



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 16 078 T2 2007.07.05**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 389 092 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 16 078.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/15021**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 731 767.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/092059**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.05.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **21.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.02.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **15.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.07.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/20 (2006.01)**

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

290438 P 11.05.2001 US

(73) Patentinhaber:

Endo Pharmaceuticals Inc., Chadds Ford, Pa., US

(74) Vertreter:

**Arth, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 82152
Planegg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**KAO, Huai-Hung, Syosset, NY 11791, US; ZENG,
Yadi, Fort Lee, NJ 07024, US; HOWARD-SPARKS,
Michelle, Ridgewood, NY 11385, US; JIM, Fai,
Franklin Square, Ny 11010, US**

(54) Bezeichnung: **OPIOID ENTHALTENDE ARZNEIFORM GEGEN MISSBRAUCH**

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

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf missbrauchssichere Opioidzusammensetzungen.

STAND DER TECHNIK

[0002] Morphin, ein klassisches Opioid, ist seit vielen Jahren als sehr starke analgetische Verbindung bekannt. Fast ebenso lange ist bekannt, dass es sich dabei auch um eine Substanz handelt, die potentiell missbräuchlich verwendet werden kann. Morphin und andere Opioide und Derivate werden in der pharmazeutischen Industrie als narkotische Analgetika, Hypnotika, Sedativa, Antidiarrhoika, Spasmolytika und Antitussiva verwendet. Am häufigsten werden sie als starke Analgetika eingesetzt. Es ist bekannt, dass Opioide eine suchterzeugende Wirkung haben. Trotz des Abhängigkeits- und Missbrauchspotentials, werden Opioide auf Grund ihrer überdurchschnittlichen, starken analgetischen Eigenschaften häufig verwendet. Solche Opioide schließen Codein, Dihydrocodein, Hydrocodon, Hydromorphon, Levorphanol, Meperidin, Buprenorphin, Fentanyl, Fentanyl-derivate, Dipipanon, Heroin, Tramadol, Etorphin, Dihydroetorphin, Butorphanol, Methadon, Morphin, Oxycodon, Oxymorphon und Propoxyphen ein. In der Vergangenheit war der Missbrauch von Opioiden im Allgemeinen auf illegale Drogen, die in illegalen Laboren hergestellt wurden, beschränkt. Der Missbrauch von pharmazeutischen Opioiden war ziemlich begrenzt. Dementsprechend hätte ein Vorgehen von Herstellern pharmazeutischer Opioide in der Vergangenheit wenig oder gar keine Auswirkungen auf den illegalen Missbrauch von Opioiden gehabt.

[0003] Seit kurzem geht der Trend jedoch in eine andere Richtung. Der Missbrauch von pharmazeutischen Opioiden nimmt zu. Insbesondere trifft dies auf verzögert freisetzende Opioidformulierungen zu. Verzögert freisetzende Opioid-Arzneiformen sollen eine geringere Häufigkeit der Einnahme ermöglichen. Deshalb muss jede einzelne Tablette eine Opioidmenge enthalten, die jener, die in mehreren sofort freisetzenden Tabletten enthalten wäre, entspricht. Dies führt zur Herstellung von Arzneiformen mit wesentlich höheren Mengen des Opioids. Eine einzelne, verzögert freisetzende Tablette kann dem potentiellen Arzneimittelmisbraucher eine viel größere Menge an Opioid zur Verfügung stellen, als Arzneiformen mit niedriger Dosierung und sofortiger Freisetzung. Dies führt dazu, dass ein Arzneimittelmisbraucher durch kontrolliert freisetzende Tabletten ein stärkeres Euphorieempfinden oder einen stärkeren „High“-Zustand erreichen kann, als dies mit einer sofort freisetzenden Tablette der Fall wäre. Dadurch werden solche Tabletten für einen Arzneimittelmisbraucher attraktiver.

[0004] Frühere Ansätze zur Herstellung missbrauchssicherer Opioidzusammensetzungen zur oralen Verabreichung schlossen ein Opioid ein, das sowohl bei oraler Einnahme als auch bei Verabreichung durch Injektion in Kombination mit einem Opioidantagonisten, der bei oraler Einnahme weniger wirksam ist, als bei Verabreichung durch Injektion, wesentliche Wirkung entfaltet. Dies trägt dazu bei, den Missbrauch durch Zerstoßen und Auflösen der Zusammensetzung gefolgt von Injektion zu verhindern. Die meisten verschreibungspflichtigen, pharmazeutischen Zusammensetzungen von Opioid-Analgetika sind Tabletten, die zur oralen Verabreichung gedacht sind. Deshalb sind Opioidantagonisten mit sehr geringer oraler Bioverfügbarkeit von geringer Wirkung, wenn sie in parenteral wirksamen Dosen oral eingenommen werden. Aus diesem Grund hat der Antagonist geringe Wirkung, wenn die Tablette wie vorgesehen eingenommen wird, aber stark erhöhte Wirkung, wenn die Tablette parenteral missbräuchlich verwendet wird.

[0005] Solche Opioidantagonisten haben eine wesentlich erhöhte Wirkung, wenn sie direkt ins Blut verabreicht werden. Deshalb würde ein Missbrauch des Opioids durch Zerstoßen der Tablette, Auflösen derselben und Injizieren oder Sniffen durch die Nase (intranasale Verabreichung) bewirken, dass der Antagonist seine volle Wirkung entfaltet und die Opioidrezeptoren im Wesentlichen blockiert, wodurch verhindert würde, dass der Arzneimittelmisbraucher eine Opioidwirkung verspürt und Entzugserscheinungen bei opioidabhängigen Personen ausgelöst würden.

[0006] Des Weiteren waren in der Vergangenheit Tabletten relativ niedrig dosiert und enthielten im Vergleich zu den verzögert freisetzenden Tabletten, die heute in Verwendung sind, geringe Opioidmengen und Arzneimittelmisbraucher benötigten eine viel höhere Anzahl an Tabletten. Deshalb war oraler Missbrauch schwieriger und weniger üblich. Mit dem Anstieg des oralen Missbrauchs von verzögert freisetzenden Opioidzusammensetzungen wäre es vorteilhaft, eine Tablette zu entwickeln, die den oralen Missbrauch für Opioidmisbraucher schwerer, weniger attraktiv und aversiv machen würde. Eine Patentanmeldung, die Ansätze zur Lösung des Problems des Missbrauchs von kontrolliert freisetzenden Opioiden beschreibt, ist die Veröffentlichung der

PCT-Patentanmeldung WO 01/58451 von Euroceltique, S.A. Diese Veröffentlichung behandelt eine manipulationssichere, orale Opioidagonist-Formulierung mit einem Opioidagonisten in freisetzbarer Form und einen sequestrierten Opioidantagonisten, der im Wesentlichen nicht freigesetzt wird, wenn die Arzneiform in intakter Form verabreicht wird. Das Verhältnis von der Menge an Opioidantagonist, der nach Manipulation der Arzneiform freigesetzt wird, zu der Menge an Antagonist, die in der intakten Arzneiform freigesetzt wird, beträgt 4:1 oder mehr. Während dies dazu beitragen mag, von derjenigen Form des Missbrauchs, die Zerstoßen einer Tablette beinhaltet, abzuhalten, besteht dennoch ein Bedarf für missbrauchssichere Opioidformulierungen. Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine solche Tablette.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Die vorliegende Erfindung ist wie in den angefügten Ansprüchen dargelegt.

[0008] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine kontrolliert freisetzende pharmazeutische Arzneiform, die einen Opioidagonisten und einen Opioidantagonisten, die gemeinsam in einer Tablette enthalten sind, umfasst. Der Antagonist ist sowohl in sofort freisetzenden, als auch in kontrolliert freisetzenden Arzneiformen enthalten. Ein Teil des Antagonisten kann sich in der selben Matrix wie der Agonist und in einer von der des Agonisten separaten Matrix befinden.

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine kontrolliert freisetzende pharmazeutische Arzneiform, die einen Opioidagonisten enthalten in einer Matrix und einen Opioidantagonisten enthalten in einer von der Matrix des Opioidagonisten separaten Matrix, ebenso wie in einer Beschichtung auf der Tablette, umfasst. Die separate Matrix für den Antagonisten ermöglicht die Umsetzung von unabhängigen Freisetzungsraten für den Opioidagonisten und Antagonisten, während der Antagonist in der Beschichtung oder der sofort freisetzenden Schicht die Freisetzung einer gewissen Menge an Antagonist unmittelbar nach Einnahme der Tablette ermöglicht. Der Antagonist kann sehr langsam freigesetzt werden oder er kann teilweise zurückgehalten und teilweise freigesetzt werden wenn die Tablette oral eingenommen wird. Ein Zerstoßen der Tablette ermöglicht die vollständige Freisetzung des Opioidantagonisten bei gleichzeitiger Verhinderung von oder Abschreckung vor Missbrauch. Des Weiteren wird bei der Auflösung der Tablette eine ausreichende Menge Opioidantagonist freigesetzt werden, um von einem parenteralen Missbrauch abzuhalten, da nicht der gesamte Opioidantagonist sequestriert wird. Dennoch wird bei normaler Verabreichung nicht genügend Antagonist freigesetzt, um Auswirkungen auf die analgetischen Eigenschaften des Agonisten zu haben.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORM

[0010] Die vorliegende Erfindung beruht auf dem Prinzip, dass gewisse Substanzen unerwünscht sind, wenn ein Opioidmissbrauch auf oralem oder parenteralem Weg stattfindet. Eine Gruppe solcher Substanzen, nämlich Opioidantagonisten, invertiert und blockiert die Opioidantwort. Opioidantagonisten können eine Antwort unabhängig von dem Verabreichungsweg blockieren, aber manche entfalten bei parenteraler Verabreichung sehr viel höhere Wirkung als bei oraler Verabreichung. Deshalb blockiert der Antagonist den erwünschten euphorischen Effekt, wenn einem Arzneimittelmisbraucher ein Antagonist in ausreichender Menge gemeinsam mit einem Opioid verabreicht wird, und kann abhängig von der verabreichten Dosis Entzugserscheinungen auslösen. Wenn solch ein Antagonist in eine pharmazeutische Tablette eingebracht wird, ist es möglich, dass Arzneimittelmisbraucher, sobald sie festgestellt haben, dass die Tablette keinen euphorischen Effekt hervorruft und Entzugserscheinungen auslösen kann, die Tablette nicht mehr missbräuchlich einnehmen, da sie ihnen nicht zum Umsetzen ihres Ziels, d.h. dem Erreichen eines euphorischen Effekts, verhilft. Wenn die Tablette bei einem Abhängigen Entzugserscheinungen auslöst, wird der Abhängige die Tablette meiden, da das Auslösen von Entzugserscheinungen eine äußerst unangenehme Erfahrung bedeutet. Die Entzugserscheinungen können für einen Opioidabhängigen in Form von Symptomen einschließlich Übelkeit, Erbrechen, kalten Schweißausbrüchen, Schüttelfrost, Angstzustände, Paranoia, Schmerzen, Krämpfen, Muskelspasmen und vielen anderen unangenehmen Symptomen auftreten. Eine Tablette, die Entzugserscheinungen auslöst, wäre für einen Abhängigen nicht attraktiv. Deshalb wird die Herstellung einer solchen Tablette oder anderen Arzneiform zu einer Einschränkung von Missbrauch führen. Natürlich muss die Tablette gleichzeitig für einen Patienten, der die Tablette oder andere Arzneiform auf Grund der therapeutischen, analgetischen Wirkung einnimmt, wirksam bleiben. Obwohl hierin auf „Tabletten“ Bezug genommen wird, wird es für den Fachmann ersichtlich sein, dass die vorliegende Erfindung gleichermaßen auf Kapseln oder andere Arzneiformen angewandt werden kann.

[0011] Die Tablette der vorliegenden Erfindung ist ein analgetisches Opioid als pharmazeutische Arzneiform zur oralen Verabreichung. Die Arzneiform ist auf manche Art und Weise Arzneiformen ähnlich, die bereits her-

gestellt und zur Linderung von gemäßigten bis starken Schmerzen eingesetzt werden. Häufig werden die Tabletten, die sich zur Zeit auf dem Markt befinden zur Schmerzlinderung bei Krebspatienten und anderen Patienten, die unter starken Schmerzen leiden, eingesetzt. Dennoch unterscheidet sich die Tablette der vorliegenden Erfindung von Tabletten nach dem Stand der Technik dadurch, dass sie einen Mechanismus einschließt, der vor Missbrauch abhält. Dieser Mechanismus beruht auf in der Tablette enthaltenen Opioidantagonisten. Die Antagonisten können sich in einer Matrix befinden, die für eine niedrigere Freisetzungsratesorgt, oder in einer Matrix, die dafür sorgt, dass im Wesentlichen wenig oder gar kein Agens freigesetzt wird, wenn die Tablette oral eingenommen wird. Somit ist der Antagonist sequestriert. Zusätzlicher Antagonist wird zur sofortigen Freisetzung zusammen mit dem Opioid hinzugefügt. Bei diesem zusätzlichen Antagonisten kann es sich um den selben wie den ersten Antagonisten oder einen anderen Antagonisten handeln.

[0012] Ein Problem mit Tabletten nach dem Stand der Technik, sogar mit jenen, die einen sequestrierten Antagonisten aufweisen, besteht darin, dass die vorsichtige Auflösung der Tablette ohne Zerstoßen (wie zum Beispiel dadurch, dass die Tablette über Nacht in Wasser gelegt wird), zur Extraktion des Opioids ohne den Antagonisten führt, und so den Missbrauch ermöglicht. Abhängige sind überraschend erfindungsreich, wenn es darum geht, Missbrauchsmethoden zu entwickeln. Deshalb sollte diese Möglichkeit, Missbrauch zu betreiben, verhindert werden.

[0013] Dementsprechend schließt die vorliegende Erfindung Opioidantagonisten und zwei verschiedene Mengen von Opioidantagonisten ein. Die erste Matrix enthält Opioidantagonist und wird auf solche Art und Weise hergestellt, dass sie die Freisetzung des Antagonisten sequestriert und verlangsamt oder vollständig verhindert. Die erste Matrix kann in Form von Mikropartikeln, die gleichmäßig in die gesamte zweite Matrix dispergiert sind, vorhanden sein, oder sie kann eine andere Form aufweisen. Die zweite Matrix bildet im Allgemeinen den Hauptteil der Tablette und schließt den Opioidantagonisten ein. Bei der zweiten Matrix handelt es sich um eine Standardmatrix für eine Tablette des erwünschten Typs (entweder kontrollierte Freisetzung bei Tabletten mit Langzeitwirkung oder sofortige Freisetzung bei normalen Tabletten (4 Stunden)). Wenn die erste Matrix in einer anderen Form vorliegt, kann sie zum Beispiel einen soliden Kern der Tablette bilden, der von der zweiten Matrix umgeben wird oder sie kann eine Schicht in einer mehrschichtigen Tablette ausmachen. Wenn die erste Matrix in Form von kleinen Partikeln vorliegt oder wenn sie den Kern der Tablette bildet, kann eine Beschichtung verwendet werden, um die Freisetzung des Opioidantagonisten von der ersten Matrix zu verlangsamen. In beiden Fällen ist es maßgeblich, dass ein Zerstoßen der Tablette dazu führt, dass das Opioid in der ersten Matrix freigesetzt wird, während ein langsames Auflösen der Tablette (wie dies der Fall ist, wenn die Tablette von einem Patienten eingenommen wird) nicht diesen Effekt hat. Weiterer Antagonist ist in einer Form vorgesehen, in der er sofort freigesetzt wird, um die vorsichtige Auflösung und den Missbrauch der Tablette zu verhindern.

[0014] Wie oben erwähnt, schließt die Tablette eine zweite Dosis Opioidantagonist in einer sofort freisetzen- den Form ein. Dieser Antagonist wird freigesetzt, wenn ein Patient die Tablette einnimmt. Vorzugsweise wird dieser Antagonist in die Tablette in niedriger Menge eingeführt, so dass die Einnahme der Tablette auf normale Art und Weise keine antagonistische Wirkung auf die analgetische Eigenschaft des Opioids ausübt. Wenn jedoch ein Arzneimittelmisbraucher die Tablette langsam auflöst und den entstehenden flüssigen Überstand parenteral verabreicht, antagonisiert der Antagonist das Opioid und kann bei Abhängigen Entzugserscheinungen auslösen. Dies bewirkt, dass von vorsichtiger Auflösung und dem Missbrauch der Tablette abgehalten wird. Der sofort freisetzen- de Antagonist, kann entweder in einer Beschichtung oder in einer separaten, sofort freisetzen- den Matrixschicht enthalten sein. Bei dem in der sofort freisetzen- den Form verwendeten Antagonisten kann es sich um jeden geeigneten Antagonisten handeln, einschließlich Naloxon, Naltrexon, Nalorphin, Diprenorphin, Levallorphan, Pentazocin, Metazocin, Cyclazocin, Etazocin, N-Cyclopropylmethyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinon, oder 21-Cyclopropyl-(1-hydroxy-1-methylethyl)-6,14-endo-ethano-tetrahydro- ripavin (oder -Diprenorphin).

[0015] In einer bevorzugten Ausführungsform wird in der ersten Matrix ein anderer Opioidantagonist verwendet als in der dritten Matrix oder in der Beschichtung. Insbesondere wird die Verwendung von Naloxon in der dritten Matrix oder in der Beschichtung bevorzugt. Naloxon hat oral : parenteral ein sehr hohes Verhältnis. Bei oraler Verabreichung weist Naloxon sehr niedrige Bioverfügbarkeit auf, hat jedoch hohe Bioverfügbarkeit und Effektivität bei parenteraler Verabreichung. Deshalb ermöglicht das Einfügen von Naloxon in die dritte Matrix oder Beschichtung einem Patienten, der die Tablette einnimmt, die orale Aufnahme von Naloxon. Dennoch hat Naloxon auf Grund seiner niedrigen Bioverfügbarkeit wenig oder gar keine Wirkung auf den Patienten. Sollte ein Arzneimittelmisbraucher die Tablette langsam auflösen und sich die entstehende Lösung parenteral verabreichen, entfaltet das Naloxon seine volle antagonistische Aktivität. Die Bezeichnung „parenteral“, wie hierin verwendet, soll jede Verabreichung einschließen, bei der das Opioid nicht über den Verdauungstrakt absorbiert wird. Dies schließt, ohne Einschränkung, intravenöse, sublinguale und intranasale Verabreichung ein.

[0016] In dieser Ausführungsform wird bevorzugt ein anderer Opioidantagonist als Naloxon in der ersten Matrix verwendet. Bevorzugte Antagonisten für die erste Matrix schließen Naltrexon, Nalmefen, Levallorphan, Cyclozocin oder Mischungen davon ein. Diese Antagonisten weisen bei oraler Verabreichung gute antagonistische Wirkung auf. Deshalb ruft der Antagonist bei einem Arzneimittelmisbraucher, der die Tablette kaut oder zerstoßt und oral einnimmt, unerwünschte Wirkungen hervor. Alternativ kann zusätzliches Naloxon beinhaltet sein, um die niedrige orale Bioverfügbarkeit zu überwinden, was jedoch einen unerwünschten erhöhten Effekt bei parenteraler Verabreichung hervorruft.

[0017] Die dritte Matrix sollte ausreichend Antagonisten enthalten, um Missbrauch zu verhindern. Diese Menge kann gemäß der Stärke der Tablette variieren, aber im Allgemeinen sollten mindestens ungefähr 0,2 mg, vorzugsweise mindestens ungefähr 1 mg, noch bevorzugter mindestens 2 mg und am Bevorzugtesten mindestens ungefähr 10 mg Antagonist in der dritten Matrix der Tablette verwendet werden. Die dritte Matrix sollte eine ausreichende Menge an Antagonist enthalten, um parenteralen Missbrauch zu verhindern, aber nicht genug, um bei jemandem, der die Tablette oral einnimmt, eine Wirkung auszulösen.

[0018] Die erste sequestrierende Matrix, die den Antagonist in der erfindungsgemäßen Tablette enthält, verhindert wesentlich die Freisetzung des Antagonisten unter normalen Umständen (z.B. wenn die Tablette im intakten Zustand oral eingenommen wird). Deshalb kann die Tablette mit einer ausreichenden Dosierung des Antagonisten beladen sein, so dass trotz der reduzierten oralen Wirksamkeit des Antagonisten die Dosis an Antagonist ausreicht, um die euphorisierende Wirkung des Opioids zu verhindern und auch Entzugerscheinungen auslösen kann, sollte die Tablette zerstoßen oder gekaut und oral eingenommen werden. Deshalb verhindert die Tablette der vorliegenden Erfindung auch den oralen Missbrauch von oral verabreichten, kontrolliert freisetzenden Tabletten, mit denen häufiger Missbrauch betrieben wird. Bei oralem Missbrauch kauen oder zerstoßen Arzneimittelmisbraucher eine kontrolliert freisetzende Opioidtablette, um die Tablette in eine sofort freisetzende Tablette umzuwandeln und so einen euphorischen Zustand zu erreichen oder „high“ zu werden. Unter diesen Umständen, oder falls die Tablette aufgelöst und injiziert wird, verhindert der Opioidantagonist, dass der Arzneimittelmisbraucher in einen euphorischen High-Zustand gelangt und kann auch Entzugerscheinungen bei Opioidabhängigen auslösen und somit von Missbrauch abhalten. Somit sollte die Tablette der vorliegenden Erfindung den Missbruch durch Verabreichung der Tablette in einer beliebigen veränderten Form, ob zerstoßen oder aufgelöst und unabhängig davon ob sie geschluckt, über die Nase aufgenommen oder injiziert wird, verhindern. Des Weiteren ist diese Tablette mit anderen Agenzien oder Systemen, die eingesetzt werden, um von Missbrauch abzuhalten, kompatibel.

[0019] Die Tablette der vorliegenden Erfindung kann mit einem breiten Spektrum an Opioiden verwendet werden. Insbesondere ist es äußerst bevorzugt, wenn die Tablette der vorliegenden Erfindung mit Opioiden verwendet wird, die ein hohes Missbrauchspotential aufweisen. Bei den Opioidagonisten, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, kann es sich um jeden Agonisten in allgemeiner Verwendung als Analgetikum handeln, einschließlich, aber nicht darauf beschränkt, Codein, Dihydrocodein Hydrocodon, Hydromorphon, Levorphanol, Meperidin, Buprenorphin, Fentanyl, Fentanyl-derivate, Dipipanon, Heroin, Tramadol, Etorphin, Dihydroetorphin, Butorphanol, Methadon, Morphin, Oxycodon, Oxymorphon und Propoxyphen und deren pharmazeutisch annehmbare Salze. Insbesondere sind alle suchterzeugenden Opioide in einer oralen Tablettenform Ziel der vorliegenden Erfindung. Ganz besonders war in letzter Zeit kontrolliert freisetzendes Oxycodon Ziel des Missbrauchs und wäre deshalb ein guter Kandidat für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung. Während jedoch Tabletten mit kontrollierter Freisetzung in letzter Zeit ein besonderes Problem darstellten, ist die Tablette der vorliegenden Erfindung sowohl als sofort freisetzende Tablette als auch als kontrolliert freisetzende Tabletten verwendbar.

[0020] In der Tablette der vorliegenden Erfindung ist der Opioidantagonist in einer von dem Opioidagonisten separaten Matrix enthalten. Diese separate Matrix kann auf viele verschiedene Arten gebildet werden. Eine geeignete Konfiguration ist eine einheitliche, kontrolliert freisetzende Matrix, wobei der Opioidantagonist darin dispergiert ist. Diese kontrolliert freisetzende Matrix wird in sehr kleine Granulate formuliert und granuliert. Diese Granulate werden dann in die Hauptmatrix der Tablette inkorporiert. Auf diese Weise ist der Antagonist in einer separaten, kontrolliert freisetzenden Matrix enthalten, die einen Teil der gesamten Tablette ausmacht. Die Granulate können auch beschichtet werden um den Antagonisten weiter zu sequestrieren, bevor er in die Tablette inkorporiert wird. Nach der Aufnahme löst sich die niedrige, oral unwirksame Dosis des Opioidantagonisten gemeinsam mit dem Opioidagonisten auf (die Matrix kann sich/kann sich nicht auflösen). Diese Auflösung setzt den Opioidagonisten und die Granulate, welche die oral wirksame Dosis des Opioidantagonisten in einer reduziert freisetzenden Matrix oder einer nicht freisetzenden Matrix enthalten, frei. Die antagonistenthaltenden Granulate dringen dann durch und aus dem Körper, wobei nur minimale, therapeutische unwirksame Mengen an Opioidantagonisten oder auch überhaupt keine Opioidantagonisten freigesetzt werden.

[0021] Eine weitere mögliche Konfiguration für die Tablette der vorliegenden Erfindung inkorporiert den Opioidantagonisten in eine sofort freisetzende Matrix. Die Matrix kann dann granuliert und mit einer die Freisetzung verhindernden Beschichtung, wie zum Beispiel einem Acrylpolymer, beschichtet werden. Die Granulate werden dann entweder in eine sofort freisetzende Opioidtablette oder in eine kontrolliert freisetzende Opioidtablette inkorporiert. Die Tablette wird dann mit Antagonist beschichtet. Nach der Verabreichung werden Antagonist und Opioid in einer zuvor bestimmten Rate freigesetzt, aber die beschichteten Granulate setzen keinen Antagonisten frei. Stattdessen passieren die Granulate den Darmtrakt und werden dann aus dem Patienten entfernt. Auf diese Weise wirken die beschichteten Granulate als Arzneiträger und haben unter normalen Umständen überhaupt keine pharmakologische Wirkung. Jede geeignete, kontrolliert freisetzende oder sofort freisetzende Matrix kann verwendet werden, um den Opioidantagonisten zu sequestrieren, vorausgesetzt, dass die richtige, die Freisetzung verhindernde Beschichtung verwendet wird und dass die Matrix und das Agens kompatibel sind.

[0022] Alternativ könnte ein Granulat mit niedrigerer Freisetzungsrage unter Verwendung einer sofort freisetzenden Matrix mit einer Beschichtung mit niedrigerer Freisetzungsrage über den gebildeten Granulaten gebildet werden. Obwohl die Beschreibung der Erfindung in einer Ausführungsform eine „nicht freisetzende“ (non-release) Matrix beschreibt, ist es möglich, dass Opioidantagonist austritt, wo „nicht freisetzend“ spezifiziert ist. Das ist akzeptabel, so lange die Freisetzungsrage sehr niedrig ist (niedriger als nötig, um einen signifikanten pharmakologischen Effekt zu erzielen). Dies ist besonders signifikant, wenn der Antagonist eine hohe orale Bioverfügbarkeit aufweist, und kann die therapeutische Wirkung der Tablette bei Freisetzung beeinflussen. Deshalb sollte die Definition von „nicht freisetzend“ wie hierin verwendet jede reduziert freisetzende Matrix einschließen, die eine Freisetzung von weniger als 30 Prozent eines Opioidantagonisten über einen Zeitraum von 12 Stunden unter normalen Bedingungen der oralen Verabreichung zulässt. Natürlich soll keine der „nicht freisetzenden“ Matrizen, die hierin beschrieben werden, den Opioidantagonisten oder andere Agenzien völlig einkapseln und so die Freisetzung bei Zerstoßen oder Auflösen der Tablette verhindern. Des Weiteren kann eine geeignete nicht freisetzende Beschichtung durch Verwendung von mehreren bekannten Beschichtungen zusammen auf einer granulierten Matrix, die den Opioidantagonisten enthält, gebildet werden. Zum Beispiel können die agonistenthaltenden Granulate mit einer Beschichtung bedeckt werden, welche die Freisetzung von Material nur bei einem pH von weniger als 5 (oder 3) ermöglicht, die dann mit einer Beschichtung bedeckt wird, welche die Freisetzung von Material nur bei einem pH von mehr als 5 (oder 7 oder sogar 9) zulässt. Auf diese Weise verhindert bei der Aufnahme der Tablette die äußere Beschichtung die Freisetzung von Agonist während die Granulate im Magen bleiben und die innere Beschichtung verhindert die Freisetzung von Material sobald die Tablette den Magen passiert hat und in den Darmtrakt gelangt ist, wo der pH in ausreichendem Maß ansteigt, um die äußere Beschichtung aufzulösen. Der Fachmann ist in der Lage, eine geeignete Matrix zur Verwendung in der Tablette der vorliegenden Erfindung zu formulieren.

[0023] Die Menge an in der Tablette verwendetem Antagonist variiert mit der Menge an verwendetem Opioidantagonisten (z.B. mit der Stärke der Tablette), der therapeutischen Dosis des Antagonisten und dem Verabreichungsweg, der verhindert werden soll. Im Falle von Injektion oder intranasaler Verabreichung wird nur 0,2 – 0,4 mg Naloxon benötigt, um die Opioidwirkung zu antagonisieren, Abstinenz in Abhängigen auszulösen und Missbrauch zu verhindern. Auf Grund der reduzierten Wirksamkeit von Naloxon bei oraler Einnahme werden jedoch im Wesentlichen größere Mengen benötigt, um den oralen Missbrauch zu verhindern, wenn Naloxon als der sequestrierte Antagonist verwendet wird. Dementsprechend sollten mindestens ungefähr 0,1 mg, bevorzugt mindestens 1,0 mg, noch bevorzugter mindestens ungefähr 5,0 mg und am Bevorzugtesten mindestens ungefähr 20 mg pro Tablette verwendet werden, um oralem Missbrauch vorzubeugen. Kleine Mengen an Antagonisten mit größerer oraler Bioverfügbarkeit können verwendet werden. Die Menge an Naloxon in jeder einzelnen Tablette variiert mit der Stärke der Tablette, sowohl weil eine größere Opioidmenge in der Tablette eine größere Menge an Antagonisten zur Entgegenwirkung erforderlich macht, aber ebenso weil bei einer höheren Stärke der Tablette Arzneimittelmisbrauch die Tabletten in mehrere kleinere Dosen aufteilen könnten; und es wäre höchst wünschenswert zu gewährleisten, dass in jeder Dosis genügend Antagonist vorhanden ist, um Missbrauch zu verhindern. Deshalb sollte eine 160 mg Oxycodontablette mehr Opioidantagonist aufweisen als eine 10 mg oder 20 mg Oxycodontablette. Das Verhältnis von Opioid : Opioidantagonist kann von 1:3 bis 2:1 variieren, da in einer mit niedrigerer Rate freisetzenden Matrix oder in einer nicht freisetzenden Matrix Naloxon verwendet wird, wodurch große Mengen an Naloxon in eine Tablette enthalten sein können. Deshalb könnte in einem nicht freisetzenden Format eine Tablette 100 mg Naloxon oder mehr enthalten.

[0024] Was Opioidantagonisten betrifft, so wurde das Vorhergehende mit Hinblick auf Naloxon beschrieben, aber die vorliegende Erfindung soll die Verwendung von jedem geeigneten, bekannten Opioidantagonisten umfassen, einschließlich, aber nicht darauf beschränkt: Naloxon, Naltrexon, Nalorphin, Diprenorphin, Levallorphan, Pentazocin, Metazocin, Cyclazocin, Etazocin, N-Cyclopropylmethyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphi-

non oder 21-Cyclopropyl-(1-hydroxy-1-methylethyl)-6,14-endo-ethano-tetrahydrooripavin (oder -Diprenorphin) und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze. Vorzugsweise ist der Antagonist ein solcher, der wie Naloxon wesentliche höhere Wirksamkeit aufweist, wenn er durch Injektion verabreicht wird, als dies bei oraler Verabreichung der Fall ist.

[0025] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der Opioidantagonist nicht eingekapselt und in den Körper der Tablette dispergiert, sondern ist stattdessen im Kern der Tablette enthalten und von einer kontrolliert freisetzenden Matrix umgeben. Die umgebende Matrix enthält einen Opioidagonisten. Wenn die Tablette als Ganze geschluckt wird, setzt die umgebende Matrix Opioid mit einer kontrollierten Rate frei. Die Rate ist so gewählt, dass die Tablette aus dem Körper entfernt wird, bevor der Antagonist im Kern der Tablette freigesetzt wird. Alternativ können zusätzliche Schichten verwendet werden, um die Freisetzung des Opioids weiter zu steuern. Zum Beispiel kann die äußerste Schicht eine hohe Opioiddosis freisetzen, um so eine schnelle Schmerzlinderung zu erzielen, gefolgt von einer langsameren Freisetzung, um über einen Zeitraum hinweg eine kontinuierliche Linderung zu erzielen. Die Schichten können alternativ Opioidagonist und Opioidantagonist freisetzen. Zum Beispiel könnte die Tablette so geschichtet sein, dass eine langsame Opioidfreisetzung gefolgt von einer schnellen Spitzenkonzentration an Antagonist, gefolgt von langsamer Opioidfreisetzung und dann einer schnellen Spitzenkonzentration an Antagonist vorgesehen wird. Auf diese Weise bewirkt die langsame Freisetzung von Opioid zunächst, dass die Rezeptoren besetzt werden und die Spitzenkonzentration an Antagonist nicht ausreicht und einer schnelleren Verstoffwechslung unterliegt, so dass die Wirkung des Opioids dadurch nicht beeinflusst wird. Bei Zerstoßen der Tablette wird eine große Menge an Antagonist freigesetzt, welche die Wirkung des Agonisten beeinträchtigt und so von einem zukünftigen Missbrauch abhält.

[0026] Die folgenden Beispiele sollen keine Einschränkung der vorliegenden Erfindung darstellen sondern dienen ihrer näheren Erläuterung.

Formulierung A: 10 mg Oxycodon HCl/20 mg Naloxon HCl

BEISPIEL 1

Naloxon nicht freisetzende (NR) Granulate A	
Inhaltsstoff	Menge/ Einheit (mg)
Naloxon HCl	10,00
mikrokristalline Zellulose	18,66
Eudragit RS30D	22,93
Surelease	6,91
Zwischensumme	58,50
Tablette A – NR-Schicht	
Naloxon NR Granulat A	58,50
Oxycodon HCl	10,00
mikrokristalline Zellulose	30,88
Eudragit RSPO	28,98
Natriumlaurylsulfat	2,86
Magnesiumhydroxid	0,21
Povidon	5,36
Cab-O-Sil	1,43

Stearinsäure	0,89
Magnesiumstearat	0,89
Naloxon sofort freisetzende (IR)- Beschichtung	
Naloxon HCl	10,00
Opadry Pink	15,00
Wasser	N/A
Gesamt	165,00

VERFAHREN:

Naloxon NR Granulate A

1. Mischen von Naloxon und mikrokristalliner Zellulose.
2. Aufsprühen von Eudragit RS30D (30%ige Suspension) auf das Pulver im Fließbettrockner. Trocknen bei 60° C.
3. Aufsprühen von Surelease (15%ige Suspension) auf die Granulate im Fließbettrockner. Trocknen bei 60° C.

Tablette A

1. Mischen aller Arzneiträger der NR-Schicht außer Stearinsäure und Magnesiumstearat.
2. Mischen von Stearinsäure und Magnesiumstearat mit Granulaten.
3. Komprimieren zu Tablettenform.

Sofort freisetzende Naloxonbeschichtung

1. Auflösen von Naloxon HCl in Opadry Pink Suspension (15 %ig).
2. Aufsprühen auf Tablette A.

AUFLÖSUNG

[0027] Die Auflösung wurde gemäß USP XXIV Apparat II (Paddle-Methode) bei 75 Upm unter Verwendung von 0,1N HCl als Lösemittel durchgeführt. Die Temperatur des Bades wird auf 37,5° C festgelegt. Die HPLC-Parameter werden wie folgt festgelegt: Säule – Inertsil ODS 3,50 mm x 4,6 mm, 3 µm Partikelgröße. Mobile Phase: 80%iges 30 mM Natriumhexansulfonat pH 3,0 +/- 1,20 %iges Acetonitril. Das Injektionsvolumen beträgt 75 µl. Die Säulentemperatur liegt bei 35° C, die Flussgeschwindigkeit wird auf 1,0 ml/min festgelegt. Die Wellenlänge wird auf 225 nm festgelegt. Die Laufzeit beträgt 5,5 Minuten.

ERGEBNISSE UND BESPRECHUNG

Formulierung A		
Tablette A, nicht zerstoßen		
Zeit	% Oxycodon aufgelöst	% Naloxon aufgelöst
0	0,0	0,0
1	34,7	72,3
2	49,4	73,1
3	59,5	74,3
4	66,7	75,8
8	85,9	82,9
12	97,2	90,5

BEISPIEL 2

Naloxon NR Granulate B	
Inhaltsstoff	Menge/ Einheit (mg)
Naloxon HCl	7,0
Dikalziumphosphat	52,0
Eudragit L30D-55	20,7
Eudragit RS30D	12,4
Zwischensumme	92,1
Tablette B – NR-Schicht	
Naloxon NR Granulate B	92,1
Oxycodon HCl	10,00
Tablette B - NR-Schicht	
mikrokristalline Zellulose	22,5
Eudragit RSPO	119,3
Povidon 29/32	13,3
Cab-O-Sil	5,3
Magnesiumstearat	2,7
Gesamt	265,0
Tablette B - IR-Schicht	
Naloxon HCl	3,0
mikrokristalline Cellulose	58,1
Povidon 29/32	2,0
Cab-O-Sil	1,3
Magnesiumstearat	0,7
Gesamt	65,0
Gesamtgewicht Tablette B	330,0

VERFAHREN:

Naloxon NR Granulate B

1. Mischen von Naloxon und Dikalziumphosphat.
2. Aufsprühen von Eudragit L30D-55 (30 %ige Suspension) auf das Pulver im Fließbettrockner. Trocknen bei 60° C.
3. Aufsprühen von Eudragit R30D (30%ige Suspension) auf die Granulate im Fließbettrockner. Trocknen bei 60° C.

Tablette B – NR-Schicht

1. Mischen aller Arzneiträger der NR-Schicht außer Magnesiumstearat.
2. Mischen von Magnesiumstearat mit Granulaten.
3. Komprimieren zu Tablettenform.

Tablette B – IR-/NR-Doppel-Schichten

1. Mischen aller Arzneiträger der IR-Schicht außer Magnesiumstearat.
2. Hinzufügen zu und Mischen von Magnesiumstearat mit dem IR-Gemisch.
3. Komprimieren der sofort freisetzenden Schicht auf der NR-Schicht von Tablette B, um doppelschichtige Tabletten zu bilden.
4. Härten der Tablette bei 80° C für einen Zeitraum von 12 Stunden.

AUFLÖSUNG

[0028] Die Auflösung wurde gemäß USP XXIV Apparat I (Basket-Methode) bei 100 UpM unter Verwendung von simulierter Magenflüssigkeit bei einem pH von 1,2 (0,1 N HCl mit Natriumchlorid) ohne Enzyme in der ersten Stunde und simulierter Darmflüssigkeit bei einem pH von 6,8 (10 mM Phosphatpuffer ohne Enzym) für einen Zeitraum von 2 bis 12 Stunden als Lösemittel durchgeführt. Die Temperatur des Bades wird auf 37,5° C festgelegt. Die HPLC-Parameter werden wie folgt festgelegt: Säule – Inertsil ODS 3, 50 mm x 4,6 mm, 3 µm Partikelgröße. Mobile Phase: 80%ige 30 mM Natriumhexansulfonat pH 3,0 +/- 1,20 %iges Acetonitril. Das Injektionsvolumen beträgt 75 µl. Die Säulentemperatur liegt bei 35° C, die Flussgeschwindigkeit wird auf 1,0 ml/min festgelegt. Die Wellenlänge wird auf 225 nm festgelegt. Die Laufzeit beträgt 5,5 Minuten.

ERGEBNISSE UND BESPRECHUNG

Formulierung B		
Tablette B nicht zerstoßen		
Zeit	%Oxycodon aufgelöst	% Naloxon aufgelöst
0	0,0	0,0
1	33,4	49,7
2	48,6	60,7
3	57,7	67,3
4	63,9	72,0
8	78,9	83,2
10	82,9	86,2

Patentansprüche

1. Eine missbrauchssichere Arzneiform zur oralen Verabreichung, die Folgendes umfasst:
eine erste Matrix, die einen ersten Opioidantagonisten beinhaltet, wobei die Matrix für eine niedrigere Freisetzungsrates des Antagonisten sorgt oder die Freisetzung verhindert;
eine zweite Matrix, die einen Opioidagonisten beinhaltet; und
eine Beschichtung, die einen zweiten Opioidantagonisten in einer Form beinhaltet, die eine sofortige Freisetzung ermöglicht.
2. Eine missbrauchssichere Arzneiform zur oralen Verabreichung, die Folgendes umfasst:
eine erste Matrix, die einen ersten Opioidantagonisten beinhaltet, wobei die Matrix für eine niedrigere Freisetzungsrates des Antagonisten sorgt oder die Freisetzung verhindert;
eine zweite Matrix, die einen Opioidagonisten beinhaltet; und
eine dritte Matrix, die einen zweiten Opioidantagonisten in einer Form beinhaltet, die eine sofortige Freisetzung ermöglicht.
3. Die missbrauchssichere Arzneiform zur oralen Verabreichung aus den Ansprüchen 1 oder 2, wobei die

Arzneiform eine Tablette ist, die, im intakten Zustand, basierend auf Auflösung gemäß USP XXIV Apparat I, Basket Methode bei 100 Upm unter Verwendung von 0,1 N HCl als Lösungsmittel bei 37,5°C in der ersten Stunde wenigstens 30 % des gesamten Opioidantagonisten (vorzugsweise wenigstens 40 % in der ersten Stunde und nicht mehr als 65 % in 12 Stunden) freisetzen kann.

4. Die missbrauchssichere Arzneiform zur oralen Verabreichung aus den Ansprüchen 1-3, wobei, wenn die Arzneiform eine Tablette ist, diese im zerkleinerten Zustand in der ersten Stunde zumindest 75 % des gesamten Opioidantagonisten basierend auf Auflösung gemäß USP XXIV Apparat I, Korbmethode bei 100 Upm unter Verwendung von 0,1 N HCl als Lösungsmittel bei 37,5° C freisetzen kann.

5. Die missbrauchssichere Arzneiform zur oralen Verabreichung aus den Ansprüchen 1-4, wobei der Opioidantagonist aus der Gruppe bestehend aus Codein, Dihydrocodein, Hydrocodon, Hydromorphon, Levorphanol, Meperidin, Buprenorphin, Fentanyl, Fentanylderivaten, Dipipanon, Heroin, Tramadol, Etorphin, Dihydroetorphin, Butorphanol, Oxycodon, Oxymorphon, Methadon, Morphin und Propoxyphen und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen ausgewählt ist.

6. Die missbrauchssichere Arzneiform zur oralen Verabreichung aus den Ansprüchen 1-5, wobei wenigstens einer der Opioidantagonisten aus der Gruppe bestehend aus Naloxon, Naltrexon, Nalorphin, Diprenorphin, Levallorphan, Pentazocin, Metazocin, Cyclazocin, Etazocin, N-Cyclopropylmethyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinon und 21-Cyclopropyl-(1-hydroxy-1-methylethyl)-6,14-endo-ethano-tetrahydrooripavin (oder -Diprenorphin) ausgewählt ist.

7. Die missbrauchssichere Arzneiform zur oralen Verabreichung aus den Ansprüchen 1-6, wobei der erste und der zweite Opioidantagonist einander entsprechen oder sich voneinander unterscheiden.

8. Die missbrauchssichere Arzneiform zur oralen Verabreichung aus Anspruch 7, wobei der erste Opioidantagonist Naltrexon und der zweite Opioidantagonist Naloxon ist.

9. Die missbrauchssichere Arzneiform zur oralen Verabreichung aus den Ansprüchen 1-8, wobei, wenn die Arzneiform eine Tablette ist, diese wenigstens 50 % des gesamten Opioidantagonisten in der ersten Stunde freisetzen kann.

10. Die missbrauchssichere Arzneiform zur oralen Verabreichung aus den Ansprüchen 1-9, wobei die erste Matrix in der zweiten Matrix dispergiert ist.

11. Die missbrauchssichere Arzneiform zur oralen Verabreichung aus den Ansprüchen 1-10, wobei die erste Matrix beschichtet ist, um eine Freisetzung des ersten Opioidantagonisten zu verhindern.

12. Die missbrauchssichere Arzneiform zur oralen Verabreichung aus den Ansprüchen 1 und 3-11, wobei die Beschichtung einen zusätzlichen Opioidantagonisten beinhaltet.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen