



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 02 431 T2** 2006.07.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 467 718 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/48** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 02 431.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB03/00221**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 708 305.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/061632**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.01.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **31.07.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.10.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.07.2006**

(30) Unionspriorität:
0201367 22.01.2002 GB

(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, SE, SI, SK, TR**

(73) Patentinhaber:
ML Laboratories Plc, London, GB

(72) Erfinder:
JACKSON, Karen, Deepcar, Sheffield S35 2ND, GB

(74) Vertreter:
Freischem und Kollegen, 50667 Köln

(54) Bezeichnung: **METHODE ZUR BEHANDLUNG EINES ANALGESIEBEDÜRFTIGEN PATIENTEN**

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 Erfindung betrifft ein neues Behandlungsverfahren und eine neue pharmazeutische Zusammensetzung, die damit in Beziehung steht.

[0002] Die internationale Patentanmeldung Nr. WO 99/18967 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von chronischem und neuropathischem Schmerz, welche eine analgetische Menge eines Opioids und eine das Opioid potenzierende Menge eines CCK-Antagonisten umfasst. WO '967 beschreibt die Verwendung von sowohl CCK-A-(CCK-1)-Antagonisten als auch CCK-B-(CCK-2) Antagonisten, obwohl beschrieben wird, dass allgemein 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 hohen Dosierungen.

[0003] Ein spezifischer CCK-A-(CCK-1)-Antagonist, der in WO 99/18967 erwähnt ist, ist Devazepid (Devacade®), welches 3s(-)-1,3-Dihydro-3-(2-indolcarbonylamino)-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on ist.

[0004] Devazepid wird allgemein gemeinsam mit einem Opioid-Analgetikum, wie zum Beispiel Morphin, verabreicht. Jedoch sind bei normalen Dosen die üblichsten Nebenwirkungen von Morphin und anderen Opioid-Analgetika Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Schläfrigkeit und Verwirrtheit; die Verträglichkeit entwickelt sich bei der Langzeitanwendung, aber nicht in Bezug auf Verstopfung, welche die häufigste unerwünschte Nebenwirkung von Morphinbehandlung ist.

[0005] Die internationale Patentanmeldung Nr. WO 99/18967 beschreibt speziell eine pharmazeutische Zubereitung, welche einen CCK-Antagonisten, wie Devazepid, ein Opioid und einen biphasischen Träger umfasst, welche eine organische Glycerid-Derivat-Phase umfasst. Diese Anmeldung schlägt die mögliche Verwendung eines Oberflächenaktivstoffs vor, insbesondere wenn die Zubereitung in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion vorliegt.

[0006] Wir haben nun überraschenderweise ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten gefunden, der Analgesie benötigt, das die Verabreichung einer monophasischen Form von Devazepid umfasst, welches mit einem Oberflächenaktivstoff zubereitet werden kann. Die Verwendung eines Oberflächenaktivstoffs ist unter anderem deshalb vorteilhaft, weil sie die Fließfähigkeit des Pulvers und/oder die Entmischungseigenschaften des festen Devazepid verbessert und auch die unerwünschten Nebeneffekte der Opioid-Verabreichung, z. B. Verstopfung, reduziert oder abschwächt.

[0007] Dementsprechend stellen wir erfindungsgemäß eine Zusammensetzung zur Behandlung eines Patienten bereit, welcher Analgesie benötigt, welche die separate, simultane oder sequentielle Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Opioid-Analgetikums, von Devazepid und einem pharmazeutisch verträglichen Oberflächenaktivstoff umfasst, worin die tägliche Dosierung von Devazepid bis zu 0,7 mg/kg/Tag beträgt.

[0008] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung stellt insbesondere eine Zusammensetzung bereit, worin das Devazepid und der pharmazeutisch verträgliche Oberflächenaktivstoff in einer monophasischen Form, z. B. festen oder flüssigen Form, vorliegen. Bevorzugt liegen das Devazepid und der pharmazeutisch verträgliche Oberflächenaktivstoff in monophasischer Form, z. B. einer flüssigen Form oder einer festen Darreichungsform, vor. Der Ausdruck feste Darreichungsform kann zum Beispiel in Tabletten-Form oder bevorzugt in Form eines fließfähigen Pulvers in einer Kapsel bedeuten. Wir haben gefunden, dass die Verwendung eines Oberflächenaktivstoffs in einer festen Dosis einer Devazepid-Zusammensetzung, wie sie hierin vorangehend beschrieben wurde, den Vorteil hat, dass sie Verstopfung aufgrund der gleichzeitigen Verabreichung eines Opioid-Analgetikums abschwächt, während auch die physikalischen Eigenschaften von Devazepid in einer festen Dosis-Zubereitung verbessert werden.

[0009] In einem besonders bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung wird der Oberflächenaktivstoff imstande sein, die Pulver-Fließfähigkeit von Devazepid zu verbessern und kann dafür bekannt sein therapeutisch wirksam laxativ und/oder ein stuhlerweichendes Mittel zu sein. Solche Laxativa und/oder stuhlerweichende Mittel können bevorzugt ionische Oberflächenaktivstoffe, insbesondere Alkylsulfosuccinate, Alkylsulfate oder Alkylammoniumsalze sein.

[0010] Dementsprechend kann in einem bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsbeispiel der Oberflächenaktivstoff ausgewählt sein aus der Gruppe Docusat-Natrium (Dioctylnatriumsulfosuccinat), Natriumdodecylsulfat und Tetradecyltrimethylammoniumbromid.

[0011] In einem weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsbeispiel kann der Oberflächenaktivstoff auch antimikrobielle und/oder antispetische Eigenschaften besitzen. Demgemäß kann zum Beispiel der Oberflächenaktivstoff, wenn er Tetradecyltrimethylammoniumbromid ist, bevorzugterweise Cetrimid sein (Cetrimid ist eine Mischung, die im Wesentlichen Tetradecyltrimethylammoniumbromid und eine kleine Menge Dodecyltrimethylammoniumbromid und Cetrimoniumbromid umfasst).

[0012] In dem am stärksten bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsbeispiel ist der Oberflächenaktivstoff Docusat-Natrium.

[0013] Die Zusammensetzung kann bevorzugt die Verwendung einer Zusammensetzung umfassen, welche einen Füllstoff oder mehrere Füllstoffe umfasst. Dementsprechend können solche Füllstoffe ausgewählt sein aus der Gruppe Lactose, Mannitol, Talkum, Magnesiumstearat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Zitronensäure, sprühgetrocknete Lactose, hydrolysierte Stärken, direkt komprimierbare Stärke, mikrokristalline Cellulose, Cellulose-Derivate, Sorbitol, Saccharose, Saccharose-basierte Materialien, Icodextrin, Calciumsulfat, Calciumhydrogenphosphat und Dextrose. Ein bevorzugter Füllstoff ist Stärke, z. B. Maisstärke.

[0014] Wenn die Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung umfasst, welche einen Füllstoff einschließt, können die Größen der Devazepid- und Füllstoff-Teilchen gleich oder verschieden sein. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel werden sich jedoch die Größen der Devazepid- und Füllstoff-Teilchen unterscheiden. Bevorzugterweise können Devazepid, Oberflächenaktivstoff und/oder der Füllstoff von reduzierter Teilchengröße sein, z. B. mittels Mahlen.

[0015] Das Devazepid, der Oberflächenaktivstoff und der Füllstoff können als innige Mischung vorliegen. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel können jedoch die Füllstoff-Teilchen mit dem Oberflächenaktivstoff beschichtet sein, wobei der beschichtete Füllstoff und Devazepid dann zu einer innigen Mischung geformt sind.

[0016] Die Erfindung, worin die Zusammensetzungen Devazepid, einen Füllstoff und einen Oberflächenaktivstoff umfassen, sind insbesondere vorteilhaft, weil der Oberflächenaktivstoff unter anderem bewirkt, dass die Entmischung des Devazepids und des Oberflächenaktivstoffs behindert oder verhindert wird. Weiterhin kann in einem bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsbeispiel der Oberflächenaktivstoff auch erwünschte laxative und/oder stuhlerweichende Eigenschaften besitzen.

[0017] Die Menge des Oberflächenaktivstoffs, der in der Zusammensetzung vorliegt, welche in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet wird, kann unter anderem in Abhängigkeit vom Gehalt des vorliegenden Devazepids, dem Gehalt an gleichzeitig verabreichtem Opioid-Analgetikum, etc. variieren. Allgemein kann das Verhältnis von Devazepid:Oberflächenaktivstoff von 5:1 bis 25:1 Gewicht/Gewicht, bevorzugt von 10:1 bis 15:1 Gewicht/Gewicht, am stärksten bevorzugt von 12,5:1 Gewicht/Gewicht betragen.

[0018] Wenn die in der Erfindung verwendete Zusammensetzung einen Füllstoff einschließt, kann die Zusammensetzung allgemein Devazepid und einen Oberflächenaktivstoff in einem wie hierin vorher beschriebenen Verhältnis umfassen, wobei der Rest der Zusammensetzung mit einem Füllstoff ausgeglichen ist.

[0019] Ein bevorzugtes erfindungsgemäßes Ausführungsbeispiel umfasst eine Zusammensetzung; wie sie hierin vorher beschrieben wird, die in eine Kapsel gefüllt ist. Jegliche konventionell bekannten Materialien können für die Kapsel verwendet werden, jedoch ist ein bevorzugtes Material Gelatine.

[0020] Dementsprechend kann zum Beispiel in einem erfindungsgemäßen Ausführungsbeispiel die Zusammensetzung wie hierin vorher beschrieben als eine Kapsel-Zubereitung hergestellt werden, z. B. mit einem Füllgewicht von 150 mg \pm 5 Gewichts-% oder 300 mg \pm 5 Gewichts-%. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel kann die Kapsel-Zubereitung 1,25 mg Devazepid, 0,1 mg Oberflächenaktivstoff, z. B. Docusat-Natrium, und 148,65 mg eines Füllstoffs, z. B. Maisstärke, umfassen. In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel kann die Kapsel-Zubereitung 2,5 mg Devazepid, 0,2 mg Oberflächenaktivstoff, z. B. Docusat-Natrium, und 297,3 mg eines Füllstoffs, z. B. Maisstärke, umfassen.

[0021] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung stellen wir die Verwendung von Devazepid bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, welche eine therapeutisch wirksame Menge Devazepid und einen pharmazeutisch verträglichen Oberflächenaktivstoff umfasst.

[0022] Die erfindungsgemäße Verwendung ist bevorzugt die Verwendung bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, worin die Zusammensetzung irgendeinen der Aspekte der hierin vorher beschriebenen Verfahren umfasst. Die Verwendung, wie sie hierin vorher beschrieben wurde, umfasst bevorzugt die Verwendung bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung in monophasischer Form.

[0023] Mit dem Ausdruck therapeutisch wirksame Menge Devazepid meinen wir allgemein eine Menge Devazepid, welche wirksam ist bei der Verstärkung von Opioid-Analgesie.

[0024] In den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann Auswahl von Opioiden verwendet werden. Dementsprechend kann das Opioid ausgewählt sein aus denen, die wirksame Analgetika sind, und insbesondere jenen, welche in relativ hoher Dosis oder steigenden Dosen verabreicht werden müssen. Beispiele schließen Morphin oder eines seiner Salze, wie das Sulfat, Chlorid oder Hydrochlorid, oder die

anderen 1,4-Hydroxymorphinan-Opioid-Analgetika, wie Naloxon, Meperidin, Butorphanol oder Pentazocin, oder Morphin-6-glucuronid, Codein, Dihydrocodein, Diamorphin, Dextropropoxyphen, Pethidin, Fentanyl, Alfentanil, Alphaprodin, Buprenorphin, Dextromoramid, Diphenoxylat, Dipipanon, Heroin (Diacetylmorphin), Hydrocodon (Dihydrocodeinon), Hydromorphon (Dihydromorphinon), Levorphanol, Meptazinol, Methadon, Metopon (Methyldihydromorphinon), Nalbuphin, Oxycodon (Dihydrohydroxycodeinon), Oxymorphon (Dihydrohydroxymorphinon), Phenadoxon, Phenazocin, Remifentanil, Tramadol oder ein Salz von irgendeinem von diesen, ein. Das in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendete Opioid kann irgendeine Kombination der oben genannten Verbindungen umfassen. Naloxon ist auch in der Definition eines Opioids eingeschlossen. Insbesondere bevorzugte Analgetika, die genannt werden können, sind Hydromorphon, Oxycodon, Morphin, z. B. Morphinsulfat und Fentanyl. In einem bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsbeispiel ist das Analgetikum Morphin oder Morphinsulfat. In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel ist das Opioid Fentanyl oder eines seiner Salze.

[0025] In den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können das Devazepid and/oder das Opioid unter Verwendung irgendeines der an sich konventionell bekannten Verfahren verabreicht werden. Demgemäß würden solche Verfahren einschließen, sollten aber nicht begrenzt werden auf, intravenöse, intraarterielle, orale, intrathekale, intranasale, intrarektale, intramuskuläre/subkutane Verabreichung, Verabreichung mittels Inhalation und mittels transdermalen Pflasters. Wenn das Devazepid und/oder Opioid intravenös verabreicht wird, kann das zum Beispiel als intravenöser Bolus oder eine kontinuierliche intravenöse Infusion geschehen. Wenn das Devazepid und/oder das Opioid subkutan verabreicht werden, kann das zum Beispiel mittels subkutaner Infusion geschehen. Bevorzugt wird das Opioid und/oder Devazepid intravenös oder oral verabreicht. Orale Verabreichung ist insbesondere bevorzugt. In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel kann das Opioid mittels eines transdermalen Pflasters verabreicht werden. Wenn ein transdermales Pflaster verwendet wird, ist das bevorzugte Opioid Fentanyl oder eines seiner Salze.

[0026] Demnach kann in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen die Tagesdosis von Devazepid variieren, unter anderem in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, dem Verabreichungsverfahren, etc.. Bei Patienten, die an ernsthaften Störungen leiden, wie beispielsweise Krebspatienten, kann das Gewicht des Patienten sehr gering sein und deshalb kann die Dosierung von Devazepid als Konsequenz gering sein. Bevorzugt kann die Tagesdosis von Devazepid von 25 µg/kg/Tag bis 0,7 mg/kg/Tag, und stärker bevorzugt von 50 µg/kg/Tag bis 0,5 mg/kg/Tag

sein. Bei der oralen Verabreichung kann die Tagesdosis von Devazepid von 0,07 mg/kg/Tag bis 0,7 mg/kg/Tag, bevorzugt 0,07 mg/kg/Tag bis 0,29 mg/kg/Tag sein. Bei der intravenösen Verabreichung ist die Dosierung von Devazepid bevorzugt 50 µg/kg/Tag bis 0,5 mg/kg/Tag.

[0027] Demnach kann die erwartete Tagesdosis an Oberflächenaktivstoff, welcher optional laxative und/oder stuhlerweichende Eigenschaften haben kann, bis zu 0,056 mg/kg/Tag sein. Somit können in Abhängigkeit vom Patienten, die Tagesdosis Oberflächenaktivstoff von 0,4 mg bis 1,6 mg, bevorzugt 0,8 mg sein. Am stärksten wird der Oberflächenaktivstoff einer sein, der sowohl laxative als auch stuhlerweichende Eigenschaften besitzt.

[0028] In den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann die Dosierung des verabreichten Opioid-Analgetikums unter anderem abhängig sein von der Natur des Opioid-Analgetikums, dem Gewicht des Patienten, dem Verabreichungsverfahren etc.. Somit kann zum Beispiel die Dosierung von beispielsweise einem Opioid, wie Morphin, von 5 bis 2000 mg täglich sein. Eine besondere Dosierung, die erwähnt werden kann, ist von 10 bis 240 mg täglich. Eine Tagesdosis Morphin kann von 5 bis 100 mg oder gelegentlich bis zu 500 mg sein.

[0029] Gemäß einem noch weiteren Aspekt der Erfindung stellen wir eine monophasische pharmazeutische Zusammensetzung bereit, welche eine Menge Devazepid, die zur Verstärkung von Opioid-Analgesie wirksam ist, und einen pharmazeutisch verträglichen Oberflächenaktivstoff umfasst.

[0030] Bevorzugt liegen das Devazepid und der pharmazeutisch verträgliche Träger als feste Darreichungsform vor. Der Ausdruck feste Darreichungsform kann zum Beispiel in Tablettenform oder bevorzugt in Form eines fließfähigen Pulvers in einer Kapsel bedeuten.

[0031] Die Zusammensetzung dieses Aspekts der Erfindung ist bevorzugt eine Zusammensetzung, welche irgendeinen der Aspekte der hierin vorher beschriebenen Verfahren umfasst.

[0032] Das in dem Verfahren oder der Zusammensetzung der Erfindung verwendete Devazepid ist das S-Enantiomer, bevorzugt das S-Enantiomer worin der Gehalt an R-Enantiomer, welches als eine Verunreinigung vorliegen kann, nicht größer als 1,5% Gewicht/Gewicht ist.

Patentansprüche

1. Verwendung von Devazepid bei der Herstellung einer monophasischen pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame

Menge Devazepid und einen pharmazeutisch verträglichen Oberflächenaktivstoff umfasst, worin die Tagesdosis von Devazepid bis zu 0,7 mg/kg/Tag beträgt, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Oberflächenaktivstoff ausgewählt ist aus der Gruppe Alkylsulfosuccinate, Alkylsulfate oder Alkylammoniumsalze.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung als feste Darreichungsform vorliegt.

3. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge Devazepid und einen pharmazeutisch verträglichen Oberflächenaktivstoff umfasst, worin die Tagesdosis von Devazepid bis zu 0,7 mg/kg/Tag beträgt, dadurch gekennzeichnet, dass der Oberflächenaktivstoff ausgewählt ist aus der Gruppe Alkylsulfosuccinate, Alkylsulfate oder Alkylammoniumsalze.

4. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Tagesdosis von Devazepid von 25 µg/kg/Tag bis 0,7 mg/kg/Tag beträgt.

5. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Tagesdosis von Devazepid von 50 µg/kg/Tag bis 0,5 mg/kg/Tag beträgt.

6. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in einer flüssigen Form vorliegt.

7. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in einer festen Darreichungsform vorliegt.

8. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in Form einer Tablette vorliegt.

9. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in Form eines fließfähigen Pulvers in einer Kapsel vorliegt.

10. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung für eine separate, simultane oder sequentielle Verabreichung mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines Opioid-Analgetikums angepasst ist.

11. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekenn-

zeichnet, dass die Zusammensetzung angepasst ist, um intravenös, intraarteriell, oral, intrathekal, intranasal, intrarektal, intramuskulär/subkutan, mittels Inhalation oder mittels transdermalen Pflasters verabreicht zu werden.

12. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Devazepid und/oder das Opioid angepasst ist beziehungsweise angepasst sind, um intravenös verabreicht zu werden.

13. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die intravenöse Verabreichung mittels intravenösem Bolus oder einer kontinuierlichen intravenösen Injektion erfolgt.

14. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Devazepid und/oder das Opioid angepasst ist beziehungsweise sind, um subkutan verabreicht zu werden.

15. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die subkutane Verabreichung als subkutane Infusion erfolgt.

16. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Devazepid und/oder das Opioid angepasst ist beziehungsweise angepasst sind, um oral verabreicht zu werden.

17. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Devazepid oral verabreicht wird.

18. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid intravenös verabreicht wird und das Devazepid intravenös verabreicht wird.

19. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid oral verabreicht wird und das Devazepid oral verabreicht wird.

20. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid mittels intravenöser Verabreichung oder oraler Verabreichung verabreicht wird.

21. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid mittels transdermalem Pflaster verabreicht wird.

22. Monophasische pharmazeutische Zusam-

mensetzung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass für die orale Verabreichung die Tagesdosis von Devazepid von 0,07 mg/kg/Tag bis 0,7 mg/kg/Tag beträgt.

23. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass für die orale Verabreichung die Tagesdosis von Devazepid von 0,07 mg/kg/Tag bis 0,29 mg/kg/Tag beträgt.

24. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass für die intravenöse Verabreichung die Dosierung von Devazepid 50 µg/kg/Tag bis 0,5 mg/kg/Tag beträgt.

25. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid ausgewählt ist aus der Gruppe Morphin, oder einem seiner Salze, wie zum Beispiel dem Sulfat, Chlorid oder Hydrochlorid, oder den anderen 1,4-Hydroxymorphinan-Opioid-Analgetika, wie zum Beispiel Naloxon, 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, Remifentanil, Tramadol oder einem von deren Salzen, oder irgendeiner Kombination der oben genannten Verbindungen.

26. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid ausgewählt ist aus der Gruppe Hydromorphon, Oxycodon, Morphin und Fentanyl oder einem von deren Salzen.

27. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid Morphin oder Morphinsulfat ist.

28. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass das Opioid Fentanyl oder eines seiner Salze ist.

29. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Tagesdosis von Oberflächenaktivstoff bis zu 0,056 mg/kg/Tag beträgt.

30. Monophasische pharmazeutische Zusam-

mensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Tagesdosis von Oberflächenaktivstoff von 0,4 mg bis 1,6 mg pro Tag beträgt.

31. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosierung eines Opioids von 5 bis 2000 mg täglich ist.

32. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosierung des Opioids von 10 bis 240 mg täglich ist.

33. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Tagesdosis des Opioids von 5 bis 100 mg täglich ist.

34. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Devazepid im Wesentlichen das S-Enantiomer ist.

35. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an R-Enantiomer, welches als eine Verunreinigung vorliegen kann, nicht größer als 1,5% Gewicht/Gewicht ist.

36. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Oberflächenaktivstoff ausgewählt ist aus der Gruppe Docusat-Natrium (Diocetyl-natrium-sulfosuccinat), Natriumdodecylsulfat und Tetradecyltrimethylammoniumbromid.

37. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Oberflächenaktivstoff auch antimikrobielle und/oder antiseptische Eigenschaften besitzt.

38. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, dass der Oberflächenaktivstoff Cetrimid ist.

39. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass der Oberflächenaktivstoff Docusat-Natrium ist.

40. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung einen oder mehrere Füllstoffe umfasst.

41. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Füllstoffteilchen mit dem Oberflä-

chenaktivstoff beschichtet sind, wobei der beschichtete Füllstoff und Devazepid dann zu einer innigen Mischung vereinigt werden.

42. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass der Füllstoff ausgewählt ist aus der Gruppe Lactose, Mannitol, Talkum, Magnesiumstearat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Zitronensäure, sprühgetrocknete Lactose, hydrolysierte Stärken, Stärke, mikrokristalline Cellulose, Cellulosederivate, Sorbitol, Saccharose, Saccharose-basierte Materialien, Icodextrin, Calciumsulfat, Calciumhydrogenphosphat und Dextrose und deren Mischungen.

43. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, dass der Füllstoff Stärke ist.

44. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass die Stärke Maisstärke ist.

45. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Größe der Devazepid-Teilchen und der Füllstoff-Teilchen unterschiedlich ist.

46. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Devazepid:Oberflächenaktivstoff von 5:1 bis 25:1 Gewicht/Gewicht ist.

47. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung Devazepid und einen Oberflächenaktivstoff umfasst, wobei der Rest der Zusammensetzung durch einen Füllstoff ausgeglichen ist.

48. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 47, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung 1,25 mg Devazepid, 0,1 mg Oberflächenaktivstoff und 148,65 mg eines Füllstoffs umfasst.

49. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung 1,25 mg Devazepid, 0,1 mg Docusat-Natrium und 148,65 mg Maisstärke umfasst.

50. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 47, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung 2,5 mg Devazepid, 0,2 mg Oberflächenaktivstoff und 297,3 mg eines Füllstoffs umfasst.

51. Monophasische pharmazeutische Zusam-

menetzung gemäß Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung 2,5 mg Devazepid, 0,2 mg Docusat-Natrium und 297,3 mg Maisstärke umfasst.

52. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in eine Kapsel gefüllt ist.

53. Monophasische pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapsel eine Gelatinekapsel ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen