



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 16 927 T2** 2008.07.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 492 540 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 16 927.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB03/01514**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 725 318.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/086409**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.04.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **23.10.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.01.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **17.10.2007**

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

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/5513** (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0208129 09.04.2002 GB

(73) Patentinhaber:

Panos Therapeutics Ltd., Little Milton, Oxford, GB

(74) Vertreter:

Koepe & Partner, 80538 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, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

JACKSON, Karen, Sheffield S35 2ND, GB

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON DEVAZEPIDE ALS SCHMERZMITTEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Verwendung eines Medikaments.

[0002] Die internationale Patentanmeldung Nr. WO 99/18967 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von chronischem und neuropathischem Schmerz, welche eine schmerzstillende Menge eines Opioids und eine Opioid-potenzierende Menge eines CCK-Antagonisten umfassen. Die WO'967 beschreibt die Verwendung sowohl von CCK-A (CCK-1)-Antagonisten als auch von CCK-B (CCK-2)-Antagonisten, obwohl beschrieben wird, dass üblicherweise CCK-B (CCK-2)-Antagonisten bevorzugt sind. Darüber hinaus wird auf Seite 2, Zeilen 6 bis 8 der WO'967 beschrieben, dass CCK-A (CCK-1)-Antagonisten geeignet sein können, jedoch nur bei relativ höheren Dosen.

[0003] Ein spezifischer CCK-A (CCK-1)-Antagonist, der erwähnt wird, ist Devazepid, der 3S-(–)-1,3-Dihydro-3-(2-indolcarbonylamino)-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on ist.

[0004] Xu in „Pain 1994; 56: 271–277“ beschreibt die Wirkung einer pharmazeutischen Intervention bei einem speziellen Typ von Schmerz, der Allodynie genannt wird, in einem Ratten-Modell. Allodynie ist zurückzuführen auf Schmerz von Reizen, die normalerweise nicht schmerzhaft sind, und auf Schmerz, der in einem anderen als dem stimulierten Bereich auftritt. Das ist nicht gleichbedeutend mit dem, was als Schmerz bezeichnet wird. Allodynie ist ein (klinischer) Zustand, bei dem ein normalerweise schmerzloser Reiz wie Berührung, Wärme oder Kälte als schmerzvoll wahrgenommen wird.

[0005] Xu berichtet von einer speziellen Schmerz-Antwort, von der angenommen wurde, allodynsch zu sein, die auf einen CCK-B (CCK-2)-Antagonisten in Abwesenheit Vollopioiden entsprach. Es wurde angenommen, dass dies durch endogene Opiode vermittelt wird, insbesondere da die Antwort durch den Opioid-Rezeptor-Antagonisten Naloxon umgekehrt wurde. Wesentlich jedoch ist, dass die Schmerz-Antwort, die von Xu beobachtet wurde, nicht auf einen CCK-A (CCK-1)-Antagonisten ansprach.

[0006] Die internationale Patentanmeldung Nr. WO 99/18967 beschreibt eine pharmazeutische Formulierung, die einen CCK-Antagonisten wie beispielsweise Devazepid (Devacade®), ein Opioid und einen zweiphasigen Träger umfasst, der eine organische Glycerid-Derivat-Phase umfasst. Die Verwendung des CCK-Antagonisten ist dafür vorgesehen die CCK-Rezeptoren zu blockieren, wodurch die Entwicklung der Opioid-Toleranz in Patienten umgekehrt oder verhindert wird und die schmerzstillende Wir-

kung des Opioids potenziert wird.

[0007] Jedoch wurde in klinischen Studien überraschenderweise herausgefunden, dass bei einigen Patienten eine Opioid-Therapie vollständig entfernt werden konnte. Diese Patienten erfuhren eine Schmerzlinderung bei der Verabreichung von nur Devazepid. Damit ist ein neuer Aspekt der vorliegenden Erfindung, dass sie in der Lage ist, Devazepid selber als eine analgetische Therapie zu verwenden, und nicht lediglich als eine Zugabe zu einer Opioid-Therapie.

[0008] Demnach wird gemäß der Erfindung bereitgestellt die Verwendung von Devazepid bei der Herstellung eines Arzneimittels, das geeignet ist für die Behandlung eines Patienten, der eine schmerzstillende Therapie benötigt, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Opioid-Schmerzmittels und die getrennte, gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Verabreichung einer analgetisch wirksamen Menge von Devazepid umfasst, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung umfasst:

- i) anfängliche schmerzstillende Dosierungen eines Opioids und von Devazepid; und
- ii) nachfolgende Dosierungen von nur Devazepid.

[0009] In diesem Aspekt der Erfindung kann eine Vielfalt von Opioiden verwendet werden. Demzufolge kann das Opioid ausgewählt werden aus solchen, die wirksame Schmerzmittel sind und insbesondere solchen, die in relativ hohen oder ansteigenden Dosen verabreicht werden müssen. Beispiele schließen ein Morphin oder ein Salz davon wie beispielsweise das Sulfat, Chlorid oder Hydrochlorid oder andere 1,4-Hydroxymorphinan-Opioid-Schmerzmittel wie beispielsweise Meperidin, Butorphanol oder Pentazocin, oder Morphin-6-glucuronid, Codein, Dihydrocodein, Diamorphin, Dextropropoxyphen, Pethidin, Fentanyl, Alfentanil, Alphaprodin, Buprenorphin, Dextromoramid, Diphenoxylat, Dipipanone, Heroin (Diacetylmorphin), Hydrocodon (Dihydrocodeinon), Hydromorphon (Dihydromorphinon), Levorphanol, Meptazinol, Methadon, Metopon (Methyldihydromorphinon), Nalbuphin, Oxycodon (Dihydrohydroxycodoneinon), Oxymorphon (Dihydrohydroxymorphinon), Phenadoxon, Phenazocin, Remifentanyl, Tramadol oder ein Salz einer dieser Verbindungen. Naloxon ist auch eingeschlossen in die Definition eines Opioids. Besonders bevorzugte Schmerzmittel, die erwähnt werden können, sind Hydromorphon, Oxycodon, Morphin, z. B. Morphinsulfat und Fentanyl. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das Schmerzmittel Morphin oder Morphinsulfat. In einer weiter bevorzugten Ausführungsform ist das Opioid Fentanyl oder ein Salz davon.

[0010] In der erfindungsgemäßen Verwendung kann das Devazepid und/oder das Opioid unter Ver-

wendung jeglicher Verfahren, die herkömmlicherweise an sich bekannt sind, verabreicht werden. Demzufolge schließen solche Verfahren ein, sollen jedoch nicht auf diese beschränkt sein, die intravenöse, intra-arterielle, orale, intrathekale, intranasale, intrarektale, intramuskuläre/subkutane Verabreichung, eine Verabreichung durch Inhalation und durch ein Transdermal-Pflaster. Wenn das Devazepid und/oder Opioid intravenös verabreicht wird, kann dies beispielsweise in Form eines intravenösen Bolus oder einer kontinuierlichen intravenösen Infusion sein. Wenn das Devazepid und/oder das Opioid subkutan verabreicht wird, kann dies beispielsweise durch eine subkutane Infusion sein. Vorzugsweise werden das Opioid und/oder Devazepid intravenös oder oral verabreicht. Die orale Verabreichung ist besonders bevorzugt. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann das Opioid durch ein Transdermal-Pflaster verabreicht werden. Wenn ein Transdermal-Pflaster verwendet wird, ist das bevorzugte Opioid Fentanyl oder ein Salz davon.

[0011] Vorzugsweise werden das Opioid und das Devazepid unter Verwendung derselben Art der Verabreichung verabreicht. Wenn also beispielsweise das Opioid intravenös verabreicht wird, dann wird das Devazepid auch intravenös verabreicht. In gleicher Weise wird dann, wenn das Opioid oral verabreicht wird, das Devazepid auch oral verabreicht. Jedoch liegt es innerhalb des Bereichs der Erfindung, dass entweder das Opioid oral verabreicht wird und das Devazepid intravenös verabreicht wird oder umgekehrt.

[0012] Bei der Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung kann bei einem Patienten mit einer Schmerzmittel-Therapie begonnen werden, die die Verabreichung einer wirksamen Menge eines Opioids in Verbindung mit Devazepid umfasst. Wenn die Behandlung wirksam wird, kann die Opioid-Dosis vermindert werden, eventuell auf Null, z. B. worin Devazepid die einzige Therapie ist.

[0013] Bei der Verwendung gemäß der Erfindung versteht es sich, dass das Devazepid einen schmerzstillenden therapeutischen Effekt hat. Es wird besonders die Verwendung bereitgestellt, wie sie oben beschrieben wurde, worin das Arzneimittel wirksam ist bei der Behandlung oder zur Linderung von neuropathischem Schmerz.

[0014] Demzufolge kann bei der Verwendung gemäß der Erfindung die tägliche Dosierung von Devazepid variieren, abhängig von, unter anderem, dem Gewicht des Patienten, dem Verfahren der Verabreichung, etc.. Bei Patienten, die unter ernsthaften Erkrankungen leiden, wie beispielsweise Krebs-Patienten, kann das Gewicht des Patienten sehr niedrig sein, und deshalb kann die Dosierung von Devazepid folgerichtig gering sein. Deshalb kann die tägliche

Dosierung von Devazepid bis zu 0,7 mg/kg/Tag betragen. Vorzugsweise kann die tägliche Dosierung von Devazepid im Bereich von 25 µg/kg/Tag bis 0,7 mg/kg/Tag, noch mehr bevorzugt im Bereich von 50 µg/kg/Tag bis 0,5 mg/kg/Tag liegen. Für die orale Verabreichung kann die tägliche Dosierung von Devazepid im Bereich von 0,07 mg/kg/Tag bis 0,7 mg/kg/Tag, vorzugsweise im Bereich von 0,07 mg/kg/Tag bis 0,29 mg/kg/Tag liegen. Für eine intravenöse Verabreichung liegt die Dosierung von Devazepid vorzugsweise im Bereich von 50 µg/kg/Tag bis 0,5 mg/kg/Tag.

[0015] Bei der Verwendung gemäß der Erfindung kann die Dosierung des verabreichten Opioid-Schmerzmittels variieren, abhängig von unter anderem der Natur des Opioid-Schmerzmittels, dem Gewicht des Patienten, dem Verfahren der Verabreichung etc.. Deshalb kann beispielsweise die Dosierung z. B. eines Opioids wie beispielsweise Morphin, im Bereich von 5 bis 2.000 mg täglich liegen. Eine besondere Dosierung, die genannt werden kann, liegt im Bereich von 10 bis 240 mg täglich. Eine tägliche Dosierung von Morphin kann im Bereich von 5 bis 100 mg liegen oder gelegentlich bis zu 500 mg betragen.

[0016] Wenn die Zusammensetzung, die in dem Verfahren gemäß der Erfindung verwendet wird, einen Füllstoff einschließt, kann die Zusammensetzung allgemein Devazepid und ein oberflächenaktives Mittel in einem Verhältnis, das oben beschrieben wurde, umfassen, wobei der Rest der Zusammensetzung aus einem Füllstoff besteht.

[0017] Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung umfasst eine Verwendung, bei der eine Zusammensetzung, wie sie oben beschrieben wurde, in eine Kapsel gefüllt wird. Jedes von herkömmlich bekannten Materialien kann für die Kapsel verwendet werden, jedoch ist ein bevorzugtes Material Gelatine.

[0018] Deshalb kann beispielsweise in einer Ausführungsform der Erfindung die Zusammensetzung in einer Kapsel-Formulierung zusammengesetzt sein z. B. mit einem Füllgewicht von 150 mg ± 5 Gew.-% oder 300 mg ± 5 Gew.-%. In einer bevorzugten Ausführungsform kann die Kapsel-Formulierung 1,25 mg Devazepid und 148,75 mg eines Füllstoffs oder anderer Trägerstoffe z. B. Maisstärke umfassen. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die Kapsel-Formulierung 2,5 mg Devazepid und 297,5 mg eines Füllstoffs oder anderer Trägerstoffe z. B. Maisstärke umfassen.

[0019] Demnach können solche Füllstoffe ausgewählt sein aus der Gruppe Lactose, Mannitol, Talk, Magnesiumstearat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Zitronensäure, sprühgetrocknete Lactose, hydrolysierte Stärken, direkt verpressbare Stärke, mikrokris-

talline Cellulose, Cellulose-Derivate, Sorbitol, Saccharose, Materialien auf Saccharose-Basis, Dextrin, Calciumsulfat, Calciumhydrogenphosphat und Dextrose. Ein bevorzugter Füllstoff ist Stärke, z. B. Maisstärke.

[0020] Wenn die Zusammensetzung der Erfindung einen Füllstoff enthält, kann die Größe der Devazepid- und Füllstoff-Teilchen gleich oder verschieden sein. Jedoch sind in einer bevorzugten Ausführungsform die Größen der Devazepid- und Füllstoff-Teilchen verschieden. Vorzugsweise können das Devazepid und/oder der Füllstoff eine verringerte Teilchengröße aufweisen, z. B. durch Mahlen.

[0021] Das Devazepid, das in der Erfindung verwendet wird, ist das S-Enantiomer, vorzugsweise das S-Enantiomer, worin die Konzentrationsmenge an R-Enantiomer, die als Verunreinigung zugegen sein kann, nicht größer ist als 1,5% (w/w).

[0022] Die Erfindung wird nun nur beispielhaft und unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen veranschaulicht. Darin ist

[0023] Fig. 1 eine Graphik, in der die jeweiligen Dosierungen von Devazepid und Opioid (Morphin) über eine gegebene Zeitdauer verglichen werden; und

[0024] Fig. 2 eine Graphik, in der die jeweiligen Dosierungen von Devazepid und Opioid (Dihydrocodein) über eine gegebene Dauer verglichen werden.

Beispiel 1

Klinische Bewertungsstudie

[0025] Ein Forschungsprogramm schloss ein eine Doppelblind-Doppelplacebo-, Zufalls-, Kreuzstudie einer einfachen Dosis von entweder 1,25 mg Devazepid, 5,0 mg Devazepid oder einem Placebo. Patienten, die an der Studie teilnahmen, hatten Schmerzen mit einem neurophatischen Element, und nahmen regelmäßig gleichbleibende Dosen starker Opiode. Im Anschluss an den Abschluss der Studie wurde solchen Patienten, die nach Meinung der klinischen Forscher einen Vorteil aus der Teilnahme erlangt hatten, die Möglichkeit gegeben, zuzustimmen, weiter eine Devazepid-Behandlung für eine Dauer von bis zu 6 Monaten zu erhalten.

Gestaltung der Studie

[0026] Diese fortgesetzte Studie war eine multizentrische offengelegte Produktstudie von Devazepid bei zweimal täglichen Dosen von 1,25 mg, 2,5 mg und 5,0 mg.

Ziel der Studie

[0027] Das primäre Ziel dieser Studie war, beschreibende und visuelle Analog-Skala (VAS)-Bewertungen von Schmerz und Schmerzlinderung bei Patienten mit neurophatischem Schmerz zu vergleichen.

Verfahren

[0028] Am Ende der vorausgegangenen zufälligen Untersuchung erhielten Patienten 1,25 mg Devazepid zweimal täglich für eine anfängliche Dauer von einer Woche. Nach dieser anfänglichen Dauer von einer Woche wurde die Dosis von Devazepid überprüft und, wenn notwendig, auf 2,5 mg zweimal täglich erhöht und danach auf 5,0 mg zweimal täglich, wenn dies erforderlich war. Die Devazepid-Behandlung wurde fortgesetzt für eine Dauer von bis zu 6 Monaten.

[0029] Während der Studie wurde von den Patienten verlangt, dass sie bei gleichbleibenden regulären Dosen von Opioiden bei einer Dosis, die ihnen von den Forschern vorgeschrieben wurde, blieben.

Studienbewertungen

[0030] Die Patienten wurden bei klinischen Besuchen in der Woche 1, Woche 2 (Dosis-Steigerung) und danach bei monatlichen Routine-Klinik-Besuchen bewertet.

[0031] In wöchentlichen Intervallen für die ersten 8 Wochen und danach in monatlichen Intervallen zeichneten Patienten Schmerz und allgemeine Schmerzlinderung unter Verwendung der VAS- und der beschreibenden Schmerz-Fragebögen auf. Die Fragebögen wurden den Forschern bei den monatlichen Besuchen zurückgegeben.

[0032] Bei jedem Klinikbesuch bewerteten die Forscher die Sicherheit und die Schmerzlinderung bei den Patienten, überprüften die Dosierung und entschieden, ob die Devazepid-Behandlung fortgesetzt werden sollte.

Ergebnisse

[0033] Siebzehn Patienten wurden ausgewählt, bei Devazepid zu bleiben, indem sie in die Fortsetzung der Studie eintraten und erhielten Devazepid in einer Dosierung von 1,25 mg, 2,5 mg oder 5,0 mg zweimal täglich für bis zu 26 Wochen.

[0034] Von diesen Patienten zeigten zehn, dass sie eine langfristige Schmerzlinderung (5 bis 26 Wochen) mit Devazepid erreichten. Trotz des Erfordernisses, bei gleichbleibenden regulären Dosen von Opioiden bei der Dosis, die von dem Forscher vorgeschrieben wurde, zu bleiben, verringerten etliche Pa-

tienten ihre tägliche Opioid-Dosis merklich oder verringerten sie auf Null.

[0035] Die Graphik von **Fig. 1** veranschaulicht die Verringerung der Opioid (Morphin)-Dosierung, die erreicht werden kann durch Verabreichung von Devazepid über eine Zeitdauer von 5 Monaten. Der Patient/die Patienten begannen bei 50 mg Morphin pro Tag.

[0036] **Fig. 2** veranschaulicht den Verlauf mit einem schwächeren Opioid, Dihydrocodein. Der Patient/die Patienten begannen bei 120 mg Dihydrocodein pro Tag.

Patentansprüche

1. Verwendung von Devazepid bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung eines Patienten durch schmerzstillende Therapie, welche die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Opioid-Schmerzmittels und die getrennte, gleichzeitige oder aufeinander folgende Verabreichung einer analgetisch wirksamen Menge von Devazepid umfasst, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Behandlung umfasst:

- (i) anfängliche schmerzstillende Dosierungen eines Opioids und von Devazepid; und
- (ii) nachfolgende Dosierungen nur von Devazepid.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid gewählt ist aus der Gruppe Morphin oder ein Salz davon wie beispielsweise das Sulfat, Chlorid oder Hydrochlorid oder den anderen 1,4-Hydroxymorphinan-Opioid-Schmerzmitteln wie beispielsweise Meperidin, Butorphanol oder Pentazocin, oder Morphin-6-glucuronid, Codein, Dihydrocodein, Diamorphin, Dextropropoxyphen, Pethidin, Fentanyl, Alfentanil, Alphaprodin, Buprenorphin, Dextromoramid, Diphenoxylat, Dipipanone, Heroin (Diäctylmorphin), Hydrocodon (Dihydrocodeinon), Hydromorphon (Dihydromorphinon), Levorphanol, Meptazinol, Methadon, Metopon (Methyldihydromorphinon), Nalbuphin, Oxycodon (Dihydrohydroxycodion), Oxymorphon (Dihydrohydroxymorphinon), Phenadoxon, Phenazocin, Remifentanil, Tramadol oder ein Salz von einer dieser Verbindungen oder eine Kombination der vorgenannten Verbindungen.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid Naloxon ist.

4. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Analgetikum (Schmerzmittel) gewählt ist aus der Gruppe Hydromorphon, Oxycodon, Morphin und Fentanyl oder einem Salz irgendeiner dieser Substanzen.

5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch ge-

kennzeichnet, dass das Opioid Fentanyl oder ein Salz davon ist.

6. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid gewählt ist aus der Gruppe Morphin und Morphinsulfat.

7. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass einige Schmerz-Episoden behandelt werden können durch Verabreichen einer zusätzlichen Dosierung oder zusätzlicher Dosierungen eines Opioids.

8. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren zur Verabreichung des Devazepids und/oder des Opioids gewählt ist aus der Gruppe intravenöse, intra-arterielle, orale, intrathekale, intranasale, intrarektale, intramuskuläre/subkutane Verabreichung, durch Inhalation oder durch ein Transdermal-Pflaster.

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid und das Devazepid unter Anwendung derselben Verabreichungs-Art verabreicht werden.

10. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Devazepid und/oder das Opioid intravenös verabreicht wird/werden.

11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die intravenöse Verabreichung eine Verabreichung durch einen intravenösen Bolus oder durch eine kontinuierliche intravenöse Infusion ist.

12. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Devazepid und/oder Opioid subkutan verabreicht wird/werden.

13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die subkutane Verabreichung eine Verabreichung als subkutane Infusion ist.

14. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Devazepid und/oder das Opioid oral verabreicht wird/werden.

15. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Devazepid oral verabreicht wird.

16. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid intravenös verabreicht wird und das Devazepid intravenös verabreicht wird.

17. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid oral verabreicht wird und das Devazepid oral verabreicht wird.

18. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid durch intravenöse Verabreichung oder orale Verabreichung verabreicht wird.

19. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung Devazepid und ein Tensid umfasst, wobei der Rest der Zusammensetzung aus einem Füllstoff besteht.

20. Verwendung nach Anspruch 1 oder 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in eine Kapsel gefüllt wird.

21. Verwendung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapsel eine Gelatine-Kapsel ist.

22. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid durch ein Transdermal-Pflaster verabreicht wird.

23. Verwendung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid Fentanyl oder ein Salz davon ist.

24. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Dosierung von Devazepid bis zu 0,7 mg/kg/Tag beträgt.

25. Verwendung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Dosierung von Devazepid von 25 µg/kg/Tag bis 0,7 mg/kg/Tag beträgt.

26. Verwendung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Dosierung von Devazepid von 50 µg/kg/Tag bis 0,5 mg/kg/Tag beträgt.

27. Verwendung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosierung von Devazepid eine orale Dosierung ist.

28. Verwendung nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass für eine orale Verabreichung die tägliche Dosierung an Devazepid von 0,07 mg/kg/Tag bis 0,7 mg/kg/Tag beträgt.

29. Verwendung nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass das Devazepid oral verabreicht wird und die tägliche Dosierung von Devazepid von 0,07 mg/kg/Tag bis 0,29 mg/kg/Tag beträgt.

30. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Devazepid intravenös verabreicht wird und die tägliche Dosierung von Devazepid 50 µg/kg/Tag bis 0,5 mg/kg/Tag beträgt.

31. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Dosierung des Opioids 5 bis 2.000 mg täglich beträgt.

32. Verwendung nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosierung des Opioids 10 bis 240 mg täglich beträgt.

33. Verwendung nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die tägliche Dosierung des Opioids 5 bis 100 mg täglich beträgt.

34. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Devazepid, das in dem Verfahren gemäß der Erfindung verwendet wird, im Wesentlichen das S-Enantiomer ist.

35. Verwendung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentrationsmenge an R-Enantiomer, die als Verunreinigung zugegen sein kann, nicht größer ist als 1,5% (w/w).

Es folgt kein Blatt Zeichnungen