



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 17 000 T2** 2005.04.21

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 056 443 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 17 000.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/04113**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 936 027.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/043300**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.02.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **02.09.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.12.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **06.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.04.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 9/08**

**A61K 9/10, A61K 31/485, A61K 47/44,
A61K 47/02, A61K 47/12**

(30) Unionspriorität:

30217 25.02.1998 US

(73) Patentinhaber:

Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US

(74) Vertreter:

Schieber und Kollegen, 80469 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**CHANG, Hung-Chih, Gurnee, US; LI, Lukchiu,
Vernon Hills, US; TIAN, Youqui, Mundelein, US**

(54) Bezeichnung: **BUTORPHANOL ENTHALTENDE FORMULIERUNGEN MIT VERZÖGERTER FREISETZUNG**

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

Technisches Gebiet der Erfindung

[0001] Das Gebiet dieser Erfindung ist die Langzeit-Behandlung von Schmerzen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Formulierungen des Opioid-Analgetikums Butorphanol mit kontrollierter Freisetzung, und die Verwendung dieser Formulierungen zur Behandlung von Schmerzen über Zeiträume im Bereich von 12 bis 24 Stunden.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Butorphanol ist ein synthetischer Opioid- Agonist-Antagonist, der hochwirksam ist für die Behandlung von sowohl chronischen als auch akuten Schmerzen. Parenteral verabreichtes Butorphanol ist stärker als Morphin und als die meisten anderen Morphinanaloga. Butorphanol wird in der Leber metabolisiert und durch die Niere ausgeschieden. Die Ausscheidung von Butorphanol und seinen Metaboliten erfolgt schnell und die Dauer der Analgesie (Schmerzstillung) liegt normalerweise im Bereich von drei bis vier Stunden, mit einer maximalen Analgesie, die eine halbe bis eine Stunde nach der parenteralen Verabreichung erhalten wird. Butorphanol kann zur Behandlung von akuten Operationsschmerzen, schweren post-operativen Schmerzen und chronischen Schmerzen verwendet werden. Der Arzneistoff zeigte sich als eine wirksame Therapie zur Schmerzbehandlung in der Behandlung von Schmerz im Zusammenhang mit zahlreichen Arten von chirurgischer Behandlung, Verbrennungen und Nierensteinen.

[0003] Parenterale Formulierungen von Butorphanol und die Verwendung von parenteralem Butorphanol für die Erleichterung von akutem und chronischem Schmerz sind im Fachgebiet bekannt (Siehe, z. B., United States Patent Nr. 3,819,635). Eine parenterale Formulierung von Butorphanol ist kommerziell erhältlich unter dem Namen STADOL® von Bristol-Meyers Laboratories, Inc. Typischerweise werden 2–4 mg dieser Formulierung zur Behandlung von post-operativem Schmerz intramuskulär injiziert. Typischerweise werden Dosierintervall-Bereiche von ca. drei bis ca. vier Stunden gebraucht, um die Analgesie aufrechtzuerhalten.

[0004] Eine Zusammensetzung mit anhaltender (verzögerter) Freisetzung von Butorphanol, eingekapselt in Phospholipidvesikel oder Liposomen, ist in der Europäischen Patentanmeldung 0300806 A1 offenbart. In Übereinstimmung mit dieser Offenbarung wird Butorphanoltartrat in Phosphat-gepuffertes Salzlösung eingekapselt mit Lipidfilmen aus Distearoylphosphatidylcholin und Cholesterol. Wirksame Spiegel der Analgesie im Bereich von 12 bis 24 Stunden können durch Verabreichen von solchem in Liposomen eingekapselten Butorphanol erreicht werden.

[0005] Die südafrikanische Patentanmeldung 91/4549 offenbart pharmazeutische Formulierungen mit anhaltender Freisetzung und die Verwendung dieser Formulierungen in der Verabreichung von therapeutischen Mitteln über Zeiträume von ca. 12 bis 24 Stunden. Die Formulierungen, die in dieser südafrikanischen Patentanmeldung offenbart sind, sind Mikrosphären von zwischen 5 bis 300 Mikrometern, die mindestens eine pharmazeutisch wirksame Substanz enthalten, die in einer sphärischen Struktur enthalten ist, die durch mindestens eine pharmakologisch inaktive Trägersubstanz gebildet wird. Die Trägersubstanz kommt natürlicherweise im zu behandelnden Organismus vor und ist in der festen Phase stabil bis zu einer Temperatur von mindestens 60°C. Beispiele solcher Trägersubstanzen sind Coprosterol, Glycocholsäure, Cholesterol und Cholesterolester. Pharmazeutisch wirksame Substanzen, die durch Verwendung solcher Mikrosphären verabreicht werden können, sind Beruhigungsmittel, anti-Emetika, Gefäßerweiterungsmittel (Vasodilatoren), Antihistaminika, Steroide und Analgetika.

[0006] Existierende Formulierungen mit anhaltender (verzögerter) Freisetzung sind teuer und erfordern mehrstufige Herstellungsverfahren. Es besteht im Fachgebiet immer noch ein Bedarf nach einfachen, billigen Formulierungen von Butorphanol, die eine kontrollierte, anhaltende Freisetzung des Arzneistoffs über lange Zeiträume liefern.

Kurze Zusammenfassung der Erfindung

[0007] In einem Aspekt liefert die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung für die kontrollierte Freisetzung von Butorphanol. Die Zusammensetzung enthält eine wirksame therapeutische Menge an Butorphanol freier Base, suspendiert in einem wässrigen Puffer, der einen pH von weniger als 7,0 hat. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der pH von 6,2 bis 6,5 und noch bevorzugter von 6,2 bis 6,3. Die Zusammensetzung ist vorzugsweise in der Form von Mikropartikeln, die einen durchschnittlichen Durchmes-

ser von 5 bis 25 Mikrons haben. Vorzugsweise sind die Größen der Mikropartikel von 5 bis 15 Mikrons.

[0008] Die wässrige Zusammensetzung kann einen breiten Bereich von wirksamen Butorphanolkonzentrationen enthalten. Ein besonders geeigneter Konzentrationsbereich ist von ca. 4 bis ca. 10 mg/ml und vorzugsweise von 5 bis 7,5 mg/ml.

[0009] Eine wässrige Zusammensetzung dieser Erfindung kann weiterhin eine wirksame Menge von einem nicht-ionischen Lösungsvermittler enthalten. Beispielhafte und bevorzugte Lösungsvermittler dieser Art sind Polyoxyethylensorbitanfettsäureester wie beispielsweise Polysorbat 80. Die Zusammensetzung kann auch weiterhin eine wirksame Menge eines Konservierungsmittels enthalten. Ein bevorzugtes Konservierungsmittel ist ein Alkylparaben wie beispielsweise Methylparaben oder Propylparaben.

[0010] In einem anderen Aspekt liefert die vorliegenden Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung für die kontrollierte Freisetzung von Butorphanol, wobei die Zusammensetzung eine wirksame therapeutische Menge eines Butorphanolsalzes, in Öl suspendiert, enthält. Ein bevorzugtes Butorphanolsalz für die Verwendung in einer solchen Zusammensetzung ist Butorphanoltartrat.

[0011] In einer bevorzugten Ausführungsform liegt das Butorphanol in einer solchen Zusammensetzung in einem Konzentrationsbereich von 5 bis 30 mg/ml vor und, noch bevorzugter von 10 bis 20 mg/ml. Es kann jedes-GRAS-Öl, das im pharmazeutischen Fachgebiet bekannt ist, in der Zusammensetzung verwendet werden. Beispielhafte und bevorzugte Öle dieser Art sind Baumwollsamöl, Maiskeimöl, Erdnußöl, Sesamöl und Sojabohnenöl. Sojabohnenöl ist das am meisten bevorzugte.

[0012] Die Zusammensetzung auf Ölbasis kann weiterhin eine wirksame Menge eines Suspendiermittels oder Emulgators umfassen. Ein bevorzugtes Suspendiermittel ist ein Sorbitanfettsäureester wie beispielsweise ein Sorbitanmono-, -di- oder -tri-Laurat, ein Sorbitanmono-, -di- oder -tri-Oleat, ein Sorbitanmono-, -di- oder -tri-Palmitat oder ein Sorbitanmono-, -di- oder -tri-Stearat. Ein besonders bevorzugter Sorbitanfettsäureester ist Span 85.

[0013] Es kann entweder die Zusammensetzung auf wässriger oder auf ölgiger Basis verwendet werden, um eine wirksame langzeitige Schmerzbehandlung bei Patienten zu liefern. Das Injizieren einer wirksamen therapeutischen Menge von beiden Zusammensetzungen liefert eine wirksame Schmerzbehandlung über einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden und vorzugsweise über einen Zeitraum von 18 bis 24 Stunden. Eine wirksame Langzeit-Schmerzbehandlung wird erzielt durch Injizieren einer Menge von jeder Zusammensetzung, die ausreicht, um die Plasma-Butorphanolkonzentration auf einem Niveau von zwischen 20 und 100 ng/ml zu erhalten.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

I. Die Erfindung

[0014] Es werden pharmazeutische Zusammensetzungen für die kontrollierte, anhaltende Freisetzung eines Opioid-Analgetikums bereitgestellt. Die Zusammensetzung kann entweder auf wässriger oder ölgiger Basis formuliert werden. Das Injizieren einer Zusammensetzung dieser Erfindung findet Verwendung bei der Bereitstellung einer Langzeit-Schmerzbehandlung in Patienten, die eine solche Behandlung benötigen.

II. Wässrige Formulierung

[0015] In einer Ausführungsform ist eine Zusammensetzung dieser Erfindung eine wässrige Suspension von Butorphanol. Butorphanol ist ein vom Fachgebiet anerkanntes schmerzstillendes Mittel, das zu der Klasse von Analgetika gehört, die bekannt ist als synthetische Opioid- Agonisten-Antagonisten. Butorphanol kann entweder als freie Base oder als ein Salz vorliegen. Für die Verwendung in einer wässrigen Formulierung der vorliegenden Erfindung wird die freie Baseform verwendet. Wie im Fachgebiet bekannt ist, kann die freie Base durch Titrieren eines Butorphanolsalzes (z. B. Butorphanoltartrat) mit einem Alkalimetallsalz, wie beispielsweise NaOH, hergestellt werden.

[0016] Die Zusammensetzung enthält eine wirksame therapeutische Menge von Butorphanol freier Base, suspendiert in einem gepufferten wässrigen Medium. Der pK_a von Butorphanol ist 8,6. Die Löslichkeit von Butorphanol ist umgekehrt proportional zum pH über einen pH-Bereich von 6,0 bis 8,5. Als Beispiel, bei einem pH von 6,25 sind 60% von Butorphanol in Lösung, wohingegen bei einem pH von 7,0 nur 5% des Arzneimittels in

Lösung sind. Wie hiernach in den Beispielen gezeigt, setzen jedoch Formulierungen bei jedem pH-Wert praktisch 100% des Arzneistoffs über 48 Stunden frei. Die Anfangsfreisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs ist etwas höher bei niedrigen pH-Werten. Ein bevorzugter pH für eine wässrige Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung ist zwischen 6,0 und 7,5. Noch bevorzugter ist der pH von 6,25 bis 7,0. Der pH der Zusammensetzung wird bei einem gewünschten Niveau gehalten durch die Verwendung von pharmazeutisch verträglichen Puffern, wie beispielsweise Natriumcitrat oder Natriumphosphat.

[0017] Die wässrige Zusammensetzung kann hergestellt werden, um einen breiten Bereich von wirksamen Butorphanolkonzentrationen zu enthalten. Die einzige Begrenzung für die Butorphanolspiegel ist die Löslichkeit des Arzneistoffs in der Zusammensetzung. Ein besonders geeigneter Konzentrationsbereich in einer Zusammensetzung, die einen pH zwischen 6,0 und 7,5 hat, ist von 4 bis 20 mg/ml. Noch bevorzugter ist die Konzentration von Butorphanol von 5 bis 15 mg/ml.

[0018] Die wässrige Zusammensetzung kann andere Substanzen außer Puffer und Butorphanol einschließen. In einer Ausführungsform umfaßt die Zusammensetzung weiterhin eine wirksame Menge eines nicht ionischen Lösungsvermittlers. Beispielhafte und bevorzugte Lösungsvermittler dieser Art sind Polyoxyethylen-sorbitanfettsäureester, wie beispielsweise Polysorbat 80. Geeignete Niveaus solcher Lösungsvermittler sind im Fachgebiet gut bekannt und hängen unter anderem von den besonderen verwendeten Lösungsvermittlern ab. Wenn der Lösungsvermittler Polysorbat 80 ist, ist eine geeignete wirksame Menge von 0,5 bis 2,0 Gewichtsprozent.

[0019] Die Zusammensetzung kann weiterhin eine wirksame Menge eines Konservierungsmittels umfassen. Geeignete Konservierungsmittel zur Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen sind im Fachgebiet gut bekannt (Siehe z. B., Handbook of Pharmaceutical Excipients, veröffentlicht von der American Pharmaceutical Association und der Pharmaceutical Society of Great Britain). Ein beispielhaftes und bevorzugtes Konservierungsmittel ist ein Alkylparaben wie beispielsweise Methylparaben oder Propylparaben. Das Konservierungsmittel liegt typischerweise in der Zusammensetzung in einem Konzentrationsbereich von 0,01 bis 0,4 mg/ml vor, und noch bevorzugter von 0,02 bis 0,2 mg/ml.

[0020] Die Zusammensetzung kann formuliert werden als Mikropartikel durch Hindurchführen der Zusammensetzung durch einen Mikroverflüssiger, wie es im Fachgebiet gut bekannt ist.

[0021] Bevorzugte Mikropartikel haben einen durchschnittlichen Durchmesser von 5 bis 25 Mikron. Vorzugsweise ist die Größe der Mikropartikel von 5 bis 15 Mikron. Eine detaillierte Beschreibung der Herstellung und der Eigenschaften der kontrollierten Freisetzung von wässrigen Butorphanolsuspensionen kann hiernach in den Beispielen gefunden werden.

III. Ölige Formulierung

[0022] Eine Zusammensetzung für die kontrollierte Freisetzung von Butorphanol kann auch in der Form einer öligen Suspension oder einer Öl/Wasser-Emulsion – vorliegen. In Übereinstimmung mit dieser Ausführungsform wird eine wirksame therapeutische Menge eines Butorphanolsalzes in einem pharmazeutisch verträglichen Öl suspendiert. Ein bevorzugtes Butorphanolsalz zur Verwendung in einer solchen Zusammensetzung ist Butorphanoltartrat.

[0023] In einer bevorzugten Ausführungsform liegt das Butorphanol in einer solchen Zusammensetzung in einem Konzentrationsbereich von 5 bis 30 mg/ml vor, und noch bevorzugter von 10 bis 20 mg/ml. Es kann jedes GRAS-Öl, das im pharmazeutischen Fachgebiet bekannt ist, in der Zusammensetzung verwendet werden. Beispielhafte und bevorzugte Öle dieser Art, sind Baumwollsaamenöl, Maiskeimöl, Erdnußöl, Sesamöl und Sojabohnenöl. Sojabohnenöl ist am meisten bevorzugt.

[0024] Die Zusammensetzung auf Ölbasis kann weiterhin eine wirksame Menge eines Suspendiermittels enthalten. Ein bevorzugtes Suspendiermittel ist ein Sorbitanfettsäurehexitanester, wie beispielsweise Sorbitanmono-, -di- oder -tri-Laurat, ein Sorbitanmono-, -di oder -tri-Oleat, ein Sorbitanmono-, -di- oder -tri-Palmitat oder ein Sorbitanmono-, -di- oder -tri-Stearat. Ein besonders bevorzugter Sorbitanfettsäureester ist kommerziell erhältlich als Span 85. Das Suspendiermittel liegt typischerweise vor in einer Konzentration von 0,5 Prozent (m/v) bis 2,0 Prozent (m/v).

IV. Verfahren der Schmerzbehandlung

[0025] Es kann eine Zusammensetzung entweder auf wässriger oder auf ölgiger Base verwendet werden, um eine wirksame Langzeit-Schmerzbehandlung in Patienten bereit zu stellen. Das Injizieren einer wirksamen therapeutischen Menge einer dieser beiden Zusammensetzungen liefert eine wirksame Schmerzbehandlung über einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden, und vorzugsweise über einen Zeitraum von 18 bis 24 Stunden. Eine wirksame Langzeitschmerzbehandlung wird erreicht durch Injizieren einer Menge von einer dieser Zusammensetzungen, die ausreicht, um die Plasma-Butorphanolkonzentration auf einem Niveau von zwischen 20 und 100 ng/ml aufrechtzuerhalten.

[0026] Die folgenden Beispiele veranschaulichen besondere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung.

BEISPIEL 1: Herstellung von Butorphanolformulierungen

A. Herstellung der wässrigen Suspensionen

[0027] Bei der Herstellung der wässrigen Suspensionen wurde Butorphanoltartrat als das Ausgangsmaterial verwendet und die freie Base wurde in situ hergestellt durch Neutralisieren des Salzes mit einer alkalischen Lösung. Zwei wässrige Suspensionen wurden hergestellt und ausgewertet.

i. 5 mg/ml wässrige Suspension

Tabelle 1. Zubereitung der 5 mg/ml wässrigen Suspension

Bestandteil	Menge
Butorphanoltartrat	1,0 g
Tween 80	1,0 g
Phosphatpuffer (0,2 M)	140,0 g
Methylparaben	40 mg
Propylparaben	4,0 mg
1N NaOH	24 g
Wasser für Injektionszwecke	Q.S. auf 200 ml

[0028] In Kürze, 40 mg Methylparaben, 4 mg Propylparaben und 1 g Tween 80 wurden in 140 g Phosphatpuffer durch Erhitzen der Mischung auf ~55°C gelöst. Ein Gramm des Butorphanoltartrats wurde in die Lösung hinein aufgelöst. Um Butorphanol freie Base herzustellen, wurde Natriumhydroxid (NaOH) dann in das Lösungsgemisch, das den Arzneistoff enthielt, tropfenweise unter Schütteln hinzugefügt, unter Verwendung des Silverson Hochscherungsrührers bei 7.000 Umdrehungen für fünf Minuten. Wasser für Injektionszwecke wurde hinzugefügt, um ein Endvolumen von 200 ml zu erreichen. Der pH der Suspension war 6,25. Die entstandene Suspension wurde durch den Mikroverflüssiger 110Y (Microfluidics, Newton, MA) für 10 Zyklen mit der 75-µm Wechselwirkungskammer und dem 200 µm Gegendruckmodul bei 12.000 psi hindurchfließen gelassen. Die Partikelgröße des Arzneistoffs wurde durch visuelle Untersuchung unter einem optischen Mikroskop als im Bereich von 5–10 µm geschätzt.

ii. 10 mg/ml wässrige Suspension
Tabelle 2. Zubereitung der 10 mg/ml wässrigen Suspension

Bestandteil	Menge
Butorphanoltartrat	2,0 g
Tween 80	1,0 g
Citratpuffer (0,2 M)	120,0 g
1N NaOH	61 mg
0,1 NaOH	5,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	Q.S. bis 200 ml

[0029] In dieser Zubereitung, wurden ähnliche Herstellungsverfahren verwendet wie bei der 5 mg/ml Suspension. Ein Gramm von Tween 80TM wurde in 120 g Citratpuffer aufgelöst durch Erhitzen des Gemisches auf ~55°C. Dann wurde 1 g des Butorphanoltartrats in diese Lösung hinein aufgelöst. Um Butorphanol freie Base herzustellen, wurde Natriumhydroxid unter Rühren tropfenweise in das Lösungsgemisch, das den Arzneistoff enthielt, hinzugefügt, durch Verwendung des Silverson Hochscherungsrührer bei 7.000 Umdrehungen in der Minute für fünf Minuten. Wasser für Injektionszwecke wurde hinzugefügt, um ein Endvolumen von 200 ml zu erreichen. In der entstandenen Suspension war der pH 7,00 und die Partikelgröße wurde durch visuelle Untersuchung unter einem optischen Mikroskop als zwischen 30 und 40 µm geschätzt.

B. Herstellung der öligen Suspension

[0030] Es wurden zwei ölige Suspensionen hergestellt und ausgewertet (Tabellen 3 und 4).

Tabelle 3. Formulierung der 20 mg/ml öligen Suspension

Bestandteil	Menge
Butorphanoltartrat	2 g
Span 85	1 g
Sojabohnenöl	Q.S. auf 100 ml

Tabelle 4. Zubereitung der 10 mg/ml öligen Suspension

Bestandteil	Menge
Butorphanoltartrat	1 g
Span 85	1 g
Sojabohnenöl	Q.S. auf 100 ml

[0031] Um die ölige Suspension herzustellen, wurde eine vorher festgesetzte Menge von sprühetrocknetem Butorphanoltartrat (2–10 µm) in einem Becher platziert und eine vorher festgesetzte Menge eines Suspendiermittels (Span 85) wurde hinzugefügt und mit dem Arzneistoff gemischt, bis sich eine weiche Paste bildete. Öl wurde danach in kleinen Anteilen unter kontinuierlichem Rühren hinzugefügt, bis das gewünschte Volumen erreicht wurde. Das Endprodukt wurde durch Verwendung eines Silverson[®] Hochscherungsrührer für fünf Minuten bei 5.000 Umdrehungen pro Minute gemischt, und wurde für die weitere Auswertung bei Raumtemperatur gelagert.

C. Analyse des Butorphanolgehalts in Formulierungen

i. Wässrige Suspension

[0032] Der Arzneistoffgehalt der gewählten Butorphanol/wässrigen Suspensionen wurde durch HPLC-As-

say analysiert: Ein ml der wässrigen Suspension wurde in einen 100 ml Messkolben pipettiert. Zehn ml einer 1 N Schwefelsäure wurden danach hinzugefügt, um den Arzneistoff zu lösen. Das Volumen wurde dann mit Wasser auf 100 ml gebracht und direkt in den HPLC injiziert. Um den Arzneistoffgehalt in der Lösungsphase zu ermitteln, wurden 3 ml der Suspension durch einen 0,22 µm Filter filtriert. Das Filtrat wurde dann direkt in den HPLC injiziert wie oben beschrieben.

[0033] Das HPLC-System besteht aus einem Model SIL-9A Einspritzsystem (Shimadzu®), einem Model SPD-6A UV-Spektrophotometer (Shimadzu®), und einem Model CR501 Integrator (Shimadzu®). Die stationäre Phase war eine µBondapak™ Phenylsäule (3,9 × 300 mm, Waters, USA). Die mobile Phase wurde hergestellt durch Mischen von 1 L 0,05 M Ammoniumacetat und 335 ml Acetonitril, mit einer pH Einstellung auf 4,1 durch Verwendung von Eisessig. Das Chromatogramm wurde durch UV-Detektion bei einer maximalen Wellenlänge von 280 nm überwacht, mit einer Empfindlichkeitsaufbau von 0,08 AUFS. Das injizierte Volumen war 100 µl und die Durchflußgeschwindigkeit war 2 ml/Min.

ii. Ölige Suspension

[0034] Der Arzneistoffgehalt der gewählten Butorphanoltartrat/Ölsuspensionen wurde durch HPLC-Assay analysiert: Ein ml der Ölsuspension wurde pipettiert und in ein Zentrifugenglas platziert. Zehn ml 1 N Schwefelsäure wurden hinzugefügt. Die Reagenzgläser wurden durch einen Burrell/wristaction shaker für einen Zeitraum von 15 Minuten geschüttelt und wurden dann für fünf Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Die wässrige Phase wurde von der öligen Phase abgetrennt und weiter verdünnt vor der Injektion in die Säule. Um die Menge an Arzneistoff in der Öllösungsphase, zu ermitteln, wurden 3 ml der öligen Suspension durch einen 0,22 µm Filter filtriert. Ein ml dieses Filtrats wurde in ein Zentrifugenglas pipettiert und 10 ml 1 N Schwefelsäure wurden zu dem Reagenzglas hinzugefügt, welches dann geschüttelt und zentrifugiert wurde, wie oben beschrieben. Die wässrige Lösung wurde entnommen und direkt in die HPLC injiziert.

D. Auswertung der Butorphanolfreisetzung

[0035] Eine vorher festgelegte Menge von wässriger oder ölicher Suspension wurde, zweifach, zu den Dialysierhülsen (Spectra®/Por2, MWCO 12,000–14,000) überführt, und die Hülsen wurden in 100 ml eines 0,1 M Phosphatpuffers (pH 7,4), der als Dialysat verwendet wurde, platziert. Bewegung wurde erreicht durch Verwendung eines Magnetrührers bei einer Geschwindigkeit von 600 Umdrehungen pro Minute. Zu einem vorher festgelegten Probennahme-Zeitintervall wurde 1 ml des Dialysats zur Untersuchung des Gehalts- durch das oben beschriebene HPLC-Verfahren entnommen. Um die Arzneistoff-Freisetzungsstudie unter Sink-Bedingungen zu erhalten, wurde das restliche Dialysat verworfen und bei jedem Probennahmezeitpunkt durch frisches Medium ersetzt.

[0036] Die Arzneistoff-Freisetzungsprofile für die 10 mg/ml und 20 mg/ml Ölsuspensionen waren ähnlich. Die Gesamt-Arzneistoff-Freisetzung war über 80% nach 48 Stunden. Die Daten zeigen auch, daß die Auflösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs nicht geringer wurde mit einem höheren Prozentsatz des Öls, das die Arzneistoffpartikel einschließt. Die Arzneistoff-Freisetzungsprofile von Butorphanol freier Base aus wässrigen Suspensionen mit zwei verschiedenen pH-Werten und Arzneistoff-Partikelgrößen zeigten, daß die Gesamt- kumulativen Arzneistoff-Freisetzungen aus diesen zwei wässrigen Zusammensetzungen nach 48 Stunden nahezu 100% waren. Jedoch war die Arzneistoff-Freisetzung in den ersten 24 Stunden viel schneller in der 5 mg/ml Suspension (pH 6,25) verglichen mit der der 10 mg/ml (pH 7,00) Suspension. Die schnellere Freisetzungsgeschwindigkeit kann auf die höhere Löslichkeit des Arzneistoffs bei diesem niedrigeren pH und auf die kleinere Arzneistoffpartikelgröße zurückgeführt werden.

BEISPIEL 2: In-Vivo Auswertungen der Formulierungen

A. Tierstudien-Design

[0037] Fünfzehn Beagle Hunde wurden aus der etablierten Abbott-Arzneistoff-Analyse-Kolonie erhalten. Die Hunde wurden zufälligerweise einer der folgenden fünf Gruppen zugeteilt; jede Gruppe enthielt drei Tiere.

Tabelle 5. In Hunde getestete Formulierungen

Formulierung	Konzentration	Beschreibung
A	5 mg/ml	wässrige Suspension
B	10 mg/ml	wässrige Suspension
C	10 mg/ml	ölige Suspension
D	20 mg/ml	ölige Suspension
E	2 mg/ml	Torbugesic-SA Injektion

[0038] Die Hunde erhielten eine 2 mg/kg subkutane Dosis von entweder einer der experimentellen Suspensionszubereitungen oder der Referenz-Spritze mit sofortiger Freisetzung. Heparinisierte Blutproben wurden aus der Halsader von jedem Hund vor der Dosierung und 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 24, 48 und 72 Stunden nach der Dosierung erhalten. Das Plasma wurde von den roten Blutkörperchen durch Zentrifugation (2500 Umdrehungen pro Minute/10 Minuten, 4°C) getrennt und bei -20°C für folgende Analysen eingeforen.

B. Arzneistoffanalyse für die Tierstudie

[0039] Butorphanol und ein interner Standard wurden von der Plasmamatrix durch eine Flüssigkeit-Flüssigkeit-Extraktion mit Chloroform unter basischen Bedingungen abgetrennt. In Kürze, 0,5 ml Plasma wurden mit 0,1 ml internem Standard 1,0 ml 1 N NaOH und 7 ml Chloroform gemischt. Die Proben wurden 20 Sekunden gevortext und dann zentrifugiert. Die obere wässrige Schicht wurde abgesaugt und verworfen. Die organische Schicht wurde in ein Zentrifugenglas übergeführt und zur Trockne verdampft mit einem kleinen Strom von trockener Luft über niedrige Hitze (~35°C). Die Proben wurden in 0,2 ml Acetonitril : Wasser (3 : 7, Volumen) wieder aufgelöst. Die Butorphanolplasmastandards wurden gleichzeitig mit den Proben analysiert.

[0040] Butorphanol und der interne Standard wurden abgetrennt von den co-extrahierten Plasmakontaminanten auf einer 25 cm × 4,6 mm ODS-AQ (YMC, Inc.) Säule, durch Verwendung einer Acetonitril : Methanol : Puffer mobilen Phase (16 : 10 : 74, durch Volumen) bei einer Durchflußgeschwindigkeit von 1,0 ml/Min. Der Puffer der mobilen Phase umfaßte 0,05 M Kaliumphosphat mit 0,01 M Tetramethylammoniumperchlorat, eingestellt auf pH 6,0 vor der Vereinigung mit den organischen Fraktionen. Es wurde ein elektrochemischer Nachweis in dem oxidativen Modus (oxidative mode) (DET1 = +0,4 V, DET2 = +0,85 V) für die quantitative Bestimmung der Analyten verwendet.

[0041] Die Arzneistoff-Plasmakonzentration jeder Probe wurde berechnet durch kleinste Quadrate – lineare Regressionsanalyse des Verhältnisses der Peak-Fläche (Stamm-/interner Standard) der Spitzenplasmastandards gegenüber der Konzentration. Der Assay war linear über den Konzentrationsbereich von 1–533 ng/ml, mit einer mittleren prozentualen Abweichung von < 6,5% für die Analyse der dreifachen Standards bei sieben verschiedenen Konzentrationen. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Zeit, um die maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max}) zu erreichen, wurden direkt von den beobachteten Konzentrations-Zeit-Daten abgelesen. Die Plasmaeliminierungs-Halbwertszeit ($T_{1/2}$) wurde geschätzt aus der log-linearen Regression der End-Plasmakonzentrationen als eine Funktion der Zeit nach der Dosierung. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve wurde berechnet durch Verwendung der linearen Trapezregel über den einzigen 72-Stunden Dosierungsintervall (AUC_{0-72}).

C. Auswertung der In-vivo Freisetzung des Arzneistoffs

[0042] Vier Versuchs-Suspensionen mit verlängerter Freisetzung wurden an verschiedene Gruppen von jeweils drei Beagle Hunden verabreicht. Jede Formulierung wurde durch eine 2 mg/kg subkutane Dosis bewertet. Die Plasmakonzentrationen wurden verglichen mit denen, die erhalten wurden aus einer äquivalenten Dosis der Injektion mit sofortiger Freisetzung, Torbugesic-SA. Die pharmakokinetischen Parameter C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ und AUC_{0-72} werden in der Tabelle 7 unten gezeigt.

[0043] Butorphanol wurde schnell absorbiert aus der Formulierung mit sofortiger Freisetzung mit einem Konzentrations-Peak ($169,3 \pm 66,7$ ng/ml), der eine Stunde nach der Dosierung gemessen wurde. Alle vier Versuchszubereitungen erzeugten ein anhaltendes Freisetzungsprofil des Butorphanols. Die Arzneistoff-Plasmakonzentration wurde innerhalb des beabsichtigten therapeutischen Fensters (20–100 ng/ml) über einen 24 Stunden Zeitraum für die zwei öligen Suspensionen und die 5 mg/ml wässrige Suspension aufrecht erhalten.

Auch die Zeit, bei der die maximale Konzentration erreicht wurde, war relativ schnell für alle Formulierungen mit anhaltender Freisetzung. Für die subkutane Verabreichung der wässrigen Suspensionen, war die T_{\max} jeweils 1,5 bzw. 2,0 Stunden für die 5 und 10 mg/ml Zubereitungen. Eine leicht langsamere Absorption wurde bei den öligen Suspensionen beobachtet, mit T_{\max} -Werten, die im Durchschnitt drei bzw. vier Stunden für die 10 und 20 mg/ml Zubereitungen erreichten. Es wurde auch beobachtet, daß die höchste C_{\max} und AUC mit der 5 mg/ml wässrigen Suspension assoziiert war.

Tabelle 7. Pharmakokinetische Parameter der fünf Formulierungen

Formulierung		C_{\max} (ng/ml)	T_{\max} (Std.)	AUC_{0-72} (ng·Std/ml)
5 mg/ml wässrige Suspension	Mittelwert (SEM)	99.7 (39.8)	1.5 (0.5)	1068.9 (231.5)
10 mg/ml wässrige Suspension	Mittelwert (SEM)	17.3 (2.9)	2.0 (0.0)	632.0 (101.4)
10 mg/ml ölige Suspensionen	Mittelwert (SEM)	48.2 (1.0)	3.0 (1.5)	923.8 (134.5)
10 mg/ml ölige Suspensionen	Mittelwert (SEM)	33.3 (7.5)	4.0 (0.0)	698.1 (28.4)
2 mg/ml Torbugesic-SA	Mittelwert (SEM)	169.3 (38.5)	1.0 (0.0)	1537.5 (282.5)

[0044] Die Daten für die zwei öligen Suspensionen und die 5 mg/ml wässrige Suspension zeigen ein Arzneistoff-Profil anhaltender Freisetzung mit einer Arzneistoff-Plasmakonzentration, die innerhalb des therapeutischen Bereichs von 20–80 ng/ml über einen Zeitraum von 24 Stunden aufrecht erhalten wurde.

Patentansprüche

1. Eine pharmazeutische Zusammensetzung für die kontrollierte Freisetzung von Butorphanol, die eine wirksame therapeutische Menge von Butorphanol freie Base umfaßt, suspendiert in einem wässrigen Puffer, der einen pH von weniger als 7.0 hat.

2. Die Zusammensetzung von Anspruch 1, worin das Butorphanol in der Form von Mikropartikeln ist, die einen durchschnittlichen Durchmesser von 5 bis 25 Mikrons haben.

3. Die Zusammensetzung von Anspruch 1, die einen pH von 6,2 bis 6,5 hat.

4. Die Zusammensetzung von Anspruch 3, die einen pH von 6,2 bis 6,3 hat.

5. Die Zusammensetzung von Anspruch 1, worin Butorphanol in einer Konzentration von 4 bis 10 mg/ml anwesend ist.

6. Die Zusammensetzung von Anspruch 5, worin Butorphanol in einer Konzentration von 5 bis 7,5 mg/ml anwesend ist.

7. Die Zusammensetzung von Anspruch 1, die weiterhin eine wirksame Menge eines nicht ionischen Lösungsvermittlers umfaßt.

8. Die Zusammensetzung von Anspruch 7, worin der Lösungsvermittler ein Polyoxyethylensorbitanfettsäurester ist.

9. Die Zusammensetzung von Anspruch 8, worin der Polyoxyethylensorbitanfettsäurester Polysorbat 80 ist.

10. Die Zusammensetzung von Anspruch 1, die weiterhin eine wirksame Menge eines Konservierungsstoffes umfaßt.
11. Die Zusammensetzung von Anspruch 10, worin der Konservierungsstoff ein Alkylparaben ist.
12. Die Zusammensetzung von Anspruch 11, worin das Alkylparaben Methylparaben oder Propylparaben ist.
13. Eine pharmazeutische Zusammensetzung für die kontrollierte Freisetzung von Butorphanol, die eine wirksame therapeutische Menge eines Butorphanolsalzes, suspendiert in Öl, umfaßt.
14. Die Zusammensetzung von Anspruch 13, worin das Butorphanolsalz Butorphanoltartrat ist.
15. Die Zusammensetzung von Anspruch 13, worin Butorphanol in einer Konzentration von 5 bis 30 mg/ml anwesend ist.
16. Die Zusammensetzung von Anspruch 15, worin Butorphanol in einer Konzentration von 10 bis 20 mg/ml anwesend ist.
17. Die Zusammensetzung von Anspruch 13, worin das Öl Baumwollsaamenöl, Maiskeimöl, Erdnußöl, Sesamöl oder Sojabohnenöl ist.
18. Die Zusammensetzung von Anspruch 17, worin das Öl Sojabohnenöl ist.
19. Die Zusammensetzung von Anspruch 13, die weiterhin eine wirksame Menge eines Suspendiermittels umfaßt.
20. Die Zusammensetzung von Anspruch 19, worin das Suspendiermittel ein Sorbitanfettsäureester ist.
21. Die Zusammensetzung von Anspruch 20, worin der Sorbitanfettsäureester Span 85 ist.
22. Verwendung der Zusammensetzung von Anspruch 1 zur Herstellung einer Zubereitung zur Bereitstellung einer wirksamen Schmerzbehandlung über einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden für einen Menschen, der eine solche Behandlung benötigt.
23. Die Verwendung von Anspruch 22, worin der Zeitraum 18 bis 24 Stunden ist.
24. Die Verwendung von Anspruch 22, worin die wirksame Menge jene Menge ist, die ausreicht, um die Plasmabutorphanolkonzentration bei einem Pegel von zwischen 20 und 100 ng/ml für einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden aufrechtzuerhalten.
25. Verwendung der Zusammensetzung von Anspruch 14 zur Herstellung einer injizierbaren Zubereitung zum Bereitstellen einer wirksamen Schmerzbehandlung über einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden für einen Menschen, der eine solche Behandlung benötigt.
26. Die Verwendung von Anspruch 25, worin der Zeitraum von 18 bis 24 Stunden ist.
27. Die Verwendung von Anspruch 25, worin die wirksame Menge jene Menge ist, die ausreicht, um die Plasmabutorphanolkonzentration bei einem Pegel von zwischen 20 und 100 ng/ml für einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden aufrechtzuerhalten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen