergleich zu Analgetika mit langer (12 bis 72 Stunden) und variablerer Halbwertszeit (z.B. Methadon, Levorphanol). Die Arzneimittel mit kürzerer Halbwertszeit nähern sich an ungefähr einem Tag statt an mehreren Tagen bis zu einer Woche oder mehr an stationäre Konzentrationen an. Nur im stationären Zustand kann man erwarten, daß die Ausgewogenheit zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei einem gegebenen Dosierungsplan bestehen bleibt. Vertraut man darauf, daß der Patient etwa einen Tag nach Beginn der Dosierung in einem ungefähr stationären Zustand ist, erlaubt das eine viel schnellere Beurteilung, ob die Dosierung für diesen Einzelnen geeignet ist.

[0007] Einmal am Tag oral verabreichbare Dosierungsformen sind auf dem Fachgebiet bereits entwickelt worden und sind im Handel erhältlich. Gegenwärtig gibt es jedoch keine im Handel erhältlichen analgetischen 24-Stunden-Depot-Opioid-Formulierungen; jedoch hat die Erfahrung mit den 12-Stunden-Depotformulierungen zu einem allgemeinen Verständnis in der medizinischen Gemeinschaft geführt, daß, um einen Patienten zu titrieren, der analgetische Opioid-Therapie erhalten soll, es notwendig ist, eine analgetische Opioid-Dosierungsform mit sofortiger Freisetzung, wie beispielsweise eine parenterale Zubereitung, eine Lösung oder Tab-

lette zu sofortiger Freisetzung oder dergleichen, zu verwenden. Nur nachdem durch Verwendung von Opioid-Zubereitungen zu sofortiger Freisetzung ein geeignetes stationäres Niveau bei dem Patienten erreicht ist, kann ein Patient auf eine orale Depot-Opioid-Formulierung umgestellt werden.

[0008] Es folgt daher, daß es für Praktiker sehr wünschenswert sein würde, eine analgetische Depot-Opioid-Zubereitung verfügbar zu haben, welche geeignete pharmakokinetische Parameter (z.B. Absorptionsprofil) und begleitende pharmakokinetische Reaktion bei dem Patienten (z.B. Schmerzlinderung) bereitstellt, derart, daß die gleiche Dosierungsform verwendet werden kann, sowohl um einen Patienten zu titrieren, der analgetische Opioid-Therapie erhält, als auch bei chronischer Erhaltungstherapie nach Titration des Patienten verwendet zu werden. Dieses würde die Notwendigkeit beseitigen, zuerst einen Patienten mit einer Opioid-Dosierungsform zu sofortiger Freisetzung zu titrieren, bevor der Patient wie vorstehend beschrieben für chronische Therapie auf eine Depotdosierungsform umgestellt wird. Vorzugsweise stellen die Depotformulierungen eine Dauer der Wirkung bereit, die länger als etwa zwölf Stunden andauert, derart, dass ein Arzneimittel an einen Patienten nur einmal am Tag verabreicht werden kann. Vorzugsweise stellt die Depotdosierungsform nicht nur wirksame Schmerzlinderung für eine Dauer von mehr als etwa 12 Stunden bereit, sondern stellt zusätzlich ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil bereit, welches einen Patienten, der analgetische Opioid-Therapie erhalten soll, erlaubt, titriert zu werden und chronisch mit der gleichen Depotdosierungsform behandelt zu werden.

[0009] Viele der oralen analgetischen Opioid-Formulierungen, die gegenwärtig auf dem Markt erhältlich sind, müssen täglich alle vier bis sechs Stunden verabreicht werden; eine ausgewählte Minderheit wird für weniger häufige 12-Stunden-Dosierung formuliert.

[0010] Es besteht auch ein Bedarf, eine Arzneimittelformulierung zu entwickeln, welche ein Absorptionsprofil bereitstellt, welches sowohl für Titrierung eines Patienten geeignet ist, der analgetische Opioid-Therapie erhält, und welches auch anhaltende Freisetzung eines Opioid-Analgetikums bereitstellt, die ausreichend ist, um Analgesie für mindestens etwa 24 Stunden Dauer bereitzustellen. Dies würde die Notwendigkeit beseitigen, zuerst einen Patienten mit Dosierungsformen zu unmittelbarer Freisetzung (z.B. parenteral, oral, rektal) von Opioid-Analgetikum zu titrieren und dann den Patienten auf eine Depotform des Opioid-Analgetikums umzustellen.

[0011] Morphin, welches als das prototypische Opioid-Analgetikum angesehen wird, wurde zu zweimal täglichen Formulierungen mit gesteuerter Freisetzung formuliert (d.h. Tabletten MS Contin[®], im Handel erhältlich von Purdue Frederick Company; und Kapanol[®], im Handel erhältlich von F. H. Faulding and Company; und Oramorph[®] SR, früher bezeichnet als Roxanol[®] SR, im Handel erhältlich von Roxana). Bezug wird auch auf PCT/WO 94/03161 genommen.

[0012] Eine oral verabreichbare Opioid-Formulierung, die eine verlängerte Dauer der Analgesie ohne höheres Auftreten abträglicher Wirkungen bereitstellen würde, würde höchst wünschenswert sein. Eine derartige orale Depotformulierung eines Opioid-Analgetikums würde biologisch verfügbar sein und wirksame stationäre Blutkonzentrationen (z.B. Plasmaniveaus) des Arzneimittels bereitstellen, wenn es oral verabreicht wird, derart, daß eine Dauer der analgetischen Wirksamkeit von etwa 24 Stunden oder mehr erhalten wird.

AUFGABEN UND ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0013] Es ist dementsprechend eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Behandlung von Patienten in mäßigen bis starken Schmerzen mit einer oral verabreichten pharmazeutischen Dosierungsform eines Opioid-Analgetikums, das für eine einmal-am-Tag-Verabreichung geeignet ist, bereitzustellen.

[0014] Es ist noch eine andere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Behandlung von Patienten mit einer analgetischen einmal-am-Tag-Opioid-Formulierung bereitzustellen, welche größere analgetische Wirksamkeit bereitstellt als die, welche mit den bevorzugten analgetischen Therapien Q12H (alle 12 Stunden) erhältlich ist.

[0015] Es ist weiterhin eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine analgetische Opioid-Dosierungsform bereitzustellen, die anhaltende Freisetzung des Opioids bereitstellt und auch zur Verwendung bei der Titrierung eines Patienten, der analgetische Opioid-Therapie erhält, imstande ist.

[0016] In Übereinstimmung mit den vorstehenden Aufgaben und anderen betrifft die vorliegende Erfindung zum Teil die überraschende Entdeckung, daß, um eine 24-Stunden-Dosierungsform eines Opioid-Analgeti-

kums bereitzustellen, es entscheidend ist, eine Depotformulierung mit einer analgetischen Zubereitung zu formulieren, welche eine anfänglich schnelle Freisetzung von Opioid bereitstellt, so daß die minimal wirksame analgetische Konzentration bei vielen Patienten, die zu der Zeit der Dosierung meßbare, wenn nicht deutliche Schmerzen haben, schnell angenähert werden kann. Aufgrund des einzigartigen Freisetzungsprofils der Dosierungsform der Erfindung ist es möglich, eine einzige Dosierungsform gemäß der vorliegenden Erfindung zu verwenden, um einen Patienten, der analgetische Opioid-Therapie erhält, zu titrieren, während anhaltende Freisetzung eines Opioid-Analgetikums bereitgestellt wird, bis zu einmal-am-Tag-Depot-Opioid-Formulierungen mit oraler Dosierung, welche ein Opioid-Analgetikum und eine wirksame Menge mindestens eines Verzögerungsmaterials, das ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend hydrophile Polymere und Acrylharze, umfassen, um zu bewirken, daß das Opioid-Analgetikum mit einer wirksamen Geschwindigkeit freigesetzt wird, um nach oraler Verabreichung an einen menschlichen Patienten für mindestens etwa 24 Stunden eine analgetische Wirkung bereitzustellen. Genauer gesagt stellt die vorliegende Erfindung eine orale Depot-Opioid-Formulierung bereit, umfassend:

eine Depotmatrix, einschließlich ein Opioid-Analgetikum, welches Tramadol oder ein Salz davon ist, und eine wirksame Menge mindestens eines Verzögerungsmaterials, um zu bewirken, daß das Opioid-Analgetikum mit einer wirksamen Geschwindigkeit freigesetzt wird, um nach oraler Verabreichung an einen menschlichen Patienten für 24 Stunden eine analgetische Wirkung bereitzustellen, wobei das Verzögerungsmaterial aus der Gruppe umfassend hydrophile Polymere und Acrylharze ausgewählt ist, wobei die Formulierung, wenn verabreicht an Menschen, eine anfänglich schnelle Geschwindigkeit des Anstiegs der Plasmakonzentration des Opioids, gekennzeichnet durch Bereitstellen einer Halbwertszeit der Absorption von 1 bis 8 Stunden im Fastenzustand, bereitstellt.

[0017] Die erfindungsgemäßen Formulierungen stellen, wenn sie an Menschen verabreicht werden, eine anfänglich schnelle Geschwindigkeit des Anstiegs der Plasmakonzentration des Opioids bereit, gekennzeichnet dadurch, daß eine Halbwertszeit der Absorption von 1,5 bis 8 Stunden bereitgestellt wird. In bevorzugten Ausführungsformen stellen die erfindungsgemäßen einmal täglichen oralen Depotformulierungen eine Halbwertszeit der Absorption von 2 bis etwa 4 Stunden bereit.

[0018] Die vorliegende Erfindung kann zum Titrieren menschlicher Patienten mit einer oralen Depot-Opioid-Formulierung verwendet werden. Der erste Schritt dieses Verfahrens umfaßt das Verabreichen einer einheitlichen Dosis der erfindungsgemäßen oralen einmal-am-Tag-Depot-Opioid-Formulierungen, die vorstehend und in den folgenden Abschnitten beschrieben sind, an einen menschlichen Patienten auf einer einmal-am-Tag-Basis. Danach schließt das Verfahren den weiteren Schritt des Überwachens pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Parameter, hervorgerufen durch die Formulierung bei dem menschlichen Patienten, und das Bestimmen ein, ob die pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Parameter geeignet sind, um den Patienten auf einer wiederholten Basis zu behandeln. Der Patient wird titriert, indem die Dosis des an den Patienten verabreichten Opioid-Analgetikums durch Verabreichen einer einheitlichen Dosis der analgetischen Depot-Opioid-Formulierung, enthaltend eine unterschiedliche Menge des Opioid-Analgetikums, angepaßt wird, wenn bestimmt wird, daß die pharmakokinetischen und/oder die pharmakodynamischen Parameter nicht befriedigend sind, oder die Dosis des Opioid-Analgetikums in der einheitlichen Dosis in einer vorher verabreichten Menge aufrechterhalten wird, wenn die pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Parameter für geeignet gehalten werden. Die Titration wird durch weiteres Anpassen der Dosis des Opioid-Analgetikums fortgesetzt, bis geeignete stationäre pharmakokinetische/pharmakodynamische Parameter bei dem Patienten erreicht sind. Danach wird die Verabreichung der Dosis des Opioid-Analgetikums in der oralen Depot-Formulierung auf einer einmal-am-Tag-Basis fortgesetzt, bis die Behandlung beendet wird.

[0019] Der Begriff „biologische Verfügbarkeit“ ist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung definiert als das Ausmaß, bis zu dem das Arzneimittel (z.B. Opioid-Analgetikum) aus den einheitlichen Dosierungsformen absorbiert wird.

[0020] Der Begriff „anhaltende Freisetzung“ ist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung definiert als die Freisetzung des Arzneimittels (z.B. Opioid-Analgetikum) in einer derartigen Geschwindigkeit, daß Konzentrationen im Blut (z.B. Plasma) über einen Zeitraum von etwa 24 Stunden oder länger innerhalb des therapeutischen Bereichs, aber unterhalb toxischer Niveaus gehalten werden.

[0021] Der Ausdruck „schnelle Geschwindigkeit des Anstiegs“ in bezug auf die Opioid-Plasmakonzentration ist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung definiert als die Kennzeichnung, daß die Formulierung eine $T_{1/2(abs)}$, oder eine Halbwertszeit der Absorption, von etwa 1,5 Stunden bis etwa 8 Stunden bereitstellt.

[0022] Der Begriff $T_{1/2(abs)}$ ist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung definiert als die Menge an Zeit, die

notwendig ist, damit eine Hälfte der absorbierbaren Dosis des Opioids in das Plasma übertragen wird. Dieser Wert wird als „wahrer“ Wert (welcher die Wirkung von Eliminationsvorgängen berücksichtigen würde) statt einer „scheinbaren“ Halbwertszeit der Absorption berechnet.

[0023] Der Begriff „stationärer Zustand“ bedeutet, daß für ein gegebenes Arzneimittel ein Plasmaniveau erreicht worden ist, und welches mit nachfolgenden Dosen des Arzneimittels bei einem Niveau gehalten wird, welches bei oder über dem minimal wirksamen therapeutischen Niveau ist und unter dem minimalen toxischen Plasmaniveau für ein gegebenes Arzneimittel ist. Für Opioid-Analgetika ist das minimal wirksame therapeutische Niveau teilweise durch die Menge an Schmerzlinderung bestimmt, die bei einem gegebenen Patienten erreicht wird. Es ist für den Fachmann auf medizinischem Gebiet verständlich, daß Schmerzmessung höchst subjektiv ist und unter den Patienten große individuelle Schwankungen auftreten können.

[0024] Die Begriffe „Erhaltungstherapie“ und „chronische Therapie“ sind für die Zwecke der vorliegenden Erfindung definiert als die Arzneimitteltherapie, die an einen Patienten verabreicht wird, nachdem ein Patient mit einem Opioid-Analgetikum bis zu einem wie vorstehend definierten stationären Zustand titriert ist.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG

[0025] Auch bei stationären Dosierungen von Opioid-Analgetika verbleiben die meisten Patienten in meßbaren oder deutlichen Schmerzen. Die Herangehensweise des Standes der Technik an Opioid-Therapie mit kontrollierter Freisetzung besteht darin, Formulierungen bereitzustellen, welche Pharmakokinetik nullter Ordnung aufweisen und bei wiederholter Dosierung minimale Peak-zu-Tal-Fluktuation der Opioid-Niveaus haben. Diese Freisetzung mit nullter Ordnung stellt sehr langsame Opioid-Absorption und eine im allgemeinen über die Zeit flache Serumkonzentrationskurve bereit. Eine flache Serumkonzentrationskurve wird im allgemeinen als vorteilhaft angesehen, weil sie praktisch ein stationäres Niveau nachahmen würde, wobei Wirksamkeit bereitgestellt wird, aber für Opioid-Analgetika übliche Nebenwirkungen minimiert werden. Jedoch wurde durch Formulierung von Depot-Opioiden in dieser Weise entdeckt, daß die Patienten oftmals beträchtliches Unbehagen zu etwa der Zeit erfahren, in der die nächste orale Dosis des Opioids verabreicht wird.

[0026] Es wurde jetzt überraschenderweise entdeckt, daß schnellere und größere analgetische Wirksamkeit durch orale 24-Stunden-Opioid-Formulierungen erreicht wird, welche nicht eine im wesentlichen flache Serumkonzentrationskurve aufweisen, sondern welche statt dessen eine schnellere anfängliche Opioid-Freisetzung bereitstellen, so daß die minimal wirksame analgetische Konzentration bei vielen Patienten, die meßbare, wenn nicht deutliche Schmerzen zu der Zeit der Dosierung haben, schneller angenähert werden kann. Auch bei stationären Dosierungen oraler Opioid-Analgetika wurde gefunden, daß die meisten Patienten in meßbaren oder deutlichen Schmerzen verbleiben und in großem Maße von der hierin offenbarten Behandlung mit der neuen Herangehensweise zu oraler Opioid-Behandlung Vorteil haben würden. Ebenfalls überraschend und unerwartet ist die Tatsache, daß, während die Verfahren der vorliegenden Erfindung schnellere und größere analgetische Wirksamkeit erreichen, es kein deutlich größeres Auftreten von Nebenwirkungen gibt, welches normalerweise erwartet werden würde, wenn höhere Spitzenplasmakonzentrationen vorkommen.

[0027] Das Definieren wirksamer analgetischer Plasmaniveaus von Opioid (z.B. Morphin) ist sehr komplex. Jedoch gibt es im allgemeinen eine „minimal wirksame analgetische Konzentration“ (MEAC) im Plasma für ein spezielles Opioid, unterhalb derer keine Analgesie bereitgestellt wird. Während es eine indirekte Beziehung zwischen z.B. Plasmamorphinniveaus und Analgesie gibt, sind höhere Plasmaniveaus im allgemeinen mit überlegener Schmerzlinderung verbunden. Es gibt eine Verzögerungszeit oder Hysterese zwischen der Zeit von Opioid-Spitzenplasmaniveaus und der Zeit von Spitzenarzneimittelwirkungen. Dies gilt allgemein für die Behandlung von Schmerzen mit Opioid-Analgetika.

[0028] Die erfindungsgemäßen einmal-am-Tag-Depotformulierungen können durch die Tatsache gekennzeichnet werden, daß sie gestaltet sind, um eine anfänglich schnelle Geschwindigkeit des Anstiegs der Plasmakonzentration des Opioids, gekennzeichnet durch Bereitstellen einer Halbwertszeit der Absorption von etwa 1 bis etwa 8 Stunden, bereitzustellen, wenn die orale Depotformulierung im Fastenzustand (d.h. ohne Nahrung) verabreicht wird. In bestimmten Ausführungsformen beträgt die Halbwertszeit der Absorption vorzugsweise von etwa 1 bis etwa 6 Stunden und stärker bevorzugt von etwa 1 bis etwa 3 Stunden.

[0029] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können weiter dadurch gekennzeichnet werden, daß sie eine überraschend schnelle Zeit bis zu der Spitzenarzneimittelplasmakonzentration (d.h. t_{max}) haben. Die t_{max} der Depotformulierungen der vorliegenden Erfindung können von etwa 2 bis etwa 10 Stunden betragen. In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen können die durch diese Formulierungen bereitgestellten t_{max} von

etwa 4 bis etwa 9 Stunden betragen.

[0030] Die Verabreichung von oralen 24-Stunden-Opioid-Depotformulierungen gemäß der vorliegenden Erfindung läßt ein größeres Maß der Intensität bestimmter pharmakodynamischer Endpunkte während der früheren Anteile der Plasmakonzentrationskurve (z.B. 4-8 Stunden nach oraler Verabreichung) erkennen, wie beispielsweise Beruhigung der Atmungsgeschwindigkeit, Pupillengröße und/oder kombinierte Bewertungen aus einem Fragebogen von Opioidwirkungen, angegeben von den Patienten zu serienmäßigen Zeiten nach jeder Behandlung (d.h. Verabreichung der oralen Dosierungsform). Andere Maße analgetischer Wirksamkeit wie beispielsweise die Summe der Differenz der Schmerzintensität (SPID) und die gesamte Schmerzlinderung (TOTPAR) haben mit den vorliegend beanspruchten Verfahren übereinstimmend höhere numerische Bewertungen, während in vielen Fällen auch weniger ungünstige Vorfälle erzeugt werden (welche im allgemeinen überwiegend milde oder mäßige Schläfrigkeit, Übelkeit und/oder Schwindel sind).

[0031] Das Opioid-Analgetikum Tramadol kann in der Form der freien Base oder eines Salzes vorliegen.

[0032] Die Depotdosierungsformen der vorliegenden Erfindung erreichen und halten im allgemeinen therapeutische Niveaus im wesentlichen ohne deutliche Zunahmen der Intensität und/oder des Maßes gleichzeitiger Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Benommenheit, welche mit hohen Blutkonzentrationen von Opioid-Analgetika oft verbunden sind. Es gibt auch Anzeichen für die Vermutung, daß die Verwendung der vorliegenden Dosierungsformen zu einem verminderten Risiko der Arzneimittelsucht führt. Weiterhin setzen die Depotdosierungsformen der vorliegenden Erfindung vorzugsweise das Opioid-Analgetikum in einer Geschwindigkeit frei, die unabhängig vom pH, z.B. zwischen pH 1,6 und 7,2, ist. Mit anderen Worten vermeiden die Depotdosierungsformen der vorliegenden Erfindung „Dosisablagerung“ bei oraler Verabreichung.

[0033] In der vorliegenden Erfindung wurden die oralen Opioid-Analgetika formuliert, um eine verlängerte Dauer der analgetischen Wirkung bereitzustellen, die einmal tägliche Dosierung erlaubt. Überraschenderweise sind diese Formulierungen bei vergleichbaren täglichen Dosierungen des herkömmlichen Arzneimittels zu sofortiger Freisetzung mit einem geringeren Auftreten der Schwere ungünstiger Arzneimittelreaktionen verbunden und können auch mit einer geringeren täglichen Dosis als herkömmliche orale Medikation verabreicht werden, während die Schmerzkontrolle erhalten wird.

[0034] Die Depotzubereitungen der vorliegenden Erfindung können in Verbindung mit einem beliebigen multidispersen System, wie beispielsweise Kügelchen, kugelförmige Körper, Mikrokugeln, Samen, Pellets, Ionenaustauscherharzkügelchen und andere multidisperse Systeme, verwendet werden, um eine anhaltende Freisetzung des therapeutisch wirksamen Mittels zu erhalten. Kügelchen, Körnchen, kugelförmige Körper oder Pellets, hergestellt gemäß der vorliegenden Erfindung, können in einer Kapsel oder in einer anderen geeigneten einheitlichen Dosierungsform dargeboten werden.

[0035] Wenn die Substrate der vorliegenden Erfindung inerte pharmazeutische Kügelchen sind, können die inerten pharmazeutischen Kügelchen von etwa 8 mesh bis etwa 50 mesh betragen. In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen sind die Kügelchen z.B. 18/20-Kügelchen.

[0036] In einigen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung kann die vorliegende Erfindung eine multidisperse Depotmatrix verwenden. Geeignete Materialien zum Einschluß in eine Depotmatrix sind

(a) Hydrophile Polymere und Acrylharze. Von diesen Polymeren werden Hydroxyalkylcellulosen bevorzugt. Die orale Dosierungsform kann zwischen 1 % und 80% (dem Gewicht nach) mindestens eines hydrophilen oder acrylen Polymers enthalten.

(b) Polyalkylenglycole. Die orale Dosierungsform kann bis zu 60% (dem Gewicht nach) mindestens eines Polyalkylenglycols enthalten.

[0037] Zum Beispiel kann eine geeignete Matrix eine sein, welche mindestens eine wasserlösliche Hydroxyalkylcellulose und gegebenenfalls mindestens ein Polyalkylenglycol umfaßt. Die mindestens eine Hydroxyalkylcellulose ist vorzugsweise eine Hydroxy-(C₁ bis C₆)-Alkylcellulose, wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und insbesondere Hydroxyethylcellulose. Die Menge der mindestens einen Hydroxyalkylcellulose in der vorliegenden oralen Dosierungsform wird unter anderem durch die genaue Geschwindigkeit der erforderlichen Opioid-Freisetzung bestimmt.

[0038] In einer Ausführungsform bestimmt das Verhältnis von z.B. mindestens einer Hydroxyalkylcellulose oder eines Acrylharzes zu Polyalkylenglycol in einem beträchtlichen Ausmaß die Freisetzungsgeschwindigkeit des Opioids aus der Formulierung. Ein Verhältnis der mindestens einen Hydroxyalkylcellulose zu Polyalkylen-

glycol zwischen 1:2 und 1:4 wird bevorzugt, wobei ein Verhältnis zwischen 1:3 und 1:4 besonders bevorzugt wird.

[0039] Mindestens ein Polyalkylenglycol kann zum Beispiel Polypropylenglycol oder vorzugsweise Polyethylenglycol sein. Das zahlenmittlere Molekulargewicht des mindestens einen Polyalkylenglycols wird zwischen 1000 und 15000, insbesondere zwischen 1500 und 12000, bevorzugt.

[0040] Zusätzlich zu den vorstehenden Bestandteilen kann eine Depotmatrix auch geeignete Mengen anderer Materialien, z.B. Verdünnungsmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Granulierungshilfsmittel, Färbemittel, Geschmackstoffe und Gleitmittel, die auf dem pharmazeutischen Fachgebiet herkömmlich sind, enthalten.

[0041] In noch anderen alternativen Ausführungsformen kann ein kugelig machendes Mittel zusammen mit dem wirksamen Bestandteil kugelig gemacht werden, um kugelförmige Körper zu erzeugen. Mikrokristalline Cellulose wird bevorzugt, obwohl für Depotformulierungen von Morphinsulfat hergestellt mit Pulverüberschichtungstechniken, vorzugsweise feinste wasserhaltige Lactose verwendet wird. Eine geeignete mikrokristalline Cellulose ist zum Beispiel das Material, das als Avicel PH 101 (Trade Mark, FMC Corporation) verkauft wird. In solchen Ausführungsformen können die kugelförmigen Körper zusätzlich zu dem wirksamen Bestandteil und dem kugelig machenden Mittel auch ein Bindemittel enthalten. Geeignete Bindemittel, wie beispielsweise wasserlösliche Polymere mit niedriger Viskosität sind dem Fachmann auf pharmazeutischem Gebiet bekannt. Jedoch wird wasserlösliche Hydroxyniederalkylcellulose, wie Hydroxypropylcellulose, bevorzugt.

[0042] Die Substrate der vorliegenden Erfindung können auch durch eine Schmelzpelletisierungstechnik hergestellt werden. Unter solchen Umständen wird das Opioid in fein zerteilter Form mit einem Bindemittel (ebenfalls in teilchenförmiger Form) und gegebenenfalls anderen inerten Bestandteilen vereinigt, und danach wird das Gemisch pelletisiert, z.B. durch mechanisches Bearbeiten des Gemisches in einem Mischer mit hoher Scherung, um die Pellets (Körnchen, Kugeln) zu erzeugen. Danach können die Pellets (Körnchen, Kugeln) gesiebt werden, um Pellets der erforderlichen Größe zu erhalten. Das Bindemittelmateriale ist vorzugsweise in teilchenförmiger Form und hat einen Schmelzpunkt über etwa 40°C. Zu geeigneten Bindemittelsubstanzen gehören zum Beispiel hydriertes Castoröl, hydriertes Pflanzenöl, andere hydrierte Fette, Fettalkohole, Fettsäureester und Fettsäureglyceride.

[0043] In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung wird eine wirksame Menge des Opioids in einer Form zu sofortiger Freisetzung in die 24-Stunden-Depot-Einheitsdosis-Opioidformulierung eingeschlossen, um verabreicht zu werden. Die Form des Opioids zu sofortiger Freisetzung wird in einer Menge eingeschlossen, welche wirksam die Zeit bis zu maximaler Konzentration des Opioids im Blut (z.B. Plasma) verkürzt.

[0044] In solchen Ausführungsformen kann eine wirksame Menge des Opioids in einer Form zu sofortiger Freisetzung auf die Substrate der vorliegenden Erfindung aufgebracht werden. Andererseits kann die Schicht zu sofortiger Freisetzung auf die Oberfläche von Substraten aufgebracht werden, in denen das Opioid in eine Matrix zu gesteuerter Freisetzung eingebracht ist. Wenn eine Mehrzahl der Depotsubstrate, umfassend eine wirksame einheitliche Dosis des Opioids (z.B. multidisperse Systeme einschließlich Pellets, Kugeln oder Kügelchen) in eine Hartgelatine kapsel eingebracht wird, kann der Anteil der Opioid-Dosis zu sofortiger Freisetzung durch Einschluß der hinreichenden Menge des Opioids zu sofortiger Freisetzung als Pulver oder Granulat innerhalb der Kapsel in die Gelatine kapsel eingebracht werden. In einer anderen Ausführungsform kann die Gelatine kapsel selbst mit einer Schicht des Opioids zu sofortiger Freisetzung beschichtet werden. Ein Fachmann würde noch andere alternative Weisen des Einbringens des Opioid-Anteils zu sofortiger Freisetzung in die einheitliche Dosis erkennen. Derartige andere Ausführungsformen werden als durch die angehängten Ansprüche umfaßt angesehen. Es wurde entdeckt, daß durch Einschließen einer derartigen wirksamen Menge des Opioids zu sofortiger Freisetzung in die einheitliche Dosis die Erfahrung relativ höherer Schmerzpegel bei Patienten deutlich vermindert wird.

[0045] Die Dosierungsform kann durch Herstellen einer mit einem der vorstehend beschriebenen Verfahren vereinbaren Dosierungsform oder durch andere dem Fachmann auf pharmazeutischen Gebiet bekannte Mittel bereitgestellt werden.

[0046] Zusätzlich zu dem vorstehenden können die Depot-Opioid-Formulierungen auch als Tabletten hergestellt werden. In derartigen Fällen kann die Tablette, wenn gewünscht, zusätzlich zu dem Opioid und dem Verzögerungsmaterial geeignete Mengen anderer Materialien, z.B. Verdünnungsmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Granulierungshilfsmittel, Färbemittel, Geschmackstoffe und Gleitmittel, enthalten, die auf dem pharmazeu-

tischen Gebiet in Mengen bis zu etwa 50 Gew.-% des teilchenförmigen Materials herkömmlich sind. Spezielle Beispiele pharmazeutisch verträglicher Träger und Excipienten, die verwendet werden könne, um orale Dosierungsformen zu formulieren, sind in dem Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), beschrieben. Techniken und Zusammensetzungen zur Herstellung fester oraler Dosierungsformen sind in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, Herausgeber), Zweite Auflage, herausgegeben von Marcel Dekker, Inc., beschrieben. Techniken und Zusammensetzungen zur Herstellung von Tabletten (zusammengepreßt und geformt), Kapseln (Hart- und Weichgelatine) und Pillen sind ebenfalls in Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, Herausgeber), 1553-1593 (1980), beschrieben.

[0047] Um einen menschlichen Patienten mit den erfindungsgemäßen Depot-Opioid-Formulierungen zu titrieren, wird über den Verlauf des Dosierungszeitraums eine Mehrzahl von Blutproben von dem Patienten entnommen. Die so erhaltenen Proben werden dann getestet, um das Plasmaniveau des Opioid-Analgetikums und aller aktiven Metabolite davon zu bestimmen. Die so erhaltenen Werte können dann verwendet werden, um zusätzliche pharmakokinetische Parameter zu bestimmen. Eine Bestimmung, ob der Patient mit der Dosierungsform eine angemessene pharmakodynamische Reaktion erhalten hat, wird, z.B. durch Bezug auf vorherbestimmte Blutkonzentrationen, Vergleich der Ergebnisse subjektiver Schmerztests, ausgeführt mit dem Patienten, das Profil der ungünstigen Auswirkung des Arzneimittels bei dem Patienten oder dergleichen gemacht. Eine Festlegung kann dann getroffen werden, ob eine Anpassung der Dosis aufwärts oder abwärts notwendig ist.

[0048] Die Verabreichung der einheitlichen Depotdosierungsform wird über den Dosierungszeitraum der einheitlichen Dosis fortgesetzt, um mit der Depotdosierungsform eine angemessene pharmakodynamische Reaktion zu erhalten. Die angemessene pharmakodynamische Reaktion dauert etwa 24 Stunden oder mehr.

[0049] Die Verabreichung der einheitlichen Depotdosierungsform wird über den Dosierungszeitraum der einheitlichen Dosis fortgesetzt, um eine angemessene pharmakodynamische Reaktion mit der Depotdosierungsform aufrecht zu erhalten.

[0050] Wenn notwendig werden die vorstehenden Stufen wiederholt, bis mit der einheitlichen Depotdosierungsform eine Bestimmung der angemessenen pharmakodynamischen Reaktion erhalten wird.

[0051] Nach dem vorstehenden Verfahren kann ein Patient mit einer Depotdosierungsform des Opioid-Analgetikums titriert werden. Nachfolgende Erhaltenstherapie kann mit der gleichen Depot-Dosierungsform bereitgestellt werden.

BEZUGSBEISPIEL

[0052] Das folgende Beispiel wird als Bezugsbeispiel bereitgestellt, um die Prinzipien, denen die vorliegende Erfindung unterliegt, wenn sie auf andere Arzneimittel angewendet wird, zu veranschaulichen.

BEISPIEL 1

MATRIXKÜGELCHEN

[0053] Matrixkügelchen mit einer höheren Beladung von Morphinsulfat wurden mit der Verwendung der Pulverbeschichtungstechnik in dem Glatt Rotor Processor hergestellt. Die Formulierung der Matrixkügelchen mit hoher Beladung ist nachstehend in Tabelle 1 angegeben.

TABELLE 1

<u>Bestandteil</u>	<u>Kügelchen mit hoher Beladung</u> <u>mg/Einheit</u>	<u>Prozent (%)</u>
Morphinsulfat-Pulver	60,0 mg	46,0%
Lactose	12,0 mg	9,2%
Eudragit RS30D	29,10 mg	22,4%
Povidon C-30	5,80 mg	4,5%
Zuckerkügelchen	16,80 mg	12,9%
Opadry	6,50 mg	5,0%
Gereinigtes Wasser	<u>q. s.</u>	---
insgesamt	130,20 mg	100%

[0054] Die Matrixkomponente besteht aus einem Ethylcellulose-Polymer (d.h. Aquacoat ECD 30). Eine HPMC-Schutzschicht wurde nach der Aquacoat-Schicht ebenfalls eingeschlossen, um die Stabilität weiter zu erhöhen.

[0055] Die Matrixkügelchen wurden wie folgt hergestellt. Das Aquacoat ECD 30 wurde ungefähr 30 Minuten mit Tributylcitrat weichgemacht. Morphinsulfat-Pulver und Lactose wurden ungefähr 5 Minuten in einem Hobart-Mischer gemischt. Eine Beladung von Zuckerkügelchen wurde in den Rotoreinsatz eines Glatt, ausgestattet mit einer 1,2-mm-Sprühdüse/Pulverzufuhr-Anordnung, eingefüllt. Ein Accurate Powder Feeder (Vorrichtung zur genauen Pulverzuführung) wurde über der Sprühdüse/Pulverzufuhr-Anordnung positioniert und mit dem Morphinsulfat/Lactose-Gemisch gefüllt. Das Morphinsulfat/Lactose-Gemisch wird dann auf die Zuckerkügelchen aufgeschichtet, wobei die weichgemachte hydrophobe Polymerdispersion (d.h. Aquacoat ECD 30 und Tributylcitrat) als Bindemittel verwendet wird. Nach Abschluß des Beschichtungsvorgangs wurde dann die endgültige Deckschicht der schützenden Opadry-Dispersion aufgebracht. Die Kügelchen wurden dann für einen Tag in einem trockenen Ofen von 60°C gehärtet. Die gehärteten Kügelchen wurden dann mit einer Wirkungsstärke von 60 mg in Gelatine kapseln eingefüllt.

[0056] Die Kapseln wurden dann dem Testen der Auflösung unterworfen. Das Testen der Auflösung wurde an den fertigen Produkten mit der USP-Apparatur II (Paddle-Verfahren) durchgeführt. Die Kapseln wurden für die erste Stunde bei 100 U/min und 37°C in 700 ml simulierter Magenflüssigkeit (ohne Enzyme) gegeben und dann nach der ersten Stunde in 900 ml simulierter Darmflüssigkeit (ohne Enzyme) gegeben. Die Ergebnisse des Testens der Auflösung sind nachstehend in Tabelle 2 angegeben.

TABELLE 2

<u>Zeit</u>	<u>% gelöstes Morphinsulfat</u>
1 Stunde	32,4%
2 Stunden	44,8%
4 Stunden	59,6%
8 Stunden	76,6%
12 Stunden	88,0%
18 Stunden	97,6%
24 Stunden	102,2%

KLINISCHE BEWERTUNG VON BEISPIEL 1

[0057] Normale gesunde menschliche Versuchspersonen wurden in eine randomisierte Überkreuzuntersuchung mit offenem Etikett aufgenommen, die die Wirkung von Nahrung auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer einzelnen Dosis von Beispiel 1 mit oder ohne Nahrung bewertet. Plasmaproben wurden auf Morphingehalte analysiert, und die folgenden pharmakokinetischen Ergebnisse wurden berechnet, und die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 3 angegeben.

TABELLE 3

Pharmakokinetische Parameter pro 60-mg-Dosis

<u>Beispiel nummer</u>	<u>AUC (ng/ml·h)</u>	<u>C_{max} (ng/ml)</u>	<u>T_{max} (Stunden)</u>
1 Gefastet	154	14,3	1,8
1 Ernährt	154	12,7	2,8

Patentansprüche

1. Oral-Depot-Opioid-Formulierung, umfassend:
eine Depot-Matrix enthaltend ein Opioid-Analgetikum, das Tramadol oder ein Salz hiervon ist, und eine wirksame Menge von mindestens einem Verzögerungsmaterial, um die Freisetzung des Opioid-Analgetikums in einer wirksamen Geschwindigkeit zur Bereitstellung eines analgetischen Effekts nach oraler Verabreichung an einen menschlichen Patienten für 24 Stunden zu bewirken, wobei das Verzögerungsmaterial ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend hydrophile Polymere und Acrylharze, wobei die Formulierung bei Verabreichung an Menschen eine anfänglich schnelle Geschwindigkeit des Anstiegs der Plasmakonzentration des besagten Opioids bereitstellt,
gekennzeichnet durch das Bereitstellen einer Absorptions-Halbwertszeit von 1 bis 8 Stunden im nüchternen Zustand.
2. Depot-Formulierung nach Anspruch 1, wobei das orale Depot eine Absorptions-Halbwertszeit von 1 bis 6 Stunden bereitstellt.
3. Depot-Formulierung nach Anspruch 1, wobei das orale Depot eine Absorptions-Halbwertszeit von 1 bis 3 Stunden bereitstellt.
4. Depot-Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 3, die den höchsten Plasmaspiegel des Opioids in vivo 2 bis 10 Stunden nach Verabreichung bereitstellt.
5. Depot-Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 4, die eine Mehrzahl von Substraten einschließlich des Opioids umfasst, wobei jedes der Substrate einen Durchmesser von 0,1 mm bis 3 mm hat.

6. Depot-Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 5, wobei durch Beschichtung der Matrix zur gesteuerten Freisetzung mit einem Teil der Dosis des Opioids ein Teil der Dosis des Opioids in der Formulierung in einer Form zur sofortigen Freisetzung enthalten ist.

7. Depot-Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 6, die in Form einer Tablette vorliegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen