



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 009 449 T2** 2008.07.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 646 328 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 009 449.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2004/024010**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 779 186.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/011579**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.07.2004**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **10.02.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.04.2006**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **10.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.07.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/70** (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

490407 P 25.07.2003 US

(73) Patentinhaber:

EURO-CELTIQUE S.A., Luxemburg, LU

(74) Vertreter:

Maiwald Patentanwalts-gesellschaft mbH, 80335 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

**REIDENBERG, Bruce E., Rye, NY 10580, US;
SPYKER, Daniel A., Burlingame, CA 94010, US**

(54) Bezeichnung: **BEHANDLUNG VON ENTZUG**

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] Diese Anmeldung nimmt die Priorität der U.S. Serial No 60/490,407 eingereicht am 25. Juli 2003 in Anspruch.

Gebiet der Erfindung

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft die Behandlung von Entzugssymptomen. Insbesondere betrifft die Erfindung die Behandlung von Entzug bei schwangeren Frauen, die abhängig sind von Opioiden.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Das Opiatentzugs- oder Abstinenzsyndrom ist die Konstellation von erweiterten Pupillen, Schnupfen (laufende Nase), Reizbarkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen und/oder Diarrhoe und Piloarrektio(n) (Gänsehaut) vor dem Hintergrund einer abnehmenden Opioiddosierung oder Abstinenz einer Opioiddosierung oder während der Einführung eines Opioid-Antagonisten (z. B. Naloxon oder Naltrexon). Dieses Syndrom tritt häufig in Verbindung mit Opioidabhängigkeit auf, da viele Abhängige ihren Bedarf an Opioiden nicht aufrechterhalten können und ihre Dosierung nicht deeskalieren können bevor ihnen der Wirkstoff ausgeht. Das Vorliegen eines Abstinenzsyndroms ist jedoch nicht die wichtigste Komponente der Abhängigkeit, da Abhängigkeit „ein Verhaltensmuster ist, das durch die zwanghafte Verwendung eines Wirkstoffs und unermesslichem Einsatz seiner Beschaffung und Verwendung“, trotz bekannter schädigender Effekte (Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. G. Hardman (Ed.), McGraw-Hill Professional Publishing 2001, S. 586). Ein Teil möglichen Behandlung von Abhängigkeit ist die Handhabung des Opioidabstinenzsyndroms. Opioidabhängige können sehr tolerant gegenüber Opioiden sein und leiden daher unter schweren und/oder verlängertem Abstinenzsyndrom, wenn sie versuchen, ihr selbstzerstörerisches Verhalten zu stoppen. Viele Medikationen sind eingesetzt worden, um das Opioidabstinenzsyndrom zu verringern oder zu verhindern beginnend mit Methadon in den 1970-ern. Außerdem sind einige Medikationen untersucht worden, um den Opioid-„Hunger“ von Abhängigen zu verringern. Diese Medikationen werden als Behandlung für Opioidabhängigkeit betrachtet.

[0004] Gegenwärtig werden viele Medikationen getestet, um Opioidabhängigkeit zu behandeln, z. B.: Abbott 69024, Amantidin, Bupropion, Bromocriptin, Buspiron, Carbamazepin (Tegretol), Fluoxetin (Prozac), Flupenthixol, Gepiron, LAAM, Mazindol, Naltrexon und Schering 23390 (siehe Ref.: Scientific American, März 1991, Seiten 94–103). Nur sehr wenige dieser Wirkstoffe haben sich als wirksam erwiesen. Neue Wirkstoffe zielen darauf ab, Methadon für die Opioidabhängigkeit zu ersetzen, wie z. B. Buprenorphin, jedoch sind nur begrenzte Informationen aus klinischen Studien verfügbar (Fudula et al. NIDA Research Monograph 1991, 105: 587–588).

[0005] Kontinuierlicher Opioidmissbrauch während der Schwangerschaft hat besondere Bedeutung, da dies zu Komplikationen bei der Mutter und ihrem Baby führen kann. Es ist eine empfohlene Praxis, die Opioidabhängigkeit bei schwangeren Frauen mit synthetischen Opioiden zu erhalten. Gemäß internationalen Richtlinien ist Methadon die empfohlene Substanz. Es wird jedoch ein neonatales Abstinenzsyndrom („neonatal abstinence syndrome“, (NAS)) bei 60–80% der Neugeborenen beobachtet, das eine längere Dauer, aber eine geringere Schwere im Vergleich zum NAS nach Heroinkonsum während der Schwangerschaft (Eder et al. Psychiatr Prax 2001, 28: 267–69) aufweist. NAS kann durch einen oder mehrere der Folgenden charakterisiert werden: Zittern, Reizbarkeit, Hypertonus, Erbrechen, Niesanfällen, Fieber, schlechtem Säugen und Krämpfen.

[0006] Aktuelle Studien haben die Sicherheit und Wirksamkeit von anderen synthetischen Opioiden, einschließlich sublingualen Buprenorphin, in der Behandlung von schwangeren Patientinnen untersucht. Die Erhaltungstherapie mit Buprenorphin hat sich während der Schwangerschaft als sicher und wirksam herausgestellt, wobei die Mutter keinen kontinuierlichen Heroinmissbrauch betriebe wie durch überwachte Urintoxikologie bestätigt wurde (Eder et al. Psychiatr Prax 2001, 28: 267–69).

[0007] Buprenorphin ist ein potenter, partieller Agonist des μ -Opioidrezeptors, der sich als wirksam in der Kontrolle von Schmerzen bei einer großen Bandbreite von Patienten gezeigt hat, wenn er über eine Vielzahl von verschiedenen Routen der Verabreichung, einschließlich intravenös, epidural, intrathekal oder sublingual bei beiden, jüngeren und älteren Patienten abgegeben wurde (Inagaki et al., Anesth Analg 1996, 83: 530–536; Brema et al., Int J Clin Pharmacol Res 1996, 16: 109–116; Capogna et al., Anaesthesia 1988, 43: 128–130; Adrianensen et al., Acta Anaesthesiol Belg 1985, 36: 33–40; Tauzin-Fin et al., Eur J Anaesthesiol 1998, 15: 147–152; Nasar et al., Curr Med Res Opin 1986, 10: 251:255). In der Literatur sind zahlreiche Typen transdermaler Formulierungen von Buprenorphin berichtet. Siehe zum Beispiel U.S. Patent Nr. 5,240,711 auf Hille et

al., U.S. Patent Nr. 5,225,199 auf Hidaka et al., U.S. Pat. No. 5,069,909 auf Sharma et al., U.S. Pat. Nr. 4,806,341 auf Chien et al.; U.S. Patent Nr. 5,026,556 auf Drust et al.; U.S. Pat. No. 5,613,958 auf Kochinke et al.; und U.S. Patent No. 5,968,547 auf Reder et al. Transdermale Abgabesysteme von Buprenorphin, hergestellt durch Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co., werden gegenwärtig in der Europäischen Union unter dem Handelsnamen TRANSTEC® verkauft: Diese Pflaster enthalten 20, 30, und 40 mg Buprenorphin mit ungefähren Freisetzungs- oder „Flux“-Raten von 35, 52,5 und 70 µg/hr. Transdermale Abgabesysteme von Fentanyl, einem anderen Opioid-Antagonisten, sind kommerziell erhältlich z. B. unter dem Namen Duralgesic.

[0008] Buprenorphin hat sich beim Menschen als ein potentes Opioid-Antagonistanalgetikum herausgestellt, welches die physiotomimetischen Effekte, die manchmal bei anderen Antagonistanalgetika auftreten, nicht zeigt. In Tier- und Menschversuchen hat sich gezeigt, dass Buprenorphin beides, Agonist-(morphinartige) und (Morphin) Antagonisteigenschaften aufweist. Durch direkte Abhängigkeitsstudien bei Tieren und beim Menschen ist jedoch geschlossen worden, dass Buprenorphin keine signifikante physische Abhängigkeit erzeugt und das Potential, physiologische Abhängigkeit zu erzeugen niedrig ist wie durch Tier selbstverabreichungsstudien und durch die Messung von euphorischen Effekten bei Menschen, die die Abhängigkeit überwunden haben („human post addicts“). Beim Menschen sind die Agonist und narkotischen Antagonisteigenschaften von Buprenorphin bei Opiatabhängigen gezeigt worden. Es ist gezeigt worden, dass daher orales Buprenorphin im Dosissbereich von 6–16 mg die Abstinenz bei schwerabhängigen Opiodabhängigen herabsetzt, welches eine Entgiftung darstellt. Andererseits konnte in einer Studie, die Probanden einband, die auf einer relativ geringen täglichen Dosis von oralem Methadon stabilisiert waren, sublinguales Buprenorphin das Methadon mit nur einem geringen Maß an Beschwerden ersetzen. In dieser Situation verhielt sich Buprenorphin als Opioid-Agonist von geringer intrinsischer Aktivität.

[0009] Eine aktuelle Studie hat das Ergebnis von wirkstoffabhängigen Mutter und dem Einfluss von Buprenorphin-Erhaltung auf die Morbidität von Neugeborenen untersucht (Jernite et al., Arch. Pediatr., 199, 6(11): 1179–85). Diese Studie hat gezeigt, dass die Verwendung von Buprenorphin während der Schwangerschaft die Abhängigkeitskomplikationen in dem Fötus/Kind wie z. B. Frühgeburt, Wachstumsverzögerung, fötale Notlage („fetal distress“) und fötalen Tod verringert.

[0010] Die Konsequenzen von aktivem Opioidmissbrauch auf den Fötus in einer schwangeren Abhängigen schließt ein: Verringerte Sauerstoffversorgung resultierend in der Schädigung von zahlreichen Organen aufgrund von Atemdepression der Mutter, Fehlernährung in utero aufgrund der mütterlichen Fehlernährung von opiatinduzierter Erschöpfung oder Konfusion; abnormale neurale Entwicklung aufgrund der Opiatexposition während der Entwicklung resultierend in einer Herunterregulation der Opiatrezeptoren und alternierend abnormaler neuraler Pathway-Entwicklung; Exposition gegenüber weiteren fetalen Toxinen, da die meisten illegal erworbenen Opiate kontaminiert sind, Aussetzung gegenüber weiteren fetalen Toxinen aufgrund des beeinträchtigten Urteilsvermögens der opiatberauschten Mutter; und Aussetzung von Trauma (beabsichtigt oder unbeabsichtigt) aufgrund von beeinträchtigtem Urteilsvermögen aufgrund der opiatberauschten Mutter.

[0011] Die Information zu den direkten und indirekten Effekten des Buprenorphins auf den Fötus ist essentiell zur Bestimmung seines Potentials zur Behandlung von schwangeren Opiatabhängigen. Außerdem können die therapeutischen Spiegel von Buprenorphin im mütterlichen Kreislauf keinen indirekten Effekt auf den Fötus aufweisen (durch die Placenta) (Nanovskaya et al., J. Pharmacology and Exp. Ther. 2002, 300: 26–33). Diese Studie beobachtete, dass ein geringer Transfer der Buprenorphins über die Placenta zum Kreislauf des Fötus den moderaten Entzug/Abwesenheit des neonatalen Entzugs in der begrenzten Anzahl der Berichte über Mütter, die mit dem Wirkstoff während der Schwangerschaft behandelt wurden, erklären. Weiterhin scheint die Buprenorphinbehandlung bei den schwangeren Müttern gut akzeptiert zu sein im Vergleich zur Methadonbehandlung, wie durch die Compliance mit der Therapie gezeigt wurde (Fischer et al., Addiction 2000, 95(2): 239–244). Die gegenwärtige Buprenorphinbehandlung von Abhängigen verhindert und behandelt das Abstinenzsyndrom und kann den „Opioidhunger“ verringern. Buprenorphin wird an die Opioidabhängigen durch tägliche oder alternierende sublinguale Tabletten oder sublinguale Lösungen abgegeben.

[0012] Während Methadon das einzige Opioid ist, das gegenwärtig in den U.S.A. für die Erhaltungstherapie zugelassen ist, zeigt Buprenorphin viele der gewünschten Eigenschaften einer Behandlung von Opiatabhängigkeit: (a) die Fähigkeit Opiate bei moderat abhängigen Individuen zu substituieren; (b) sehr milde Abstinenzeffekte, wenn der Wirkstoff entzogen wird; und (c) sehr gute Sicherheit.

[0013] Für die Erhaltungstherapie gibt es jedoch potentielle Probleme mit einem sublingualen Buprenorphinprodukt in der Behandlung von Opiatabhängigen, wie z. B. das Erfordernis der regelmäßigen Dosierung. Dieses begrenzt die Mobilität des Abhängigen während der Behandlung und erzeugt den Eindruck, dass eine Wie-

derkehr in ein produktives Leben aufgrund der Terminierung der überwachten Dosierungen schwierig erscheinen wird.

[0014] Daher legt der Mangel an wirksamen Therapien in der Behandlung von Wirkstoffabhängigkeit für wirkstoffabhängige schwangere Frauen nahe, dass neue Ansätze gebraucht werden. Die vorliegende Erfindung ist darauf gerichtet, dieses Bedürfnis zu erfüllen und stellt ein Verfahren bereit, das auf die Verhinderung und/oder Behandlung des Abstinenzsyndroms bei opioidabhängigen schwangeren Frauen und ihren Föten gerichtet ist.

Zusammenfassung der Erfindung

[0015] Die vorliegende Erfindung stellt ein spezifisches Regimen von Buprenorphin bereit, die die Behandlung des Entzugs- oder Abstinenzsyndroms in einem wirkstoffabhängigen oder opioidtoleranten Patienten erlaubt, der eine solche Behandlung benötigt, wobei der Patient eine schwangere Frau ist.

[0016] Die Erfindung stellt ein Verfahren zur Behandlung des Entzugs- oder Abstinenzsyndroms in einem wirkstoffabhängigen oder einem opioidtoleranten Patienten bereit, der eine solche Behandlung benötigt, wobei das Verfahren die transdermale Verabreichung einer Menge von Buprenorphin erlaubt, die wirksam ist, um das Entzugssyndrom im Patienten zu reduzieren. Die Frau kann z. B. von einem Opioid wie z. B. Heroin abhängig sein.

[0017] Die Erfindung stellt ebenfalls ein Verfahren zur Behandlung des Entzugs- oder Abstinenzsyndroms in einem Patienten bereit, umfassend die Verabreichung an einem Patienten (1) einer ersten Buprenorphin-enthaltenden transdermalen Dosierungsform für eine erste Dosierungsperiode, die nicht mehr als ungefähr 5 Tage beträgt; (2) einer zweiten Buprenorphin-enthaltenden transdermalen Dosierungsform für eine zweite Dosierungsperiode, die nicht mehr als ungefähr 5 Tage beträgt, wobei die zweite Dosierungsform die gleiche Dosierungsform oder eine größere Dosierungsform an Buprenorphin aufweist als die erste Dosierungsform; und (3) eine dritte Buprenorphin-enthaltende transdermalen Dosierungsform für eine dritte Dosierungsperiode für mindestens zwei Tage, wobei die dritte Dosierungsform eine größere Dosierung an Buprenorphin umfasst als die zweite Dosierungsform.

[0018] In spezifischen Ausführungsformen enthalten die erste, zweite oder dritte transdermale Dosierungsform ungefähr die Menge an Buprenorphin, wie Sie in einer Reihe der folgenden Tabelle aufgeführt sind:

Erste (mg)	Zweite (mg)	Dritte (mg)
5	5	10
5	10	10
5	10	20
10	10	20
10	20	20

[0019] Bevorzugt erzeugt der Dosierungsregimen Plasmabuprenorphinprofil, worin die mittlere Plasmabuprenorphinkonzentration nach der dritten Dosierungsform bei ungefähr 800 pg/ml liegt.

[0020] In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren der Erfindung ferner die Verabreichung einer vierten Buprenorphin-enthaltenden transdermalen Dosierungsform für eine 4. Dosierungsperiode nach der dritten Dosierungsperiode. Die vierte Dosierungsform kann z. B. 10, 20, 30 oder 40 mg Buprenorphin für eine Dosierungsperiode von 7 Tagen umfassen.

[0021] In besonderen Ausführungsformen wird die Dosierungsform in Dosierungsmengen heruntergeregelt, sobald die Symptome des Entzugs verschwinden.

[0022] Die transdermale Verabreichung kann durch ein transdermales System ausgewählt aus einem topischen Gel, einer Lotion, einer Salbe, einem transmucosalen System, einem transmucosalen Gerät und einem ionotropischen Abgabesystem erzielt werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0023] Die vorliegende Erfindung stellt eine schnellere Wirksamkeit erzielende Behandlung und/oder Präven-

tion des Abstinenzsyndroms in einem bedürftigen Probanden bereit. Das Verfahren wird angewendet auf die Behandlung von Opioid-abhängigen schwangeren Frauen und reduziert das Abstinenzsyndrom bei den Neugeborenen der behandelten Mutter. Daher kann die Erfindung angewendet werden, um das Entzugssyndrom von z. B. Heroin bei einer schwangeren Frau zu behandeln oder zu verhindern. Eine schwangere Frau, die gemäß der Erfindung behandelt werden soll, kann eine schwangere Frau sein, die von einer verschreibungspflichtigen oder nicht-verschreibungspflichtigen Droge abhängig war bevor sie schwanger wurde oder eine Frau, die während der Schwangerschaft abhängig wurde.

[0024] Das Verfahren umfasst die Verabreichung einer wirksamen Menge an Buprenorphin in einer spezifischen Dosisform und Regimen. Die Dosierungsform und Regimen schließt die Verabreichung an den Probanden einer Serie von transdermalen Dosierungsformen mit schrittweise ansteigenden Dosierungsformen von Buprenorphin an einen Probanden ein. Die Dosierung wird vorzugsweise schnell erhöht, so dass die Wirksamkeit in der kürzest möglichen Zeit erreicht wird, wobei Nebenwirkungen von zu hohen Initialdosen an Buprenorphin minimiert werden.

[0025] Das transdermale Dosierungsregime der Erfindung stellt ein wirksameres Verfahren zur Verabreichung von Buprenorphin zur Behandlung von Abhängigen bereit. Wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird, reduziert das vorliegende Verfahren die Entwicklung der Abstinenz in dem Fötus (und später in dem Neugeborenen), während die schwangere Mutter aufgrund der Drogenabhängigkeit behandelt wird. Außerdem erfordert das Verfahren keine täglich überwachte Dosierung. Daher steigert das Verfahren den Grad der Patienten-Compliance mit Drogentherapie und Behandlungswirksamkeit. In bestimmten Ausführungsformen erzielt die vorliegende Erfindung vorteilhaft eine gesteigerte Wirksamkeit der Kontrolle des Entzugs in beiden, der schwangeren Frau, dem Fötus und dem Neugeborenen nach der Geburt.

[0026] Das Dosisregime der vorliegenden Erfindung kann alternativ als Verabreichung einer Serie von transdermalen Dosierungsformen umfassend einer schrittweisen Dosissteigerung von Buprenorphin beschrieben werden. Dieses bezieht sich auf die Anwendung der transdermalen Dosierungsform an einem abhängigen Probanden, bevorzugt einer schwangeren Frau, welches in einer schnelleren Erzielung der Blutgehalte an Buprenorphin resultiert, die ausreichen, um das Abstinenzsyndrom des Patienten zu behandeln und/oder zu verhindern. Die Behandlung würde aufrecht erhalten werden bis zu einer solchen Zeit, wo der Patient bereit ist für die Herunterregulierung („down-titration“). Die Herunterregulierung („down-titration“) würde normalerweise durch die Schwangerschaft initiiert werden, da ein Risiko des Rückfalls zu aktiver Abhängigkeit besteht, welches eine Gefahr für das ungeborene Kind darstellt.

[0027] Zum Beispiel kann eine Serie von transdermalen Dosierungsformen in der Dosis-Regime verabreicht werden, wobei die erste Dosierungsform 5 mg Buprenorphin enthält, gefolgt von zwei nachfolgenden 5 mg und 10 mg Dosierungsformen. Alternativ kann die Dosierungsform 10 mg und 10 mg Buprenorphin einschließen oder 20 mg Buprenorphin einschließen. In besonderen Ausführungsformen werden 30 mg und/oder 40 mg Buprenorphindosisgehalte verwendet.

[0028] Wie hierin verwendet, bedeutet „BTDS“ „Buprenorphin transdermales System“ und „BTDS X“, wobei „X“ eine größere Zahl als 0 ist, bedeutet eine transdermale Dosierungsform enthaltend X mg Buprenorphin. Daher enthält „BTDS 5“ ungefähr 5 mg Buprenorphin. Bevorzugt enthält ein BTDS Buprenorphin in der Form einer Base oder eines Salzes, mehr bevorzugt in Form einer Base.

[0029] Eine „analgetisch wirksame“ Menge des Analgetikums bedeutet eine Menge des Wirkstoffs, der in der Lage ist, das Maß an Schmerzen, die ein Patient erleidet, zu verringern. Das Maß an Schmerzen, das ein Patient erleidet, kann durch die Verwendung einer visuellen analogen Skala („visual analogue scale“, VAS) oder einer Likert-artigen Skala bestimmt werden. Eine VAS ist eine gerade Linie, wobei das eine Ende der Linie keine Schmerzen bedeutet und das andere Ende der Linie die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen. Patienten werden gebeten, die Linie zu markieren, wo sie ihre Schmerzen zu einem bestimmten Zeitpunkt einordnen und die Länge vom Punkt keiner Schmerzen bis zur Markierung kann ins Verhältnis gesetzt werden zur vollen Skala. Eine Likert-artige Skala ist eine Beurteilungsskala, normalerweise im Bereich von 1 bis 5, basierend auf Graden der Zustimmung oder Verneinung der Aussagen. Eine ähnliche Art der Skala, obwohl basierend auf einer 11 Punkte-Skala (im Bereich von 0 bis 10) kann ebenfalls verwendet werden. Solche Schmerzskalen können verwendet werden, um die Veränderung des Maßes an Schmerz, den ein Patient während der Behandlung erfährt, zu visualisieren, zum Beispiel eine Reduktion des Maßes an Schmerzen, die ein Patient oder eine Patientenpopulation vor oder nach Beginn der Schmerztherapie erfährt.

Buprenorphin

[0030] Die vorliegende Erfindung betrifft Buprenorphin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Etherderivat, Esterderivat, Säurederivat, Enantiomer, Diastereomer, Racemat, Polymorph oder Solvat davon. Pharmakologisch, ohne an eine spezielle Theorie gebunden zu sein, wird Buprenorphin in der Technik als ein teilweiser Agonist des μ Opioid-Rezeptors in dem zentralen Nervensystem („central nervous system“, CNS) und peripherem Gewebe betrachtet. Buprenorphin teilt viele der Effekt, wie z. B. Analgesie mit vollem μ Opioid Agonisten. Im Allgemeinen schließen teilweise Agonisten Verbindungen mit einer Affinität für einen Rezeptor ein, aber im Gegensatz zu vollen Agonisten zeigen sie nur einen Grad des pharmakologischen Effektes, selbst wenn ein hoher Anteil der Rezeptoren mit der Verbindung belegt ist. Ein „Dacheffekt“ („ceiling effect“) der Analgesie (d. h. keine zusätzliche Analgesie mit steigender Dosis) ist in Bezug auf Buprenorphin bei vielen Tiermodellen gut dokumentiert. Es ist hochgradig lipophil und dissoziiert langsam von den Opioid-Rezeptoren. Es wird weiterhin angenommen, dass Buprenorphin mit einer hohen Affinität an μ und κ_1 Rezeptoren bindet und mit einer geringen Affinität an δ Rezeptoren. Die intrinsische Agonistaktivität beim κ Rezeptors scheint begrenzt zu sein und die meisten Beweise legen nahe, dass Buprenorphin bei κ Rezeptoren eine Antagonistaktivität aufweist. Dieser Mangel an κ Agonismus wird als Begründung für die Abwesenheit des Buprenorphins von den dysphorischen und psychotomimetischen Effekten angeführt, die häufig bei Agonist/Antagonist Wirkstoffen beobachtet werden. Weitere Studien legen nahe, dass der Opioid-Antagonisteffekt des Buprenorphins durch eine Interaktion mit δ Opioid-Rezeptoren vermittelt werden kann.

[0031] Es ist in der Technik bekannt, dass Buprenorphin langsam an bzw. langsam vom μ Rezeptor bindet bzw. dissoziiert. Es wird angenommen, dass die hohe Affinität des Buprenorphins für den μ Rezeptor und seine langsame Bindung an und die Dissoziation vom Rezeptor für die verlängerte Wirkung der Analgesie und zum Teil für das limitierte körperliche Abhängigkeitspotential, das bei dem Wirkstoff beobachtet wird, verbunden ist. Die hohe Bindungsaffinität kann ebenfalls für den Fakt verantwortlich gemacht werden, dass Buprenorphin die μ Agonisteneffekte von weiteren verabreichten Opioiden blockiert.

[0032] Wie weitere Opioid-Agonisten erzeugt Buprenorphin eine dosisabhängige Analgesie. Der genaue Mechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt, aber es scheint, dass die Analgesie von einer hohen Affinität des Buprenorphins zu μ und möglicherweise κ Opioid-Rezeptoren im zentralen Nervensystem resultiert. Der Wirkstoff kann ebenfalls den Schmerzschwellenwert verändern (Schwellenwert der hinführenden Nervenendigungen zum schädlichen Stimulus). Auf einer Gewichtsbasis ist die analgetische Potenz von parenteralem Buprenorphin ungefähr 25 bis ungefähr 50 mal der des parenteralen Morphins, ungefähr 200 mal der des Pentazocins und ungefähr 600 mal der des Meperidins.

Salze und Derivate

[0033] Die Verwendung von zahlreichen pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Etherderivaten, Esterderivaten, Säurederivaten und Derivaten, die eine veränderte Löslichkeit in Wasser der aktiven Verbindung aufweisen, sind ebenfalls in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Die vorliegende Erfindung schließt weiterhin die Verwendung von allen aktiven individuellen Enantiomeren, Diastereomeren, Racematen und anderen Isomeren der Verbindung ein. Die Erfindung schließt ebenfalls die Verwendung von allen Polymorphen und Solvaten, wie z. B. Hydraten und solchen, die mit organischen Solventien dieser Verbindung gebildet werden, ein. Solche Isomere, Polymorphe und Solvate können durch Verfahren hergestellt werden, die in der Technik bekannt sind, wie z. B. durch regiospezifische und/oder enantioselektive Synthesen und Trennung.

[0034] Geeignete Salze der Verbindung schließen ein, sind aber nicht limitiert auf Säureadditionssalze, wie z. B. solche mit Salzsäure, Bromwasserstoff, Iodwasserstoff, Perchlorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Benztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoessäure, Carbonsäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Hydroxyethansulfonsäure, Benzoesulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclohexansulfaminsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, 2-Phenoxybenzoessäure und 2-Acetoxybenzoessäure; Salze hergestellt aus Saccharin, Alkalimetallsalze, wie z. B. Natrium und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie z. B. Calcium- und Magnesiumsalze; und Salze gebildet mit organischen und anorganischen Liganden, wie z. B. quaternäre Ammoniumsalze.

[0035] Zusätzliche geeignete Salze schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, Acetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Bicarbonat, Bisulfat, Bitartrat, Borat, Bromid, Calciumedetat, Camsylat, Carbonat, Chlorid, Clavulanat, Citrat, Dihydrochloride, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Gluceptat, Gluconat, Glutamat, Glycolylarseniat, Hexylresorcinat, Hydrabamin, Hydrobromid, Hydrochlorid, Hydroxynaphthaloat, Iodid, Isothionat, Lactat,

Lactobionat, Laurat, Malat, Maleat, Mandelat, Mesylat, Methylbromid, Methylnitrat, Methylsulfat, Mucat, Napsylat, Nitrat, N-Methylglucaminammoniumsalz, Oleat, Pamoat (Embonat), Palmitat, Pantothenat, Phosphat/Diphosphat, Polygalacturonat, Salicylat, Stearat, Sulfat, Subacetat, Succinat, Tannat, Tartrat, Teoclat, Tosylat, Triethiodid und Valeratsalze der Verbindung.

[0036] Die vorliegende Erfindung schließt das Pro-Pharmakon der Verbindung ein. Propharmakone schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, funktionale Derivate des Buprenorphins, die in vivo sich sofort in Buprenorphin umwandeln lassen. Konventionelle Verfahren für die Auswahl und Herstellung von geeigneten Propharmakonderivaten sind beschrieben z. B. in „Design of Products“, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Transdermale Dosierungsformen

[0037] Transdermale Dosierungsformen sind bequeme Dosierungsformen zur Abgabe vieler verschiedener therapeutisch wirksamer Mittel, einschließlich, aber nicht limitiert auf Schmerzmittel, wie z. B. Opioid-Analgetika. Typische Opioid-Analgetika schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, Fentanyl, Buprenorphin, Etorphin und weitere hochpotente Narkotika. Transdermale Dosierungsformen sind insbesondere nützlich für die zeitlich kontrollierte Freisetzung und verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs.

[0038] Transdermale Dosierungsformen können klassifiziert werden in transdermale Dosierungspartikel und transdermale Dosierungszusammensetzungen. Der herkömmlichste transdermale Dosierungsartikel ist ein diffusionsgetriebenes transdermales System (transdermales Pflaster), welches entweder ein Flüssigkeitsreservoir oder eine Wirkstoff-in-Klebstoff Matrixsystem bildet. Transdermale Dosierungszusammensetzungen schließen ein, sind aber nicht limitiert auf, topische Gele, Lotionen, Salben, transmukusale Systeme und Apparaturen und iontophoretische (elektrische Diffusionen) Abgabesysteme. Bevorzugt, ist die transdermale Dosierungsform ein transdermales Pflaster.

[0039] Transdermale Pflasterdosierungsformen, die in Übereinstimmung mit der Erfindung verwendet werden, schließen bevorzugt eine rückseitige Schicht („backing layer“) hergestell aus einem pharmazeutisch akzeptablen Material ein, welches impermeabel für Buprenorphin ist. Die rückseitige Schicht dient bevorzugt als Schutzüberzug für das Buprenorphin und kann ebenfalls eine stützende Funktion bereitstellen. Beispiele für Materialien, die geeignet sind zur Herstellung der rückseitigen Schicht, sind Filme von Polyethylen mit niedriger und hoher Dichte, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polyurethan, Polyester wie z. B. Poly(ethylenphthalat), Metallfolien, Metallfolienlamine wie z. B. geeignete Polymerfilme, Textilgewebe, wenn die Komponenten des Reservoirs aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften nicht in das Gewebe penetrieren können und dergleichen. Bevorzugte Materialien, die für die rückseitige Schicht verwendet werden, sind Lamine von solchen Polymerfilmen, mit einer Metallfolie wie z. B. einer Aluminiumfolie. Die rückseitige Schicht kann jede geeignete Dicke aufweisen, um die gewünschte schützende und unterstützende Funktion bereitzustellen. Eine geeignete Dicke wird von ungefähr 10 bis 200 µm sein. Geeignete Materialien und Dicke werden für den Fachmann offensichtlich sein.

[0040] In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen enthalten die transdermalen Dosierungsformen, die in Übereinstimmung mit der Erfindung verwendet werden, ein pharmakologisch oder biologisch akzeptable Polymermatrixschicht. Im Allgemeinen sind Polymere, die verwendet werden, um die Polymermatrix zu bilden, solche, die in der Lage sind, dünne Wände oder Beschichtungen zu bilden, durch welche Pharmazeutika mit einer kontrollierten Geschwindigkeit passieren können. Eine nicht-limitierende Liste von beispielhaften Materialien für den Einschluss in die Polymermatrix schließt Polyethylen, Polypropylen, Ethylen/Propylencopolymere, Ethylen/Ethylacrylatcopolymere, Ethylenvinylacetatcopolymere, Silikone, Gummi, Gummi-artige synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Polyacrylsäureester und die Copolymere davon, Polyurethane, Polyisobutylene, chlorierte Polyethylene, Polyvinylchlorid, Vinylchlorid-Vinylacetatcopolymer, Polymethacrylatpolymer (Hydrogel), Polyvinylidenchlorid, Poly(ethylenterephthalat), Ethylen-Vinylalkoholcopolymer, Ethylen-Vinylloxyethanolcopolymer, Silikone einschließlich Silikoncopolymere wie z. B. Polysiloxan-Polymethacrylatcopolymere, Zellulosepolymere (z. B. Ethylzellulose und Zelluloseester), Polycarbonate, Polytetrafluoroethylen und Mischungen davon, ein. Beispielhafte Materialien für den Einschluss in die Polymermatrixschicht sind Silikonelastomere der allgemeinen Polydimethylsiloxanstrukturen (z. B. Silikonpolymere). Bevorzugte Silikonpolymere sind quervernetzt und sind pharmazeutisch oder biologisch akzeptabel. Weitere bevorzugte Materialien für den Einschluss in die Polymermatrix schließen ein: Silikonpolymere, die quervernetzte Copolymere sind, die Dimethyl- und/oder Dimethylvinylsiloxaneinheiten aufweisen, die quervernetzt sein können unter Verwendung von geeigneten Peroxidkatalysatoren. Ebenfalls bevorzugt sind solche Polymere, bestehend aus Blockcopolymeren, basierend auf Styrol und 1,3-Dienen (insbesondere lineare Styrol-Isopren-Blockcopolymere von Styrol-Butadien-Blockcopolymeren), Polyisobutylene, Polymere basierend auf Acrylat und/oder Methacrylat.

[0041] Die Polymermatrixschicht kann optional ein pharmazeutisch akzeptables Quervernetzungsmittel einschließen. Geeignete Quervernetzungsmittel schließen z. B. Tetrapropoxysilan ein. Bevorzugte transdermale Abgabesysteme, die in Übereinstimmung mit den Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet werden, schließen eine Klebstoffschicht ein, um die Dosierungsform an der Haut des Patienten für die gewünschte Dauer der Verabreichung zu befestigen. Wenn die Klebstoffschicht der Dosierungsform nicht die Adhesion für die gewünschte Zeitdauer bereitstellt, ist es möglich, den Kontakt zwischen der Dosierungsform und der Haut durch z. B. Anbringen der Dosierungsform auf der Haut des Patienten mit einem Klebeband, z. B. einem chirurgischen Band zu erhalten.

[0042] Die Klebstoffschicht schließt bevorzugt die Verwendung jeglichen Klebstoffs, der in der Technik bekannt ist, der pharmazeutisch kompatibel ist mit der Dosierungsform ein und ist bevorzugt hypoallergen wie z. B. Polyacrylsäureklebstoffpolymere, Acrylatcopolymere (z. B. Polyacrylat) und Polyisobutylenklebstoffpolymer. In weiteren bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist der Klebstoff ein hypoallergener und Kontaktklebstoff.

[0043] Die transdermale Dosierungsform, die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, kann optional ein permeationsförderndes Mittel enthalten. Permeationsfördernde Mittel sind Verbindungen, die die Penetration und/oder Absorption des Buprenorphins durch die Haut in den Blutstrom des Patienten fördern. Eine nicht-limitierende Liste von permeationsfördernden Mitteln schließt Polyethylenglykole, Tenside und dergleichen ein.

[0044] Alternativ kann die Permeation von Buprenorphin durch Einbindung der Dosierungsform nach Anwendung auf die gewünschte Stelle an dem Patienten mit zum Beispiel einem Okklusivverband gefördert werden. Permeation kann ebenfalls durch Entfernen von Haaren von der Applikationsstelle durch z. B. Schneiden, Rasieren oder die Verwendung eines Enthaarungsmittels gefördert werden. Ein weiterer Permeationsförderer ist Wärme. Es wird angenommen, dass die Permeation gesteigert werden kann durch u. a. die Verwendung einer strahlenden Wärme („radiating heat“) wie z. B. einer Infrarotlampe an der Anwendungsstelle während der Applikation der transdermalen Dosierungsform. Weitere Mittel zur Steigerung der Permeation von Buprenorphin wie z. B. die Verwendung von iontophoretischen Mitteln sind ebenfalls im Bereich der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

[0045] Eine bevorzugte transdermale Dosierungsform, die in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, schließt eine nicht durchlässige rückseitige Schicht hergestell aus Polyester, eine Klebstoffschicht z. B. hergestell aus einem Polyacrylat und eine Matrix enthaltend das Buprenorphin und weitere gewünschte pharmazeutische Hilfsstoffe wie z. B. Weichmacher, Permeationsförderer, Viskositäts-einstellende Mittel und dergleichen ein.

[0046] Der Wirkstoff, Buprenorphin, kann in dem Gerät in einem Wirkstoffreservoir, einer Wirkstoffmatrix oder Wirkstoff/Klebstoffschicht eingebunden werden. Diese Fläche des Pflasters und die Menge an Wirkstoff pro Flächeneinheit bestimmen die Grenzdosis, die der Fachmann leicht bestimmen kann.

[0047] Bestimmte bevorzugte transdermale Abgabesysteme schließen ebenfalls einen Weichmacher in dem Reservoir oder Matrix ein. Geeignete Weichmacher schließen höhere Alkohole wie z. B. Dodecanol, Undecanol, Octanol, Ester von Carbonsäuren, wobei die Alkoholkomponente ebenfalls ein polyethoxylierter Alkohol sein kann, Diester von Dicarbonsäuren wie z. B. Di-n-butyladiapat und Triglyceride, insbesondere Triglyceride von mittlerer Kettenlänge von Caprylsäure- Caprinsäure oder Kokosnussöl ein. Weitere Beispiele für geeignete Weichmacher sind z. B. mehrfach Alkohole wie Glycerol und 1,2 Propandiol als auch Weichmacher wie z. B. Lävullinsäure und Caprylsäure, welche ebenfalls durch Polyethylenglycole verestert sein können.

[0048] Ein Buprenorphin-Lösungsmittel kann ebenfalls in das transdermale Abgabesystem der vorliegenden Erfindung eingebunden werden. Bevorzugt löst das Lösungsmittel das Buprenorphin in einem ausreichenden Maß, wobei eine komplette Salzbildung vermieden wird. Eine nicht-limitierende Liste von geeigneten Lösungsmitteln schließt solche ein, mit mindestens einer Säuregruppe. Insbesondere sind Monoester von Dicarbonsäuren wie z. B. Monomethylglutarat und Monomethyladipat bevorzugt.

[0049] Weitere pharmazeutisch akzeptable Komponenten, die in das Reservoir oder die Matrix eingeschlossen werden können, schließen Lösungsmittel z. B. Alkohole wie z. B. Isopropanol; permeationsfördernde Mittel z. B. wie solche, die oben beschrieben sind und Viskositätsmittel wie z. B. Zellulosederivate, natürliche oder synthetisches Gummi wie z. B. Guargummi und dergleichen ein.

[0050] In bevorzugten Ausführungsformen schließt das transdermale Dosierungssystem eine entfernbare schützende Abzugsschicht ein. Die entfernbare schützende Schicht wird vor der Anwendung entfernt und kann aus dem Material bestehen, das für die rückseitige Schicht, die oben beschrieben wurde, vorausgesetzt es ist entfernbar zum Beispiel durch eine Silikonbehandlung. Weitere entfernbare schützende Schichten sind z. B. Polytetrafluoroethylen, behandeltes Papier, Allophane, Polyvinylchlorid und dergleichen. Im Allgemeinen ist die entfernbare schützende Schicht im Kontakt mit der Klebstoffschicht und stellt ein bequemes Mittel zur Erhaltung der Integrität der Klebstoffschicht bis zur gewünschten Zeit der Anwendung dar.

[0051] Die Zusammensetzung der transdermalen Dosierungsform, die in Übereinstimmung mit der Erfindung verwendet wird und die Art des Gerätes, das verwendet wird, werden nicht als kritisch für das Verfahren der Erfindung betrachtet, vorausgesetzt, dass das Gerät den Wirkstoff abgibt, z. B. Buprenorphin über die gewünschte Zeitdauer und in die gewünschte Flussrate, d. h., die Rate oder Penetration des Wirkstoffs durch die Haut eines Individuums der transdermalen Dosierungsform.

[0052] Bestimmte bevorzugte transdermale Dosierungsformen für die Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung sind in US Patent Nr. 5,240,711 ausgestellt auf Hille et al. (übertragen auf LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co.) beschrieben. Solche Buprenorphin-transdermalen Abgabesysteme können ein laminiertes Komposit aufweisen, das eine undurchlässige rückseitige Schicht aufweist, enthaltend Buprenorphin und optional einen Permeationsförderer und einen Haftklebstoff. Eine bevorzugte transdermale Dosierungsform in Übereinstimmung mit US Patent Nr. 5,240,711 schließt ein: (i) eine rückseitige Schicht aus Polyester, welche impermeabel für Buprenorphin ist; (ii) eine Polyacrylat Klebstoffschicht; (iii) eine trennende Polyesterschicht; und (iv) eine Matrix enthaltend Buprenorphin oder ein Salz davon, ein Lösungsmittel für Buprenorphin, einen Weichmacher und einen Polyacrylatklebstoff. Das Buprenorphin-Lösungsmittel kann in der endgültigen Formulierung zugegen sein oder nicht. Bevorzugt schließt die Matrix ungefähr 10 bis ungefähr 95 Gew.-% polymeres Material, ungefähr 0,1 bis ungefähr 40 Gew.-% Weichmacher und ungefähr 0,1 bis ungefähr 30 Gew.-% Buprenorphin ein. Ein Lösungsmittel für die Buprenorphinbase oder das pharmazeutisch akzeptable Salz davon kann mit ungefähr 0,1 bis ungefähr 30 Gew.-% eingeschlossen werden.

[0053] Die Dosierungsform der vorliegenden Erfindung kann ebenfalls ein oder mehrere Inaktivierungsmittel einschließen. Der Begriff „Inaktivierungsmittel“ bezieht sich auf eine Verbindung, die den Wirkstoff inaktiviert oder quervernetzt, um das Missbrauchspotential der transdermalen Dosierungsform zu verringern. Nicht limitierende Beispiele für Inaktivierungsmittel schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf, Polymerisationsmittel, Foto-Initiatoren und Formalin. Beispiele für Quervernetzer oder Polymerisationsmittel schließen Diisocyanate, Peroxide, Diimide, Diole, Triole, Epoxide, Cyanoacrylate und UV aktivierte Monomere ein.

[0054] Jegliche geeignete Additive, Inaktivierungsmittel und Dosierungsformen, die in der Technik bekannt sind, können ebenfalls in Verbindung mit dem Verfahren der Erfindung verwendet werden.

[0055] In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet, um Entzugssymptome in einer wirkstoffabhängigen schwangeren Frau zu behandeln. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform betrifft das Verfahren der vorliegenden Erfindung die Prävention des Entzugssyndroms in Neugeborenen durch Behandlung der abhängigen schwangeren Mutter.

[0056] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung umfasst bevorzugt die Verabreichung von Buprenorphin in einer Weise, die einen graduellen Anstieg in der Plasmakonzentration von Buprenorphin in dem Patienten erzielt. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Plasmaprofil, das durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung erzielt wird, wie folgt beschrieben: Die mittlere Plasmabuprenorphinkonzentration nach anfänglicher Titrationsverabreichung mit zwei 20 mg Buprenorphinplastern, welche in ungefähr 800 pg/ml resultieren.

[0057] Topische Zubereitungen enthalten normalerweise ein Suspensionsmittel und optional ein Antischaummittel. Solche topischen Zubereitungen können flüssige Arzneien („liquid drenches“), alkoholische Lösungen, topische Reinigungsmittel, Reinigungscremes, Hautgele, Hautlotionen und Shampoos in Creme- oder Gelformulierungen (einschließlich, aber nicht begrenzt auf wässrige Lösungen und Suspensionen) sein.

[0058] Alternativ kann das Buprenorphin in Form von liposomalen Abgabesystemen verabreicht werden, wie z. B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, die in die transdermalen Artikel oder transdermalen Zusammensetzungen eingeschlossen werden können. Liposomen können durch eine Vielzahl von Phospholipiden wie z. B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholin gebildet werden.

[0059] Die transdermale Dosierungsform kann durch jedes Verfahren, das in der Technik bekannt ist, formuliert werden und kann wie vorgeschlagen verabreicht werden. Solche Formulierungen sind in den US Patenten 4,806,341; 5,240,711 und 5,968,547 beschrieben.

Verabreichung

[0060] Die Einheitsdosierungsformen werden an eine schwangere Frau verabreicht, die unter dem Opiatabstinenzsyndrom leidet oder zur Prävention desselben. Die Einheitsdosierungsformen der vorliegenden Erfindung können in definierten Dosisregimen verabreicht werden, um eine optimale Aktivität zu erzielen, während das Auftreten jeglicher potentieller Toxizität reduziert wird. Zum Beispiel schließt das Verfahren die Verabreichung einer wirksamen Menge Buprenorphin im Dosisregimen ein, umfassend eine Serie von transdermalen Dosierungsformen, die eine Konzentration von ungefähr 800 pg/ml Buprenorphin bereitstellen.

[0061] Das Dosierungsregimen umfasst einige diskrete Dosierungsabschnitte. Ein Dosierungsabschnitt ist die Zeit, in welcher eine der transdermalen Dosierungsformen in der Serie an den Patienten verabreicht wird und das Dosierungsregimen wird aus einer separaten Dosierungsperiode zur Verabreichung einer jeden transdermalen Dosierungsform in der Serie bestehen. Daher kann z. B. die erste transdermale Dosierungsform in der Serie vom Patienten bis zu 5 Tage, bevorzugt ungefähr 2 aufeinander folgende Tage getragen werden. Nach dem Entfernen kann die zweite Dosierungsform dann durch den Patienten für eine weitere Periode, bevorzugt bis zu 5 Tage, mehr bevorzugt ungefähr 2 aufeinander folgende Tage getragen werden und danach kann die dritte Dosierungsform durch den Patienten für mindestens 2 weitere Tage getragen werden. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Gesamtbehandlungsdauer der Dosierungsregimen 6 Tage bis die gewünschte Dosis erhalten ist. Die Dosis kann dann unendlich aufrechterhalten werden. Wenn eine Steigerung der Dosis erforderlich ist, kann die Dosis in einem angemessenen Intervall z. B. alle 3 bis 7 Tage gesteigert werden.

[0062] In einer besonderen Ausführungsform beginnt das Dosierungsregimen sobald das Potential für das Opiatabhängigkeitssyndrom entdeckt ist. In einer Ausführungsform beginnt die initiale Dosierungsform mit 5 mg Buprenorphin für 2 Tage, gefolgt von 5 mg für 2 Tage, dann 10 mg für mindestens 2 Tage, bevorzugt nicht mehr als ungefähr 10 Tage, mehr bevorzugt nicht mehr als ungefähr 7 Tage. In einer weiteren Ausführungsform wird das Regimen auf einem Q2 („zwei Tage“) Plan gesteigert, so dass der Patient bei insgesamt 20 mg nach 6 Tagen nach Beginn der Behandlung ist. In einer weiteren Ausführungsform werden nachfolgende Dosierungen verabreicht, entweder mit der gleichen oder höheren Dosierung an Buprenorphin, wie von dem Patienten benötigt. Wenn der Zielplasmaspiegel mit der anfänglichen Kombination von Pflastern erreicht ist, kann das Behandlungsregimen für eine unbestimmte Zeitdauer kontinuierlich verabreicht werden, wobei das Auswechseln der Pflaster mit einer Frequenz von ungefähr jeden zweiten Tag bis ungefähr jeden siebten Tag oder wöchentlich erfolgt, je nach Bedarf. Für den Fall, dass ein höherer Plasmaspiegel an Buprenorphin durch den Patienten benötigt wird und durch den Arzt bestätigt wird, kann dieses durch die Verabreichung eines einzelnen Pflasters mit einer höheren Dosis oder mehrerer Pflaster, die zusammen eine höhere Dosis aufweisen, erzielt werden. Zum Beispiel 2–4 BTDS 20 oder mehrere BTDS 30 oder 40 können dem Patienten zur gleichen Zeit verabreicht werden.

[0063] Die Dosierungsformen von Buprenorphin können gemäß einer Vielzahl von Faktoren wie z. B. zugrundeliegender Krankheitszustand, der Zustand des Patienten, Gewicht und Alter variieren. Das vorbestimmte Intervall oder Regimen der Dosierung wird ausgewählt in Übereinstimmung mit einer Vielzahl von Faktoren einschließlich Spezies, Alter, Gewicht und medizinischem Zustand des Patienten, die Schwere der Krankheit, die behandelt werden soll; das ausgewählte transdermale Abgabesystem und die spezielle Form des Buprenorphins, welche verwendet wird. Der normale Arzt oder Veterinär wird im Hinblick auf diese Offenbarung sofort in der Lage sein, die wirksame Menge des Wirkstoffs, die benötigt wird, zu bestimmen und zu verschreiben um die Krankheit zu verhindern, ihr zu begegnen oder den Fortschritt der Krankheit zu stoppen. Die optimale Präzision in der Erzielung der Konzentrationen des Wirkstoffs im Bereich, der die Wirksamkeit ohne Toxizität erzielt, erfordert ein Regimen basierend auf der Kinetik und der Wirkstoffverfügbarkeit am Wirkort. Dieses schließt die Betrachtungen von Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung des Wirkstoffs ein.

[0064] Die Zusammensetzung oder Dosierungsform der Erfindung, wenn sie als transdermale Dosierungsform verabreicht wird, kann an jedem Körperteil bereitgestellt werden, wie durch den Fachmann in der Technik bestimmt. Zum Beispiel kann die Zusammensetzung oder Dosierungsform auf einen Arm, den Rumpf, den Rücken oder die Brust des Patienten bereitgestellt werden. In der bevorzugten Ausführungsform für schwangere Frauen, ist die Platzierung bevorzugt auf dem oberen Arm oder Rücken. Wiederholte Dosen werden bevorzugt nicht jederzeit an der gleichen Stelle wiederholt, sondern an verschiedenen Stellen. Zum Beispiel könnte die

Platzierung zwischen verschiedenen Bereichen variieren, wobei möglich wird, dass ein Monat vergeht, bevor die gleiche Stelle wieder verwendet wird.

[0065] Im Allgemeinen enthalten topische Zubereitungen von ungefähr 0,01 bis ungefähr 100% nach Gewicht und bevorzugt von ungefähr 3 bis ungefähr 80 Gew.-% der Verbindung, basierend auf 100% Gesamtgewicht der topischen Zubereitung. Im Allgemeinen enthält die transdermale Dosierungsform von ungefähr 0,01 bis ungefähr 100 Gew.-% und bevorzugt von ungefähr 3 bis ungefähr 50 Gew.-% der Verbindung, basierend auf 100% Gesamtgewicht der Buprenorphinformulierung in der Dosierungsform.

[0066] Die Dosierungsformen, die in dem Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet werden, können alleine oder in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden. Für Kombinationsbehandlungen mit mehr als einem Wirkstoff, wobei die Wirkstoffe in separaten Dosierungsformulierungen sind, können die Wirkstoffe zusammen verabreicht werden oder sie können jeder einzeln zu verschobenen Zeiten verabreicht werden. Die Dosierungsmenge kann angepasst werden, wenn sie mit weiteren Wirkstoffen kombiniert wird, wie oben beschrieben, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Alternativ können Einheitsdosierungsformen dieser zahlreichen Wirkstoffe unabhängig voneinander optimiert und kombiniert werden, um ein synergistisches Ergebnis zu erzielen, wobei die Pathologie stärker reduziert wird als wenn jeder Wirkstoff allein verwendet werden würde.

[0067] Bei einer beispielhaften Ausführungsform sind die Patienten schwangere Frauen, die opioidabhängig sind auf stabiler Methadon-Erhaltungstherapie. Jeder Patient erhält BTDS 5 für 3 Tage zusätzlich zu ihrer normalen Methadondosis. An dem dritten Tag, nach dem keine Schwierigkeiten beobachtet werden, entfernt der Arzt ihr BTDS 5 und ersetzt es mit einem BTDS 10 für 3 Tage während ihr Methadon um 25% reduziert wird. Nach dem sechsten Tag, nach dem keine Schwierigkeiten beobachtet werden, entfernt ihr Arzt das BTDS 10 und ersetzt es mit BTDS 20 für 3 Tage, während ihr Methadon um weitere 25% reduziert wird. Am neunten Tag, nach dem keine Schwierigkeiten beobachtet wurden, fügt ihr Arzt ein zweites BTDS 20 hinzu und reduziert ihre Methadondosis um 10% der ursprünglichen Dosis. Am elften Tag, nach dem keine Schwierigkeiten beobachtet wurden, wird der Arzt ihr kein Methadon mehr verabreichen und behandelt sie mit 2 BTDS 20, aufgetragen einmal die Woche für den Rest der Schwangerschaft. Es ist keine präventive Behandlung notwendig.

Kits

[0068] Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls eine Ausführungsform, wobei die Komponenten zum Ausüben der Erfindung bequem in einem Kit bereitgestellt werden. In der einfachsten Ausführungsform stellt das Kit der Erfindung eine Anzahl an Buprenorphinpflastern mit vorgegebenen Dosierungen bereit, wobei die Dosierungen entsprechend den Bedürfnissen des Patienten ausgewählt sind. Ein Starter-Kit könnte z. B. Dosierungen bereitstellen, um die Gesamtdosis bis zu 20 mg über einen 6-Tage Zeitraum zu steigern. In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Kit 2–5 mg und 1–10 mg Buprenorphinpflaster bereitstellen, was einer Gesamtmenge von 20 mg über einen 6-Tage Zeitraum entspricht. Ein Kit für einen längeren Zeitraum wird nachfolgende Dosierungspflaster einschließen, welche geeignete Dosierungen einschließen können, um den speziellen Patienten zu behandeln. Diese können 5, 10, 20, 30 oder 40 mg Pflaster einschließen. In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Kit ebenfalls Pflaster enthalten, um das Dosisregimen auslaufen zu lassen. Alternativ kann ein nachfolgendes Auslauf-Kit ebenfalls bereitgestellt werden, um die Dosierung vor der Geburt zu erniedrigen. Gedruckte Anweisungen, wie das Pflaster angewendet werden soll, Lagerung der Einheit und Details, Behandlungsregimen sind ebenfalls in allen Kits eingeschlossen.

[0069] Ein Kit der Erfindung schließt bevorzugt die Verpackung und gedruckte Anweisungen für seine Verwendung z. B. auf der Packung oder in der Packungsbeilage ein. Die Buprenorphinpflaster innerhalb des Kits können für den Patienten kodiert sein (z. B. Farbe, numerisch nach Tag oder numerisch nach Dosierung, etc.). Zum Beispiel können die gedruckten Anweisungen, die Verwendung des Dosisregimen beschreiben, um Diarrhoe oder weitere gastro-intestinale Krankheiten oder Funktionsstörungen zu behandeln oder zu verhindern.

[0070] In einer weiteren Ausführungsform wird das Kit einen Entsorgungsbehälter oder ein Gerät für die Entsorgung von benutzten Buprenorphinpflastern beinhalten. Jeder Behälter oder jedes Gerät, das in der Technik bekannt ist, um das Missbrauchspotential des Wirkstoffs des Pflasters zu limitieren oder zu verhindern, kann verwendet werden. Der Begriff „Behälter“ wie hier verwendet, hat die breiteste Bedeutung, d. h. jede Aufnahme zum Halten von Material.

Patentansprüche

1. Verwendung eine wirksamen Menge von Buprenorphin zur Herstellung einer transdermalen Dosierungsform zur Behandlung von Entzugs- oder Abstinenzsyndrom bei einem drogenabhängigen oder opioidtoleranten Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, wobei der Patient eine schwangere Frau ist.

2. Verwendung gemäß Einspruch 1, wobei die schwangere Frau von einem Opiat abhängig ist.

3. Verwendung gemäß Einspruch 1 und 2, wobei die Behandlung umfasst:

(a) Verabreichen an den Patienten einer ersten Buprenorphin-haltigen transdermalen Dosierungsform für eine erste Dosierungsperiode, die nicht länger als etwa 5 Tage ist;

(b) Verabreichen an den Patienten einer zweiten Buprenorphin-haltigen transdermalen Dosierungsform für eine zweite Dosierungsperiode, die nicht länger als etwa 5 Tage ist, wobei die zweite Dosierungsform die gleiche Dosierung oder eine größere Dosierung an Buprenorphin als die erste Dosierungsform umfasst; und

(c) Verabreichen an den Patienten einer dritten Buprenorphin-haltigen transdermalen Dosierungsform für eine dritte Dosierungsperiode für mindestens 2 Tage, wobei die dritte Dosierungsform eine größere Dosierung an Buprenorphin als die zweite Dosierungsform umfasst.

4. Verwendung gemäß Anspruch 3, wobei das Dosierungsregime zu einem Plasmaprofil des Buprenorphins führt, in welchen die mittlere Plasmakonzentration des Buprenorphins nach Verabreichung der dritten Dosierungsform etwa 800 pg/ml beträgt.

5. Verwendung gemäß Anspruch 3 zur Herstellung eines Kits, umfassend erste, zweite und dritte Dosierungsformen, die die Mengen an Buprenorphin wie in einer Zeile der folgenden Tabelle ausgeführt enthalten:

Erste (mg)	Zweite (mg)	Dritte (mg)
5	5	10
5	10	10
5	10	20
10	10	20
10	20	20

6. Verwendung gemäß Anspruch 3, wobei die Behandlung weiterhin ausgedehnte nachfolgende Dosierungsperioden mit nachfolgenden Dosierungsformen für eine bestimmte Zeitdauer, wie von Patienten benötigt, umfasst, um die gewünschte Befreiung von Entzug oder Abstinenz von Drogenabhängigkeit oder Toleranz zu erreichen.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei die nachfolgenden Dosierungsformen 10 mg Buprenorphin, 20 mg Buprenorphin, 30 mg Buprenorphin oder 40 mg Buprenorphin umfassen.

8. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei die nachfolgenden Dosierungsformen alle 7 Tage ersetzt werden.

9. Verwendung gemäß Anspruch 6, weiterhin umfassend nachfolgende Dosierungsformen, um die Dosierung herunterzuführen, sobald die Entzugssymptome verschwinden.

10. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei das Dosierungsregime zu einem Plasmaprofil an Buprenorphin führt, in welchen die mittlere Plasmakonzentration an Buprenorphin nach Verabreichung der nachfolgenden Dosierungsform etwa 800 pg/ml beträgt.

11. Verwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, wobei die transdermale Dosierungsform ausgewählt ist aus einem topischen Gel, einer Lotion, einer Salbe, einem transmukosalen System, einer transmukosalen Vorrichtung und einem iontophoretischen Verabreichungssystem.

12. Kit umfassend eine erste, zweite und dritte transdermale Dosierungsform, die die Mengen an Buprenorphin enthalten, wie in eine Zeile der folgenden Tabelle ausgeführt:

Erste (mg)	Zweite (mg)	Dritte (mg)
5	5	10
5	10	10
10	10	20
10	20	20

Es folgt kein Blatt Zeichnungen