



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 43 25 465 B4** 2004.03.04

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **P 43 25 465.9**
(22) Anmeldetag: **29.07.1993**
(43) Offenlegungstag: **02.02.1995**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **04.03.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/485**
A61P 25/04

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(71) Patentinhaber:
Zenz, Michael, Prof. Dr.med., 44797 Bochum, DE;
Jurna, Ilmar, Prof. Dr.med., 66424 Homburg, DE

(74) Vertreter:
Zenz, Helber, Hosbach & Partner, 64673
Zwingenberg

(72) Erfinder:
gleich Patentinhaber

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
US 49 87 136 A
US 47 69 372 A
Pharmazie 32(5), 287-288, 1977;

(54) Bezeichnung: **Orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie**

(57) Hauptanspruch: Orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie, das ein Opioid und einen Opioid-Antagonisten enthält, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid in einer Zubereitung vorliegt, aus der es retardiert freigesetzt wird, und der Opioid-Antagonist in einer Zubereitung vorliegt, aus der er mit geringerer oder keiner Retardierung freigesetzt wird, wobei das Gewichtsverhältnis des Antagonisten zum Opioid zwischen 20:1 und 1:1 liegt.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie, das ein Opioid und einen Opioid-Antagonisten enthält.

[0002] Es ist ein lange bestehendes Bedürfnis, die beträchtlichen Nebenwirkungen starker Schmerzmittel möglichst ohne Beeinträchtigung der analgetischen Wirkung mindern oder ganz aufheben zu können.

[0003] Insbesondere die seit langem als sehr gute Schmerzmittel bekannten Opioide sind vor allem bei der Langzeittherapie mit so schweren Nebenwirkungen verbunden, daß sie z. T. abgesetzt werden müssen, um den Therapieerfolg nicht insgesamt zu gefährden. Hierbei ist, wie mittlerweile gezeigt werden konnte, die Suchtgefahr zu vernachlässigen; eine Atemdepression tritt ebenfalls extrem selten auf. Die durch Opioide, vor allem durch Morphine, hervorgerufene Obstipation kann aber so gravierend sein, daß sie eine Fortsetzung der Opioid-Therapie unmöglich macht.

[0004] Es ist daher bereits versucht worden, die Opiat-Nebenwirkungen spezifisch abzumindern.

Stand der Technik

[0005] Aus der US-PS 4 769 372 ist es bekannt Opioide mit einem Opioid-Antagonisten, vorzugsweise Naloxon, gemeinsam, d. h. gleichzeitig, oral zu verabreichen oder in einem Kombinationspräparat zu geben. Hierdurch konnte die obstipierende Wirkung oral gegebener Opioide bereits signifikant abgeschwächt werden, ohne daß eine Milderung der analgetischen Wirkung bemerkt wurde. Eine Aufhebung der Obstipation war jedoch auch bei genauer klinischer Einstellung der Patienten nicht möglich. Es konnte lediglich das Verhältnis, in dem die obstipierende Wirkung und die analgetische Wirkung jeweils verringert wurden, zugunsten der Obstipationsverminderung optimiert werden. Nachteilig ist vor allem, daß die noch verbleibende Obstipation bei Gabe von sehr hohen Opioiddosen, wie sie z. B. gerade bei Langzeit-Schmerzpatienten notwendig werden, zu stark ist und die Therapie behindert, wenn nicht gefährdet.

[0006] Auch aus der US-PS 4 457 933 ist es bekannt, Naloxon gleichzeitig und in Kombination mit starken analgetischen Mitteln, wie Oxycodon, Propoxyphene und Pentazocin zu geben, allerdings dort konkret mit dem Ziel, das Mißbrauchpotential des Opioids bei oraler oder parenteraler Gabe zu verringern, ohne daß auf eine Hemmung der Obstipation abgezielt würde.

Aufgabenstellung

[0007] Aufgabe der Erfindung ist es demgegenüber, die Obstipation als Nebenwirkung in der Schmerztherapie mit Opioiden noch wirkungsvoller als bisher

möglich zu verringern ohne die analgetische Wirkung zu beeinträchtigen. Gleichzeitig soll eine einfache und sichere Anwendung des Präparats gewährleistet sein, die den Patienten auch bei hoher Opioid-Dosierung in der Langzeittherapie nicht belastet.

[0008] Diese Aufgabe wird bei einem oralen pharmazeutischen Präparat der eingangs genannten Art erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das Opioid in einer Zubereitung vorliegt, aus der es retardiert freigesetzt wird, und der Opioid-Antagonist in einer Zubereitung vorliegt, aus der er mit geringerer oder keiner Retardierung freigesetzt wird, wobei das Gewichtsverhältnis des Antagonisten zum Opioid zwischen 20 : 1 und 1 : 1 liegt.

[0009] Überraschenderweise wurde nämlich gefunden, daß die so bewirkte frühzeitige Freisetzung des Opioid-Antagonisten verbunden mit der durch die Retardierung des Opioids erzielten, über längere Zeit andauernden Zuführung des Opioids, das Auftreten einer Obstipation nicht nur signifikant verringern, sondern praktisch von vorn herein verhindern kann. Sowohl die Retardierung des Opioids als auch die geringere bzw. Nicht-Retardierung des Opioid-Antagonisten tragen daher gemeinsam zu dem erfindungsgemäßen Effekt bei.

[0010] Gemäß der Erfindung wird der Opioid-Antagonist in oberen Darmabschnitten resorbiert, während das Opioid durch die Retardierung bis in tiefere Darmabschnitte gelangen kann, in allen Abschnitten resorbiert und über den Blutkreislauf zum Gehirn transportiert wird. Durch die Erfindung können sowohl das Opioid als auch der Antagonist bei geeigneter zeitlich verteilter Gabe des Präparats am jeweiligen Wirkort auf einem bestimmten Spiegel gehalten werden, so daß die Obstipation ohne Beeinträchtigung der Analgesie verhindert bzw. beseitigt wird.

[0011] Ein weiterer Vorteil der Erfindung liegt darin, daß die jeweiligen Dosierungen von Opioid und Antagonist nicht gesondert durch Einstellen des Patienten im Krankenhaus festgestellt werden müssen, wie das bei den bekannten Kombinationen zum Teil notwendig war, sondern sich durch das Retardierungsverhältnis ergeben.

[0012] Besondere Vorteile hat die Erfindung für die Schmerz-Langzeittherapie, wenn aufgrund eines bestimmten Krankheitsverlaufs, z. B. bei Tumorpatienten im Spätstadium, und/oder eintretender Gewöhnung an das Opioid sehr hohe Dosen gegeben werden müssen. In solchen Fällen genügt eine teilweise Herabsetzung der Obstipation, wie sie mit bisher bekannten Mitteln möglich war, nicht mehr, weil eine leichte Obstipation über lange Zeit anhaltend zum selben Endergebnis wie die starke Obstipation, einem kompletten Darmverschluss, führen kann.

[0013] Schließlich ist auch ein Vorteil in der sicheren Anwendung zu sehen, so daß der Langzeit-Schmerzpatient nicht an ein Krankenhaus gebunden ist. Bei einer gleichzeitigen oder zeitlich abgestimmten Gabe mehrerer einzelner Präparate wäre dies nicht gegeben.

[0014] Das Opioid kann vorzugsweise Morphin oder Methadon sein. Die Erfindung beschränkt sich jedoch nicht auf diese Vertreter, sondern es können auch andere Opioide eingesetzt werden. Insbesondere können, statt Morphin oder Methadon auch therapeutisch im wesentlichen gleichwirkende Analoge, wie Derivate oder Salze eingesetzt werden. Als Opioid-Antagonist ist Naloxon bevorzugt. Es können aber auch andere Antagonisten verwendet werden, insbesondere, wenn sie bei oraler Gabe keine oder nur geringe antagonistische Wirkung hinsichtlich der Analgesie aufweisen.

[0015] Die Zubereitung für die Retardierung innerhalb des Präparats kann eine Kombination des Wirkstoffs Opioid mit geeigneten Retardierungshilfsstoffen, beispielsweise erhalten durch Mischen und gemeinsames Verpressen des Opioids mit dem oder den Hilfsstoffen, enthalten. Eine geeignete Formulierung für eine solche Zubereitung ist in der DE-PS 22 24 534 beschrieben. Es können auch andere Retardierungshilfsstoffe eingesetzt werden.

[0016] Die Zubereitung kann zur Retardierung des Opioid-Antagonisten eine entsprechende Formulierung enthalten, wobei die Retardierungshilfsstoffe und/oder deren Konzentration so gewählt sind, daß die Retardierung des Antagonisten geringer ist als die des Opioids. Die beiden verschieden retardierten Komponenten können dann beispielsweise granuliert und zu einem Pulver vermischt, in einer gegebenenfalls zweischichtigen Tablette miteinander verpreßt, oder getrennt verkapselt werden.

[0017] Auch eine Mikroverkapselung des Opioids mit gegebenenfalls vorhandenen Verdünnungs- und Hilfsstoffen, wie z. B. Lactose, Talk oder Maisstärke, und eine höchstens teilweise Mikroverkapselung des Antagonisten ist möglich.

[0018] Weitere vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind noch in den Unteransprüchen gekennzeichnet.

Ausführungsbeispiel

[0019] Im folgenden wird die Erfindung anhand einiger Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1:

Morphin/Naloxon:

Cetylalkohol	150 Gew.Teile
Hydroxyäthylzellulose	50 Gew.Teile
Morphin	20 Gew.Teile
Naloxon-Hydrochlorid	400 Gew.Teile

[0020] Nach dem in der DE-PS 22 24 534 beschriebenen Verfahren wird eine Morphin-Retard-Zubereitung hergestellt. Hierzu wird der Cetylalkohol im Wasserbad geschmolzen und fein durch ein Sieb granuliert. Ferner wird eine frische granuliert hydratisierte Hydroxyäthylzellulose zubereitet, indem 50

Gew.Teile Hydroxyäthylzellulose mit 2 bis 3 Volumenteilen Wasser pro Gew.-Teil hydratisiert und anschließend granuliert werden. Das Morphin wird entweder in den Alkohol oder in die Hydroxyäthylzellulose oder verteilt auf diese Komponenten miteingearbeitet. Die beiden Granulate, die eingebunden das Morphin enthalten, werden getrocknet und anschließend mit dem Naloxonhydrochlorid vermischt.

[0021] Diese Mischung kann als Pulver verabreicht, zusammen mit Tablettierungshilfsstoffen zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt werden.

[0022] Statt der Alkohol-Hydroxyäthylzellulose-Mischung können auch andere Retardierungs-Hilfsstoffe verwendet werden.

[0023] Beispielsweise könnte das Opioid innerhalb der Zubereitung auch an einem Adsorptionsmittel, wie Cholestyraminharz adsorbiert sein. Bei Verwendung verschiedener Retardierungsmittel ergeben sich unterschiedliche Retardierungszeiten, die jedoch durch Variation der Mengenverhältnisse jeweils eingestellt bzw. ausgeglichen werden können.

Beispiel 2:

Morphin/Naloxon:

Retardierungshilfsstoffe, nämlich Cetylalkohol und Hydroxyäthylzellulose im Verhältnis 3:1, wie in Beispiel 1 zubereitet und granuliert	30 Gew.Teile
Lactose	35 Gew.Teile
Talk	10 Gew.Teile
Morphin	20 Gew.Teile
Tablettier-Hilfsstoffe, nämlich Talk und Magnesiumstearat	ad 100 Gew.Teile

[0024] Die Granulatmischung der Retardierungshilfsstoffen wird mit dem Morphin, dem Verdünnungsmitteln und Hilfsstoffen vermischt, getrocknet und zu Tabletten a 100 mg verpreßt.

Naloxon-Hydrochlorid	200 Gew.Teile
Lactose	95 Gew.Teile
Magnesiumstearat	5 Gew.Teile

[0025] Das Naloxon wird mit den Hilfsstoffen vermischt und in zweiter Schicht a 300 mg je Tablette auf die Morphin-Retardtabletten aufgepreßt. Es werden Zweischichttabletten zu 400 mg erhalten.

Beispiel 3:

Morphin/Naloxon

Retardierungshilfsstoffe	60 Gew.Teile
Morphin	20 Gew.Teile
Naloxon-Hydrochlorid	120 Gew.Teile

[0026] Das Morphin wird mit den Retardierungshilfsstoffen wie in Beispiel 1 oder 2 zu einer Granulat-

mischung verarbeitet. Das Naloxon wird in bekannter Weise mit Gelatine mikroverkapselt. Das Granulat und das mikroverkapselte Naloxon werden in dem obengenannten Verhältnis in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 4:

Dihydrocodein/Naloxon

Retardierungshilfsstoffe	90 Gew.Teile
Dihydrocodein	15 Gew.Teile
Lactose	50 Gew.Teile
Maisstärke	20 Gew.Teile
Naloxon-Hydrochlorid	225 Gew.Teile

[0027] Die Retardierungshilfsstoffe werden mit dem Dihydrocodein innig gemischt und in üblicher Weise granuliert. Das Granulat wird getrocknet, mit den Verdünnungsmitteln und dem Naloxon gemischt und in Kapseln abgefüllt. Die Dihydrocodeindosis kann über die Kapselgröße variiert werden.

Beispiel 5:

Oxycodon/Naloxon

Retardierungshilfsstoffe	100 Gew.Teile
Oxycodon	100 Gew.Teile
Naloxon-Hydrochlorid	100 Gew.Teile
Lactose	65 Gew.Teile
Talk	40 Gew.Teile
Magnesiumstearat	ad 400 Gew.Teile

[0028] Das Oxycodon wird mit den Retardierungshilfsstoffen in üblicher Weise zubereitet und das Granulat getrocknet. Das Naloxon wird mit den Verdünnungsmitteln und dem Magnesiumstearat innig vermischt. Diese Mischung wird mit dem Granulat vermischt und tablettiert. Die Mischung kann auch in Kapseln gefüllt oder zu Filmtabletten verarbeitet werden.

Beispiel 6:

Propoxyphen/Naloxon

Retardierungshilfsstoffe	100 Gew.Teile
Propoxyphen	10 Gew.Teile
Naloxon-Hydrochlorid	120 Gew.Teile
Lactose	ad 300 Gew.Teile

[0029] Das Propoxyphen wird mit 70 Teilen der Retardierungshilfsstoffe und das Naloxon mit 30 Teilen der Retardierungshilfsstoffe in üblicher Weise zubereitet und granuliert.

[0030] Die Granulate werden mit der Lactose vermischt und in Kapseln gefüllt.

Beispiel 7:

Pentazocin/Nalmefen

Retardierungshilfsstoffe	80 Gew.Teile
Pentazocin	100 Gew.Teile
Nalmefen	100 Gew.Teile
Lactose	40 Gew.Teile
Talk	20 Gew.Teile

[0031] Das Pentazocin wird mit den Retardierungshilfsstoffen wie in den vorstehenden Beispielen zubereitet und granuliert, mit Nalmefen und den Hilfsstoffen vermischt und in Kapseln abgefüllt oder unter Zugabe von Tablettierungshilfsstoffen zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 8:

Morphin/Naloxon Granulat für hohe Dosen

Retardierungshilfsstoffe	30 Gew.Teile
Morphin	10 Gew.Teile
Naloxon	100 Gew.Teile

[0032] 10 Teile Cetylalkohol werden geschmolzen und fein granuliert. Das Morphin wird mit der granulierten Schmelze gemischt. Die Mischung wird mit 20 Gew.Teilen Hydroxyäthylzellulose, die mit 2 bis 3 Volumenteilen Wasser hydratisiert und frisch granuliert wurde, vermischt. Die Granulatmischung wird getrocknet, mit dem Naloxon vermischt und mit Hilfe von wässriger Stärkelösung in üblicher Weise zu einem groben Granulat verarbeitet.

Beispiel 9:

Morphin/Naloxon Sirup

[0033] Von einem mit Morphin gesättigten Adsorbens (z.B. einem Harz, wie Cholestyraminharz, oder funktionalisiertem Silicagel oder Sasil) wird eine 1 g Morphin enthaltende Menge abgenommen und gemeinsam mit 5 bis 15 g Naloxon-Hydrochlorid mit einem Sirup ad 100 ml vermischt. Falls notwendig, wird das Gemisch unter Zusatz eines Emulgators emulgiert.

Patentansprüche

1. Orales pharmazeutisches Präparat für die Schmerztherapie, das ein Opioid und einen Opioid-Antagonisten enthält, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Opioid in einer Zubereitung vorliegt, aus der es retardiert freigesetzt wird, und der Opioid-Antagonist in einer Zubereitung vorliegt, aus der er mit geringerer oder keiner Retardierung freigesetzt wird, wobei das Gewichtsverhältnis des Antagonisten zum Opioid zwischen 20:1 und 1:1 liegt.

2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid Morphin oder ein therapeutisch gleich wirkendes Analoges, und der Opioid-Antagonist Naloxon ist.

3. Präparat nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die durch Zubereitung erzielte Retardierung über 5 bis 24 Stunden verläuft.

4. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung für die Retardierung in einer Mikroverkapselung des Opioids und einer höchstens teilweisen Mikroverkapselung des Antagonisten besteht.

5. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat in eine für die orale Retard-Anwendung geeigneten Darreichungsform wie Tabletten, Kapseln, Pulver, Retard-Sirup oder -Tropfen konfektioniert ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen