



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 32 415 T2 2004.12.30**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 785 775 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 32 415.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/14745**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 939 928.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/14058**

(86) PCT-Anmeldetag: **03.11.1995**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **17.05.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **30.07.1997**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **07.01.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.12.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/14**

**A61K 9/22, A61K 9/52**

(30) Unionspriorität:

**334209 04.11.1994 US**

(73) Patentinhaber:

**EURO-CELTIQUE S.A., Luxemburg/Luxembourg,  
LU**

(74) Vertreter:

**Maiwald Patentanwalts GmbH, 80335 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**OSHLACK, Benjamin, New York, US; CHASIN,  
Mark, Manalapan, US; HUANG, Hua-Pin,  
Englewood Cliffs, US; SACKLER, David,  
Greenwich, US**

(54) Bezeichnung: **SCHMELZEXTRUDIERTER ORAL VERABREICHBARE OPIOIDFORMULIERUNGEN**

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

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

### Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Schmelzextrusionstechnologie bei der Herstellung von bioverfügbaren pharmazeutischen nachhaltig freisetzenden Matrixformulierungen. Früher wurde Schmelzextrusion zur Herstellung von sofort freisetzenden Formulierungen verwendet.

**[0002]** Auf dem pharmazeutischen Gebiet ist es bekannt Zusammensetzungen herzustellen, welche eine kontrollierte Freisetzung pharmakologisch wirksamer Substanzen, die in den Zusammensetzungen enthalten sind, nach der oralen Verabreichung an Menschen und Tiere gewährleisten. Derartige langsam freisetzende Zusammensetzungen werden verwendet um die Absorption eines Medikaments zu verzögern, bis es bestimmte Teile des Verdauungstraktes erreicht hat. Eine derartige nachhaltige Freisetzung eines Medikaments im Verdauungstrakt sorgt ferner für die Aufrechterhaltung einer erwünschten Konzentration des Medikaments im Blutstrom für eine längere Dauer, als diese auftreten würde wenn herkömmliche schnell freisetzende Arzneiformen verabreicht werden.

**[0003]** Verschiedene Verfahren zur Herstellung kontrolliert freisetzender pharmazeutischer Arzneiformen wurden vorgeschlagen. Beispielsweise wurden Direktpresstechniken, Nassgranulationstechniken, Verkapselungstechniken und dergleichen vorgeschlagen, um pharmazeutisch wirksame Bestandteile über verlängerte Zeiträume in den Verdauungstrakt abzugeben.

**[0004]** Darüber hinaus sind verschiedene Arten von nachhaltig freisetzenden Formulierungen im Stand der Technik bekannt, umfassend speziell beschichtete Pellets, beschichtete Tabletten und Kapseln, bei welchen die langsame Freisetzung des aktiven Medikaments durch einen selektiven Abbau der Beschichtung des Präparats oder durch Compoundierung mit einer speziellen Matrix zur Beeinflussung der Freisetzung eines Wirkstoffs herbeigeführt wird. Einige nachhaltig freisetzende Formulierungen gewährleisten eine sequentielle Freisetzung einer Einzeldosis einer wirksamen Verbindung zu vorherbestimmten Zeiträumen nach der Verabreichung.

**[0005]** Es ist die Absicht aller nachhaltig freisetzenden Präparate einen längeren Zeitraum der pharmakologischen Antwort nach der Verabreichung des Wirkstoffs zu gewährleisten, als er üblicherweise nach der Verabreichung der rasch freisetzenden Arzneiformen erfahren wird. Derartige längere Antwortzeiträume gewährleisten viele inherente therapeutische Vorzüge, die mit den entsprechenden kurz wirkenden, sofort freisetzenden Präparaten nicht erreicht werden können. Dies trifft insbesondere bei der Behandlung von Krebspatienten oder anderen Patienten zu, die einer Erleichterung moderater oder schwerer Schmerzen bedürfen, wo Blutspiegel eines analgetischen Opioidmedikaments auf einem therapeutisch wirksamen Niveau gehalten werden müssen um eine Schmerzlinderung zu gewährleisten. Sofern eine herkömmliche schnell wirkende Wirkstofftherapie sorgfältig in häufigen Abständen verabreicht wird, um wirksame Gleichgewichtsblutspiegel des Wirkstoffs aufrecht zu erhalten, treten Spitzen und Täler im Blutspiegel des Wirkstoffs aufgrund von schneller Absorption, systemischer Ausscheidung der Verbindung und durch metabolische Inaktivierung auf, wodurch spezielle Probleme bei der Aufrechterhaltung der analgetischen Wirksamkeit hervorgerufen werden.

**[0006]** Die Lehren des Standes der Technik zur Herstellung und Verwendung von Zusammensetzungen, welche eine nachhaltige Freisetzung einer wirksamen Verbindung aus einem Träger gewährleisten, ist im Wesentlichen bezogen auf die Freisetzung der Wirksubstanz in die physiologische Flüssigkeit des Verdauungstrakts. Es ist jedoch allgemein anerkannt, dass die reine Gegenwart einer Wirksubstanz in gastrointestinalen Flüssigkeiten nicht schon allein die Bioverfügbarkeit sicherstellt.

**[0007]** Um absorbiert zu werden muss die Wirkstoffsubstanz in Lösung sein. Die benötigte Zeit für einen gegebenen Teil einer Wirksubstanz aus einer Einheitsdosisform wird bestimmt als der Anteil der Menge der Wirkstoffsubstanz, freigesetzt aus einer Einheitsdosisform über einen spezifizierten Zeitraum mittels eines Testverfahrens, das unter standardisierten Bedingungen durchgeführt wird. Die physiologischen Flüssigkeiten des Gastrointestinaltrakts sind die Medien für die Bestimmung der Auflösungszeit. Der gegenwärtige Stand der Technik kennt viele zufriedenstellende Testverfahren zur Messung der Auflösungszeit pharmazeutischer Zusammensetzungen, und diese Testverfahren sind weltweit in den offiziellen Kompendien beschrieben.

**[0008]** Obwohl es viele verschiedene Faktoren gibt welche die Auflösung einer Wirkstoffsubstanz aus ihrem Träger beeinflussen ist die Auflösungszeit, die bei einer pharmakologisch wirksamen Substanz aus einer spezifischen Zusammensetzung bestimmt wird, relativ konstant und reproduzierbar. Unter den verschiedenen Faktoren welche die Auflösungszeit beeinflussen sind die Oberfläche der Wirksubstanz welche dem Auflösungs-Lösungsmittelmedium ausgesetzt ist, der pH der Lösung, die Löslichkeit der Substanz in dem spezifi-

schen Lösemittel, und die treibenden Kräfte der Sättigungskonzentration gelöster Materialien in dem Lösemittelmedium. Daher wird die Auflösungskonzentration einer Wirksubstanz in ihrem Gleichgewichtszustand dynamisch modifiziert wenn Bestandteile aus dem Auflösungsmedium durch Absorption entlang der Gewebestelle entfernt werden. Unter physiologischen Bedingungen wird der Sättigungsgehalt der gelösten Materialien aus der Dosierungsformreserve wieder aufgefüllt, um eine relativ gleichmäßige und konstante Auflösungskonzentration in dem Lösemittelmedium aufrechtzuerhalten, was eine Gleichgewichtsabsorption gewährleistet.

**[0009]** Der Transport durch eine Gewebeabsorptionsstelle des gastrointestinalen Traktes wird durch die osmotischen Gleichgewichtskräfte nach Donnan auf beiden Seiten der Membran beeinflusst, da die Richtung der Triebkraft die Differenz zwischen den Konzentrationen der Wirksubstanz auf jeder Seite der Membran angegeben wird, d. h. die in den gastrointestinalen Flüssigkeiten gelöste Menge und die Menge, die im Blut vorliegt. Da die Blutspiegel in konstanter Weise durch Verdünnung, Kreislaufveränderungen, Gewebeeinlagerungen, metabolischer Umwandlung und systemischer Ausscheidung modifiziert werden, richtet sich der Fluss aktiver Materialien vom gastrointestinalen Trakt in den Blutstrom aus.

**[0010]** Unabhängig von den diversen Faktoren die sowohl die Auflösung als auch die Absorption einer Wirkstoffsubstanz beeinflussen, wurde eine starke Korrelation zwischen der für eine Arzneiform bestimmten in-vitro-Auflösungszeit und der (in-vivo)-Bioverfügbarkeit etabliert. Die Auflösungszeit und die Bioverfügbarkeit die für eine Zusammensetzung bestimmt wurden, sind zwei der bedeutendsten fundamentalen Eigenschaften, die besonders zu beachten sind, wenn nachhaltig freisetzende Zusammensetzungen bewertet werden.

**[0011]** Schmelzgranulationstechniken wurden auch vorgeschlagen um kontrolliert freisetzende Formulierungen zur Verfügung zu stellen. Im Allgemeinen beinhaltet die Schmelzgranulierung eine mechanische Bearbeitung eines aktiven Bestandteils in partikulärer Form mit einem oder mehreren geeigneten Bindemitteln und/oder pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoffen in einem Mischer, bis eines oder mehrere der Bindemittel schmelzen und sich an die Oberfläche der Teilchen anhaftet, eventuell unter Aufbau von Granulaten.

**[0012]** Das US-Patent Nr. 4,957,681 (Klimesch et al.) offenbart ein kontinuierliches Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Mischungen mit mindestens zwei Bestandteilen, die kontinuierlich abgemessen werden. Das Verfahren umfasst das kontinuierliche Abmessen der einzelnen Komponenten der pharmazeutischen Mischung bei einer Geschwindigkeit von mindestens 50 g/Std. auf elektronischen Differenzialmesswaagen mit einer Messgenauigkeit von mindestens  $\pm 5\%$  innerhalb von Zeitintervallen von weniger als einer Minute, und weist zusätzlich Schraubenförderer auf, wobei eine im Wesentlichen gleichförmig abgemessene Mischung erhalten wird; sowie Formen der Mischung. Beispiel 1 des '681-Patents ist für das Verfahren repräsentativ. Die entsprechenden Mengen eines Copolymers mit einem K-Wert von 30 und erhalten aus 60% N-Vinylpyrrolid-2-on (NVP), Stearylalkohol und Theophyllin werden über drei Dosierwaagen in den Trichter eines Extruders dosiert und extrudiert. Die Temperaturen des Extruderzylinders bestehend aus sechs Einspritzungen reichten von 30 bis 60°C und die Düse wird auf 100°C erhitzt. Das resultierende Extrudat wird anschließend zu Tabletten der erforderlichen Form gepresst. Das '681-Patent offenbart nicht die Herstellung von nachhaltig freisetzenden pharmazeutischen Opioidformulierungen.

**[0013]** N. Follonier, et al., "Hot-Melt Extruded Pellets for the Sustained Release of Highly Dosed Freely Soluble Drugs" (Heißschmelz-extrudierte Pellets für die nachhaltige Freisetzung von hochdosierten leichtlöslichen Wirkstoffen), Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 18 (1991) beschreibt bestimmte Diltiazemhydrochloridformulierungen, hergestellt unter Verwendung von Heißschmelzschneckenextrusion um nachhaltig freisetzende Pellets zu erhalten, die in Hartgelatine kapseln gefüllt werden. Die verwendeten Polymere waren Ethylzellulose, ein Copolymer aus Ethylacrylat und Methylmethacrylat enthaltend quaternäre Ammoniumgruppen, Zelluloseacetatbutyrat, Poly(vinylchlorid-co-vinylacetat) und ein Copolymer aus Ethylen und Vinylacetat. Um die Extrusionstemperatur abzusenken wurden einige Weichmacher verwendet.

**[0014]** Trotz der vorab genannten Fortschritte und der verschiedenen Techniken zur Herstellung nachhaltig freisetzender Formulierungen die auf dem Gebiet der Pharmazie verfügbar sind, besteht auf diesem Gebiet ein Bedarf für eine oral verabreichbare Opioidformulierung die eine verlängerte Wirkdauer gewährleistet und auch einfach herzustellen ist, z. B. über Schmelzgranulationstechniken.

**[0015]** Gemäß der WO 93/07859 werden wirkstoffbeladene Pellets mittels Schmelzsphäronisierung hergestellt, wobei das wirksame Pharmazeutikum mit verschiedenen Hilfsstoffen und Bindemitteln vermischt wird. Die Formulierung wird einem Extruder zugeführt, wo sie erhitzt und mit einer Geschwindigkeit von ungefähr 0,05 bis 10 mm/Sek. bei ungefähr 60 bis 180°C extrudiert wird. Das Extrudat wird anschließend in einem Pelletizer in Stücke geschnitten und nachfolgend einem Sphäronisierer für die Formulierung gleichförmiger Pellets

zugeführt. Die Pellets können weiterhin überzogen werden um so enterische oder modifiziert freisetzende Eigenschaften zu gewährleisten.

**[0016]** Die EP-A 204 596 beschreibt eine Zusammensetzung zur Herstellung von Mikropartikeln mittels Extrusion, die eine verlängerte Freisetzung einer wirksamen biologischen Substanz ergibt, umfassend eine Wirksubstanz, ein oder mehrere Polymere und 10 bis 40 Gew.-% eines oder mehrerer Lipidhilfsstoffe, welche das Polymer lösen oder gelieren und Schmier- bzw. Gleitmitteleigenschaften aufweisen.

**[0017]** Die EP-A 208 144 stellt pharmazeutische Granulate von Ambroxol oder Bromohexidin zur Verfügung, einschließlich eines niedrighschmelzenden Lipides und einem filmbildenden Mittel in Pulverform, löslich in Magensaft, aber unlöslich in Darmflüssigkeit. Extrusion wird als eine der Herstellungsmöglichkeiten angegeben.

**[0018]** Die US 5 290 560 beschreibt Granulate wie auch das Verfahren zu deren Herstellung, erhalten durch Extrusion einer Mischung, enthaltend ein schmelzbares Bindemittel in einer Menge welche den Durchtritt der Mischung durch eine Düse erlaubt. Die erhaltenen Granulate werden anschließend mit einem Polymer überzogen, welches deren Passage durch den Pansen ohne Abbau erlaubt. Nach der Beschichtung werden diese Granulate zur Tierfütterung von Wiederkäuern verwendet.

**[0019]** Die EP-A 574 894 betrifft Magensäure-resistente, polymerbeschichtete, gepufferte Gallensäure-zusammensetzungen, Verfahren zu deren Herstellung und Verfahren zur Behandlung von Verdauungsstörungen, eingeschränkter Leberfunktion, Autoimmunkrankheiten der Leber und des Gallengangs, Vorbeugung von Dickdarmkrebs folgend einer Cholecystectomy, zystischer Fibrose, zum Auflösen von Gallensteinen und zum Regulieren der Nahrungscholesterol-Absorption durch Verabreichen der Zusammensetzungen an einen Säuger der dieser Behandlung bedarf. Extrusion ist eine Möglichkeit des Herstellungsverfahrens.

**[0020]** Bei der EP-A 253 104 wird die Freisetzung der therapeutisch wirksamen Stoffe aus kontrolliert freisetzenden Basen durch Verwendung einer Kombination höherer aliphatischer Alkohole und einem Acrylharz als Basismaterial verlängert.

**[0021]** Die US 5 266 331 betrifft eine feste, kontrolliert freisetzende, orale Arzneiform, wobei die Arzneiform eine therapeutisch wirksame Menge an Oxycodon oder einem Salz davon in einer Matrix umfasst, wobei die in vitro-Auflösungsgeschwindigkeit der Arzneiform bei Messung mittels USP-Blattrührerverfahren bei 100 Upm in 900 ml wässrigem Puffer (pH zwischen 1,6 und 7,2) bei 37°C zwischen 12,5% und 42,5% (nach Gewicht) Oxycodon freigesetzt nach 1 Stunde, zwischen 25% und 55% (nach Gewicht) Oxycodon freigesetzt nach 2 Stunden, zwischen 45% und 75% (nach Gewicht) Oxycodon freigesetzt nach 4 Stunden und zwischen 55% und 85% (nach Gewicht) Oxycodon freigesetzt nach 6 Stunden liegt, die in vitro-Freisetzungs-geschwindigkeit unabhängig vom pH zwischen pH 1,6 und 7,2 ist und so ausgewählt wird, dass der Spitzenplasmaspiegel von Oxycodon, der in vivo erhalten wird, zwischen 2 und 4 Stunden nach der Verabreichung der Arzneiform auftritt.

**[0022]** Die US 4 844 909 betrifft eine feste kontrolliert freisetzende orale Arzneiform, wobei die Arzneiform eine therapeutisch wirksame Menge von Hydromorphon oder einem Salz davon in einer Matrix betrifft, wobei die in vitro-Auflösungsgeschwindigkeit der Arzneiform bei Messung mittels der USP-Blattrührermethode bei 100 Upm in 900 ml wässrigen Puffern (pH zwischen 1,6 und 7,2) bei 37°C, zwischen 12,5% und 42,5% (nach Gewicht) Hydromorphon freigesetzt nach einer 1 Stunde, zwischen 25% und 55% (nach Gewicht) Hydromorphon freigesetzt nach 2 Stunden, zwischen 45% und 75% (nach Gewicht) Hydromorphon freigesetzt nach 4 Stunden und zwischen 55% und 85% (nach Gewicht) Hydromorphon freigesetzt nach 6 Stunden liegt, die in vitro-Freisetzungs-geschwindigkeit unabhängig vom pH zwischen pH 1,6 und 7,2 ist und so ausgewählt ist, dass der Spitzenplasmaspiegel, der in vivo für Hydromorphon erhalten wird, zwischen 2 und 4 Stunden nach der Verabreichung der Arzneiform auftritt.

#### AUFGABEN UND ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0023]** Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung nachhaltig freisetzende pharmazeutische Formulierungen zur Verfügung zu stellen, welche für die orale Verabreichung geeignet sind, sowie Verfahren zur Herstellung dieser unter Verwendung von Schmelzextrusionstechniken.

**[0024]** Es ist auch eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung verbesserte Verfahren zur Erzeugung pharmazeutischer Extrudate enthaltend Opioidanalgetika und pharmazeutisch akzeptable hydrophobe Materialien mittels Schmelzextrusionstechniken zur Verfügung zu stellen. Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine nachhaltig freisetzende, schmelzextrudierte, multipartikuläre Formulierung zur Verfügung zu stel-

len, welche nicht sphäronisiert werden muss, um eine fertige Arzneiform zu erhalten.

**[0025]** Es ist auch eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung Verfahren zur Behandlung von Humanpatienten mit Bedarf für eine Opioidanalgetikumtherapie unter Verwendung von Arzneiformen zur Verfügung zu stellen, welche gemäß dem hier offenbarten Verfahren hergestellt wurden.

**[0026]** Gemäß den oben genannten Aufgaben und anderen, die durch das weitergehende Lesen der Beschreibung und der angefügten Ansprüche offensichtlich werden, betrifft die vorliegende Erfindung teilweise die überraschende Erkenntnis, dass nachhaltig freisetzende, orale Opioidanalgetikum-Formulierungen unter Verwendung von Schmelzextrusionstechniken hergestellt werden können um bioverfügbare Einheitsdosisprodukte bereitzustellen, die Schmerzlinderung bei einem Patienten über beispielsweise 8 bis 24 Stunden gewährleisten.

**[0027]** Gemäß der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer nachhaltig freisetzenden pharmazeutischen Einheitsdosis, geeignet für die orale Verabreichung, zur Verfügung gestellt, umfassend das Vermischen eines Opioidanalgetikums, einer oder mehrerer hydrophober Materialien ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylzellulosen, Acryl- und Methacrylsäurepolymeren und Copolymeren, Schellack, Zein, hydriertes Rhizinusöl, hydriertes pflanzliches Öl und deren Mischungen; sowie ein oder mehrere hydrophobe schmelzbare Träger ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus natürlichen oder synthetischen Wachsen, Fettsäuren, Fettalkoholen und deren Mischungen, wobei der hydrophobe schmelzbare Träger einen Schmelzpunkt von 30 bis 200°C aufweist, und das Verfahren das Schmelzen oder Erweichen der Mischung in einem Extruder, das Extrudieren der Mischung um ein Extrudat auszubilden und das Zerteilen des Extrudats zu einer Einheitsdosis umfasst, welche eine nachhaltige Freisetzung des Opioidanalgetikums derart gewährleistet, dass ein analgetischer Effekt für einen Zeitraum von 8 bis 24 Stunden vorliegt, wenn diese einem Humanpatienten verabreicht wird.

**[0028]** Insbesondere betrifft ein Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung die Bereitstellung eines pharmazeutischen Extrudats umfassend ein Opioidanalgetikum, das in einer Matrix dispergiert ist. Vorzugsweise ist das Extrudat Strang- oder Spaghetti-förmig und hat einen Durchmesser von etwa 0,1 bis etwa 5 mm. Das Extrudat wird in Einheitsdosen des Opioidanalgetikums für die orale Verabreichung an einen Patienten zerteilt und gewährleistet einen nachhaltigen analgetischen Effekt für 8 bis 24 Stunden oder mehr.

**[0029]** Die Matrices umfassen ein hydrophobes Material und ein zweites retardierendes Material (vorzugsweise einen hydrophoben schmelzbaren Träger), der dazu beiträgt die Freisetzung des therapeutisch wirksamen Mittels weiter zu verlangsamen oder zu steuern wenn die Formulierung in vitro an wässrige Flüssigkeiten ausgesetzt wird, oder an Magenflüssigkeit und/oder Darmflüssigkeiten ausgesetzt wird.

**[0030]** Das hydrophobe Material ist aus der Gruppe bestehend aus Alkylzellulosen, Acryl- und Methacrylsäurepolymeren und Copolymeren, Schellack, Zein, hydriertem Rhizinusöl oder hydriertem pflanzlichen Öl oder Mischungen davon ausgewählt. Das Retardierungsmaterial (hydrophober schmelzbarer Träger) ist ausgewählt aus natürlichen und synthetischen Wachsen, Fettsäuren, Fettalkoholen und Mischungen dieser.

**[0031]** Beispiele umfassen Bienenwachs und Carnaubawachs, Stearinsäure und Stearylalkohol. Diese Liste ist jedoch sicher nicht ausschließlich gemeint.

**[0032]** Das Extrudat kann mit jedem Zerkleinerungsmittel das im Stand der Technik bekannt ist, zu Multipartikulaten bzw. multipartikulären Formen geschnitten werden. Vorzugsweise haben die Multipartikulate eine Länge von etwa 0,1 bis 5 mm. Die Multipartikulate können dann zu Einheitsdosen aufgeteilt werden, so dass jede einzelne Einheitsdosis eine Dosis von opioidem Analgetikum umfasst, welche ausreicht um einem Säugtier, vorzugsweise einem Humanpatienten, Analgesie zu gewähren.

**[0033]** Die Einheitsdosen der Multipartikulate können anschließend in eine feste pharmazeutische Dosierungsformulierung eingebaut werden, z. B. mittels Kompression oder Formen zu Tabletten, durch Einbringen einer entsprechenden Menge in eine Gelatine kapsel, oder durch Ausbilden des extrudierten Produktes in die Form eines Zäpfchens.

**[0034]** Die pharmazeutischen Extrudate können hergestellt werden durch Vermischen des Wirkstoffs zusammen mit allen Matrixbestandteilen (hydrophobes Material, Bindemittel und beliebige zusätzliche (optionale) Hilfsstoffe), Zuführen der resultierenden Mischung in einen Extruder, der auf die erforderliche Temperatur erhitzt ist, die notwendig ist um die Mischung ausreichend zu erweichen damit die Mischung extrudierbar wird;

Extrudieren der viskosen erhitzten Masse als spaghettiartiger Strang; Ermöglichen, dass das Extrudat erstarrt und härtet, und anschließend Aufteilen des Strangs zu den gewünschten Teilen. Dies kann beispielsweise durch Schneiden der Stränge in Pellets von 1,5 mm Durchmesser und 1,5 mm Länge bewerkstelligt werden. Vorzugsweise hat das Extrudat einen Durchmesser von etwa 0,1 bis etwa 5 mm, und gewährleistet eine nachhaltige Freisetzung des opioiden Analgetikums über einen Zeitraum von etwa 8 bis etwa 24 Stunden. Für pharmazeutische Arzneiformen wird das Extrudat zu Multipartikulaten unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Zerkleinerungsmitteln, z. B. einer Klinge, geschnitten. Die Multipartikulate werden dann zu Einheitsdosen aufgeteilt welche eine wirksame Menge an Opioid-Analgetikum enthalten um Analgesie oder Schmerzerleichterung bei einem Humanpatienten für das gewünschte Dosierungsintervall zu gewährleisten. Die Einheitsdosis der Multipartikulate kann dann in Tabletten eingebaut werden, z. B. über direkte Kompression, zu Zäpfchen geformt werden, oder durch beliebige im Stand der Technik bekannte Mittel verkapselt werden.

**[0035]** Die nach dem Verfahren der vorliegenden Erfindung hergestellte Einheitsdosis kann in einem Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit nachhaltig freisetzenden Formulierungen, die wie oben beschrieben hergestellt wurden, verwendet werden. Dieses Verfahren umfasst das Verabreichen einer Arzneiform enthaltend das neue Extrudat an einen Patienten mit Bedarf für Opioidanalgetikumtherapie. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird eine Einheitsdosis so definiert, dass sie eine wirksame Menge des therapeutisch aktiven Mittels zur Erzeugung einer Schmerzerleichterung und/oder Analgesie bei dem Patienten enthält. Dem Fachmann ist klar, dass die Dosis des an einen Patienten verabreichten Opioidanalgetikums aufgrund zahlreicher Faktoren variiert; z. B. wegen der spezifischen verabreichten Opioidanalgetika, oder dem Analgetikum, dem Gewicht und der Gewöhnung des Patienten, anderer therapeutischer Mittel die gleichzeitig verabreicht werden, etc. Wie oben erwähnt muss die Arzneiform bioverfügbar sein, damit sie für den beabsichtigten Zweck wirksam ist. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird der Begriff „bioverfügbar“ definiert als die Gesamtmenge einer Wirksubstanz, die absorbiert wird und verfügbar ist ohne den erwünschten therapeutischen Effekt nach der Verabreichung einer Einheitsdosisform zu gewährleisten. Im Allgemeinen wird die Bioverfügbarkeit einer bestimmten Arzneiform durch Vergleich mit einem bekannten Referenzwirkstoffprodukt bestimmt, wie üblicherweise bestimmt und akzeptiert von den amtlichen Zulassungsbehörden, wie etwa der FDA in der Vereinigten Staaten.

**[0036]** Der Begriff „Bioverfügbarkeit“ wird für die Zwecke der vorliegenden Erfindung als das Ausmaß definiert, in dem der Wirkstoff (z. B. das Opioidanalgetikum) aus der Einheitsdosisform absorbiert wird und am Wirkort des Wirkstoffs verfügbar ist.

**[0037]** Die Begriffe „nachhaltige Freisetzung“ „verlängerte Dauer“ und „kontrollierte Freisetzung“ werden für die Zwecke der vorliegenden Erfindung als die Freisetzung des Wirkstoffs (z. B. Opioidanalgetikum) mit einer Geschwindigkeit definiert, so dass Blut- (z. B. Plasma)spiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs aufrechterhalten werden, jedoch unterhalb toxischer Spiegel, über einen Zeitraum von mehr als 8 Stunden, bevorzugt etwa 12 bis etwa 24 Stunden oder länger.

**[0038]** Der Begriff „Einheitsdosis“ wird für die Zwecke der vorliegenden Erfindung als gesamte Menge der benötigten Multipartikulate definiert, um eine erwünschte Dosis an therapeutisch wirksamem Mittel (z. B. Opioidanalgetikum) an einen Patienten zu verabreichen.

**[0039]** Die Extrudate der vorliegenden Erfindung erlauben vorzugsweise die Freisetzung des Opioids (oder Salzes davon) über einen nachhaltigen Zeitraum in ein wässriges Medium. Der Begriff „wässriges Medium“ wird für die Zwecke der vorliegenden Erfindung definiert als jedes Wasser enthaltende Medium, z. B. Wasser, pharmazeutisch akzeptables Lösungsmedium, Magenflüssigkeit und/oder Verdauungsflüssigkeit und dergleichen.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0040]** Die folgenden Zeichnungen sind veranschaulichend für eine Ausführungsform der Erfindung und nicht dazu gedacht den Umfang der Erfindung, wie durch die Ansprüche umfasst, einzuschränken.

**[0041]** Fig. 1 ist eine Auftragung welche die Auflösungsergebnisse der Beispiele 1 und 2 zeigt;

**[0042]** Fig. 2 ist eine Auftragung welche die Auflösungsgeschwindigkeit der Beispiele 3 bis 6 zeigt;

**[0043]** Fig. 3 und 4 sind Auftragungen welche die pH-Abhängigkeit der Auflösungsergebnisse der Beispiele

3 bzw. 6 zeigen;

**[0044]** Fig. 5 ist eine Auftragung welche die Auflösungsergebnisse der Beispiele 7 und 8 gegenüber Beispiel 6 zeigt;

**[0045]** Fig. 6 ist eine Auftragung welche die Auflösungsergebnisse der Beispiele 9 und 10 zeigt;

**[0046]** Fig. 7 ist eine Auftragung welche die Auflösungsergebnisse der Beispiele 11 und 12 zeigt;

**[0047]** Fig. 8 ist eine Auftragung welche die Auflösungsergebnisse der Beispiele 15 und 16 zeigt;

**[0048]** Fig. 9 ist eine schematische Darstellung eines Systems zur Ausführung der vorliegenden Erfindung;

**[0049]** Fig. 10 eine Auftragung welche die Bioverfügbarkeitsergebnisse für das Beispiel 20 nach Essen/nüchtern zeigt;

**[0050]** Fig. 11 ist eine Auftragung welche die Morphinplasmakonzentrationen des Beispiels 21 zeigt, erhalten durch Verabreichung der Kapseln des Beispiels 6 im Vergleich zu MS Contin®;

**[0051]** Fig. 12 ist eine Auftragung welche die Oxycodonplasmakonzentrationen des Beispiels 22 zeigt, erhalten durch Verabreichung der Kapseln aus den Beispielen 11 und 13 im Vergleich zu OxyContin®;

**[0052]** Fig. 13 ist eine graphische Wiedergabe der Oxycodonplasmakonzentrationen des Beispiels 14;

**[0053]** Fig. 14 ist eine graphische Wiedergabe der Hydromorphonkonzentrationen des Beispiels 24 unter Verwendung der Kapseln aus Beispiel 17 im Vergleich zu Dilaudid®;

**[0054]** Fig. 15 ist eine Auftragung welche die Hydromorphonplasmakonzentrationen des Beispiels 24 unter Verwendung von Kapseln aus Beispiel 18 gegenüber Dilaudid® zeigt;

**[0055]** Fig. 16 ist eine Auftragung der Gleichgewichtsplasmakonzentrationen von Hydromorphon des Beispiels 25 unter Verwendung der Kapseln des Beispiels 17; und

**[0056]** Fig. 17 ist eine Auftragung der Hydromorphonplasmakonzentrationen des Beispiels 26 unter Verwendung der Kapseln des Beispiels 19.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

**[0057]** In der vorliegenden Erfindung umfassen die nachhaltig freisetzenden Arzneiformen ein Opioid-Analgetikum als therapeutisch wirksames Mittel. In diesen Formulierungen wird der Wirkstoff in einen schmelzextrudierten Strang eingebaut, der ein pharmazeutisch akzeptables hydrophobes Material umfasst, wie etwa eine Alkylzellulose oder ein Acrylpolymer oder -copolymer. In bestimmten Ausführungsformen ist es bevorzugt der Mischung darüber hinaus einen Weichmacher für das hydrophobe Material hinzuzufügen um die Extrusionstemperatur zu verringern. Die Wahl des am besten geeigneten Weichmachers wird aufgrund von dessen Fähigkeit die Glasübergangstemperatur (T<sub>g</sub>) des Polymers zu verringern getroffen. Ein hydrophober schmelzbarer Träger (der auch als ein Bindemittel wirken kann) wird verwendet. Der hydrophobe schmelzbare Träger verleiht vorzugsweise eine langsamere Freisetzung des therapeutisch wirksamen Mittels aus der schmelzextrudierten Formulierung. Beliebige weitere pharmazeutische Hilfsstoffe, die den Fachleuten bekannt sind, können je nach Notwendigkeit zugesetzt werden.

**[0058]** Ein weiterer Gesichtspunkt der Erfindung betrifft verbesserte, schmelzextrudierte Matrices, die ein hydrophobes Material und ein Fettsäurebindemittel, wie vorher erläutert, umfassen. Dem gemäß wird ein therapeutisch wirksames Mittel mit einem oder mehreren geeigneten hydrophoben Materialien und einem hydrophoben schmelzbaren Träger vereinigt und extrudiert, um ein Extrudat zu bilden. Das Extrudat kann dann zu Multipartikulaten bzw. multipartikulären Formen zerkleinert werden, die nachfolgend in nachhaltig freisetzende Arzneiformen eingebracht werden.

#### Therapeutisch wirksame Stoffe

**[0059]** Therapeutisch wirksame Stoffe, die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden können,

umfassen sowohl wasserlösliche als auch wasserunlösliche analgetische Opioidwirkstoffe. Beispiele derartiger therapeutisch wirksamer Mittel umfassen Codein, Morphin, Dihydromorphon, Oxycodon, wie auch deren Salze, Hydrate und Solvate.

**[0060]** Die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendeten Opioidanalgetika umfassen Alfentanil, Allylprodin, Alphaprodin, Anileridin, Benzylmorphin, Bezitramid, Buprenorphin, Butorphanol, Clonitazen, Codein, Cyclozocin, Desomorphin, Dextromoramid, Dezocin, Diapromid, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Dimenoxadol, Dimepheptanol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethylmorphin, Etonitazententanyl, Heroin, Hydrocodon, Hydromorphon, Hydroxypethidin, Isomethadon, Ketobemidon, Levallorphan, Levorphanol, Levophenacilmorphan, Lofentanil, Meperidin, Meptazinol, Meptazocin, Methadon, Metopon, Morphin, Myrophin, Nalbuphin, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, Normethadon, Nalorphin, Normorphin, Norpipanon, Opium, Oxycodon, Oxymorphon, Papaveretum, Pentazocin, Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Piritramid, Propheptazin, Promedol, Propoperidin, Propiram, Propoxyphen, Sufentanil, Tramadol, Tilidin, Salze davon, Mischungen beliebiger der vorgenannten, gemischte  $\mu$ -Agonisten/Antagonisten,  $\mu$ -Antagonistkombinationen und dergleichen. Das opioide Analgetikum kann in Form der freien Base oder in der Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder in der Form eines pharmazeutisch akzeptablen Komplexes vorliegen.

**[0061]** In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen wird das Opioid-Analgetikum ausgewählt aus Morphin, Codein, Hydromorphon, Hydrocodon, Oxycodon, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Oxymorphon, Tramadol oder Mischungen davon.

**[0062]** In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die nachhaltig freisetzende orale Opioidarzneiform der vorliegenden Erfindung Hydromorphon als therapeutisch aktiven Bestandteil in einer Menge von etwa 4 bis etwa 64 mg Hydromorphonhydrochlorid. Alternativ dazu kann die Arzneiform moläquivalente Mengen anderer Hydromorphonsalze oder der Hydromorphonbase enthalten. In anderen bevorzugten Ausführungsformen, in welchen das Opioid-Analgetikum ein anderes ist als Hydromorphon, enthält die Darreichungsform eine entsprechende Menge um einen im Wesentlichen äquivalenten therapeutischen Effekt zu gewährleisten.

**[0063]** Beispielsweise umfassen die nachhaltig freisetzenden oralen Arzneiformen der vorliegenden Erfindung, wenn das Opioid-Analgetikum Morphin umfasst, von etwa 5 mg bis etwa 800 mg Morphin, nach Gewicht (basierend auf Morphinsulfat). Wenn das Opioidanalgetikum Oxycodon umfasst, beinhalten die nachhaltig freisetzenden oralen Arzneiformen der vorliegenden Erfindung von etwa 5 mg bis etwa 400 mg Oxycodon. Wenn das Opioid-Analgetikum Tramadol ist, umfassen die nachhaltig freisetzenden oralen Arzneiformen der vorliegenden Erfindung von etwa 50 mg bis etwa 800 mg Tramadol nach Gewicht, basierend auf dem Hydrochloridsalz.

**[0064]** Die nachhaltig freisetzenden Arzneiformen der vorliegenden Erfindung erzielen im Allgemeinen therapeutische Spiegel und halten diese aufrecht, im Wesentlichen ohne beträchtliche Erhöhungen der Intensität und/oder des Grades konkurrierender Nebenwirkungen, wie etwa Übelkeit, Erbrechen oder Schläfrigkeit, die oft mit hohen Blutspiegeln der Opioidanalgetika verbunden sind. Es gibt auch Belege dafür, dass die Verwendung der vorliegenden Arzneiformen zu einem verringerten Risiko der Wirkstoffabhängigkeit führt.

**[0065]** In der vorliegenden Erfindung wurden die oralen Opioidanalgetika formuliert um eine erhöhte Dauer der Schmerzlinderung zu gewährleisten. Überraschenderweise sind diese Formulierungen bei vergleichbaren täglichen Dosierungen von herkömmlichem, sofort freisetzendem Wirkstoff mit einer geringeren Häufigkeit schwerer nachteiliger Wirkstoffreaktionen verknüpft, und können auch mit einer niedrigeren täglichen Dosis verabreicht werden als bei der herkömmlichen oralen Medikation, obwohl die Schmerzkontrolle beibehalten wird.

**[0066]** Das therapeutisch wirksame Mittel das in den Arzneiformen der vorliegenden Erfindung enthalten ist, ist ein Opioid-Analgetikum, und die Arzneiform kann ferner ein oder mehrere zusätzliche Stoffe enthalten die mit den Opioid-Analgetika der vorliegenden Erfindung synergistisch wirken können, oder auch nicht. Beispiele derartiger zusätzlicher therapeutisch wirksamer Mittel umfassen nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel einschließlich Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Benoxaprofen, Flurbiprofen, Fenoprofen, Flubofen, Ketoprofen, Indoprofen, Piroprofen, Carprofen, Oxaprozin, Pramoprofen, Muroprofen, Trioxaprofen, Suprofen, Amino- profen, Tiaprofensäure, Fluprofen, Bucloxinsäure, Indomethacin, Sulindac, Tolmetin, Zomepirac, Tiopinac, Zidometacin, Acemetacin, Fentiazac, Clidanac, Oxpinac, Mefenamsäure, Meclofenamsäure, Flufenamsäure, Nifluminsäure, Tolfenamensäure, Diflurisal, Flufenisal, Piroxicam, Sudoxicam oder Isoxicam und dergleichen. Andere geeignete zusätzliche Wirkstoffe, die in den Arzneiformen der vorliegenden Erfindung enthalten sein

können, umfassen Acetaminophen, Aspirin, salicylatartige Analgetika und Antipyretica oder Salze davon, und andere nicht-opioide Analgetika.

**[0067]** Das zusätzliche (nicht-opioide) therapeutisch wirksame Mittel kann in kontrolliert freisetzender Form oder in schnell freisetzender Form enthalten sein. Der zusätzliche Wirkstoff kann zusammen mit dem Opioid in die kontrolliert freisetzende Matrix eingebaut werden, als separate kontrolliert freisetzende Schicht oder sofort freisetzende Schicht eingebracht werden, oder als Pulver, Granulat, etc. mit den Extrudaten der vorliegenden Erfindung in eine Gelatine kapsel eingebracht werden.

#### Matrixbestandteile

**[0068]** Die Extrudate der vorliegenden Erfindung umfassen mindestens ein hydrophobes Material. Das hydrophobe Material wird der fertigen Formulierung vorzugsweise eine nachhaltige Freisetzung des opioiden Analgetikums verleihen. Hydrophobe Materialien die gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden können umfassen Alkylzellulosen wie etwa natürliche oder synthetische Zellulosederivate (z. B. Ethylzellulose), Acrylsäure- und Methacrylsäurepolymere und -copolymere, Schellack, Zein, hydriertes Rhizinöl oder hydriertes Pflanzenöl, oder Mischungen davon.

**[0069]** In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ist das hydrophobe Material ein pharmazeutisch akzeptables Acrylpolymer, einschließlich ohne darauf beschränkt zu sein Acrylsäure- und Methacrylsäurecopolymere, Methylmethacrylat, Methylmethacrylatcopolymere, Ethoxyethylmethacrylate, Cyanoethylmethacrylat, Aminoalkylmethacrylatcopolymer, Poly(acrylsäure), Poly(methacrylsäure), Methacrylsäurealkylaminocopolymer, Poly(methylmethacrylat), Poly(methacrylsäure)(anhydrid), Polymethacrylat, Polyacrylamid, Poly(methacrylsäureanhydrid), und Glycidylmethacrylatcopolymere. In anderen Ausführungsformen wird das hydrophobe Material aus Materialien wie etwa Hydroxyalkylzellulosen wie z. B. Hydroxypropylmethylzellulose und Mischungen der vorgenannten ausgewählt.

**[0070]** Das retardierende Material ist vorzugsweise ein hydrophober schmelzbarer Träger, der ein oder mehrere wasserunlösliche, wachsartige thermoplastische Substanzen umfassen kann, gegebenenfalls vermischt mit einer oder mehreren wachsartigen thermoplastischen Substanzen die weniger hydrophob sind als die erstgenannten eine oder mehrere wasserunlösliche wachsartige Substanzen. Um eine konstante Freisetzung zu erreichen sollten die einzelnen wachsartigen Substanzen in dem Bindemittelmateriale im Wesentlichen während der anfänglichen Freisetzungsphasen in gastrointestinalen Flüssigkeiten nicht abbaubar und unlöslich sein.

**[0071]** Verwendbare wasserunlösliche wachsartige Substanzen können die sein, deren Wasserlöslichkeit geringer als etwa 1 : 5.000 (w/w) ist.

**[0072]** Derartige hydrophobe schmelzbare Trägermaterialien sind vorzugsweise wasserunlöslich, mit mehr oder weniger hervortretenden hydrophilen und/oder hydrophoben Eigenschaften. Die in der Erfindung verwendeten retardierenden Materialien haben einen Schmelzpunkt von etwa 30 bis etwa 300°C, vorzugsweise von etwa 45 bis etwa 90°C. Insbesondere kann der hydrophobe schmelzbare Träger natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole (wie etwa Lauryl-, Myristyl-, Stearyl-, Cetyl- oder vorzugsweise Cetostearylalkohol), Fettsäuren, einschließlich ohne darauf beschränkt zu sein Fettsäureester, Fettsäureglyceride (Mono-, Di- und Triglyceride), hydrierte Fette, Kohlenwasserstoffe, normale Wachse, Stearinsäure, Stearylalkohol und hydrophobe und hydrophile Polymere mit Kohlenwasserstoffketten umfassen. Geeignete Wachse umfassen beispielsweise Bienenwachs, Glycowachs, Castorwachs und Carnaubawachs. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird eine wachsartige Substanz definiert als jedes Material, das bei Raumtemperatur normalerweise fest ist und einen Schmelzpunkt von etwa 30 bis etwa 100°C aufweist.

**[0073]** Geeignete hydrophobe schmelzbare Trägermaterialien, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, umfassen verdaubare langkettige (C<sub>8</sub>- C<sub>50</sub>, insbesondere C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>) substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoffe, wie etwa Fettsäuren, Fettalkohole, Glycylester von Fettsäuren, Mineral- oder pflanzliche öle und natürliche sowie synthetische Wachse. Kohlenwasserstoffe mit einem Schmelzpunkt von zwischen 25° und 90°C werden bevorzugt. Von den langkettigen Kohlenwasserstoffmaterialien sind Fettalkohole (aliphatisch) in bestimmten Ausführungsformen bevorzugt. Die orale Arzneiform kann bis zu 60 Gew.-% von mindestens einem verdaubaren langkettigen Kohlenwasserstoff enthalten.

**[0074]** Zusätzlich zu den oben genannten Bestandteilen kann eine nachhaltig freisetzende Matrix auch geeignete Mengen anderer Materialien enthalten, z. B. Streckmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Granulierhilfsmittel

tel, Farbstoffe, Geruchsstoffe und Gleitmittel, wie sie auf dem Gebiet der Pharmazie üblich sind. Die Mengen dieser zusätzlichen Materialien sollten ausreichend sein um den gewünschten Effekt bei der gewünschten Formulierung zu gewährleisten. Zusätzlich zu den oben genannten Bestandteilen kann eine nachhaltig freisetzende Matrix, enthaltend schmelzextrudierte Multipartikulate, auch geeignete Mengen anderer Materialien enthalten, z. B. Streckmittel, Schmiermittel, Bindemittel, Granulierhilfsmittel, Farbstoffe, Geruchsstoffe und Gleitmittel, die auf dem Gebiet der Pharmazie üblich sind, in Mengen bis zu 50 Gew.-% des Partikulats, sofern erwünscht. Spezifische Beispiele von pharmazeutisch akzeptablen Trägern und Hilfsstoffen, die verwendet werden können um orale Arzneiformen zu formulieren, sind im Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986) beschrieben.

**[0075]** Um die Herstellung einer festen, nachhaltig freisetzenden oralen Arzneiform gemäß dieser Erfindung zu erleichtern wird in einem Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer festen, nachhaltig freisetzenden oralen Arzneiform gemäß der vorliegenden Erfindung zur Verfügung gestellt, umfassend das Einbauen von Opiniden oder einem Salz davon in einer nachhaltig freisetzenden, schmelzextrudierten Matrix. Der Einbau in die Matrix kann beispielsweise bewirkt werden durch Vermischen des Opioidanalgetikums zusammen mit mindestens einem hydrophoben Material und vorzugsweise dem zusätzlichen retardierenden Material (dem hydrophoben schmelzbaren Träger), um eine homogene Mischung zu erhalten. Die homogene Mischung wird anschließend auf eine Temperatur erhitzt, die ausreicht um die Mischung mindestens so ausreichend zu erweichen, dass sie extrudiert werden kann. Die resultierende homogene Mischung wird anschließend extrudiert, z. B. unter Verwendung eines Zwei-Schneckenextruders um Stränge auszubilden. Das Extrudat wird vorzugsweise abgekühlt und in Multipartikulate mittels im Stand der Technik bekannter Mittel zerkleinert. Die Stränge werden abgekühlt und zu Multipartikulaten bzw. multipartikulären Formen geschnitten. Die Multipartikulate werden anschließend zu Einheitsdosen aufgeteilt. Das Extrudat hat vorzugsweise einen Durchmesser von etwa 0,1 bis etwa 5 mm und gewährleistet eine nachhaltige Freisetzung des therapeutisch wirksamen Mittels über einen Zeitraum von etwa 8 bis etwa 24 Stunden.

**[0076]** Ein optionales Verfahren zur Herstellung der Schmelzextrudate, Multipartikulate und Einheitsdosen der vorliegenden Erfindung umfasst das direkte Abmessen eines wasserunlöslichen Retardierungsmittels, eines therapeutisch aktiven Stoffes und eines optionalen Bindemittels in einem Extruder; Erhitzen der homogenen Mischung; Extrudieren der homogenen Mischung um Stränge zu bilden; Abkühlen der Stränge enthaltend die homogene Mischung; und Schneiden der Stränge zu Teilchen mit einer Größe von etwa 0,1 mm bis etwa 12 mm; und Aufteilen der Teilchen zu Einheitsdosen. In diesem Gesichtspunkt der Erfindung wird eine relativ kontinuierliche Herstellungsprozedur realisiert.

**[0077]** Der Durchmesser der Extruderöffnung oder der Ausgangsöffnung kann auch eingestellt werden um die Dicke der extrudierten Stränge zu variieren. Ferner muss das Ausgangsteil des Extruders nicht gerundet sein. Es kann länglich sein, rechtwinklig, etc. Die austretenden Stränge können zu Teilchen zerkleinert werden unter Verwendung eines Heißdrahtschneiders, eines Fallbeils, etc.

**[0078]** Das schmelzextrudierte multipartikuläre System kann beispielsweise in Form von Granulaten, Sphäroiden oder Pellets sein, in Abhängigkeit von der Extruderausgangsöffnung. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung sollen sich die Begriffe „schmelzextrudierte Multipartikulate“ und „schmelzextrudierte multipartikuläre Systeme“ und „schmelzextrudierte Teilchen“ auf eine Vielzahl von Einheiten beziehen, vorzugsweise innerhalb eines Bereichs von ähnlicher Größe und/oder Form und enthaltend ein oder mehrere Wirkstoffe und ein oder mehrere Hilfsstoffe, vorzugsweise einschließlich einem Retardierungsmittel wie hier beschrieben. In dieser Hinsicht werden die schmelzextrudierten Multipartikulate in einem Bereich von etwa 0,1 bis etwa 12 mm in der Länge vorliegen und einen Durchmesser von etwa 0,1 bis etwa 5 mm aufweisen. Außerdem sollte klar sein, dass die schmelzextrudierten Multipartikulate jede beliebige geometrische Form innerhalb dieses Größenbereichs aufweisen können, wie etwa Kügelchen, Mikrokügelchen, Körnchen, Pellets, etc.

**[0079]** Ein besonderer Vorteil, der von der vorliegenden Erfindung bereitgestellt wird, ist die Herstellung von nachhaltig freisetzenden, schmelzextrudierten multipartikulären Formulierungen die keiner weiteren Bearbeitung bedürfen, z. B. kann das Extrudat einfach in die gewünschten Längen geschnitten werden und zu Einheitsdosen auf den therapeutisch wirksamen Stoff aufgeteilt werden, ohne dass es eines Sphäronisierungsschrittes bedarf.

**[0080]** In einer bevorzugten Ausführungsform werden orale Arzneiformen hergestellt, die eine wirksame Menge der schmelzextrudierten Multipartikulate innerhalb einer Kapsel umfassen. Beispielsweise kann eine Vielzahl der schmelzextrudierten Multipartikulate in einer Gelatine kapsel platziert werden, in einer Menge ausreichend um eine wirksame nachhaltig freisetzende Dosis bereitzustellen, wenn diese eingenommen und in Kon-

takt mit Magenflüssigkeit kommt.

**[0081]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird eine geeignete Menge des multipartikulären Extrudats zu einer oralen Tablette verpresst, unter Verwendung herkömmlicher Tablettierungsgeräte, unter Verwendung von Standardtechniken. Techniken und Zusammensetzungen zur Herstellung von Tabletten (verdichtet und geformt), Kapseln (Hart- und Weichgelatine) und Pillen sind auch in Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, Herausgeber) 1553–1593 (1980) beschrieben.

**[0082]** In wiederum einer anderen bevorzugten Ausführungsform kann das Extrudat zu Tabletten geformt werden, wie im US-Patent Nr. 4,957,681 (Klimesch et al.) ausgeführt und im größeren Detail oben beschrieben.

**[0083]** In einer weiteren Ausführungsform kann das Extrudat zu Zäpfchen geformt werden, welche eine Einheitsdosis des therapeutisch wirksamen Mittels enthalten. Dies kann unter Verwendung von Techniken und Geräten geschehen, die den Fachleuten gut bekannt sind.

**[0084]** Gegebenenfalls können die nachhaltig freisetzungsfördernden, schmelzextrudierten multipartikulären Systeme oder Tabletten beschichtet werden, oder die Gelatinekapsel kann weiter beschichtet werden mit einer nachhaltig freisetzungsfördernden Beschichtung umfassend eines der hydrophoben Materialien wie oben beschrieben. Derartige Beschichtungen umfassen vorzugsweise eine ausreichende Menge des hydrophoben Materials um ein Gewichtszunahmenniveau von etwa 2 bis etwa 30% zu erreichen, obwohl der Überzug auch mehr sein kann, je nach den physikalischen Eigenschaften der speziellen verwendeten Opioidanalgetikumverbindung und der erwünschten Freisetzungsgeschwindigkeit, u. a.

**[0085]** In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ist das hydrophobe Polymer umfassend die nachhaltig freisetzungsfördernde Beschichtung ein pharmazeutisch akzeptables Acrylpolymer, wie die hierin oben beschrieben. Das Lösungsmittel, das für das hydrophobe Material in der Beschichtung verwendet wird, kann jedes pharmazeutisch akzeptable Lösungsmittel sein, einschließlich Wasser, Methanol, Ethanol, Methylenchlorid und Mischungen davon.

**[0086]** Die Einheitsdosisformen der vorliegenden Erfindung können ferner Kombinationen von schmelzextrudierten Multipartikulaten, enthaltend ein oder mehrere der therapeutisch wirksamen Stoffe wie oben angegeben, umfassen bevor sie verkapselt werden. Ferner können die Einheitsdosisformen auch eine Menge eines sofort freisetzungsfördernden therapeutisch wirksamen Mittels für einen sofort einsetzenden therapeutischen Effekt umfassen. Das sofort freisetzungsfördernde therapeutisch wirksame Mittel kann z. B. in Form von separaten Pellets innerhalb einer Gelatinekapsel eingebracht werden, oder auf die Oberfläche der verpressten Tablette beschichtet werden, die aus dem Multipartikulatextrudat wie oben aufgeführt hergestellt wurde.

**[0087]** Die kontrolliert freisetzungsfördernden Formulierungen der vorliegenden Erfindung setzen den therapeutisch wirksamen Stoff langsam frei, z. B. nach der Aufnahme und der Aussetzung an Magenflüssigkeiten, und anschließend an Verdauungsflüssigkeiten. Das kontrollierte Freisetzungprofil der schmelzextrudierten Formulierungen der Erfindung kann z. B. durch Variieren der Retardierungsmittelmenge, d. h. des hydrophoben Polymers, durch Variieren der Weichmachermenge im Verhältnis zum hydrophoben Polymer, durch den Einschluss zusätzlicher Bestandteile oder Hilfsmittel, durch Verändern des Herstellungsverfahrens etc. verändert werden. In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung setzen die nachhaltig freisetzungsfördernden Darreichungsformen der vorliegenden Erfindung das therapeutisch wirksame Mittel mit einer Geschwindigkeit frei, die unabhängig vom pH ist, z. B. zwischen pH 1,6 und 7,2. In anderen Ausführungsformen können die Formulierungen so gestaltet sein, dass sie eine pH-abhängige Freisetzung des therapeutisch wirksamen Mittels gewährleisten.

#### Analgetische Opioidformulierungen

**[0088]** In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen betrifft die Erfindung nachhaltig freisetzungsfördernde orale Opioidformulierungen die auf einmal-täglich-Basis verabreichbar sind und die aus den hier beschriebenen Schmelzextrudaten hergestellt werden. Derartige Arzneiformen gewährleisten eine in vitro-Freisetzung (bei Messung mittels der USP-Blattrührer- oder Drehkörbchenmethode bei 100 Upm in 900 ml wässrigem Puffer (pH zwischen 1,6 und 7,2) bei 37°C von etwa 1 bis etwa 42,5% freigesetztes Opioid nach 1 Stunde, von etwa 5 bis etwa 65% freigesetztes Opioid nach 2 Stunden, von etwa 15 bis etwa 85% freigesetztes Opioid nach 4 Stunden, von etwa 20 bis etwa 90% freigesetztes Opioid nach 6 Stunden, von etwa 35 bis etwa 95% freigesetztes Opioid nach 12 Stunden, von etwa 45 bis etwa 100% freigesetztes Opioid nach 18 Stunden, und von etwa 55 bis etwa 100% freigesetztes Opioid nach 24 Stunden, nach Gewicht. Derartige Formulierungen kön-

nen ferner charakterisiert werden durch einen Spitzenplasmaspiegel bei etwa 2 bis etwa 8 Stunden nach der oralen Verabreichung, und vorzugsweise bei etwa 4 bis etwa 6 Stunden nach der Verabreichung. Derartige Formulierungen sind ferner gekennzeichnet durch einen  $W_{50}$ -Wert von 4 bis etwa 12 Stunden.

**[0089]** In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen gewährleistet die orale 24-Stunden nachhaltig freisetzende Opioid-Arzneiform eine schnelle Geschwindigkeit des anfänglichen Anstiegs der Plasmakonzentration des Opioids nach der oralen Verabreichung, so dass der in vivo erhaltene Spitzenplasmaspiegel etwa 2 bis etwa 8 Stunden nach der oralen Verabreichung auftritt, und/oder die Absorptionshalbwertszeit bei etwa 1 bis etwa 8 Stunden nach der oralen Verabreichung (im Nüchternzustand) liegt. In dieser Ausführungsform mehr bevorzugt beträgt die Absorptionshalbwertszeit 1 bis 6 Stunden, und möglicherweise 1 bis 3 Stunden nach der oralen Verabreichung (im Nüchternzustand). Derartige Formulierungen gewährleisten eine in vitro-Auflösung unter den oben angegebenen Bedingungen von etwa 12,5 bis etwa 42,5 Gew.-% freigesetztes Opioid nach 1 Stunde, von etwa 25 bis etwa 65 Gew.-% freigesetztes Opioid nach 2 Stunden, von etwa 45 bis etwa 85 Gew.-% freigesetztes Opioid nach 4 Stunden und mehr als etwa 60 Gew.-% freigesetztes Opioid nach 8 Stunden.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

**[0090]** Die folgenden Beispiele veranschaulichen verschiedene Gesichtspunkte der vorliegenden Erfindung. Sie sind nicht dazu gedacht die Ansprüche auf irgendeine Weise einzuschränken.

#### SCHMELZEXTRUSIONSTECHNIKEN

**[0091]** Typische Schmelzextrusionssysteme für die Ausführung der vorliegenden Erfindung umfassen einen geeigneten Extruderantriebsmotor mit einer variablen Geschwindigkeit und konstanter Drehmomentkontrolle, Start/Stop-Regelungen und Strommesser. Außerdem wird das System eine Temperatursteuerungskonsole umfassen, welche Temperatursensoren, Kühlmittel und Temperaturanzeiger über die gesamte Länge des Extruders aufweist. Außerdem wird das System einen Extruder wie etwa einen Zwei-Schneckenextruder umfassen, der aus zwei gegeneinanderrotierenden vermaschten Schnecken besteht, die in einem Zylinder oder einer Trommel eingeschlossen sind, welche eine Öffnung oder Düse an ihrem Ausgang aufweist. Die zugeführten Materialien treten über einen Zufuhrtrichter ein und werden durch die Schnecken durch die Trommel bewegt und durch die Düse gedrückt und zu Strängen geformt, die danach weggeführt werden, wie etwa mittels eines kontinuierlichen beweglichen Bandes, um eine Abkühlung zu ermöglichen und um zu einem Pelletizer oder einem anderen geeigneten Gerät geführt zu werden, um die extrudierten Stränge zu dem multipartikulären System zu machen. Der Pelletizer kann aus Walzen, einem fixierten Messer, einem Rotationsschneider und dergleichen bestehen. Geeignete Instrumente und Systeme sind erhältlich von Händlern und Herstellern wie etwa C. W. Brabender Instruments, Inc. in South Hackensack, New Jersey. Andere geeignete Gerätschaften sind für die Fachleute offensichtlich.

**[0092]** Ein weiterer Gesichtspunkt der Erfindung betrifft die Herstellung von schmelzextrudierten Multipartikulaten wie oben ausgeführt auf eine Weise, welche die in dem extrudierten Produkt eingeschlossene Luftmenge steuert. Durch Steuern der in dem Extrudat eingeschlossenen Luftmenge kann, wie überraschenderweise herausgefunden wurde, die Freisetzungsgeschwindigkeit des therapeutisch wirksamen Mittels aus dem z. B.

**[0093]** multipartikulären Extrudat beträchtlich verändert werden. In bestimmten Ausführungsformen wurde überraschenderweise herausgefunden, dass die pH-Abhängigkeit des extrudierten Produkts ebenso verändert werden kann.

**[0094]** Daher wird in einem weiteren Gesichtspunkt der Erfindung das schmelzextrudierte Produkt auf eine Weise hergestellt, die Luft während der Extrusionsphase des Verfahrens im Wesentlichen ausschließt. Dies kann beispielsweise durch Verwendung eines Leistritz-Extruders mit einem Vakuumansatz bewirkt werden. Es wurde überraschenderweise gefunden, dass extrudierte Multipartikulate die gemäß der Erfindung unter Verwendung eines Leistritz-Extruders unter Vakuum hergestellt wurden ein schmelzextrudiertes Produkt ergeben, das verschiedene physikalische Eigenschaften aufweist. Insbesondere ist das Extrudat im Wesentlichen nicht porös wenn es vergrößert wird, z. B. unter Verwendung von einem Rasterelektronenmikroskop, das ein SEM (Rasterelektronenmikroskopiebild) ergibt. Im Gegensatz zu dem wie herkömmlich gedacht wurde, wurde herausgefunden, dass derartige im Wesentlichen nicht poröse Formulierungen eine schnellere Freisetzung des therapeutisch wirksamen Mittels ergeben, im Verhältnis zur gleichen Formulierung die ohne Vakuum hergestellt wurde. SEM's der unter Verwendung eines Extruders unter Vakuum hergestellter Multipartikulate erscheinen sehr glatt und die Multipartikulate neigen dazu robuster zu sein als die ohne Vakuum hergestellten Multi-

partikulate. Es wurde beobachtet, dass zumindest in bestimmten Formulierungen die Verwendung von Extrusion unter Vakuum ein extrudiertes Multipartikelprodukt ergibt, das stärker pH-abhängig ist als die entsprechende Formulierung die ohne Vakuum hergestellt wurde.

#### Allgemeine Pelletherstellungsprozedur

**[0095]** Die folgende Technik wurde dazu verwendet, das Extrudat und die Multipartikelate der Beispiele 1 bis 26 herzustellen:

Mischen der erforderlichen Wirkstoffmenge, des hydrophoben Materials und Bindemittels zusammen mit beliebigen zusätzlichen Hilfsmitteln.

Beladen eines Pulverzuführers mit angemessener Menge der Wirkstoff/Hilfsstoffmischung.

Einstellen der Temperaturen der Extruderheizzonen auf die erforderliche Temperatur, in Abhängigkeit von der Formulierung. Typischerweise sollte die Temperatur auf etwa 83°C eingestellt werden. Abwarten bis die entsprechenden Heizzonen stetige Temperaturen erreichen. Einstellen der Extruderschnecken-Rotationsgeschwindigkeit auf 20 Upm. Starten des Zuführers, des Förderers und des Pelletizers. Nachdem die Hilfsstoffe geschmolzen sind und der Wirkstoff in der geschmolzenen Mischung eingebettet ist, wird die resultierende Viskosemasse in spaghettiartigen Strängen extrudiert. Der Durchmesser der Extruderöffnung kann eingestellt werden um die Dicke des resultierenden Strangs zu variieren.

Einstellen der Förderbandgeschwindigkeit auf eine angemessene Geschwindigkeit (z. B. 3 bis 100 Fuß/Min). Ermöglichen, dass die extrudierten halbfesten Stränge erstarren und/oder aushärten während sie zu dem Pelletizer auf dem Förderband transportiert werden. Zusätzliche Kühlvorrichtungen können erforderlich sein um eine ausreichende Erstarrung sicher zu stellen. (Das Förderband kann nicht erforderlich sein um den Strang zu kühlen wenn das Material schnell genug erstarrt).

Einstellen des Walzenmessers auf eine angemessene Geschwindigkeit (z. B. auf 3 bis 100 Fuß/Min. und 100 bis 800 Upm. Schneiden der erstarrten Stränge auf die erwünschte Größe (z. B. 3 bis 5 mm Durchmesser, 0,3 bis 5 mm Länge).

Sammeln des Pelletprodukts.

Einfüllen eines gewünschten Gewichts von Pellets in Hartgelatine kapseln um entsprechende Dosen des Wirkstoffs zu erhalten.

#### Auflösungsverfahren

**[0096]** Das folgende Auflösungsverfahren wurde verwendet um Auflösungsprofile der Arzneiformen der Beispiele 1 bis 25 zu erhalten.

(USP II Blattrührer bei 100 Upm bei 37°C)

Medien – 1. Stunde in 700 ml simulierter Magenflüssigkeit (SGF), pH 1,2 ohne Enzym, danach 900 ml simulierte Verdauungsflüssigkeit (SIF), pH 7,5 ohne Enzym.

Verwendung von HPLC-Prozeduren für die Untersuchung.

**[0097]** Die folgenden Beispiele veranschaulichen verschiedene Gesichtspunkte der vorliegenden Erfindung. Sie sind nicht dazu gedacht die Ansprüche auf irgendeine Weise einzuschränken.

#### BEISPIELE 1–2 (kein Opioid, Vergleichsbeispiele)

#### KONTROLLIERT FREISETZENDE CHLORPHENIRAMIN-FORMULIERUNGEN

**[0098]** In diesen Beispielen wurden Chlorpheniraminmaleat-haltige kontrolliert freisetzen Pellets gemäß des oben genannten Herstellungsverfahrens unter Verwendung von Ethylzellulose bzw. einem Acrylpolymer (Eudragit RSPO) als Retardierungsmittel hergestellt. Die Formulierungen sind in den Tabellen 1 und 2 unten aufgeführt. Die Freisetzung aus diesen Formulierungen ist in **Fig. 1** aufgeführt. Die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit aus den Ethylzellulosepellets (hergestellt bei 105°C) ist beträchtlich langsamer als die aus den Eudragit RSPO-Pellets (hergestellt bei 85°C).

| <b>Beispiel 1</b>      |                              | <b>TABELLE 1</b> |  |
|------------------------|------------------------------|------------------|--|
| <b>Zusammensetzung</b> | <b>Menge (mg) pro Kapsel</b> |                  |  |
| Chlorpheniramin Maleat | 60                           |                  |  |
| Ethylzellulose         | 84                           |                  |  |
| Stearinsäure           | 36                           |                  |  |
| Gesamt                 | 180                          |                  |  |

| <b>Beispiel 2</b>      |                              | <b>TABELLE 2</b> |  |
|------------------------|------------------------------|------------------|--|
| <b>Zusammensetzung</b> | <b>Menge (mg) pro Kapsel</b> |                  |  |
| Chlorpheniramin Maleat | 60                           |                  |  |
| Eudragit RSPO          | 84                           |                  |  |
| Stearinsäure           | 36                           |                  |  |
| Gesamt                 | 180                          |                  |  |

## BEISPIELE 3-6

## KONTROLLIERTE FREISETZENDE MORPHINFORMULIERUNGEN

**[0099]** Beispiel 3: Die Hilfsstoffe wie in Beispiel 2 verwendet, wurden eingesetzt um kontrolliert freisetzende Morphinsulfatpellets herzustellen.

| <b>Beispiel 3</b>      |                              | <b>TABELLE 3</b> |  |
|------------------------|------------------------------|------------------|--|
| <b>Zusammensetzung</b> | <b>Menge (mg) pro Kapsel</b> |                  |  |
| Morphinsulfat          | 60                           |                  |  |
| Eudragit RSPO          | 42                           |                  |  |
| Stearinsäure           | 18                           |                  |  |
| Gesamt                 | 120                          |                  |  |

**[0100]** Die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit des Beispiels 3 war langsamer als erwartet, insbesondere während der späteren Stunden der Auflösung.

**[0101]** Beispiele 4-5: Die Beispiele 4-5 wurden gemäß Beispiel 3 oben hergestellt. Um die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit während der späteren Stunden zu erhöhen, wurden variierende Mengen von Eudragit L-100 in die Formulierung eingebaut. Die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit steigt mit steigender Menge des Eudragit L-100 in der Formulierung. Die Morphinsulfatkapselformulierungen sind unten in den Tabellen 4-6 angegeben:

| <b>Beispiel 4</b>      |  | <b>TABELLE 4</b>             |      |
|------------------------|--|------------------------------|------|
| <b>Zusammensetzung</b> |  | <b>Menge (mg) pro Kapsel</b> |      |
| Morphinsulfat          |  |                              | 60   |
| Eudragit RSPO          |  |                              | 38,4 |
| Eudragit L-100         |  |                              | 3,6  |
| Stearinsäure           |  |                              | 18   |
| Gesamt                 |  |                              | 120  |

| <b>Beispiel 5</b>      |  | <b>TABELLE 5</b>             |      |
|------------------------|--|------------------------------|------|
| <b>Zusammensetzung</b> |  | <b>Menge (mg) pro Kapsel</b> |      |
| Morphinsulfat          |  |                              | 60   |
| Eudragit RSPO          |  |                              | 33,6 |
| Eudragit L-100         |  |                              | 8,4  |
| Stearinsäure           |  |                              | 18   |
| Gesamt                 |  |                              | 120  |

[0102] Beispiel 6: Eine nachhaltig freisetzende Morphinsulfatformulierung wurde mit den Bestandteilen wie unten in Tabelle 6 angegeben hergestellt.

TABELLE 6

| Bestandteile   | Menge (mg) pro Kapsel | Prozentanteil in der Rezeptur |
|----------------|-----------------------|-------------------------------|
| Morphinsulfat  | 60                    | 50                            |
| Eudragit RSPO  | 36                    | 30                            |
| Eudragit L-100 | 6                     | 5                             |
| Stearinsäure   | 18                    | 15                            |
| Gesamt         | 120                   | 100                           |

[0103] Das Formulierung des Beispiels 6 wurde wie folgt hergestellt:

#### Pelletherstellung

- a. Extrudersystembeschreibung: Der Zweischaubenextruder besteht aus einem Paar von gegeneinander rotierenden Schnecken und einer Trommel ausgestattet mit Heiz/Kühlzonen. Das Extrudat wird mittels eines Förderbandes an einen Pelletizer übergeben und zu Pellets der erwünschten Größe geschnitten.
- b. Herstellungsverfahren:
  1. Mischen des Wirkstoffs aller Hilfsstoffe in einem geeigneten Mischer.
  2. Platzierung der Mischung in einem Pulverzuführer.
  3. Einstellen der Temperaturen der Extruderheizzone auf ungefähr 83°C.
  4. Einstellen der Extruderschneckenrotationsgeschwindigkeit auf 20 Upm.
  5. Starten der Zufuhr, des Förderbandes und des Pelletizers.
  6. Nachdem die Hilfsstoffe geschmolzen und der Wirkstoff in der geschmolzenen Mischung eingebettet ist, wird die viskose Masse in Form von spaghettiartigen Strängen extrudiert.
  7. Das Extrudat erstarrt und härtet während es auf dem Förderband dem Pelletizer zugeführt wird.

8. Das Walzenmesser des Pelletizers schneidet die Stränge zu Pellets von 1,5 mm Durchmesser und 1,5 mm Länge.

#### Verkapselung

**[0104]** Nachdem die Pellets hergestellt wurden, wurden 120 mg der Pellets in Hartgelatine kapseln der Größe #2 verkapselt, was Kapseln ergab, welche 60 mg Morphinsulfat enthalten. Diese Kapseln wurden nach der folgenden Auflösungsmethodik geprüft:

**[0105]** Die Kapseln des Beispiels 6 erzielten die folgenden Auflösungsergebnisse:

| Zeit (Std)          | 1  | 2  | 4  | 8  | 12 | 18 | 24  |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|-----|
| Mittelwert % gelöst | 16 | 33 | 52 | 72 | 84 | 95 | 102 |

**[0106]** Wie in **Fig. 3** zu sehen, zeigt die Wirkstoffauflösungsgeschwindigkeit welche beim Produkt des Beispiels 3 erhalten wurde eine beträchtliche pH-Abhängigkeit. Die Freisetzungsgeschwindigkeit war langsamer in SIF (simulierter Verdauungsflüssigkeit) als in SGF (simulierter Magenflüssigkeit).

**[0107]** Der **Fig. 4** kann man entnehmen, dass aufgrund des Zusatzes von Eudragit L-100 die für das Beispiel 6 erhaltene Wirkstoffauflösungsgeschwindigkeit weniger pH-abhängig war. Die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit war schneller in SIF während der späteren Stunden der Auflösung, was für vollständige Bioverfügbarkeit wünschenswert ist.

#### BEISPIELE 7-8

**[0108]** Wie in **Fig. 5** gezeigt, kann mit geeigneter Wahl des Weichmachers die Wirkstofffreisetzungsrate aus der Eudragit L-100 erhaltenden Formulierung verringert werden. Dies kann notwendig sein um erwünschte Plasmawirkstoffkonzentrationsprofile nach der oralen Verabreichung der Pellets zu erzielen.

| <b>Beispiel 7</b>      |                              | <b>TABELLE 7</b> |  |
|------------------------|------------------------------|------------------|--|
| <b>Zusammensetzung</b> | <b>Menge (mg) pro Kapsel</b> |                  |  |
| Morphinsulfat          | 60                           |                  |  |
| Eudragit RSPO          | 33,6                         |                  |  |
| Eudragit L-100         | 8,4                          |                  |  |
| Stearinsäure           | 9                            |                  |  |
| Diethylphthalat        | 9                            |                  |  |
| Gesamt                 | 120                          |                  |  |

| <b>Beispiel 8</b>      |                              | <b>TABELLE 8</b> |  |
|------------------------|------------------------------|------------------|--|
| <b>Zusammensetzung</b> | <b>Menge (mg) pro Kapsel</b> |                  |  |
| Morphinsulfat          | 60                           |                  |  |
| Eudragit RSPO          | 33,6                         |                  |  |
| Eudragit L-100         | 8,4                          |                  |  |
| Stearinsäure           | 9                            |                  |  |
| Tributylzitat          | 9                            |                  |  |
| Gesamt                 | 120                          |                  |  |

## BEISPIELE 9–10

**[0109]** Eine unterschiedliche Polymer/Wachskombination wurde in einer alternativen Formulierung verwendet. Wie in **Fig. 7** zu sehen war die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit aus Ethylzellulose/Polyvinylacetatphthalat etwas schneller.

| <b>Beispiel 9</b>      |                              | <b>TABELLE 9</b> |  |
|------------------------|------------------------------|------------------|--|
| <b>Zusammensetzung</b> | <b>Menge (mg) pro Kapsel</b> |                  |  |
| Morphinsulfat          | 60                           |                  |  |
| Ethylzellulose         | 38,4                         |                  |  |
| Polyvinylacetat        | 3,6                          |                  |  |
| Stearinsäure           | 18                           |                  |  |
| Gesamt                 | 120                          |                  |  |

| <b>Beispiel 10</b>      |                              | <b>TABELLE 10</b> |  |
|-------------------------|------------------------------|-------------------|--|
| <b>Zusammensetzung</b>  | <b>Menge (mg) pro Kapsel</b> |                   |  |
| Morphinsulfat           | 60                           |                   |  |
| Ethylzellulose          | 33,8                         |                   |  |
| Polyvinylacetatphthalat | 7,2                          |                   |  |
| Stearinsäure            | 18                           |                   |  |
| Gesamt                  | 120                          |                   |  |

## BEISPIELE 11–14

## KONTROLLIERT FREISETZENDE OXYCODONFORMULIERUNGEN

**[0110]** Die in Beispiel 6 verwendete Rezeptur wurde auf Oxycodonhydrochlorid angewendet. Aufgrund der höheren Potenz von Oxycodon wurde nur 20 mg Wirkstoff verwendet. Die fehlenden 40 mg wurden durch 40 mg Talkum ersetzt (Beispiel 12). Kein Ersatz wurde im Beispiel 11 verwendet. Wenn sie nur in SGF oder SIF getestet wurden bewirkte die Verwendung von Eudragit L, dass die Formulierung weniger pH-abhängig wird. Die Ergebnisse sind in **Fig. 7** gezeigt.

TABELLE 11

| <b>Bestandteile</b> | <b>Menge (mg) / Kapsel</b> | <b>Prozentsatz in der Rezeptur</b> |
|---------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Oxycodon HCl        | 20                         | 25                                 |
| Eudragit RSPO       | 36                         | 45                                 |
| Eudragit L-100      | 6                          | 7,5                                |
| Stearinsäure        | 18                         | 22,5                               |
| Gesamt              | 80                         | 100                                |

**[0111]** Die Pelletherstellungsprozedur und das Auflösungsverfahren sind die gleichen wie in Beispiel 6 beschrieben.

**[0112]** Die obigen Kapseln ergaben die unten in Tabelle 11 a aufgeführten Auflösungsergebnisse.

TABELLE 11a

|                     |    |    |    |    |    |    |     |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|-----|
| Zeit (Std.)         | 1  | 2  | 4  | 8  | 12 | 18 | 24  |
| Mittelwert % gelöst | 14 | 29 | 45 | 66 | 81 | 94 | 101 |

| <b>Beispiel 12</b>     |  | <b>TABELLE 12</b>            |  |
|------------------------|--|------------------------------|--|
| <b>Zusammensetzung</b> |  | <b>Menge (mg) pro Kapsel</b> |  |
| Oxycodonhydrochlorid   |  | 20                           |  |
| Eudragit RSPO          |  | 36                           |  |
| Eudragit L-100         |  | 6                            |  |
| Stearinsäure           |  | 18                           |  |
| Talkum                 |  | 40                           |  |
| Gesamt                 |  | 120                          |  |

**[0113]** Beispiel 13: Oxycodon HCl 1 × -täglich-Kapseln wurden mit der folgenden Rezeptur unter Verwendung der in Beispiel 6 beschriebenen Technologie hergestellt. Die Formulierung ist wie unten in Tabelle 13 angegeben.

TABELLE 13

| Bestandteile   | Menge (mg) / Kapsel | Prozentanteil in der Rezeptur |
|----------------|---------------------|-------------------------------|
| Oxycodon HCl   | 20                  | 25                            |
| Eudragit RSPO  | 39                  | 48,75                         |
| Eudragit L-100 | 3                   | 3,75                          |
| Stearinsäure   | 18                  | 22,5                          |
| Gesamt         | 80                  | 100                           |

**[0114]** Das Pelletherstellungsverfahren ist das gleiche wie in Beispiel 6 beschrieben. Es wurden jedoch 80 mg Pellets verkapselt um 20 mg Oxycodon HCl-Gehalt zu ergeben.

**[0115]** Die oben genannten Kapseln wurden unter Verwendung der folgenden Auflösungsmethode geprüft:

1. Apparat USP Typ II (Blattrührer), 100 Upm bei 37°C
2. Medium: Entweder 900 ml simulierte Magenflüssigkeit (SGF), pH 1,2 ohne Enzym; oder 900 ml simulierte Verdauungsflüssigkeit (SIF), pH 7,5 ohne Enzym
3. Analytisches Verfahren: Hochleistungsflüssigchromatographie

**[0116]** Die Auflösungsergebnisse sind unten in Tabelle 13a angegeben:

TABELLE 13a

|                           |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Zeit (Std.)               | 1  | 2  | 4  | 8  | 12 | 18 | 24 |
| Mittelwert % gelöst (SGF) | 13 | 20 | 29 | 41 | 51 | 62 | 71 |
| Mittelwert % gelöst (SIF) | 14 | 21 | 31 | 44 | 57 | 68 | 80 |

**[0117]** Beispiel 14: Um eine kontrolliert freisetzende Oxycodon HCl-Tablette herzustellen die vorzugsweise bei einem geringeren pH aufgelöst wird, wird die folgende Rezeptur verwendet:

TABELLE 14

| Bestandteile             | Menge (mg) / Tablette | Prozentanteil in der Rezeptur |
|--------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Oxycodon HCl             | 40                    | 30,8                          |
| Eudragit RS30D (fest)    | 14                    | 10,8                          |
| Sprühgetrocknete Laktose | 35,25                 | 27,1                          |
| PVP                      | 5                     | 3,9                           |
| Triacetin                | 2                     | 1,5                           |
| Stearinalkohol           | 25                    | 19,2                          |
| Talkum                   | 2,5                   | 1,9                           |
| Magnesiumstearat         | 1,25                  | 0,9                           |
| Filmüberzug              | 5                     | 3,9                           |
| <b>Gesamt</b>            | <b>130</b>            | <b>100</b>                    |

## Gesamte Herstellung

1. Vermischen von Eudragit RS30D (Suspension) und Triacetin für 5 Minuten
2. Platzieren von sprühgetrockneter Laktose, Oxycodon HCl, PVP in einem Wirbelbettrockner.
3. Sprühen der Suspension auf die Pulver unter Verwirbelung.
4. Durchleiten der Granulierung durch eine Comil (Mühle) um Verklumpungen zu verringern.
5. Schmelzen von Stearylalkohol bei 70°C.
6. Einbau des geschmolzenen Stearylalkohols in die trockene Granulierung in einem Collete-Mischer.
7. Überführen der gewachsenen Granulierung in eine Abkühlschale und Ermöglichen, dass das Granulat erstarrt.
8. Durchleiten des Granulats durch eine Comil.
9. Vermischen des gewachsenen Granulats mit Talkum und Magnesiumstearat in einem Collete-Mischer.
10. Komprimieren der gleitfähig gemachten Granulate zu Tabletten unter Verwendung einer Rotationstablettenpresse.
11. Filmbeschichtung der Tabletten.

**[0118]** Diese Tabletten wurden anschließend unter Verwendung der folgenden Auflösungsmethodik wie in Beispiel 13 beschrieben geprüft.

**[0119]** Die oben angegebenen Tabletten ergaben die folgenden Auflösungsresultate:

TABELLE 14a

|                         |    |    |    |    |    |
|-------------------------|----|----|----|----|----|
| Zeit (Std.)             | 1  | 2  | 4  | 8  | 12 |
| Mittelwert % gelöst SGF | 39 | 53 | 70 | 90 | 99 |
| Mittelwert % gelöst SIF | 35 | 48 | 65 | 83 | 93 |

## BEISPIELE 15–19

## KONTROLLIERT FREISETZENDE HYDROMORPHONFORMULIERUNGEN

**[0120]** Beispiele 15–16: Die in Beispiel 6 verwendete Rezeptur wurde auf Hydromorphonhydrochlorid angewendet. Aufgrund der höheren Potenz des Hydromorphons wurden nur 8 mg des Wirkstoffs verwendet. Die fehlenden 52 mg wurden durch 52 mg Talkum (Beispiel 16) ersetzt, oder 52 mg Hilfsstoffe (Beispiel 15). Die Ergebnisse sind in **Fig. 8** gezeigt.

| <b>Beispiel 15</b>       |  | <b>TABELLE 15</b>            |  |
|--------------------------|--|------------------------------|--|
| <b>Zusammensetzung</b>   |  | <b>Menge (mg) pro Kapsel</b> |  |
| Hydromorphonhydrochlorid |  | 8                            |  |
| Eudragit RSPO            |  | 67,2                         |  |
| Eudragit L-100           |  | 11,2                         |  |
| Stearinsäure             |  | 33,6                         |  |
| Gesamt                   |  | 120                          |  |

| <b>Beispiel 16</b>       |  | <b>TABELLE 16</b>            |  |
|--------------------------|--|------------------------------|--|
| <b>Zusammensetzung</b>   |  | <b>Menge (mg) pro Kapsel</b> |  |
| Hydromorphonhydrochlorid |  | 8                            |  |
| Eudragit RSPO            |  | 36                           |  |
| Eudragit L-100           |  | 6                            |  |
| Stearinsäure             |  | 18                           |  |
| Talkum                   |  | 52                           |  |
| Gesamt                   |  | 120                          |  |

**[0121]** Beispiel 17: Hydromorphon HCl 1 × -täglich-Kapseln wurden mit der Rezeptur wie in Tabelle 17 unten angegeben hergestellt unter Verwendung der in Beispiel 6 beschriebenen Technologie.

TABELLE 17

| Bestandteile     | Menge (mg) / Kapsel | Prozentanteil in der Rezeptur |
|------------------|---------------------|-------------------------------|
| Hydromorphon HCl | 8                   | 10                            |
| Eudragit RSPO    | 53                  | 66,25                         |
| Stearylalkohol   | 19                  | 23,75                         |
| Gesamt           | 80                  | 100                           |

**[0122]** Das Pelletherstellungsverfahren ist das gleiche wie in Beispiel 6 beschrieben. Es wurden jedoch Pellets mit 1,5 mm Durchmesser und 1,0 mm Länge hergestellt. Jede Kapsel fasst 80 mg Pellets und enthält 8 mg Hydromorphon HCl.

**[0123]** Die obigen Kapseln wurden unter Verwendung der in Beispiel 6 beschriebenen Auflösungsmethodik geprüft.

**[0124]** Die obigen Kapseln zeigten Auflösungsergebnisse wie unten in Tabelle 17a angegeben:

TABELLE 17a

| Zeit (Std.)         | 1  | 2  | 4  | 8  | 12 | 18 | 24 |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Mittelwert % gelöst | 17 | 28 | 32 | 45 | 56 | 69 | 82 |

**[0125]** Beispiel 18: Hydromorphon HCl 1 × -täglich-Kapseln mit der Rezeptur wie unten in Tabelle 18 angegeben hergestellt, als Zweibeispiel der in Tabelle 6 beschriebenen Technologie.

TABELLE 18

| Bestandteile     | Menge (mg) / Kapsel | Prozentanteil in der Rezeptur |
|------------------|---------------------|-------------------------------|
| Hydromorphon HCl | 8                   | 10                            |
| Eudragit RSPO    | 48                  | 60                            |
| Stearylalkohol   | 24                  | 30                            |
| Gesamt           | 80                  | 100                           |

**[0126]** Das Pelletherstellungsverfahren und das Auflösungsverfahren war das gleiche wie in Beispiel 6 beschrieben.

**[0127]** Die obigen Kapseln ergaben Auflösungsergebnisse wie unten in Tabelle 18a angegeben:

TABELLE 18a

| Zeit (Std.)         | 1  | 2  | 4  | 8  | 12 | 18 | 24 |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Mittelwert % gelöst | 23 | 29 | 40 | 56 | 69 | 84 | 96 |

**[0128]** Beispiel 19: Hydromorphon HCl 1 × -täglich-Kapseln wurden mit der folgenden Rezeptur nach dem Verfahren wie in Beispiel 6 beschrieben hergestellt.

TABELLE 19

| Bestandteile     | Menge (mg) / Kapsel | Prozentanteil in der Rezeptur |
|------------------|---------------------|-------------------------------|
| Hydromorphon HCl | 8                   | 10                            |
| Eudragit RSPO    | 41,5                | 51,9                          |
| Eudragit L-100   | 8,5                 | 10,6                          |
| Stearinsäure     | 22                  | 27,5                          |
| Gesamt           | 80                  | 100                           |

**[0129]** Das Herstellungsverfahren der Pellets und die Auflösungsmethode sind die gleichen wie in Beispiel 6 beschrieben.

**[0130]** Die obigen Kapseln ergaben die folgenden Auflösungsergebnisse:

TABELLE 19a

| Zeit (Std.)         | 1 | 2  | 4  | 8  | 12 | 18 | 24 |
|---------------------|---|----|----|----|----|----|----|
| Mittelwert % gelöst | 4 | 14 | 36 | 52 | 64 | 75 | 84 |

BEISPIEL 20

**[0131]** In diesem Beispiel wurde eine Bioverfügbarkeitsstudie unternommen. Vierzehn Probanden gab man die Morphinsulfatformulierung des Beispiels 3. Die Ergebnisse sind unten in Tabelle 20 und in **Fig. 10** angegeben.

| TABELLE 20                |     |      |      |
|---------------------------|-----|------|------|
| Gruppe                    | AUC | Cmax | Tmax |
| Beispiel 3 Nüchtern       | 230 | 15,7 | 2,1  |
| Beispiel 3 nach dem Essen | 213 | 14,0 | 3,2  |

**[0132]** Aus den obigen Daten kann man entnehmen, dass die Formulierung ein idealer Kandidat für eine verlängerte Freisetzung oder ein 1 × -täglich-Produkt ohne einen Nahrungseffekt ist.

BEISPIEL 21

#### Bioverfügbarkeit von Morphinsulfat-Schmelzextrusions-Multipartikulaten in 60 mg-Kapseln

**[0133]** Eine Bioverfügbarkeitsstudie der Morphinkapseln des Beispiels 6 wurde bei 12 normalen männlichen Freiwilligen durchgeführt. Kapseln von 60 mg Stärke wurden entweder mit oder ohne Nahrung in einer Einzeldosis-Zweiwege-Kreuzstudie verabreicht (single dose two-way crossover study). Blutproben wurden periodisch entnommen und bezüglich der Morphinkonzentrationen getestet unter Verwendung von Gaschromatographie mit Massendetektion (GC/MS). Aus den Daten wurden die folgenden pharmakokinetischen Parameter berechnet und sind unten in Tabelle 21 angegeben.

TABELLE 21

| Behandlung | AUC, n. Std./ml | Cmax, n/ml | Tmax Std. |
|------------|-----------------|------------|-----------|
| Nüchtern   | 228             | 15,7       | 2,1       |
| Nach Essen | 210             | 14,0       | 3,2       |

**[0134]** Beim Vergleich mit den typischen Blutspiegeln von MS Contin®, marktüblichen Einzeldosis 2 × -täglich Morphinsulfat 30 mg-Tabletten kann im Nüchternzustand gesehen werden, dass die Kapseln des Beispiels 6 für eine 1 × -täglich-Verabreichung geeignet sind. Zur 2.4. Stunde sind die Blutspiegel gut oberhalb von MS Contin und innerhalb des therapeutischen Bereichs (**Fig. 11**).

BEISPIEL 22

## Bioverfügbarkeit von OXY-MEM 20 mg-Kapseln

**[0135]** Eine Bioverfügbarkeitsstudie von Oxycodonkapseln der Beispiele 11 und 13 wurde bei 10 normalen männlichen Freiwilligen durchgeführt. Die Kapseln des Beispiels 13 wurden entweder mit oder ohne Nahrung verabreicht. Die Kapseln des Beispiels 13 wurden ohne Nahrung verabreicht. Die Studie wurde durchgeführt als Einzeldosis-Vierweg-Kreuzstudie. Blutproben wurden periodisch entnommen und bezüglich der Oxycodonkonzentration unter Verwendung von Gaschromatographie mit Massendetektion (GC/MS) untersucht. Aus den Daten wurden die folgenden pharmakokinetischen Parameter wie unten in Tabelle 22 angegeben berechnet:

TABELLE 22

| Behandlung              | AUC, n. Std./ml | Cmax, n/ml | Tmax Std. |
|-------------------------|-----------------|------------|-----------|
| Beispiel 13, nüchtern   | 207             | 9,7        | 5,3       |
| Beispiel 13, nach Essen | 261             | 14,8       | 6,4       |
| Beispiel 11, nüchtern   | 244             | 12,9       | 6,0       |
| Oxycontin, nüchtern     | 249             | 20,8       | 3,2       |

**[0136]** Aus den obigen Daten kann geschlossen werden, dass wohl die Beispiele 11 und 13, insbesondere jedoch Beispiel 13 für eine 1 × -täglich-Verabreichung geeignet sind. Dies ist graphisch in **Fig. 12** gezeigt.

BEISPIEL 23

## Bioverfügbarkeit der Tabletten des Beispiels 14

**[0137]** Eine Bioverfügbarkeitsstudie von kontrolliert freisetzenden Oxycodontabletten des Beispiels 14 wurde bei 25 normalen Freiwilligen durchgeführt. Diese Tabletten wurden entweder mit oder ohne Nahrung verabreicht. Die Studie wurde mit Einzeldosis-randomisiertem Kreuz-Aufbau durchgeführt. Blutproben wurden periodisch entnommen und unter Verwendung von Gaschromatographie mit Massendetektion (GC/MS) nach den Oxycodonkonzentrationen untersucht. Die Plasmaoxycodonkonzentration gegen Zeitkurven sind in Tabelle 13 gezeigt.

**[0138]** Aus den Daten wurden die folgenden pharmakokinetischen Parameter berechnet.

TABELLE 23

| Behandlung              | AUC, n. Std./ml | Cmax, n/ml | Tmax Std. |
|-------------------------|-----------------|------------|-----------|
| Beispiel 14, nüchtern   | 422             | 39,3       | 3,1       |
| Beispiel 14, nach Essen | 416             | 35,3       | 4,8       |

**[0139]** Überraschenderweise wurde gefunden, dass das kontrolliert freisetzen Oxycodon HCl-Präparat, das vorzugsweise sich in niedrigem pH auflöste, keinen wesentlichen Nahrungseffekt zeigt. Aus den C<sub>max</sub>-Daten kann man entnehmen, dass es keine signifikante Veränderung der Oxycodonblutspiegel gibt, wenn der Wirkstoff mit Nahrung und ohne Nahrung eingenommen wurde (35,3/39,3 = 0,09). Aus den AUC-Daten („area under the curve“, Fläche unter der Kurve) scheint es, dass die absorbierte Wirkstoffmenge mit oder ohne Nahrung ähnlich ist (416/42200,986).

## BEISPIEL 24

## Bioverfügbarkeit von HH-MEM 8 mg-Kapseln

**[0140]** Eine Bioverfügbarkeitsstudie von Hydromorphonkapseln der Beispiele 17 und 18 wurde unter Verwendung einer Einzeldosis-fünf-Wege Kreuz-Studie bei 12 normalen männlichen Freiwilligen durchgeführt. Die Probanden erhielten entweder 8 mg einer Dilaudid-Tablette (sofortige Freisetzung) oder 8 mg HH-MEM-Kapseln. Die Dilaudid-Tabletten wurden nach einem Fasten über Nacht verabreicht. Die MEM-Kapseln wurden mit und ohne Nahrung verabreicht. Blutproben wurden periodisch entnommen und bezüglich der Hydromorphonkonzentration unter Verwendung von Gaschromatographie mit Massendetektion (GC/MS) untersucht. Aus den Daten wurden die folgenden pharmakokinetischen Parameter berechnet.

TABELLE 24

| Behandlung              | AUC, n. Std./ml | C <sub>max</sub> , n/ml | T <sub>max</sub> Std. |
|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|
| Beispiel 17, nüchtern   | 19,00           | 0,72                    | 6,8                   |
| Beispiel 17, nach Essen | 20,10           | 0,75                    | 2,4                   |
| Beispiel 18, nüchtern   | 19,23           | 0,76                    | 3,9                   |
| Beispiel 18, nüchtern   | 21,47           | 0,93                    | 1,9                   |
| Dilaudid, nüchtern      | 14,55           | 3,69                    | 0,7                   |

**[0141]** Aus den Daten würden beide Formulierungen 17 und 18 für eine 1 × -täglich-Verabreichung geeignet sein, wobei beide keinen Nahrungseffekt aufweisen und Beispiel 17 tatsächlich ideal aussieht. Die Daten des Beispiels 17 sind graphisch in **Fig. 4** gezeigt und die Daten des Beispiels 18 sind graphisch in **Fig. 15** gezeigt.

## BEISPIEL 25

## Steady State Bioverfügbarkeit von HH-MEM 8 mg-Kapseln

**[0142]** Um die Gleichgewichtszustandsplasmaspiegel und die Auswirkung von Nahrung auf Hydromorphon zu prüfen wurde eine Einzeldosis Zweiwege-Kreuz-Studie bei 12 normalen männlichen Freiwilligen durchgeführt. Die Probanden erhielten entweder 4 mg Dilaudid (sofort freisetzend) alle 6 Stunden oder 16 mg der Kapseln gemäß Beispiel 17 alle 24 Stunden. Venenblutproben wurden zu vorherbestimmten Zeitpunkten entnommen. Die Plasmahydromorphonkonzentrationen wurden unter Verwendung von Gaschromatographie mit Massendetektion (GC/MS) quantifiziert.

**[0143]** Aus den Daten von Tag 4 wurden die folgenden pharmakokinetischen Parameter berechnet und unten in Tabelle 25 angegeben.

TABELLE 25

| Behandlung  | AUC, n. Std./ml | C <sub>max</sub> , n/ml | C <sub>min</sub> , n/ml | T <sub>max</sub> , Std. |
|-------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Beispiel 17 | 36,08           | 2,15                    | 1,49                    | 5,8                     |
| Dilaudid    | 33,53           | 3,44                    | 0,94                    | 1,6                     |

**[0144]** Die Ergebnisse sind graphisch in **Fig. 16** gezeigt. Aus diesen Daten kann man entnehmen, dass Bei-

spiel 17 ein ideales Produkt für die 1 × -täglich-Verabreichung für entweder eine Einzeldosis- oder eine Mehrfachdosis-Verabreichung ist.

## BEISPIEL 26

## Bioverfügbarkeit von HH-MEM 8 mg-Kapseln

**[0145]** Um die Bioverfügbarkeit und die Auswirkung von Nahrung auf Hydromorphon MEM-Kapseln zu prüfen wurde eine Einzeldosis Dreiwege-Kreuz-Studie bei 12 normalen männlichen Freiwilligen durchgeführt. Die Probanden erhielten entweder 8 mg Dilaudidtablette (sofort freisetzend) oder 8 mg HH-MEM (Beispiel 19) Dilaudid-Tabletten wurden nach fasten über Nacht verabreicht. MEM-Kapseln wurden mit oder ohne Nahrung verabreicht. Venenblutproben wurden zu vorherbestimmten Zeitpunkten entnommen. Die Plasmahydromorphonkonzentrationen wurden unter Verwendung von Gaschromatographie mit Massendetektion (GC/MS) quantifiziert.

**[0146]** Aus den Daten wurden die folgenden pharmakokinetischen Parameter berechnet und unten in Tabelle 26 angegeben.

TABELLE 26

| Behandlung              | AUC, n. Std./ml | C <sub>max</sub> , n/ml | T <sub>max</sub> Std. |
|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|
| Beispiel 19, nüchtern   | 15,83           | 0,52                    | 5,6                   |
| Beispiel 19, nach Essen | 16,55           | 0,65                    | 4,1                   |
| Dilaudid, nüchtern      | 16,54           | 3,15                    | 0,8                   |

**[0147]** Aus den obigen Daten kann man schließen, dass ein 1 × -täglich Hydromorphon-Produkt erzeugt werden kann unter Verwendung anderer Bestandteile als die für die Beispiele 17 und 18 verwendeten. Diese Daten sind graphisch in Fig. 17 gezeigt.

## BEISPIEL 27

## Tramadol HCl 200 mg SR-Tablette

**[0148]** Das folgende Rezept wird verwendet um Schmelzextrusionsgranulate und -Tabletten herzustellen.

TABELLE 27

| Bestandteile     | Menge (mg) /<br>Tablette | Prozentanteil in<br>der Rezeptur |
|------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Tramadol HCl     | 200                      | 53,4                             |
| Eudragit RSPO    | 74                       | 19,8                             |
| Tributylzitat    | 14,8                     | 4,0                              |
| Stearylalkohol   | 74                       | 19,8                             |
| Talkum           | 7,4                      | 2,0                              |
| Magnesiumstearat | 3,8                      | 1,0                              |
| Gesamt           | 374                      | 100                              |

## Granulatherstellung

a. Extrudersystembeschreibung: Der Zweischnellen-Extruder besteht aus einem Paar gegeneinander rotierender Schnecken und einem Rohrblock ausgestattet mit Heiz/Kühlzonen. Das strangförmige Extrudat

wird auf einem Förderband zur Erstarrung gebracht und zu Pellets der erwünschten Größe geschnitten.

b. Herstellungsverfahren:

1. Vermischen des Wirkstoffs und aller Hilfsstoffe in einem geeigneten Mischer.
2. Platzieren der Mischung in einem Pulverzuführer.
3. Einstellen der Temperaturen der Extruderheizzonen auf ungefähr 65°C.
4. Einstellen der Extruder-Schneckenrotations-Geschwindigkeit auf 40 Upm.
5. Starten des Zuführers und des Förderbandes.
6. Nachdem die Hilfsstoffe geschmolzen und der Wirkstoff in der geschmolzenen Mischung eingebettet war, wurde die viskose Masse als spaghettiartige Stränge extrudiert.
7. Das Extrudat erstarrt und härtet während es auf einem Förderband weggetragen wird.
8. Das strangartige Extrudat wurde zu Pellets von 2 mm Durchmesser und 2 –8 cm Länge geschnitten.

#### Tablettierung

**[0149]** Die Pellets wurden zu Granulaten durch ein geeignetes Sieb vermahlen. Die Granulate wurden mit Talk und Magnesiumstearat vermischt. Die Mischung wurde anschließend zu kapselförmigen Tabletten verpresst.

#### Auflösungsverfahren

1. Apparat USP Typ II (Blattrührer), 100 upm bei 37°C.
2. Die Tablette wurde in einer Tablettenabsenkklammer platziert und in jedem Gefäß eingetaucht.
3. Medium: 900 ml pH 6,5 Phosphatpuffer.
4. Analytisches Verfahren: Hochleistungsflüssigchromatographie.

**[0150]** Die obigen Tabletten ergaben die folgenden Auflösungsergebnisse:

TABELLE 27a

| Zeit (Std.)         | 1  | 2  | 4  | 8  | 12 | 18 | 24 |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Mittelwert % gelöst | 24 | 33 | 45 | 61 | 71 | 82 | 88 |

#### BEISPIEL 28

#### Tramadol HCl 200 mg SR-Tablette

**[0151]** Die folgende Rezeptur wurde verwendet um Schmelzextrusionsgranulate und eine Tablette mit einem langsameren Auflösungsprofil als bei Beispiel 27 herzustellen.

TABELLE 28

| Bestandteile     | Menge (mg) /<br>Tablette | Prozentanteil in<br>der Rezeptur |
|------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Tramadol HCl     | 200                      | 44,1                             |
| Ethylzellulose   | 110                      | 24,3                             |
| Tributylzitat    | 22                       | 4,9                              |
| Stearylalkohol   | 110                      | 24,3                             |
| Talkum           | 7,4                      | 1,6                              |
| Magnesiumstearat | 3,8                      | 0,8                              |
| Gesamt           | 453,2                    | 100                              |

**[0152]** Das Herstellungsverfahren und die Auflösungsmethode sind die gleichen wie beim Beispiel 27 beschrieben. Als zusätzliches Auflösungsmedium wurde verwendet: pH 1,2 simulierte Magenflüssigkeit (SGF)

ohne Enzym, pH 7,5 simulierte Verdauungsflüssigkeit (SIF) ohne Enzym sowie pH 4 Phosphatpuffer.

[0153] Die obigen Tabletten ergaben die folgenden Auflösungsergebnisse:

TABELLE 28

| Zeit (Std.)             | 1  | 2  | 4  | 8  | 12 | 18 | 24 |
|-------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Mittelwert % gelöst SGF | 18 | 26 | 35 | 49 | 59 | 70 | 80 |
| pH 4                    | 17 | 25 | 34 | 49 | 60 | 73 | 83 |
| pH 6,5                  | 17 | 23 | 33 | 46 | 57 | 70 | 81 |
| SIF                     | 17 | 23 | 32 | 45 | 56 | 68 | 78 |

[0154] Die Ergebnisse zeigen, dass die Auflösungsprofile der Tramadol SR-Tabletten in Medien mit verschiedenen pH-Werten ähnlich sind. Basierend auf unserer Erfahrung mit ähnlichen Rezepturen von anderen Opiaten wird eine Rezeptur die ein pH-unabhängiges Auflösungsprofil zeigt ein konsistentes Wirkstofffreisetzungprofil in vivo ohne Nahrungseffekt aufweisen.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Einheitsdosis mit nachhaltiger Wirkstofffreisetzung, die zur oralen Verabreichung geeignet ist, umfassend das Mischen eines Opioidanalgetikums, eines oder mehrerer hydrophober Materialien die aus der Gruppe bestehend aus Alkylzellulose, Acryl- Methacrylsäurepolymeren und -copolymeren, Schellack, Zein, hydriertem Rhizinusöl, hydriertem Pflanzenöl und Mischungen davon ausgewählt sind; sowie einen oder mehrere hydrophobe schmelzbare Träger, die aus der Gruppe bestehend aus natürlichen oder synthetischen Wachsen, Fettsäuren, Fettalkoholen und Mischungen davon ausgewählt sind, wobei der hydrophobe schmelzbare Träger einen Schmelzpunkt von 30 bis 200°C aufweist, und wobei das Verfahren das Schmelzen oder Erweichen der Mischung in einem Extruder, das Extrudieren der Mischung zur Bildung eines Extrudats und das Aufteilen des Extrudats in einer Einheitsdosis umfasst, die, wenn sie an einen Humanpatienten verabreicht wird, eine nachhaltige Freisetzung des Opioidanalgetikums gewährleistet, um über einen Zeitraum von 8 bis 24 Stunden eine analgetische Wirkung zu ergeben.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Extrudat in der Form eines Stranges vorliegt und der Strang zu Multipartikulaten zerschnitten wird, die eine Länge von 0,1 bis 5 mm aufweisen.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Extrudat einen Durchmesser von 0,1 bis 5 mm aufweist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Opioidanalgetikum aus der Gruppe bestehend aus Alfentanil, Allylprodin, Alphaprodin, Anileridin, Benzylmorphin, Bezitramid, Buprenorphin, Butorphanol, Clonitazen, Codein, Cyclazocin, Desomorphin, Dextromoramid, Dezocin, Diampromid, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Dimenoxadol, Dimepheptanol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethylmorphin, Etonitazen, Fentanyl, Heroin, Hydrocodon, Hydromorphon, Hydroxypethidin, Isomethadon, Ketobemidon, Levallorphan, Levorphanol, Levophenacylmorphan, Lofentanil, Meperidin, Mep tazinol, Metazocin, Methadon, Metopon, Morphin, Myrophin, Nalbuphin, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, Normethadon, Nalorphin, Normorphin, Norpipapon, Opium, Oxycodon, Oxymorphon, Papaveretum, Pentazocin, Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Piritramid, Propheptazin, Promedol, Properidin, Propiram, Propoxyphen, Sufentanil, Tramadol, Tilidin, pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon und Mischungen davon ausgewählt ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Opioidanalgetikum aus der Gruppe bestehend aus Morphin, Codein, Hydromorphon, Hydrocodon, Oxycodon, Oxymorphon, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Tramadol, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mischungen davon ausgewählt ist.

6. Verfahren nach Anspruch 2, ferner umfassend das Einbringen der Multipartikulate in eine Gelatinekap sel.

7. Verfahren nach Anspruch 2, ferner umfassend das Komprimieren der Multipartikulate zu einer Tablette.

8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei das Opioidanalgetikum Tramadol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.
9. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das Opioidanalgetikum ein Opioidanalgetikum ist, das aus der Gruppe bestehend aus Morphin, Codein, Hydromorphon, Hydrocodon, Oxycodon, Oxymorphon, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Tramadol, pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon und Mischungen davon ausgewählt ist.
10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die Einheitsdosis eine in vitro-Freisetzung (bei Beurteilung mittels der USP Blattrührer oder Drehkörnchenmethode bei 100 upm in 900 ml wässrigem Puffer (pH zwischen 1,6 und 7,2) bei 37°C) von 1 bis 42,5% freigesetztes Opioid nach einer Stunde, von 5 bis 65% freigesetztes Opioid nach 2 Stunden, von 15 bis 85% freigesetztes Opioid nach 4 Stunden, nach 4 Stunden von 20 bis 90% freigesetztes Opioid nach 6 Stunden, von 35 bis 95% freigesetztes Opioid nach 12 Stunden, von 45 bis 100% freigesetztes Opioid nach 18 Stunden und von 55 bis 100% freigesetztes Opioid nach 24 Stunden gewährleistet.
11. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die Einheitsdosis einen Spitzenplasmaspiegel bei von 2 bis 8 Stunden nach der oralen Verabreichung einer Einzeldosis gewährleistet.
12. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die Einheitsdosis einen  $W_{50}$ -Wert von 4 bis 12 Stunden nach der oralen Verabreichung einer Einzeldosis gewährleistet.
13. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die Einheitsdosis einen Spitzenplasmaspiegel bei von 2 bis 8 Stunden nach oraler Verabreichung gewährleistet.
14. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die Einheitsdosis eine Absorptions-Halbwertszeit von 1 bis 8 Stunden nach der oralen Verabreichung einer Einzeldosis (im nüchternen Zustand) bereitstellt.
15. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die Einheitsdosis eine in vitro-Freisetzung (bei Beurteilung mit der USP Blattrührer- oder Drehkörnchenmethode bei 100 upm in 900 ml wässrigem Puffer (pH zwischen 1,6 und 7,2) bei 37°C) von 12,5 bis 42,5% freigesetztes Opioid nach einer Stunde, von 25 bis 65% freigesetztes Opioid nach 2 Stunden, von 45 bis 85% freigesetztes Opioid nach 4 Stunden und mehr als 60% freigesetztes Opioid nach 8 Stunden gewährleistet.
16. Verfahren zur Herstellung einer nachhaltig freisetzenden pharmazeutischen Einheitsdosis geeignet für die orale Verabreichung, umfassend:  
 Mischen eine Opioidanalgetikums zusammen mit (1) einem hydrophoben Material ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylzellulosen, Acryl- und Methacrylsäurepolymeren und -copolymeren, Schellack, Zein, hydriertem Rhinzinusöl, hydriertem Pflanzenöl, und Mischungen davon, sowie (2) einem hydrophoben schmelzbaren Träger ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus natürlichen oder synthetischen Wachsen, Fettsäuren, Fettalkoholen und Mischungen davon; wobei der hydrophobe schmelzbare Träger einen Schmelzpunkt zwischen 30 bis 200°C aufweist; Erhitzen der Mischung auf eine Temperatur die ausreicht um die Mischung hinreichend zu erweichen oder zu schmelzen um deren Extrusion zu ermöglichen;  
 Extrudieren der erhitzten Mischung zur Bildung eines Stranges mit einem Durchmesser von 0,1 bis 3 mm;  
 Abkühlen des Stranges;  
 Aufteilen des Stranges zu nicht kugelförmigen („non-spheroidal“) Multipartikulaten mit einer Länge von 0,1 bis 5 mm, und  
 Aufteilen der Multipartikulate zu Einheitsdosen, die eine nachhaltige Freisetzung des Opioidanalgetikums gewährleisten um eine analgetische Wirkung über einen Zeitraum von 8 bis 24 Stunden zu ergeben.
17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Opioidanalgetikum ein Opioidanalgetikum ist, das aus der Gruppe bestehend aus Alfentanil, Allylprodin, Alphaprodin, Anileridin, Benzylmorphin, Bezitramid, Buprenorphin, Butorphanol, Clonitazen, Codein, Cyclazocin, Desomorphin, Dextromoramid, Dezocin, Diampromid, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Dimenoxadol, Dimepheptanol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethylmorphin, Etonitazen, Fentanyl, Heroin, Hydrocodon, Hydromorphon, Hydroxypethidin, Isomethadon, Ketobemidon, Levallorphan, Levorphanol, Levophenacetylmorphan, Lofentanil, Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methadon, Metopon, Morphin, Myrophin, Nalbuphin, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, Normethadon, Nalorphin, Normorphin, Norpipapon, Opium, Oxycodon, Oxymorphon, Papaveretum, Pentazocin, Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Piritramid, Propheptazin, Promedol, Properidin, Propiram, Propoxyphen, Sufentanil, Tramadol, Tildin, pharmazeutisch akzeptable Salze davon und Mischungen davon ausgewählt ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, ferner umfassend das Einbringen der Einheitsdosis der Multipartikulate in eine Gelatinekapself.
19. Verfahren nach Anspruch 16, ferner umfassend das Komprimieren der Einheitsdosis der Multipartikulate zu einer Tablette.
20. Verfahren nach Anspruch 16, wobei die erhitzte Mischung unter Vakuumbedingungen extrudiert wird um ein im Wesentlichen nicht poröses Extrudat zu bilden.
21. Verfahren nach Anspruch 15, wobei das Opioidanalgetikum, das eine oder die mehrere hydrophoben Materialien, und das eine oder die mehreren hydrophoben schmelzbaren Träger vermischt werden, in eine Pulverbeschichtungsvorrichtung eingebracht werden und zum Erhitzen dem Extruder zugeführt werden.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei das Opioidanalgetikum Tramadol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei das Opioidanalgetikum Hydromorphon oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei das Opioidanalgetikum Oxycodon oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei die Einheitsdosis eine analgetische Wirkung für 8 bis 24 Stunden gewährleistet.
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei die Einheitsdosis eine analgetische Wirkung für mindestens 24 Stunden gewährleistet.
27. Verfahren nach Anspruch 16, wobei der Aufteilungsschritt ferner das Aufteilen des Strangs zur Ausbildung nicht kugelförmiger Multipartikulate des Extrudats mit einer Länge von 0,1 bis 5 mm und das Aufteilen der nicht kugelförmigen Multipartikulate zu den Einheitsdosen umfasst.

Es folgen 17 Blatt Zeichnungen

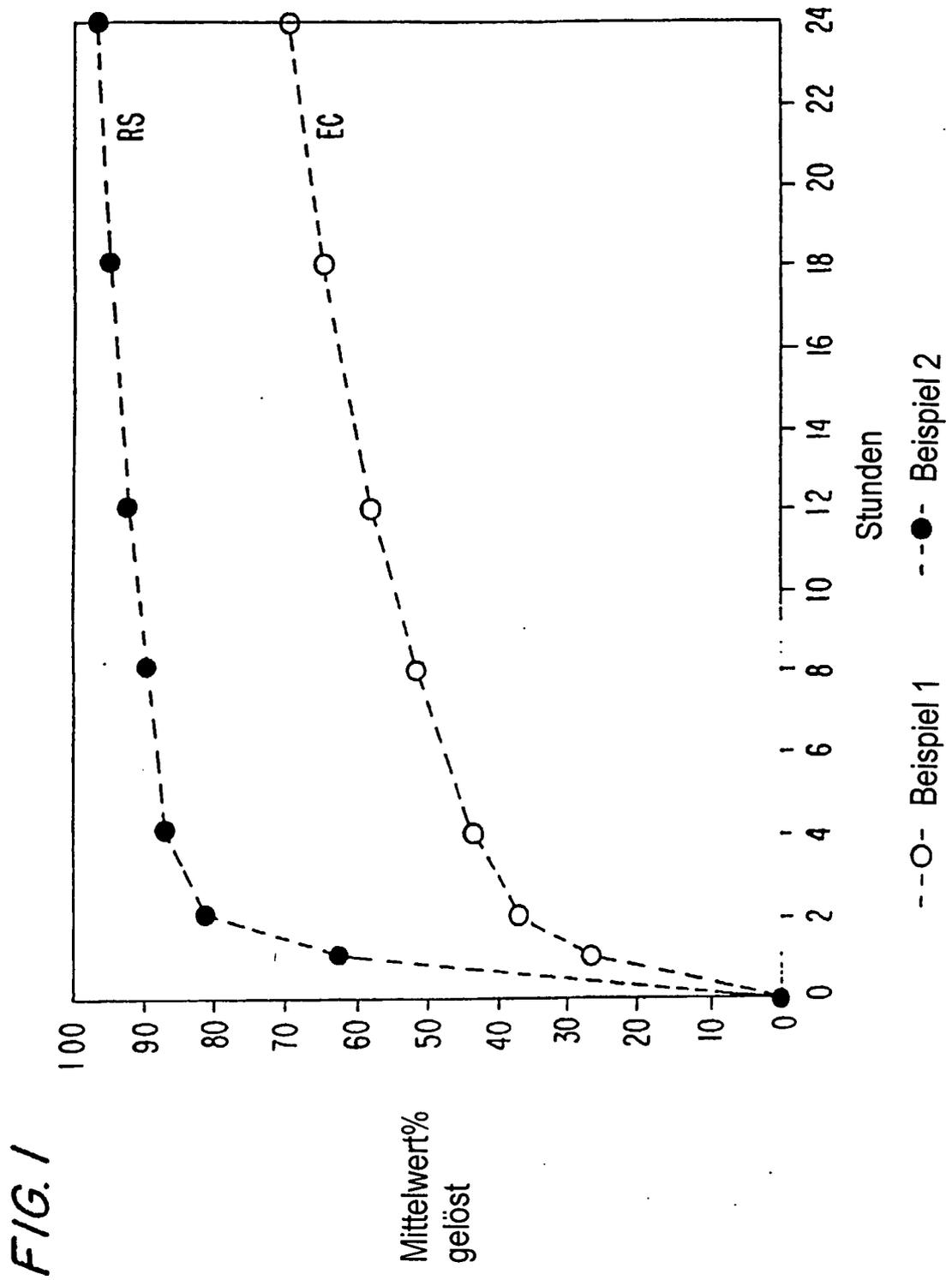
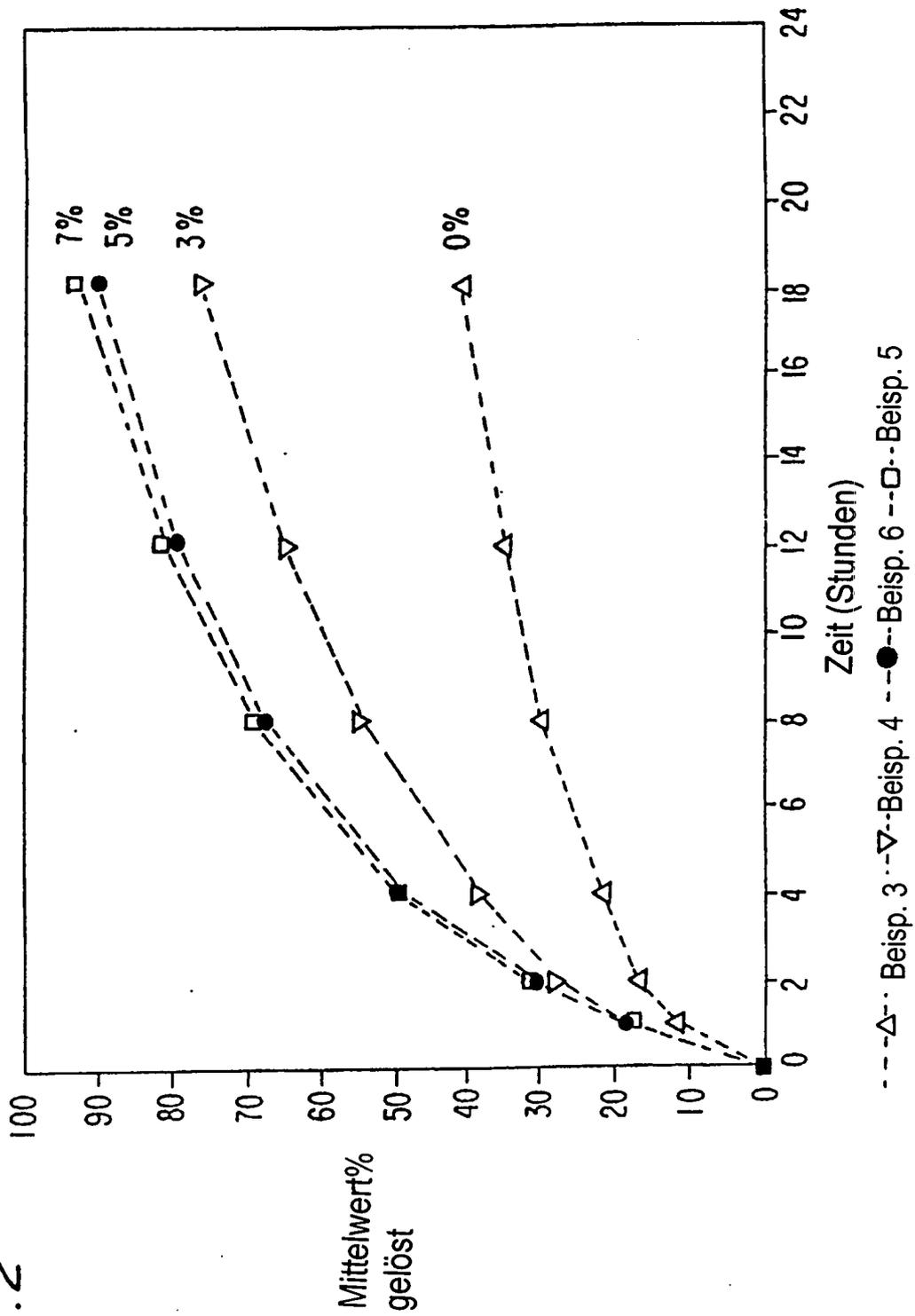


FIG. 2



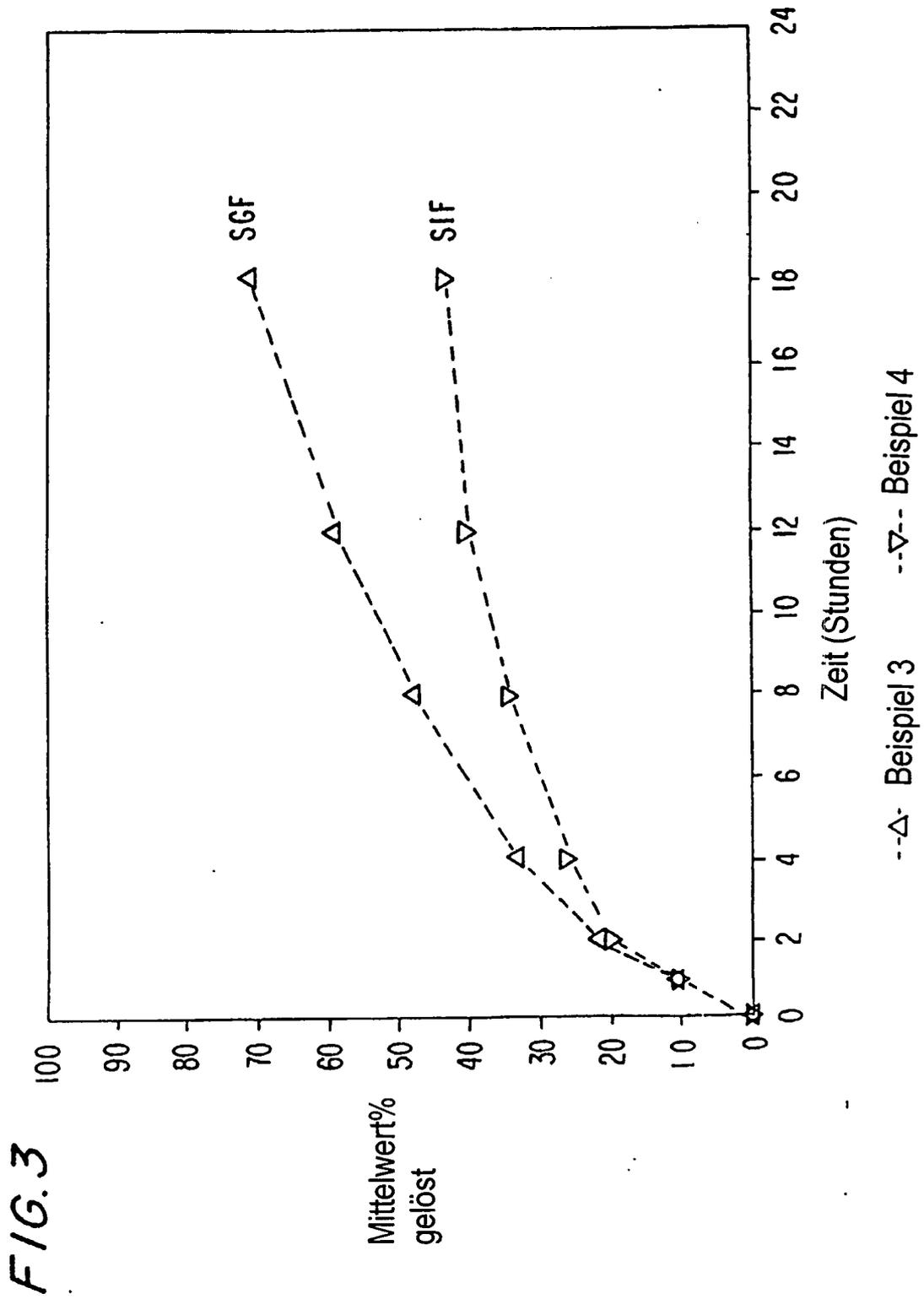


FIG. 4

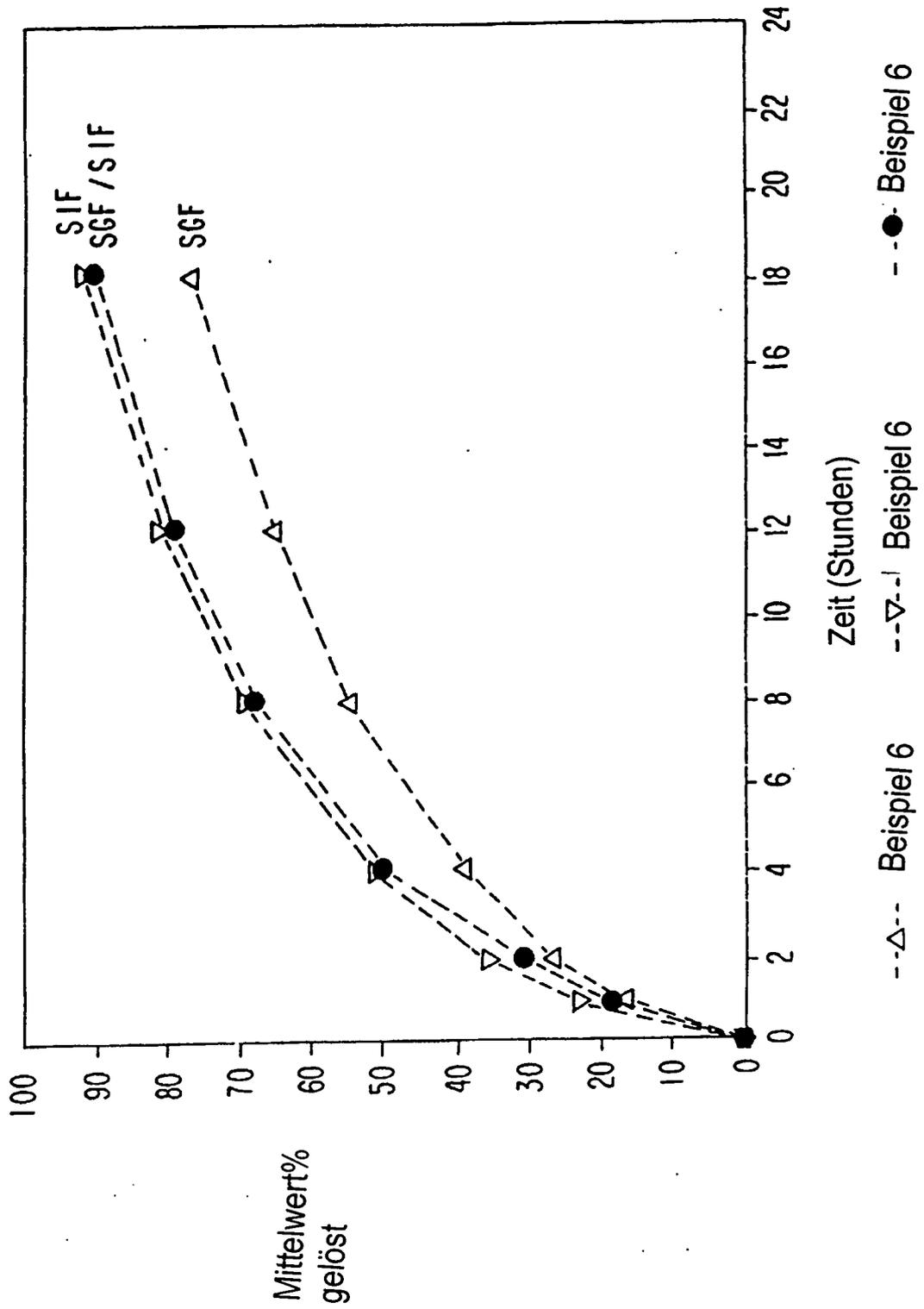


FIG.5

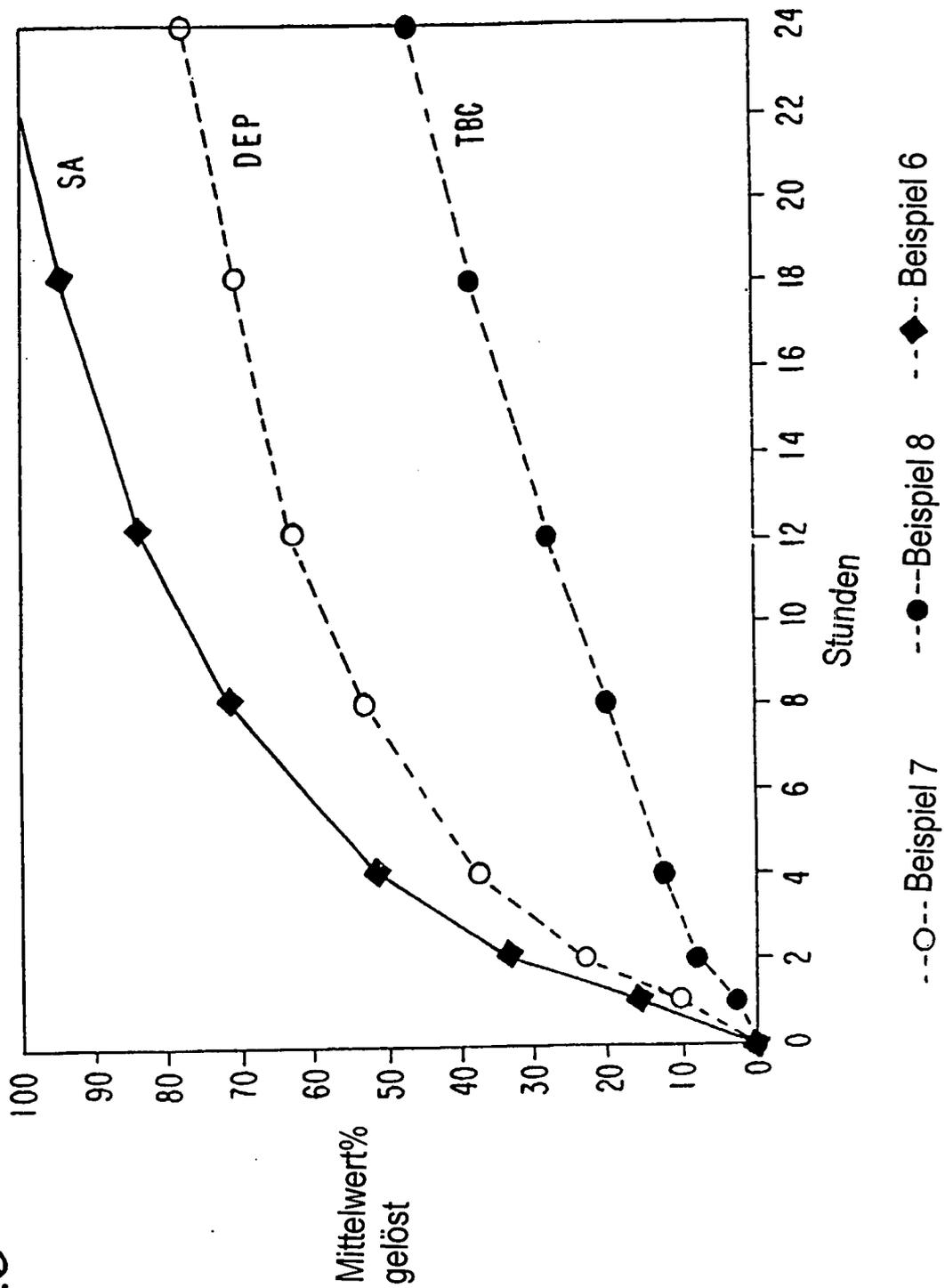


FIG.6

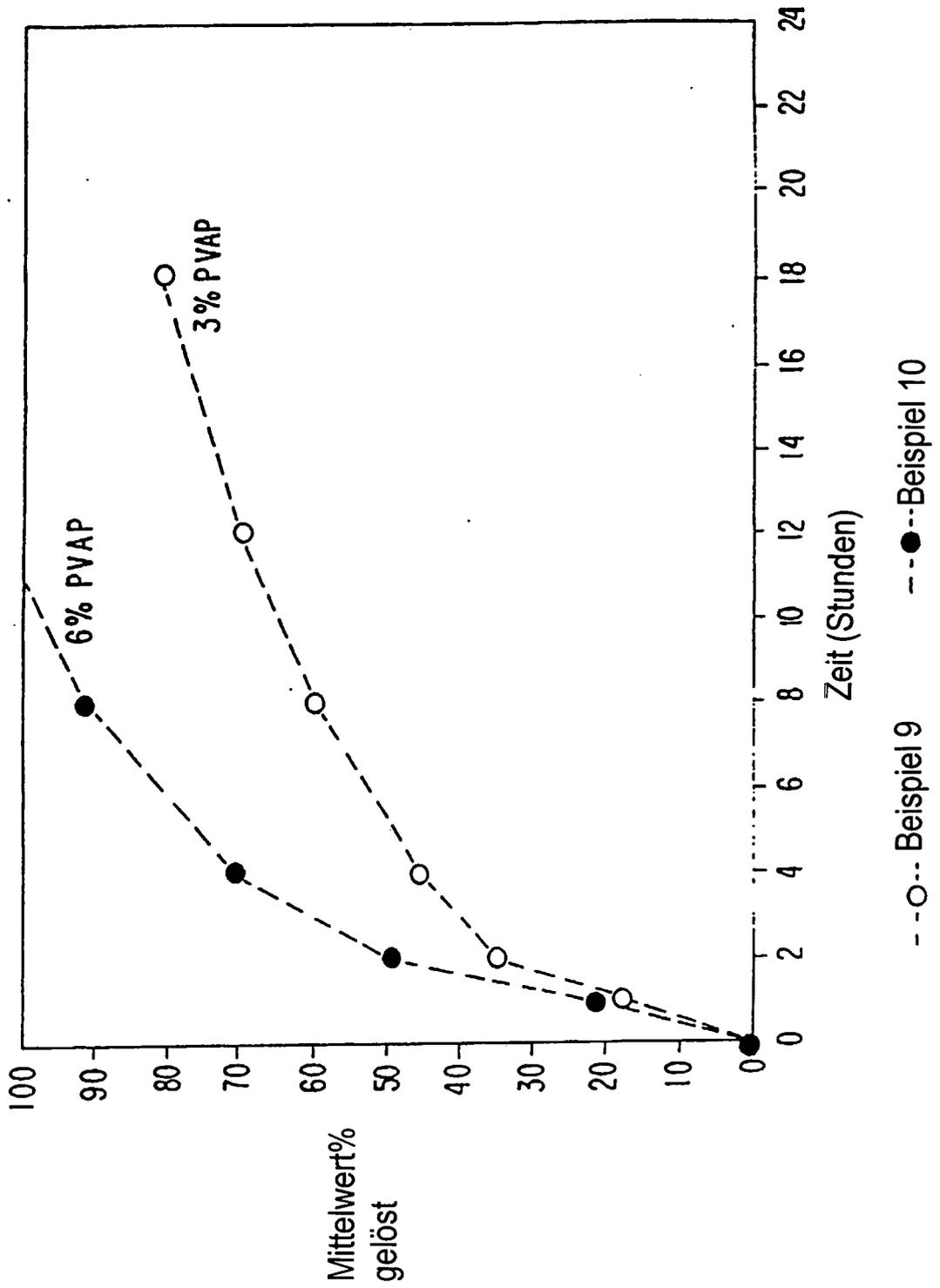


FIG. 7

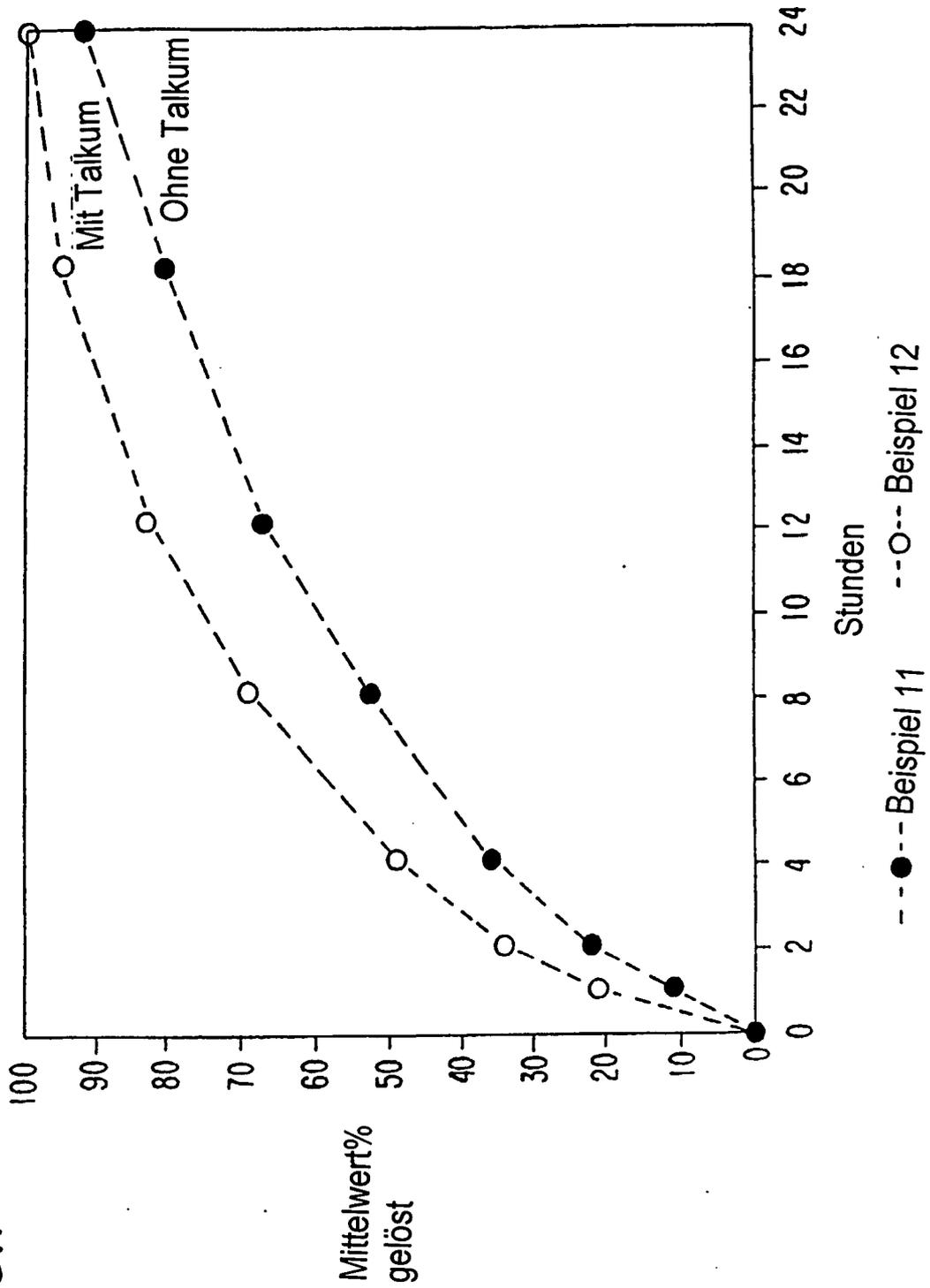
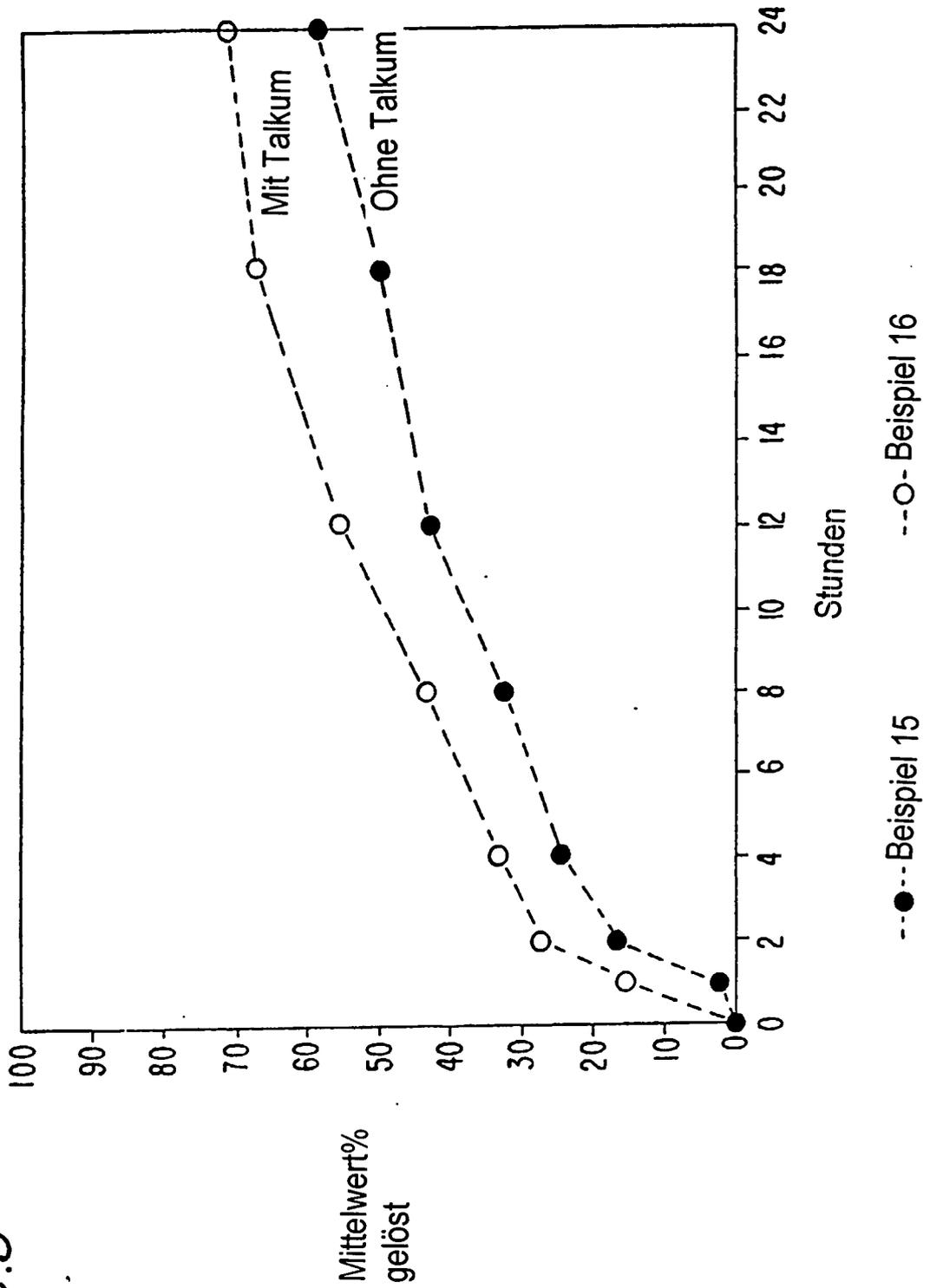


FIG.8



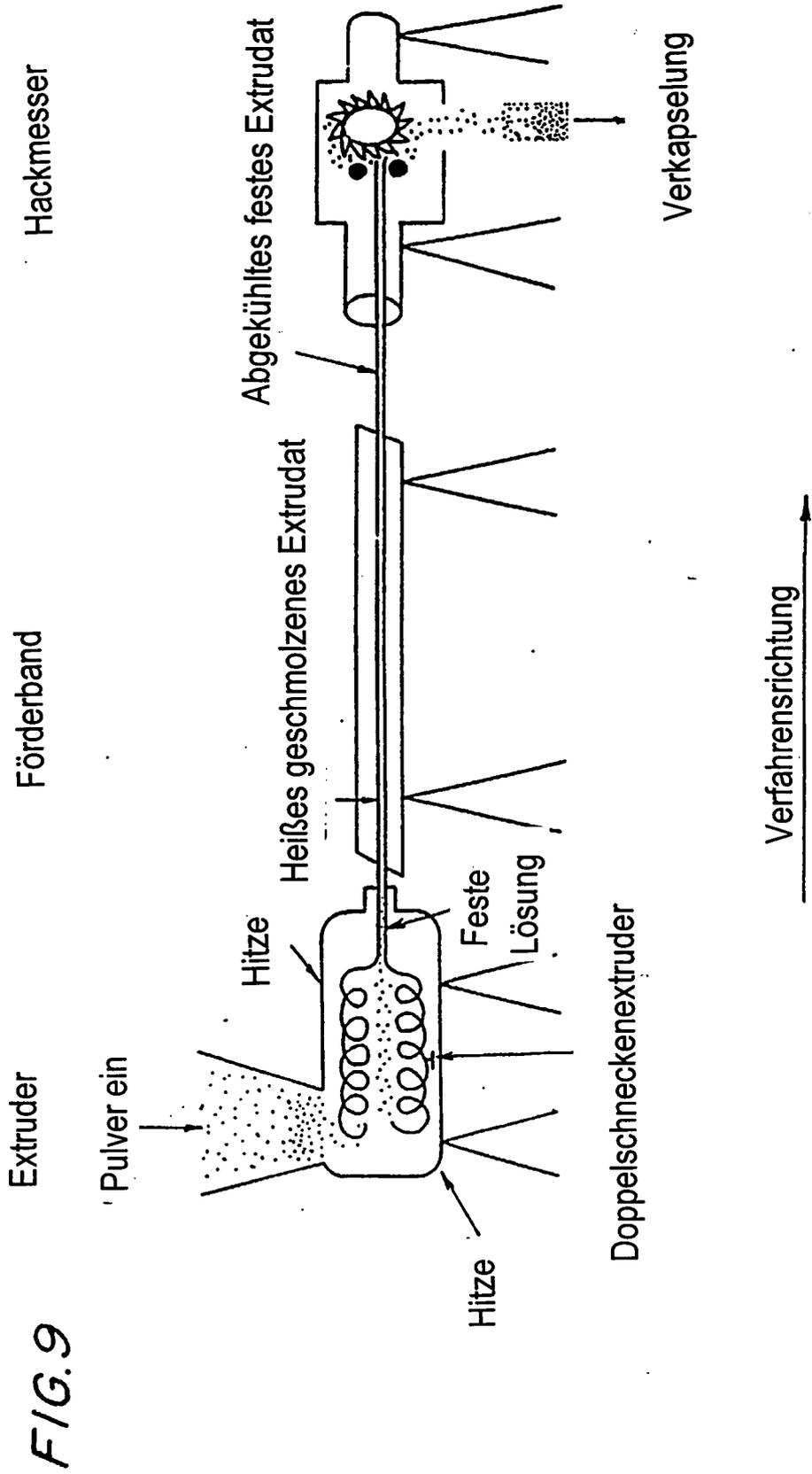


FIG. 9

FIG. 10

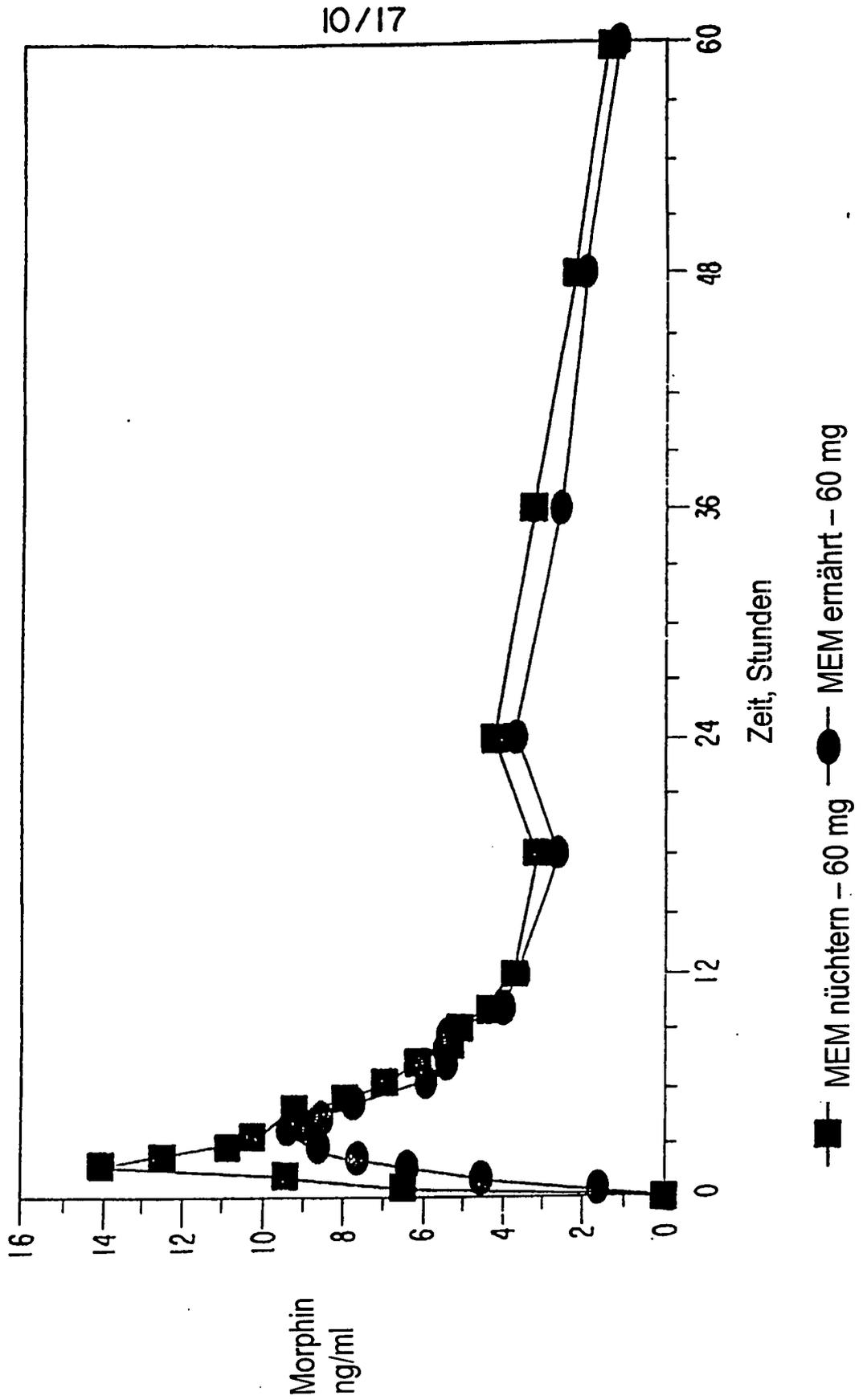


FIG. 11

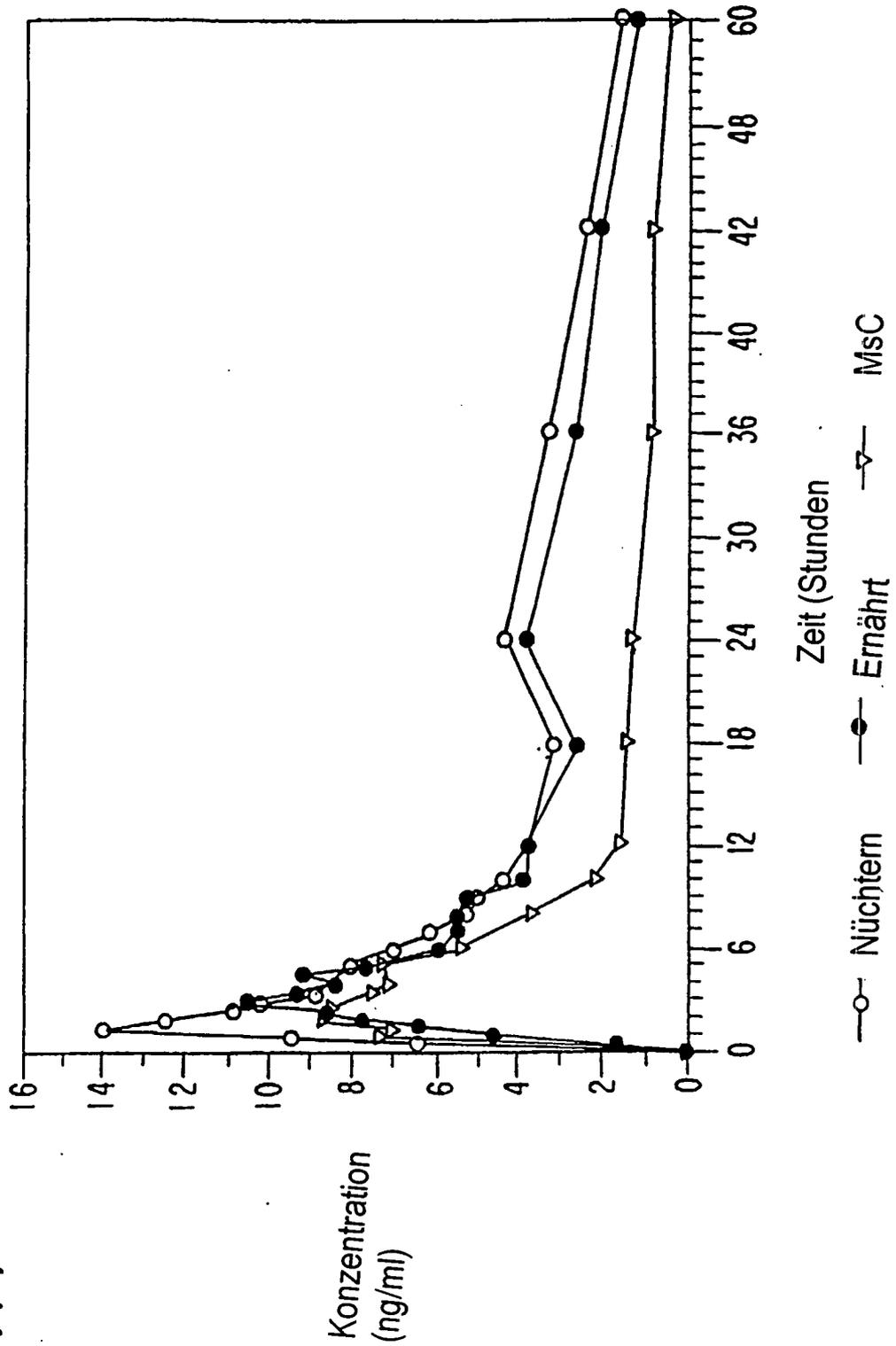


FIG. 12

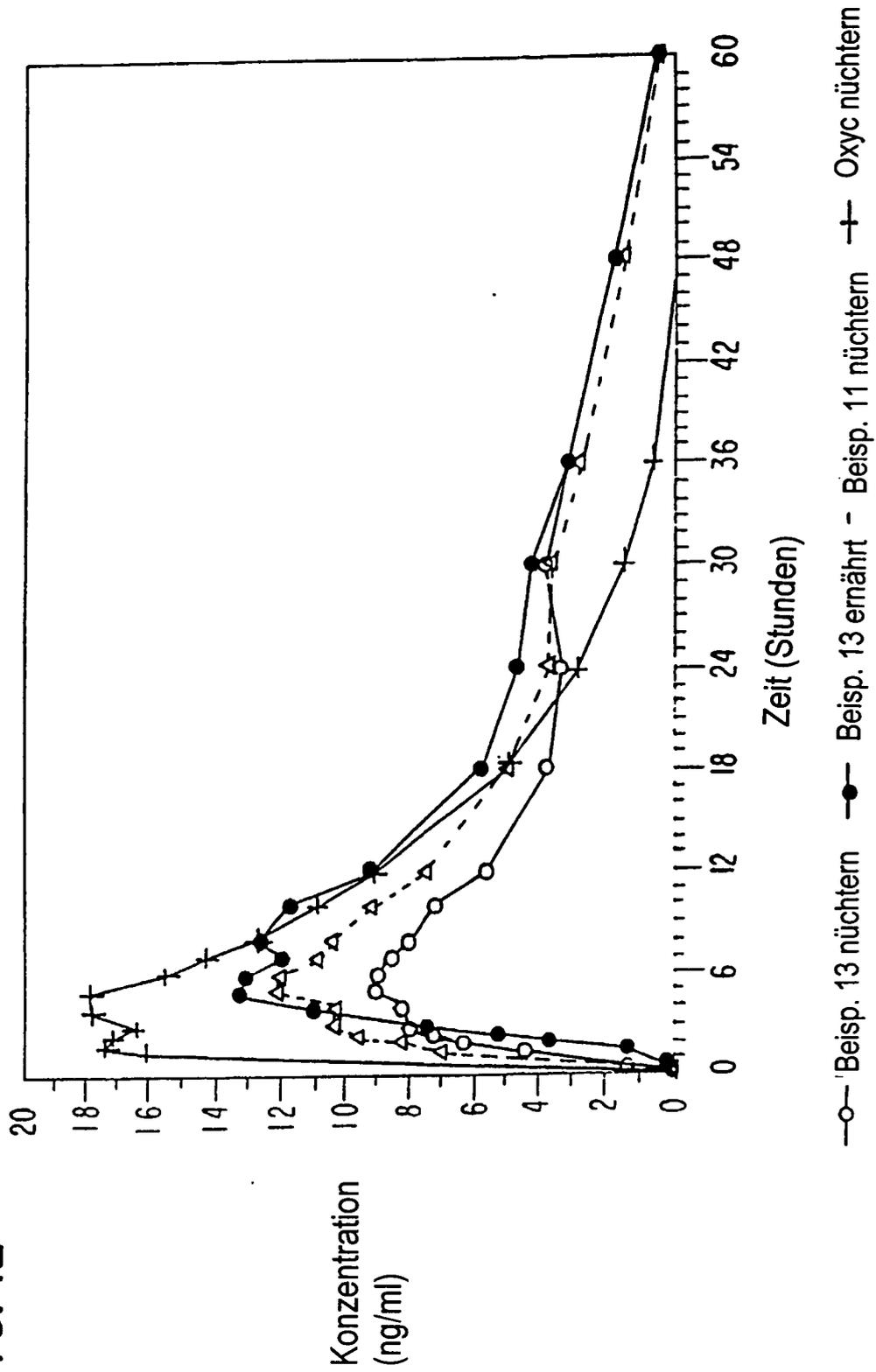


FIG.13

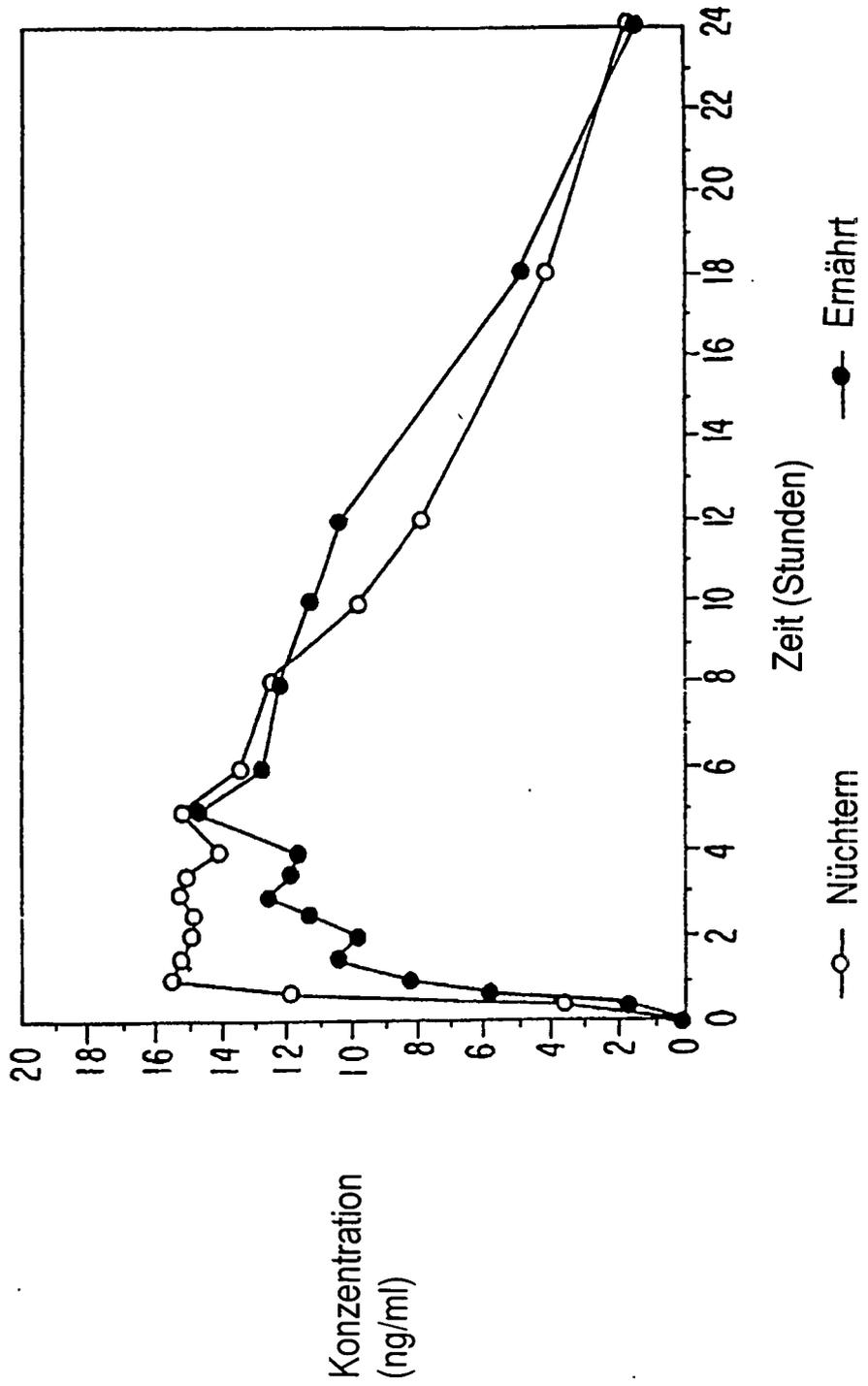


FIG. 14

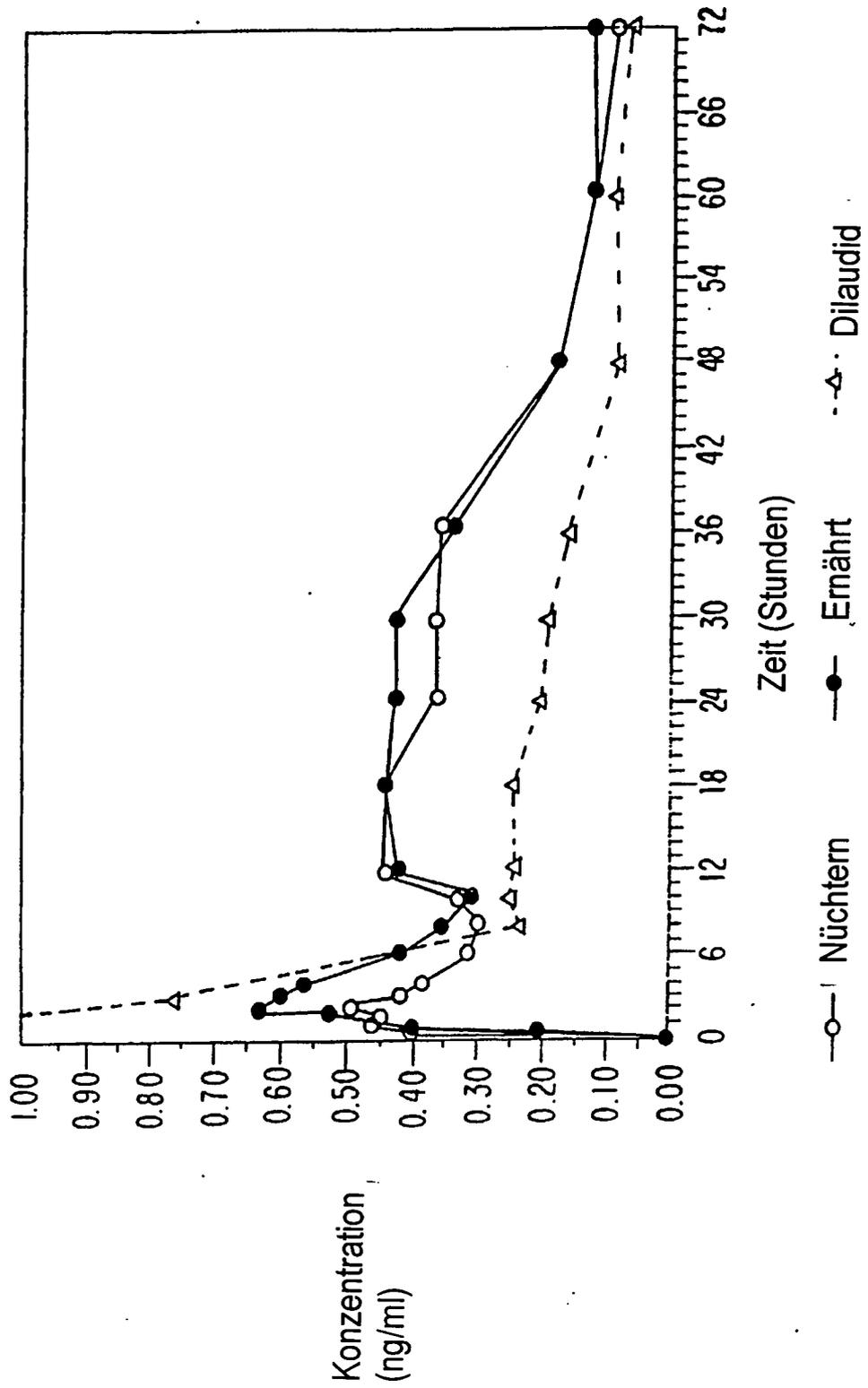


FIG. 15

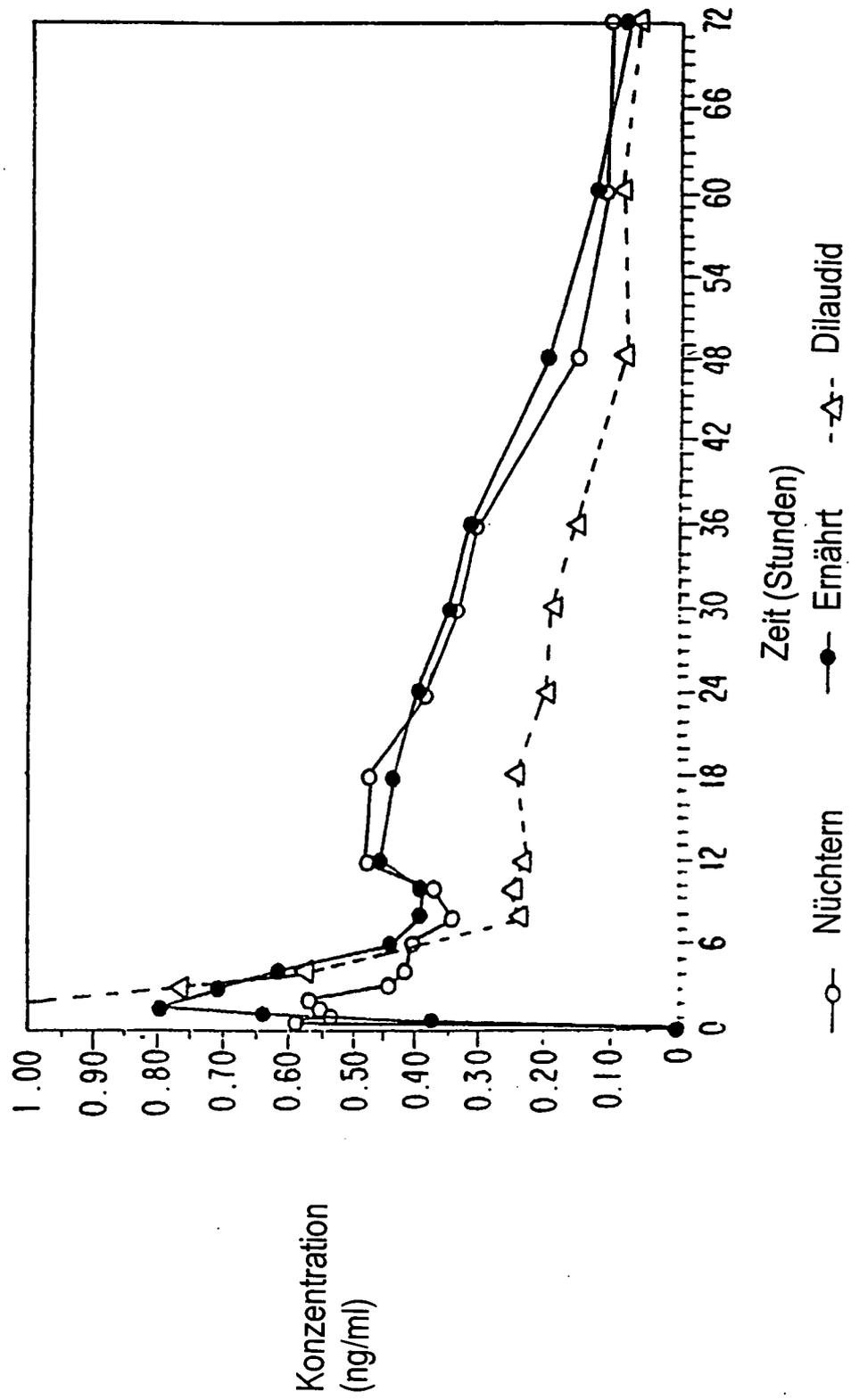


FIG. 16

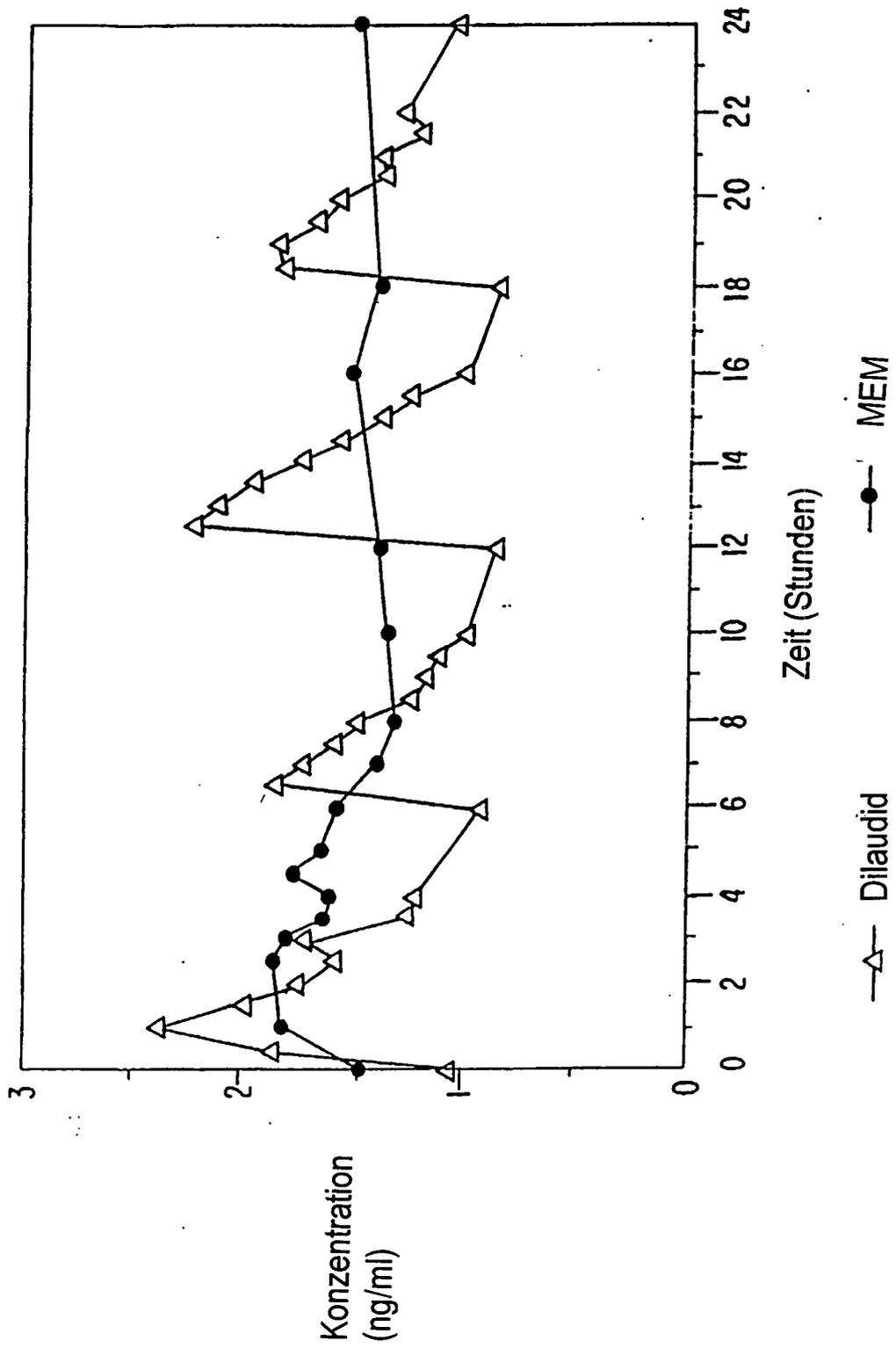


FIG. 17

