

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>A61K 9/22, 9/24, 9/54, 31/485, A61P 25/04</b></p>	<p><b>A2</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/41681</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Juli 2000 (20.07.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00318</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 17. Januar 2000 (17.01.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 01 684.4 18. Januar 1999 (18.01.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTHOLOMÄUS, Jo- hannes [DE/DE]; In den Atzenbenden 54, D-52080 Aachen (DE). BETZING, Jürgen [DE/DE]; Adolf-Ohm-Weg 9, D-79359 Lörrach-Tumringen (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(54) Title: MEDICINAL FORMULATIONS CONTAINING AN OPIOID AND AN <math>\alpha</math>-ANTAGONIST</p> <p>(54) Bezeichnung: ARZNEIFORMULIERUNGEN ENTHALTEND EIN OPIOID UND EINEN <math>\alpha</math>-AGONISTEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to medicinal formulations containing an opioid, an <math>\alpha</math>-antagonist and/or their physiologically compatible salts, from which at least one medicinal active ingredient is released in a sustained manner.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft Arzneiformulierungen enthaltend ein Opioid, einen <math>\alpha</math>-Agonisten und/oder jeweils dessen physiologisch verträgliches Salz, aus denen wenigstens ein Arzneimittelwirkstoff verzögert freigesetzt wird.</p>		

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

5

10

15

20

**Arzneiformulierungen enthaltend ein Opioid und einen  
 $\alpha$ -Agonisten**

25

Die Erfindung betrifft Arzneiformulierungen enthaltend ein Opioid, einen  $\alpha$ -Agonisten und/oder jeweils dessen physiologisch verträgliches Salz, aus denen wenigstens ein Arzneimittelwirkstoff verzögert freigesetzt wird.

30

Opioide werden aufgrund ihrer starken analgetischen Wirkung zur Linderung mittelschwerer und starker akuter Schmerzen eingesetzt. Ein großer Nachteil bei der Verwendung von Opioiden liegt jedoch in den damit verbundenen starken Nebenwirkungen. So treten häufig Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt, wie z. B. Obstipation, auf. Weiterhin stellen sich Atemdepression

35

sowie bei wiederholter Gabe eine Abhängigkeit ein, die zu Mißbrauch führen kann. Ein weiterer Nachteil ist die schnell eintretende Toleranzentwicklung.

- 5 Die Gabe von Opioiden und  $\alpha$ -Agonisten als Monopräparate unter Einsatz verschiedener Arzneiformulierungen ist bekannt. Es existieren neben bekannten nicht retardierten Systemen auch Retardsysteme mit Opioiden, wie in der WO95/14460 oder EP-A-0 647 448 beschrieben, in  
10 denen unter anderen auch Butyrate, Ketobemidone, Codeine und ähnliche verwendet werden. Die EP-B-0 271 193 offenbart ein Retardsystem, daß ausschließlich Hydromorphon verwendet. Retardsysteme mit  $\alpha$ -Agonisten sind in der EP-A-0 805 677 oder US 5,484,607  
15 offenbart. In beiden Fällen wird als  $\alpha$ -Agonist ausschließlich Clonidin verwendet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, eine Arzneiformulierung zur Verfügung zu stellen, die zur  
20 Behandlung starker bis sehr starker Schmerzen geeignet ist, die die typischen Nebenwirkungen der Opioiden nicht aufweist, und die insbesondere die Entwicklung einer Opioidtoleranz sehr lange hinauszögert bzw. diese vollständig verhindert.

25 Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung von Arzneiformulierungen gelöst, die ein Opioid, einen  $\alpha$ -Agonisten und/oder jeweils dessen physiologisch verträgliches Salz enthalten, aus denen  
30 wenigstens ein Arzneimittelwirkstoff verzögert freigesetzt wird.

Vorzugsweise wird aus der erfindungsgemäßen Arzneiformulierung das Opioid verzögert freigesetzt.

35 Die verzögerte Freisetzung des Opioids erfolgt vorzugsweise über einen Zeitraum von 8 Stunden, besonders be-

vorzugt 12 Stunden und ganz besonders bevorzugt über 24 Stunden.

5 Ebenfalls bevorzugt werden aus der erfindungsgemäßen Arzneiformulierung beide Arzneimittelwirkstoffe verzögert freigesetzt.

10 Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße Arzneiformulierung als Opioid Morphin, Hydromorphon, Codein, Oxycodon, Dihydrocodein, Dextropropoxyphen, Buprenorphin, Levomethadon, Fentanyl, Sufentanil, Etorphin, Pentazocin, Tilidin, Tramadol, Levorphanol, Methadon, Dihydromorphin, Pethidin, Piritramid und/oder ein

15

Besonders bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Arzneiformulierung als Opiode Morphin, Tramadol und/oder ein physiologisch verträgliches Salz davon.

20 Als  $\alpha$ -Agonisten enthält die erfindungsgemäße Arzneiformulierung vorzugsweise Clonidin, Guanfacin, Guanabenz, Lofexidin, Adrenalin, Methyldopa, Noradrenalin, Methoxamin, Oxymetazolin, Xylometazolin, Teryzolin, ST-91, Medetomidin, Dexmedetomidin, Agmatin, UK 14,304, 25 Para-Amino-Clonidin, U-47,476A, DJ-741, ICI-106270, Xylazin, Talipexol (BHT-920), Naphazolin, Tizanidin und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der genannten  $\alpha$ -Agonisten.

30 Besonders bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Arzneiformulierung als  $\alpha$ -Agonisten Clonidin, Guanfacin und/oder ein physiologisch verträgliches Salz davon.

35 Ganz besonders bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Arzneiformulierung als Opioid Morphin und/oder Tramadol und als  $\alpha$ -Agonisten Clonidin und/oder jeweils dessen physiologisch verträgliches Salz.

Als physiologisch verträgliche Salze der Wirkstoffe werden vorzugsweise Acetate, Tatrare, Sulfate, Hydrochloride, Phosphate sowie zusätzlich Salicylate und Acetylsalicylate für die Gruppe der Opiode eingesetzt.

Das Gewichtsverhältnis des Opioids zu dem  $\alpha$ -Agonisten beträgt in den erfindungsgemäßen Arzneiformulierungen vorzugsweise 200 zu 1 bis 10 zu 1. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform beträgt das Gewichtsverhältnis des Opioids zu dem  $\alpha$ -Agonisten 100 zu 1 bis 10 zu 1.

Vorzugsweise wird die erfindungsgemäße Arzneiformulierung oral verabreicht. Bevorzugte orale Arzneiformulierungen sind Tabletten, Dragees, oder Kapseln, besonders bevorzugt Tabletten, ganz besonders bevorzugt Mehrschichttabletten.

Die erfindungsgemäße Arzneiformulierung kann auch in multipartikulärer Form vorliegen, wie z. B. in Form von Mikrotabletten, Mikrokapselfn, Ionenaustauscherresinaten, Granulaten, Wirkstoffkristallen oder Pellets. Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Arzneiformulierung auch als Pellettablette vorliegen, die besonders bevorzugt schnell zerfällt.

Die Retardierung der jeweiligen Wirkstoffe kann vorzugsweise durch einen retardierenden Überzug, Fixierung an einem Ionenaustauscherharz, Einbettung in eine retardierende Matrix oder einer Kombination daraus erfolgen.

Vorzugsweise wird die Retardierung mit Hilfe von retardierenden Überzügen erreicht. Geeignete, retardierende Überzüge umfassen wasserunlösliche Wachse oder Polymere, wie z.B. Acrylharze, vorzugsweise

Poly(meth)acrylate, oder wasserunlösliche Cellulosen, vorzugsweise Ethylcellulose. Diese Materialien sind aus dem Stande der Technik, z.B. Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang „Überzogene Arzneiformen“, Wissenschaftliche  
5 Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1988, Seite 69 ff., bekannt. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt.

Neben den wasserunlöslichen Polymeren können gegebenenfalls zur Einstellung der Freisetzungsgeschwindigkeit  
10 des Wirkstoffes die Retardüberzüge auch nicht retardierende, vorzugsweise wasserlösliche Polymere in Mengen bis 30 Gew.%, wie Polyvinylpyrrolidon oder wasserlösliche Cellulosen, vorzugsweise Hydroxypropylmethyl-  
15 cellulose oder Hydroxypropylcellulose, und/oder hydrophile Porenbildner, wie Saccharose, Natriumchlorid oder Mannitol und/oder die bekannten Weichmacher enthalten.

Eine weitere übliche Verfahrensweise der Retardierung ist die Fixierung der Wirkstoffe an Ionenaustauscherharzen. Als anionisches Ionenaustauscherharz wird vorzugsweise Colestyramin, als kationische Ionenaustauscherharze werden vorzugsweise Polystyrolsulfonate eingesetzt.  
20

Zur Retardierung können die Wirkstoffe auch in einer retardierenden Matrix, vorzugsweise gleichmäßig darin verteilt, vorliegen.  
25

Als Matrixmaterialien können physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden, welche dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethyl-  
30 cellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethyl-  
35

cellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt.

5 Ebenfalls bevorzugt sind Matrixmaterialien aus hydrophoben Materialien, wie hydrophobe Polymere, Wachse, Fette, langkettigen Fettsäuren, Fettalkohole oder entsprechenden Ester oder Ether oder deren Gemische. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Materialien  
10 Mono- oder Diglyceride von C12-C30-Fettsäuren und/oder C12-C30-Fettalkohole und/oder Wachse oder deren Gemische eingesetzt.

Es ist auch möglich, Mischungen der genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als retardierendes  
15 Matrixmaterial einzusetzen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die retardierten Arzneiformulierungen auch beide Wirkstoffe in retardierter Form enthalten.

20 Die erfindungsgemäße Arzneiformulierung kann auch mindestens einen der Wirkstoffe zusätzlich zu seiner retardierten Form auch in der nicht retardierten Form enthalten. Durch Kombination mit dem sofort freigesetzten Wirkstoff läßt sich eine hohe Initialdosis zur  
25 schnellen Schmerzlinderung erzielen. Die langsame Freisetzung aus der retardierten Form verhindert dann ein Abklingen der analgetischen Wirkung. Besonders bevorzugt wird die Freisetzung der Wirkstoffe so einzustellen sein, daß die retardierte Arzneiformulierung höchstens zweimal, vorzugsweise nur einmal täglich verabreicht werden muß. Dem Fachmann ist aufgrund der Wirkung der Analgetika bekannt, in welchen Mischungsverhältnissen diese einzusetzen sind, damit die gewünschte  
30 Freisetzung der Wirkstoffe erreicht wird.  
35

Außerdem können die erfindungsgemäßen Arzneiformulierungen noch weitere Überzüge aufweisen. Als Überzüge können auch solche vorhanden sein, die sich pH-abhängig auflösen. So kann erreicht werden, daß die Untereinheiten den Magentrakt unaufgelöst passieren und erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangen. Es können auch Überzüge verwendet werden, die der Verbesserung des Geschmackes dienen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneiformulierungen kann nach den verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen, so werden z.B. Tabletten durch die üblichen Verfahren, wie beispielsweise durch Extrusion, Aufbauverfahren, Naßgranulation, Wirbelbettverfahren, Trockenmischungen oder Preßverfahren hergestellt. Sofern die erfindungsgemäße Arzneiformulierung, wie z.B. die Tablette Überzüge aufweist, können diese nach üblichen Verfahren, wie z.B. Dragieren, Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden.

Die zu verabreichende Wirkstoffmenge hängt von den zu verwendenden Wirkstoffen sowie von dem Applikationsweg ab. Für eine orale Applikation wird beispielsweise Clonidin vorzugsweise in einer Menge zwischen 1 µg und 500 µg, besonders bevorzugt zwischen 10 µg und 50 µg, jeweils bezogen auf die Base, und Guanfacin vorzugsweise in einer Menge zwischen 5 µg und 900 µg, besonders bevorzugt zwischen 100 µg und 500 µg, jeweils bezogen auf die Base, eingesetzt.

Für eine orale Verabreichung der zu verwendenden Kombination wird beispielsweise Morphin vorzugsweise in einer Menge zwischen 0,1 mg und 20 mg, besonders bevorzugt in einer Menge zwischen 0,5 mg und 5 mg, jeweils bezogen auf die Base, und Tramadol vorzugsweise in

einer Menge zwischen 1 mg und 50 mg, besonders bevorzugt in einer Menge zwischen 1 mg und 20 mg, jeweils bezogen auf die Base, eingesetzt.

- 5 Die erfindungsgemäßen Arzneiformulierungen werden vorzugsweise oral, parenteral oder transdermal, besonders bevorzugt oral verabreicht.

10 Transdermale Retardformulierungen können z. B. in Form von Pflastern mit einer oder mehreren Wirkstoffmatrices oder einem oder mehreren Wirkstoffdepots und einer Steuermembran hergestellt werden.

15 Die erfindungsgemäßen Arzneiformulierungen können neben einem Opioid, einem  $\alpha$ -Agonisten und/oder jeweils dessen physiologisch verträgliches Salz weitere pharmazeutische Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe enthalten. Vorzugsweise handelt es sich bei den pharmazeutischen Hilfsstoffen um Bindemittel, Füllstoffe, Schmiermittel, 20 Trägermaterialien, Zerfallsförderer, Lösemittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, retardierende Hilfsstoffe und/oder deren Mischungen. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen hängen davon ab, ob die erfindungsgemäßen retardierten Arzneiformen oral, 25 parenteral oder transdermal eingesetzt werden.

Unter dem Ausdruck „Füllstoffe“ werden unter anderem Stärke, mikrokristalline Cellulose, Dextrose, Mannitol oder Mischungen davon verstanden.

30 Als Bindemittel können vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulosen, Polyvinylpyrrolidone, Hydroxypropylcellulosen, Stärkekleister oder Mischungen davon eingesetzt werden.

35 Als Zerfallsförderer werden vorzugsweise niedrig substituierte Hydroxypropylcellulosen, Crosspovidone,

Crosscarmellose, Stärken, Pektine, Alginat, Tenside oder Mischungen davon eingesetzt.

5 Zur Gruppe der Schmiermittel, die verwendet werden, seien beispielhaft Magnesiumstearat, Stearinsäure, Calciumstearat, Fettalkohole oder Mischungen davon aufgeführt.

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneiformulierungen zur Bekämpfung von mittelstarken bis sehr starken Schmerzen.

15 Die erfindungsgemäßen Arzneiformulierungen zeigen gegenüber der alleinigen Verwendung eines Opioids eine deutliche Verstärkung der analgetischen Wirkung. Dies bedeutet, daß bei gleicher analgetischer Wirkung die eingesetzte Menge des Opioids deutlich reduziert werden kann. Darüber hinaus wird das durch Opiode hervorgerufene Abhängigkeitspotential sowie die obstipierende Wirkung gegenüber dem alleinigen Einsatz eines Opioids  
20 deutlich reduziert.

Diese Verminderung der Nebenwirkungen wird dadurch noch  
25 verbessert, daß aufgrund der verzögerten Freisetzung jeweils nur eine relativ geringe Menge der Wirkstoffe freigesetzt wird.

30 Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen retardierten Arzneimittelformulierungen ist, daß die Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Opioid sehr stark hinausgezögert bzw. vollständig vermieden wird.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele

Die Granulation erfolgte in einem Lödiger Schnell-  
mischer FM 5 und die Tablettenherstellung mit einer  
5 Fette Exzenterpresse.

Unter dem Begriff „PVP“ sind im Rahmen der vorliegenden  
Erfindung Polyvinylpyrrolidone zu verstehen.

10 Der Ausdruck „Morphin HCl“ bedeutet im Rahmen der vor-  
liegenden Erfindung Morphin HCl Trihydrat.

Der Ausdruck „Tramadol HCl“ bedeutet im Rahmen der vor-  
liegenden Erfindung Tramadol HCl Trihydrat.

15 Der Ausdruck „min.“ bedeutet Minute.

Der Ausdruck „UpM“ bedeutet Umdrehungen pro Minute.

20 **Beispiel 1**

Herstellung von Zweischichttablette mit retardiertem  
Opioid und unretardiertem  $\alpha$ -Agonisten

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Morphin HCl	5,00
Clonidin HCl	0,30
Lactose	72,70
Hydroxyethylcellulose	11,00
Cetostearylalkohol	33,00
Talkum	1,00
Maisstärke	7,50
PVP 30	2,00
PVP CL	2,00
Magnesiumstearat	0,88
Total	135,88

Die hergestellten Zweischichttablette bestanden aus einer retardierten, den Wirkstoff Morphin HCl enthaltenden Schicht und einer unretardierten, den Wirkstoff Clonidin enthaltenden Schicht. Für das retardierte Granulat wurde Morphin HCl, ein Teil der Lactose, Hydroxyethylcellulose und Cetostearylalkohol in einem geeigneten Mischer verarbeitet. Die Mischung wurde auf 80° C erhitzt und granuliert. Das Granulat wurde nach dem Abkühlen gesiebt und mit Magnesiumstearat und Talkum vermischt.

Für das unretardierte Granulat wurde die restliche Lactose und Maisstärke mit einer Lösung aus Clonidin HCl, PVP 30 und gereinigtem Wasser in einem geeigneten Mischer granuliert. Dem getrockneten Granulat wurde Magnesiumstearat und PVP Cl hinzugemischt. Die beiden Granulate wurden zu Zweischicht-tabletten verpreßt.

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung erfolgte in einer Blattrührerapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 75 UpM. Die Untersuchung der Zweischicht-tablette lieferte über einen Zeitraum von 480 min. folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

- Freisetzung von Morphin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	31,5
60	44,9
180	80,1
300	97,4
480	100

- Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
5	53,3
10	94,9
15	100
30	100
60	100

5

## Beispiel 2

Herstellung von Zweischiichttablette mit retardiertem Opioid und unretardiertem  $\alpha$ -Agonisten

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Morphin HCl	5,00
Clonidin HCl	0,10
Lactose	72,90
Hydroxyethylcellulose	11,00
Cetostearylalkohol	33,00
Talkum	1,00
Maisstärke	7,50
PVP 30	2,00
PVP CL	2,00
Magnesiumstearat	0,88
Total	135,88

10

Die hergestellten Zweischiichttabletten bestanden aus einer retardierten, den Wirkstoff Morphin HCl enthaltenden Schicht und einer unretardierten, den Wirkstoff Clonidin enthaltenden Schicht.

15

Für das retardierte Granulat wurde Morphin HCl, ein Teil der Lactose, Hydroxethylcellulose und Cetostearyl-

alkohol in einem geeigneten Mischer verarbeitet. Die Mischung wurde auf 80° C erhitzt und granuliert. Das Granulat wurde nach dem Abkühlen gesiebt und mit Magnesiumstearat und Talkum vermischt.

5

Für das unretardierte Granulat wurde die restliche Lactose und Maisstärke mit einer Lösung aus Clonidin HCl, PVP 30 und gereinigtem Wasser in einem geeigneten Mischer granuliert. Dem getrockneten Granulat wurde Magnesiumstearat und PVP Cl hinzugemischt. Die beiden Granulate verpreßte man zu Zweischichttabletten.

10

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung erfolgte in einer Blattrührerapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 75 UpM. Die Untersuchung der Zweischichttablette lieferte über einen Zeitraum von 480 min. folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

15

20 - Freisetzung von Morphin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	30,5
60	46,3
180	79,4
300	95,2
480	100

25

- Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
5	62,7
10	93,4
15	100
30	100
60	100

5

### Beispiel 3

Herstellung von Zweischichttablette mit retardiertem Opioid und retardiertem  $\alpha$ -Agonisten

10 Die hergestellten Zweischichttabletten bestanden aus einer retardierten Schicht mit dem Wirkstoff Tramadol HCl und einer weiteren retardierten Schicht die den Wirkstoff Clonidin HCL enthielt.

15 - Herstellung der ersten Schicht mit Tramadol HCl.

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Tramadol HCl	50,00
Methylhydroxypropylcellulose 100000 mPa*s	80,00
Hochdisperses Siliciumdioxid	3,00
Mikrokristalline Cellulose	124,00
Magnesiumstearat	3,00
Total	260,00

20 Tramadol HCl wurde mit mikrokristalliner Cellulose, Methylhydroxypropylcellulose, einem Teil des hochdispersen Siliciumdioxids und Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten vorgepreßt. Hiernach wurden die Tab-

letten gebrochen gesiebt, mit dem restlichen Magnesiumstearat und hochdispersen Siliciumdioxid gemischt.

- Herstellung der zweiten Schicht mit Clonidin HCl.

5

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Clonidin HCl	0,30
Lactose	20,00
Hydroxyethylcellulose	11,00
Cetostearylalkohol	33,00
Talkum	1,00
Magnesiumstearat	0,70
Total	71,00

Lactose und Hydroxyethylcellulose wurden in einem geeigneten Mischer vorgelegt und vermischt. Der Mischung wurde mit einer Lösung aus Clonidin HCl in Wasser durchfeuchtet. Nach der Trocknung vermischte man mit Cetostearylalkohol, erhitze auf 80° C und granuliert anschließend. Das abgekühlte Granulat siebte man und versetzte mit Talkum und Magnesiumstearat und verpreßte die beiden Granulate zu Zweischichttabletten.

15

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung erfolgte in einer Blattrührerapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 75 UpM. Die Untersuchung der Zweischichttablette lieferte über einen Zeitraum von 600 min. folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

20

25

- Freisetzung von Tramadol HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	19,44
60	30,20
180	56,51
300	73,29
480	89,45
600	96,70

- Freisetzung von Clonidin HCl

5

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	32,7
60	44,4
180	78,4
300	90,8
480	100
600	100

#### Beispiel 4

10 Herstellung einer Zweischiichttablette mit retardiertem Opioid und  $\alpha$ -Agonisten

Die hergestellten Zweischiichttabletten bestanden aus einer retardierten Schicht mit dem Wirkstoff Tramadol  
 15 HCl und einer weiteren retardierten Schicht die den Wirkstoff Clonidin HCL enthielt.

- Herstellung der ersten Schicht mit Tramadol HCl.

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Tramadol HCl	50,00
Methylhydroxypropylcellulose 100000 mPa*s	80,00
Hochdisperses Siliciumdioxid	3,00
Mikrokristalline Cellulose	124,00
Magnesiumstearat	3,00
Total	260,00

Tramadol HCl wurde mit mikrokristalliner Cellulose, Methylhydroxypropylcellulose, einem Teil des hochdispersen Siliciumdioxids und Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten vorgepreßt. Hiernach wurden die Tabletten gebrochen gesiebt, mit dem restlichen Magnesiumstearat und dem hochdispersen Siliciumdioxid gemischt.

- Herstellung der zweiten Schicht mit Clonidin HCl.

10

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Clonidin HCl	0,15
Lactose	20,15
Hydroxyethylcellulose	11,00
Cetostearylcellulose	33,00
Talkum	1,00
Magnesiumstearat	0,70
Total	71,00

Lactose und Hydroxyethylcellulose wurden in einem geeigneten Mischer vorgelegt und vermischt. Die Mischung durchfeuchtete man mit einer wässrigen Lösung aus Clonidin HCl. Nach der Trocknung wurde mit Cetostearylcellulose vermischt, auf 80° C erhitzt und anschließend granuliert. Das abgekühlte Granulat wurde gesiebt und mit Talkum und Magnesiumstearat vermischt und die beiden Granulate zu Zweischichttabletten verpreßt.

20

Die in-vitro-Freisetzung untersuchung wurde in einer Blattrührerapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 75 UpM durchgeführt. Die Untersuchung der  
5 Zweischiichttablette lieferte über einen Zeitraum von 600 min. folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

- Freisetzung von Tramadol HCl

10

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	20,3
60	30,8
180	57,3
300	74,7
480	90,2
600	98,1

- Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	33,4
60	46,1
180	80,2
300	92,7
480	100
600	100

15

20

## Beispiel 5

Herstellung von unterschiedlichen Pellet Arzneiformulierungen

5

5.1 Schnellfreisetzender Wirkstoff, der auf ein retardiertes Pellet aufgezogen wird

10

Auf retardierte Morphin-Pellets wurde als  $\alpha$ -Agonist der Wirkstoff Clonidin mit Hilfe einer geeigneten Lackieranlage aufgetragen. Die hergestellten Pellets wurden in Kapseln gefüllt oder zu Tabletten verpreßt.

Die Bestandteile der retardierten Pellets enthielten:

15

Bestandteil	Menge pro Kapsel in mg
Morphinsulfat	10,00
Lactose	2,00
Saccharose und Maisstärke Mikrogranules USP 23-NF18	10,00
Polyethylenglykol 4000	2,50
Ethylcellulose	3,00
Talkum	0,15
Dibutylsebacat	0,70
Total	26,35

20

Neutrale Starterkerne wurden in einer Lackieranlage gegeben und mit einer ethanolischen Polyethylenglykol 4000 Lösung befeuchtet. Auf die feuchten Kerne wurde mehrfach ein Gemisch aus Morphinsulfat und Lactose aufgetragen und die Kerne getrocknet. Dieser Vorgang wurde solange wiederholt bis das Morphinsulfat/Lactose-Gemisch vollständig aufgetragen war.

25

Auf die so hergestellten Morphinpellets wurde in einer Lackieranlage eine Suspension aus Clonidin HCl, Hy-

droxypropylmethylcellulose, Polyethylenglykol 4000 und Propylenglykol aufgetragen. Der Auftrag hatte folgende Zusammensetzung:

5

Bestandteil	Menge pro Kapsel in mg
Clonidin HCl	0,30
Hydroxypropylmethylcellulose	4,000
Polyethylenglykol 4000	1,00
Propylenglykol	0,33
Total	26,35

Die Gesamtmenge pro Kapsel betrug 31,98 mg.

10

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung wurden in einer Drehkörbchenapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure und einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 100 UpM durchgeführt. Die Untersuchung der Formulierung lieferte über den Zeitraum folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

15

- Freisetzung von Morphinsulfat

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
60	28,5
180	34,3
240	46,2
480	64,4
600	81,1
720	98,5

20

- Freisetzung von Clonidin Hcl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
5	50,3
10	93,9
15	100
30	100
60	100

## 5 5.2 Gemischte Pellets in Kapseln

- Herstellung der Tramadol Pellets

Bestandteil	Menge pro Kapsel in mg
Tramadol HCl	50,00
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose	20,00
Mikrokristalline Cellulose	106,00
Calciumhydrogenphosphat	20,00
Hydroxypropylmethylcellulose	4,00
Aquacoat (Ethylcellulose)	20,00
Dibutylsebacat	5,00
Total	225,00

- 10 Tramadolhydrochlorid, mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat und die niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose wurden mit einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropylmethylcellulose durchfeuchtet und in
- 15 einem Pharmatex 35 T Extruder durch eine 0,5 mm Lochscheibe extrudiert. Das Extrudat wurde in einem Spheromat gerundet, in der Wirbelschicht getrocknet und daran anschließend mit einer wässrigen Dispersion von Ethylcellulose und Dibutylsebacat retardiert überzogen.

## - Herstellung von Clonidin Pellets

Bestandteil	Menge pro Kapsel in mg
Clonidin HCl	0,30
Mikrokristalline Cellulose	120,00
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose	20,00
Hydroxypropylmethylcellulose	4,00
Total	144,30

5 Mikrokrystalline Cellulose und niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose wurden mit einer wässrigen Lösung von Hydroxypropylmethylcellulose und Clonidin HCl durchfeuchtet. Die Mischung wurde mit einem Pharmatex 35 T Extruder durch eine 0,5 mm Lochscheibe extrudiert, in einem Spheromat gerundet und in der Wirbelschicht getrocknet. Die überzogenen Tramadol und Clonidin Pellets wurden in Kapseln gefüllt und zu Tabletten verpreßt.

15 Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung wurden in einer Drehkörbchenapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 100 UpM durchgeführt. Die Untersuchung der Kapseln lieferte über den Zeitraum folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

20

## - Freisetzung von Tramadol HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
120	13,0
240	31,0
480	57,0
600	71,0
720	100

- Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
5	75,1
10	96,3
15	96,8
30	96,9
60	97,0

5

### Beispiel 6

Die Matrixtablette enthielt folgende Zusammensetzung

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Morphin HCl	5,00
Clonidin HCl	0,30
Lactose	20,00
Hydroxyethylcellulose	11,00
Cetostearylalkohol	33,00
Talkum	1,00
Magnesiumstearat	0,70
Total	71,00

10 Morphin HCl, Lactose, Hydroxyethylcellulose und Ceto-  
stearylalkohol wurden vermischt. Die Mischung durch-  
feuchtete man mit wässriger Clonidin HCl. Die entstan-  
dene Mischung wurde getrocknet, hiernach auf 80° C er-  
hitzt und granuliert. Nach dem Abkühlen wurde das  
15 Granulat gesiebt mit Magnesiumstearat gemischt und tab-  
lettiert.

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung wurde in einer  
Blattrührerapparatur mit einem Volumen von 600 ml ver-  
dünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwin-  
20

digkeit von 75 UpM durchgeführt. Die Untersuchung der Matrixtablette lieferte über einen Zeitraum von 480min. folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

5

- Freisetzung von Morphin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	31,5
60	44,9
180	80,1
300	97,4
480	100

10 - Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	32,7
60	44,4
180	78,4
300	90,8
480	100

15

20

## Beispiel 7

Herstellung einer Matrixtablette mit folgender Zusammensetzung:

5

Bestandteil	Menge pro Tablette in mg
Tramadol HCl	50,00
Clonidin HCl	0,20
Methylhydroxypropylcellulose Type 2208, 100000 mPa*s	85,00
Hochdisperses Siliciumdioxid	5,00
Calciumhydrogenphosphat	155,80
Magnesiumstearat	4,00
Total	300,00

10 Die Gesamtmenge an Ausgangsstoffen betrug 200 g. Die Bestandteile wurden gesiebt (0,63 mm), hiernach in einem kleinen Kubusmischer 10 Minuten gemischt und auf einer Korsch EK 0 Excentertablettenpresse zu Tabletten von 10 mm Durchmesser mit einem Wölbungsradius von 8,5 mm und einem mittleren Gewicht von 300 mg verpreßt.

15

Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung wurde in einer Blattrührerapparatur mit einem Volumen von 600 ml verdünnter Salzsäure, einem pH von 1,2 und einer Geschwindigkeit von 75 UpM durchgeführt. Die Untersuchung der Matrixtablette lieferte über einen Zeitraum von 480min. folgendes Freisetzungsprofil (Mittelwert n = 6).

20

25

-Freisetzung von Tramadol HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	22,6
60	35,2
180	52,4
300	78,2
480	86,3

5 - Freisetzung von Clonidin HCl

Zeit in min.	Freigesetzte Menge in %
0	0
30	23,2
60	36,8
180	51,3
300	79,2
480	87,7

## Patentansprüche

1. Arzneiformulierung enthaltend ein Opioid, einen  
5  $\alpha$ -Agonisten und/oder jeweils dessen physiologisch  
verträgliches Salz, aus der wenigstens ein Arznei-  
mittelwirkstoff verzögert freigesetzt wird.
2. Arzneiformulierung gemäß Anspruch 1, dadurch ge-  
10 kennzeichnet, daß das Opioid verzögert freigesetzt  
wird.
3. Arzneiformulierung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch  
15 gekennzeichnet, daß das Opioid über einen Zeitraum  
von 8 Stunden, vorzugsweise 12 Stunden, besonders  
bevorzugt 24 Stunden freigesetzt wird.
4. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche  
20 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß beide Wirk-  
stoffe verzögert freigesetzt werden.
5. Arzneiformulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis  
25 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Opioid Morphin,  
Hydromorphon, Codein, Oxycodon, Dihydrocodein,  
Dextropropoxyphen, Buprenorphin, Levomethadon,  
Fentanyl, Sufentanil, Etorphin, Pentazocin,  
Tilidin, Tramadol, Levorphanol, Methadon, Dihydro-  
morphin, Pethidin, Piritramid und/oder ein physio-  
30 logisch verträgliches Salz davon vorliegt.
6. Arzneiformulierung nach Anspruch 5, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß als Opioid Morphin, Tramadol und/oder  
ein physiologisch verträgliches Salz davon vor-  
35 liegt.
7. Arzneiformulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis  
6, dadurch gekennzeichnet, daß als  $\alpha$ -Agonist

- Clonidin, Guanfacin, Guanabenz, Lofexidin, Adrenalin, Methyldopa, Noradrenalin, Methoxamin, Oxymetazolin, Xylometazolin, Teryzolin, ST-91, Medetomidin, Dexmedetomidin, Agmatin, UK14,304, 5 Para-Amino-Clonidin, U-47, 476A, DJ-741, ICI-106270, Xylazin, Talipexol (BHT-920), Naphazolin, Tizanidin und/oder ein physiologisch verträgliches Salz davon vorliegt.
- 10 8. Arzneiformulierung nach einem der Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als  $\alpha$ -Agonist Clonidin, Guanfacin und/oder ein physiologisch verträgliches Salz davon vorliegt.
- 15 9. Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von Opioid zu  $\alpha$ -Agonist 200 zu 1 bis 10 zu 1, vorzugsweise 100 zu 1 bis 10 zu 1 beträgt.
- 20 10 Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Tablette, Kapsel oder Dragee, vorzugsweise als Mehrschichttalette vorliegt.
- 25 11. Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapselfn, Ionenaustauscherresinaten, Granulaten, Wirkstoffkristallen oder Pellets vorliegt. 30
12. Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Retardierung durch einen retardierenden Überzug, Fixierung an einem Ionenaustauscherharz, Einbettung in eine retardierende Matrix oder einer Kombination daraus erfolgt ist. 35

13. Arzneiformulierung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug auf einem wasserunlöslichen Polymeren oder Wachs basiert.
- 5
14. Arzneiformulierung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß als wasserunlösliches Polymeres ein Polyacrylharz oder Cellulosederivat, vorzugsweise Alkylcellulose, eingesetzt ist.
- 10
15. Arzneiformulierung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß Ethylcellulose und/oder ein Poly(meth)acrylat als Polymeres eingesetzt ist.
- 15
16. Arzneiformulierung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix wenigstens ein Polymeres, ein Wachs, ein Fett, eine Fettsäure, einen Fettalkohol oder einen entsprechenden Ester oder Ether aufweist.
- 20
17. Arzneiformulierung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymere Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze eingesetzt werden.
- 25
18. Arzneiformulierung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Matrixmaterial Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Mono- und Diglyceride von Fettsäuren mit C12 bis C30 und/oder Fettalkoholen mit C12-C30 oder deren Gemische eingesetzt werden.
- 30
19. Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Arzneimittelwirkstoffe in retardierter und nicht retardierter Form vorliegt.
- 35

20. Arzneiformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis  
19, dadurch gekennzeichnet, daß sie oral, parente-  
ral oder transdermal, vorzugsweise oral verabreicht  
5 wird.
21. Verwendung der Arzneimittelformulierung nach einem  
der Ansprüche 1 bis 20 zur Behandlung von mittel-  
schweren bis schweren akuten oder chronischen  
10 Schmerzzuständen.
- 15