

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
22. Dezember 2016 (22.12.2016)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2016/203061 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61J 1/00 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2016/070719

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. September 2016 (02.09.2016)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2015 011 508.1
3. September 2015 (03.09.2015) DE
10 2015 014 618.1
12. November 2015 (12.11.2015) DE
00181/16 11. Februar 2016 (11.02.2016) CH

(71) Anmelder: ACINO PHARMA AG [CH/CH]; Birsweg 2,
4253 Liesberg (CH).

(72) Erfinder: KUBECEK, Jiri; Peter Rot Str. 115, 4058
Basel (CH). NEUER, Klaus; Landstrasse 65, 4313 Möhlin
(CH). ANDRES, Andrea; Lessingstrasse 1, 79576 Weil
am Rhein (DE).

(74) Anwälte: KALHAMMER, Georg et al.; Unsöldstr. 2,
80538 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)
- auf Antrag des Anmelders, vor Ablauf der nach Artikel 21 Absatz 2 Buchstabe a geltenden Frist

(54) Title: REDUCTION IN DEALLYLATION OF NALOXONE DURING STORAGE OF A SUSTAINED-RELEASE FORMULATION CONTAINING NALOXONE

(54) Bezeichnung : VERMINDERUNG DER DEALLYLIERUNG VON NALOXON WÄHREND DER LAGERUNG EINER NALOXONHALTIGEN RETARDFORMULIERUNG

(57) Abstract: The present invention relates to: a packaged drug comprising a pharmaceutical sustained-release formulation of naloxone or of a pharmaceutically acceptable salt thereof and a packaging; a method for producing a drug with high storage stability, the method comprising the packaging of a sustained-release formulation of naloxone or of a pharmaceutically acceptable salt thereof; the use of a packaging for stabilising the storage of a drug comprising a pharmaceutical sustained-release formulation of naloxone or of a pharmaceutically acceptable salt thereof; and also the use of a packaging for reducing the deallylation of naloxone or of the pharmaceutically acceptable salt thereof during the storage of a pharmaceutical sustained-release formulation of naloxone or of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein verpacktes Arzneimittel, umfassend eine pharmazeutische Retardformulierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon und eine Verpackung; ein Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels, umfassend das Verpacken einer Retardformulierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon; die Verwendung einer Verpackung zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels, umfassend eine pharmazeutische Retardformulierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salzes davon; sowie die Verwendung einer Verpackung zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder dem pharmazeutisch verträglichen Salz davon während der Lagerung einer pharmazeutischen Retardformulierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon.

WO 2016/203061 A1

**VERMINDERUNG DER DEALLYLIERUNG VON NALOXON WÄHREND DER
LAGERUNG EINER NALOXONHALTIGEN RETARDFORMULIERUNG**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein verpacktes Arzneimittel, umfassend eine pharmazeutische Retardformulierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon und eine Verpackung; ein Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels, umfassend das Verpacken einer Retardformulierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon; die Verwendung einer Verpackung zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels, umfassend eine pharmazeutische Retardformulierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salzes davon; sowie die Verwendung einer Verpackung zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder dem pharmazeutisch verträglichen Salz davon während der Lagerung einer pharmazeutischen Retardformulierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon.

Retardformulierungen nehmen bei der Entwicklung von verbesserten Therapieformen eine zentrale Rolle ein. Sie erlauben die kontrollierte und gesteuerte Freisetzung des Wirkstoffs über einen verlängerten Zeitraum (typischerweise 2 bis 24 Stunden). Dadurch wird die Einnahmefrequenz des Medikaments für den Patienten reduziert sowie die Einnahmebeständigkeit seitens des Patienten (compliance) erhöht. Durch Retardformulierungen kann die Therapie z.B. über Nacht fortgesetzt werden, ohne dass der Schlaf des Patienten unterbrochen wird. Ein weiterer Vorteil von Retardformulierungen, insbesondere in der Opioid-Schmerzmitteltherapie, besteht darin, dass sie sehr gleichmäßige Wirkstoffkonzentrationen im Blut erlauben, was zu verminderten Nebenwirkungen führt und die Gefahr einer Suchtentwicklung reduziert.

Im Stand der Technik sind verschiedene Maßnahmen bekannt, die die Formulierung einer Retardarzneiform erlauben. Diesen Maßnahmen ist gemeinsam, dass die Wirkstoffe mit Hilfsstoffen zu Formkörpern, beispielsweise Tabletten oder Dragees, verarbeitet werden. Die Hilfsstoffe bilden dabei eine Freisetzungs- bzw. Auflösungsbarriere für den Wirkstoff. Je nach Art der Freisetzungsbarrieren lassen sich verschiedene Retardierungsverfahren unterscheiden. Beispielsweise gibt es osmotische Systeme, Systeme, bei denen die Retardierung durch eine Umhüllung bewirkt wird, oder Systeme, bei denen die Wirkstoffe z.B. in Wachse, Polymethacrylate, Gelbildner oder Kieselsäuren eingebettet werden. Hierbei handelt es sich um die sogenannte Matrixform.

Die Hilfsstoffe, die für die Herstellung von Retardformulierungen verwendet werden, können zu Problemen bezüglich der Stabilität des Arzneimittels während längerer Lagerungszeiten führen. Diese Problematik kann beispielsweise bestimmte Alkaloid-basierte Wirkstoffe betreffen, worunter insbesondere einige Opioid-Agonisten bzw. Opioid-Antagonisten fallen, die in der Schmerztherapie zum Einsatz kommen. Opioid-Agonisten sind insbesondere durch eine schmerzlindernde Wirkung gekennzeichnet, während Opioid-Antagonisten die Wirkung bzw. Nebenwirkung(en) der Opioid-Agonisten zu vermindern bzw. zu blockieren vermögen. Insbesondere betrifft die Problematik Retardformulierungen von Naloxon, einem in der Opioid-Schmerzmitteltherapie gebräuchlichen Opioid-Antagonisten. Naloxon wird aufgrund seiner antagonistischen Wirkung insbesondere dazu eingesetzt, in Kombinationspräparaten mit Opioiden eine parenterale, euphorisierende Wirkung des Opioids und somit parenteralen Missbrauch des Opioids zu verhindern (siehe auch US 3,773,955 bzw. US 3,966,940). Daneben kann Naloxon auch zur Verringerung von Nebenwirkungen von Opioiden wie z.B. der Verstopfung eingesetzt werden (siehe auch N.P. Sykes, „Oral naloxone in opioid-associated constipation“, *The Lancet* **1991**, 337, S. 1475 und A. T. Skarin, „Cancer Pain Management; II“, *Oncology* **2000**, 5, S. 1 -12). Die derzeit erhältlichen Tabletten enthaltend Oxycodonhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid werden unter der Marke Targin® angeboten.

Die DE 102 15 131 A1 und die DE 102 15 067 A1 betreffen lagerstabile, pharmazeutische Oxycodon/Naloxon-Formulierungen in einer Diffusionsmatrix. Hierin wird das Problem der Lagerstabilität der Formulierung üblicherweise dadurch gelöst, dass als Matrix-bildendes Material geeignete Mengen an Ethylcellulose verwendet werden, welche zu Formulierungen führen, die aus sich heraus bzw. per se lagerstabil sind.

Naloxon-haltige pharmazeutische Retardformulierungen, die keine Ethylcellulose umfassen, weisen jedoch typischerweise keine *per se* Lagerstabilität wie die Formulierungen in der DE 102 15 131 A1 und der DE 102 15 067 A1 auf.

Für pharmazeutische Retardformulierungen von Naloxon, die keine *per se* Lagerstabilität wie die Formulierungen in der DE 102 15 131 A1 und der DE 102 15 067 A1 aufweisen, besteht somit ein Bedürfnis zur Entwicklung von Strategien, diese unter Standardbedingungen lagern zu können, ohne dass sich das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs aus der Retardformulierung oder der Wirkstoffgehalt infolge der Lagerung ändern.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass bei Verwendung eines Matrix-bildenden Polymers oder Copolymers (z.B. eines Polymethacrylats, wie z.B. Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-trimethylammonium-ethylmethacrylat Chlorid) in der Herstellung einer Naloxon-haltigen pharmazeutischen Retardformulierung das Naloxon während der anschließenden Lagerung der Retardformulierung per se unter Standardbedingungen insbesondere umfangreich zu Noroxymorphon abgebaut wird, das aus Naloxon durch Deallylierung hervorgeht. Der Naloxonabbau während der Lagerung konnte daraufhin überraschenderweise durch einen geringeren Wassergehalt in der Retardformulierung, erzielt durch eine geeignete Verpackung der Retardformulierung, vermindert werden. Ohne an die Theorie gebunden zu sein, wird angenommen, dass das Naloxon zu Noroxymorphon deallyliert wird, und dass diese Abbaureaktion die Anwesenheit von Wasser erfordert.

Das Problem des Naloxonabbaus in Retardformulierungen während der Lagerung wird deshalb erfindungsgemäß gelöst durch die Bereitstellung eines verpackten Arzneimittels, umfassend

- a) eine pharmazeutische Retardformulierung, wobei die pharmazeutische Retardformulierung Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, und
- b) eine Verpackung, wobei es sich bei der Verpackung um eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, handelt, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ aufweisen.

Alternativ wird das Problem erfindungsgemäß gelöst durch die Bereitstellung eines verpackten Arzneimittels, umfassend

- a) eine pharmazeutische Retardformulierung, wobei die pharmazeutische Retardformulierung Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, und
- b) eine Verpackung, wobei es sich bei der Verpackung um einen Behälter mit Verschluss handelt, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.

Das Problem wird erfindungsgemäß weiterhin gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels, wobei das Verfahren ein Verpacken einer pharmazeutischen Retardformulierung, die Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträgliches Salzes davon umfasst, in eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, umfasst, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen.

Alternativ wird das Problem erfindungsgemäß auch gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels, wobei das Verfahren ein Verpacken einer pharmazeutischen Retardformulierung, die Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, in einen Behälter mit Verschluss, umfasst, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.

Das Problem wird auch gelöst durch die Verwendung einer Verpackung zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels, umfassend eine pharmazeutische Retardformulierung, die Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, wobei es sich bei der Verpackung um eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, handelt, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen.

Alternativ wird das Problem erfindungsgemäß auch gelöst durch die Verwendung einer Verpackung zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels, umfassend eine pharmazeutische Retardformulierung, die Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, wobei es sich bei der Verpackung um einen Behälter mit Verschluss handelt, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.

Ferner wird das Problem erfindungsgemäß auch gelöst durch die Verwendung einer Verpackung zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in einer pharmazeutischen Retardformulierung, die Naloxon oder das pharmazeutisch verträgliche Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, während deren Lagerung, wobei es sich bei der Verpackung um einen Behälter mit Verschluss handelt, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.

Ferner wird das Problem erfindungsgemäß auch gelöst durch die Verwendung einer Verpackung zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in einer pharmazeutischen Retardformulierung, die Naloxon oder das pharmazeutisch verträgliche Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, während deren Lagerung, wobei es sich bei der Verpackung um eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, handelt, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen.

Definitionen

Der Begriff „Arzneimittel“, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet, bezeichnet ein zur Verabreichung geeignetes Medikament. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei dem Arzneimittel um eine pharmazeutische Retardformulierung. Pharmazeutische Retardformulierung und Verpackung bilden zusammen das erfindungsgemäße „verpackte Arzneimittel“.

Der Begriff "pharmazeutisch", wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet, bedeutet, dass ein therapeutischer Effekt hervorgerufen wird, welcher in der Behandlung oder Prävention einer Krankheit oder daraus resultierender Schmerzen eines Patienten verwendet werden kann.

Der Begriff "Wirkstoff", wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet, bezeichnet die Substanz, durch die ein therapeutischer Effekt hervorgerufen wird, welcher in der Behandlung oder Prävention einer Krankheit oder daraus resultierender Schmerzen eines

Patienten genutzt werden kann. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei dem Wirkstoff, sofern nicht anders angegeben, um Naloxon oder um ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

Unter dem Begriff "Formulierung", wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet, wird eine Darreichungsform einer pharmazeutisch aktiven Substanz, insbesondere von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, verstanden, mit dem Ziel, eine auf die jeweilige Anwendung optimal abgestimmte Aufbringung, Verteilung und Entfaltung des Wirkstoffs zu ermöglichen. Der Begriff „Formulierungseinheit“, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet, bezeichnet eine einzelne Einheit der Darreichungsform, beispielsweise eine Tablette.

Unter dem Begriff "Retardformulierung", wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet, ist eine Formulierung zu verstehen, die es ermöglicht, den pharmazeutisch aktiven Wirkstoff, vorliegend Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, nach Verabreichung der Formulierung über einen im Vergleich zu einer Formulierung zur unmittelbaren Freisetzung längeren Zeitraum freizusetzen. Bevorzugt ist dabei eine Freisetzung des Wirkstoffs über einen Zeitraum von 2 bis 24 Stunden, besonders bevorzugt von 2 bis 20 Stunden und insbesondere bevorzugt von 2 bis 16 Stunden oder 2 bis 12 Stunden. Dabei sind vorzugsweise die Vorgaben des Gesetzgebers zu erfüllen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist unter "Retardformulierung" eine feste Arzneimittelform zur oralen Applikation gemeint, d.h. ein Formkörper wie zum Beispiel eine Tablette.

Die Freisetzung des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum als in einer Formulierung zur unmittelbaren Freisetzung des Wirkstoffs wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als „verzögerte Freisetzung“ des Wirkstoffs bezeichnet. Die verzögerte Freisetzung ermöglicht die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Retardformulierung mit einer Rate, die es erlaubt, dass die Blutkonzentration, beispielsweise die Blutplasmakonzentration, des Wirkstoffs innerhalb des therapeutisch wirksamen Bereichs aufrechterhalten bleibt, d.h. sich oberhalb der therapeutisch wirksamen Minimalkonzentration aber unterhalb toxischer Konzentrationen bewegt, wobei ein Zeitraum für eine zweimal tägliche oder eine einmal tägliche Verabreichung der Retardformulierung zugrunde gelegt wird. Vorzugsweise wird eine zweimal tägliche Verabreichung der Retardformulierung zugrunde gelegt.

Die aus der pharmazeutischen Retardformulierung freigesetzte Wirkstoffmenge pro Zeiteinheit wird auch als „Freisetzungsprofil“ oder „Freisetzungsverhalten“ bezeichnet. Hierfür wird bevorzugt ein Zeitraum von 2 bis 24 Stunden, besonders bevorzugt von 2 bis 20 Stunden und insbesondere bevorzugt von 2 bis 16 Stunden oder 2 bis 12 Stunden zugrunde gelegt. Die Messung des Freisetzungsprofils erfolgt wie weiter unten beschrieben.

Der Begriff „Lagerstabilität“, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet, bezieht sich auf das verpackte Arzneimittel, wenn nicht anders angegeben. Um „lagerstabil“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zu sein, muss das Arzneimittel die folgenden Voraussetzungen i) und ii) kumulativ erfüllen.

i) Zum einen muss die Wirkstoffkomponente der pharmazeutischen Retardformulierung, vorliegend Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, nach Lagerung des Arzneimittels, für mindestens zwei Jahre unmittelbar nach dessen Herstellung, unter Standardbedingungen (d.h. bei Raumtemperatur (25 °C) und 60% relativer Luftfeuchte) ein Freisetzungsprofil zeigen, wie sie es bei Messung unmittelbar nach Herstellung der Retardformulierung, d.h. ohne Verpacken der Retardformulierung und ohne Lagerung unter Standardbedingungen, gezeigt hätte.

Die zulässigen Schwankungen hinsichtlich des Freisetzungsverhaltens sind dadurch gekennzeichnet, dass die pro Zeiteinheit freigesetzte Menge des Wirkstoffs um nicht mehr als $\pm 10\%$, bevorzugt um nicht mehr als $\pm 5\%$, bezogen auf den im Beipackzettel angegebenen Wirkstoffgehalt, von den unmittelbar nach der Herstellung der Retardformulierung gemessenen Freisetzungswerten abweichen darf, wobei für die Messung des Freisetzungsprofils bevorzugt ein Zeitraum von 24 Stunden zugrunde gelegt wird (siehe auch EMEA Spezifikation ICH Topic Q 6 A vom Mai 2000). Das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs wird hierzu unmittelbar nach Herstellung der Retardformulierung, ohne Verpacken der Retardformulierung und ohne Lagerung unter Standardbedingungen, gemessen, und es werden die Zeitpunkte bestimmt, zu denen 20%, 50% und 80% des Wirkstoffs freigesetzt sind, bezogen auf den im Beipackzettel angegebenen Wirkstoffgehalt (siehe auch European Pharmacopeia, 5.17.1., Recommendations on Dissolution Testing). Die Messung des Freisetzungsprofils wird nach zwei Jahren Lagerung des Arzneimittels unter Standardbedingungen wiederholt. Die Abweichungen in den Zeitpunkten, in denen bei der Messung direkt nach Herstellung der Retardformulierung 20%, 50% und 80% des Wirkstoffs freigesetzt waren, darf nicht mehr als $\pm 10\%$, bevorzugt nicht mehr als $\pm 5\%$,

bezogen auf den im Beipackzettel angegebenen Wirkstoffgehalt, betragen. Eine Freisetzung von beispielsweise 50% zu einem Zeitpunkt X, beispielsweise nach 10 Stunden, bei der Messung des Freisetzungsprofils unmittelbar nach Herstellung der Retardformulierung bedeutet demnach, dass bei der Messung des Freisetzungsprofils nach zwei Jahren Lagerung des Arzneimittels eine Freisetzung von 40 bis 60% zu diesem Zeitpunkt X, bevorzugt eine Freisetzung von 45 bis 55%, tolerierbar ist, bezogen auf den auf der Verpackung angegebenen Wirkstoffgehalt.

Das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs aus der Retardformulierung unmittelbar nach der Herstellung der Formulierung und nach zwei Jahren Lagerung des Arzneimittels wird im Zuge der Mittelung aus 6 Messungen bestimmt. Methoden zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzung sind in der USP (amerikanisches Arzneibuch) und in der Europäischen Pharmakopöe definiert. Vorzugsweise wird die Freisetzung von Wirkstoffen aus einer Retardformulierung unter Verwendung einer Basket-Apparatur bestimmt. Die Rührgeschwindigkeit beträgt 100 rpm. Die Temperatur des Testmediums beträgt 37 °C. Als Testmedium wird ein Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 verwendet. Das Volumen des Testmediums beträgt 900 ml.

ii) Zusätzlich zu Voraussetzung i) darf der Wirkstoffgehalt der pharmazeutischen Retardformulierung, vorliegend der Naloxon- oder der Naloxonsalzgehalt der Retardformulierung, nach Lagerung des Arzneimittels, für mindestens zwei Jahre unmittelbar nach dessen Herstellung, unter Standardbedingungen (d.h. bei Raumtemperatur (25 °C) und 60% relativer Luftfeuchtigkeit) nicht stärker als 5% vom anfänglichen Wirkstoffgehalt unmittelbar nach Herstellung der Retardformulierung abweichen.

Der Wirkstoffgehalt der pharmazeutischen Retardformulierung wird unmittelbar nach Herstellung der Formulierung und nach zwei Jahren Lagerung des Arzneimittels unter Standardbedingungen im Zuge von jeweils 6 Messungen durch Mittelung bestimmt. Hierzu wird der Wirkstoff, vorliegend Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, aus der intakten oder zermörserten Formulierung mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel extrahiert, und der Extrakt quantitativ mittels Flüssigchromatographie, beispielsweise HPLC mit UV-Detektion, analysiert.

Bei einem „lagerstabilen Arzneimittel“, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben, handelt es sich demnach vorzugsweise um eine pharmazeutische Retardformulierung, für die Lagerstabilität im Sinne der obigen Definitionen i) und ii) durch Verwendung einer Verpackung bzw. durch Lagern der Retardformulierung in einer Verpackung erzielt wird. Lagerstabile Arzneimittel im Sinne der vorliegenden Erfindung zeigen nach Entfernen der Verpackung und unmittelbarer Bestimmung des Freisetzungssprofils gemäß i) und des Wirkstoffgehalts gemäß ii) Messwerte, die innerhalb der in i) und ii) festgelegten Grenzen liegen.

Mit „per se lagerungsstabilen“ pharmazeutischen Retardformulierungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Retardformulierungen gemeint, die aus sich heraus, also aufgrund ihrer Zusammensetzung, obige Voraussetzungen i) und ii) kumulativ erfüllen, wie beispielsweise die in der DE 102 15 131 A1 und DE 102 15 067 A1 beschriebenen Formulierungen. Per se lagerungsstabile pharmazeutische Retardformulierungen erfüllen die Voraussetzung i) und ii), auch wenn sie nicht in einer wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verpackung unter Standardbedingungen gelagert werden. Durch die Lagerung der im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung in einer Verpackung wird keine per se Lagerstabilität erzielt.

Mit „Lagerstabilisierung“ eines Arzneimittels ist gemäß der vorliegenden Erfindung gemeint, dass das Arzneimittel durch geeignetes Verpacken gegenüber Lagerung stabiler wird. Ermittelt werden zu diesem Zweck sowohl für das unverpackte, als auch für das verpackte Arzneimittel unmittelbar nach der Herstellung des Arzneimittels sowie nach gewisser Lagerungszeit, z.B. nach zwei Jahren, (i) das Freisetzungssprofil der Wirkstoffkomponente der pharmazeutischen Retardformulierung sowie (ii) der Wirkstoffgehalt der pharmazeutischen Retardformulierung. Vorzugsweise erfolgt die Lagerung unter Standardbedingungen (25 °C, 60% relative Luftfeuchtigkeit), beispielsweise für zwei Jahre. Alternativ kann die Lagerung z.B. auch bei (a) 21 °C, 45% relative Luftfeuchtigkeit; (b) 30 °C, 35% relative Luftfeuchtigkeit; (c) 30 °C, 65% relative Luftfeuchtigkeit; (d) 30 °C, 75% relative Luftfeuchtigkeit; oder (e) 40 °C, 75% relative Luftfeuchtigkeit vorgenommen werden, jeweils beispielsweise für zwei Jahre. Das Freisetzungssprofil sowie der Wirkstoffgehalt werden dabei stets wie vorstehend zum Begriff „Lagerstabilität“ ausgeführt ermittelt. Lagerstabilisierung eines Arzneimittels durch geeignetes Verpacken ist dann gegeben, wenn sich (i) das Freisetzungssprofil und/oder (ii) der Wirkstoffgehalt der pharmazeutischen

Retardformulierung durch die Lagerung beim verpackten Arzneimittel weniger stark ändern als beim unverpackten Arzneimittel.

Mit „Verminderung“ der Deallylierung von Naloxon oder dem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in einer erfindungsgemäßen Retardformulierung während deren Lagerung durch Verwendung einer Verpackung ist gemeint, dass in der verpackten Retardformulierung während deren Lagerung, z.B. über zwei Jahre, die Deallylierung von Naloxon oder dem pharmazeutisch verträglichen Salz langsamer abläuft als in der entsprechenden unverpackten Retardformulierung. Die Lagerung erfolgt vorzugsweise unter Standardbedingungen (25 °C, 60% relative Luftfeuchtigkeit), beispielsweise für zwei Jahre. Alternativ kann die Lagerung z.B. auch (a) 21 °C, 45% relative Luftfeuchtigkeit; (b) 30 °C, 35% relative Luftfeuchtigkeit; (c) 30 °C, 65% relative Luftfeuchtigkeit; (d) 30 °C, 75% relative Luftfeuchtigkeit; oder (e) 40 °C, 75% relative Luftfeuchtigkeit vorgenommen werden, jeweils beispielsweise für zwei Jahre. Ermittelt wird zu diesem Zweck der Gehalt der Naloxon(salz)-haltigen unverpackten sowie verpackten Retardformulierung an Noroxymorphon(salz), d.h. dem Abbauprodukt der Deallylierung, nach deren Lagerung.

Zur Bestimmung des Gehalts der Naloxon(salz)-haltigen pharmazeutischen Retardformulierung an Noroxymorphon(salz) wird die in einem Aliquot, d.h. die in einer geeigneten Teilportion, einer Mischung von 20 zermörserten Formulierungen enthaltene Menge dieses Abbauprodukts mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel extrahiert, und der Extrakt quantitativ mittels Flüssigchromatographie, beispielsweise HPLC mit UV-Detektion, analysiert.

Der Begriff "Wasserdampfdurchlässigkeit", wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet, bezeichnet die Grunddurchlässigkeit einer Verpackung für Wasserdampf. Je niedriger die Wasserdampfdurchlässigkeit einer Verpackung ist, desto weniger Feuchtigkeit gelangt aus der Umgebung in das Innere der Verpackung. Die Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit erfolgt nach DIN 53122-1/DIN 53122-A oder DIN 53122-2/DIN53122-2-A. Hierzu wird eine Probe verwendet, die vorzugsweise eine Messfläche von 100 cm² und eine definierte Dicke, beispielsweise 5 bis 500 µm, aufweist. Ein mit Trocknungsmittel gefüllter Prüfbehälter wird durch die Probe verschlossen und einem definierten Prüfklima ausgesetzt. Die durch die Probe permeierende Wassermenge wird durch Wiegen bestimmt (Methode nach DIN 53122-1/DIN 53122-A). Alternativ wird die Probe in eine Permeationszelle so eingebaut, dass sie die Barriere zwischen zwei

abgetrennten Kammern bildet. Eine temperierte Messkammer wird mit einem Trägergas definierter Luftfeuchte gespült. Das durch die Probe permeierende Wasser wird in der zweiten Kammer mittels eines Spülgases zum Detektor transportiert, wo die Konzentration bestimmt wird, aus der sich die Wasserdampfdurchlässigkeit berechnet (Methode nach DIN 53122-2/DIN53122-2-A). Die Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit erfolgt je nach erwarteter Durchlässigkeit des Materials.

Der Begriff "Trocknungsmittel", wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet, bezeichnet chemische Verbindungen, die Wasser entziehen. Das Wasser kann dabei chemisch gebunden werden, beispielsweise durch Verwendung wasserziehender Verbindungen wird Calciumchlorid, oder die Trocknung kann durch Adsorption erfolgen, beispielsweise durch Verwendung von Silica, Molekularsieben oder Bentonit.

Der Begriff „Ethylcellulose-frei“ bzw. „frei von Ethylcellulose“, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet, bedeutet, dass die pharmazeutische Retardformulierung der vorliegenden Erfindung im Wesentlichen keine Ethylcellulose umfasst. Damit ist gemeint, dass die pharmazeutische Retardformulierung weniger als 1 Gew.-% Ethylcellulose umfasst.

Der Begriff „Gewichtsprozent“ bzw. „Gew.-%“, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet, bezeichnet den Gewichtsanteil eines Bestandteiles der pharmazeutischen Retardformulierung, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, sofern nichts anderes angegeben ist oder offensichtlich unter den gegebenen Umständen ist.

Der Begriff „bioäquivalent“ oder „Bioäquivalenz“, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet, bedeutet, dass etwaige Unterschiede bezüglich der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (Area under the curve (AUC)), C_{\max} (maximale Plasmakonzentration) und t_{\max} (Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration) zweier wirkstoffgleicher Arzneimittel mit hinreichend großer Wahrscheinlichkeit innerhalb des Bioäquivalenzbereich liegen. Bei den wirkstoffgleichen Arzneimitteln handelt es sich um Testprodukt (Generikum) und Referenzprodukt (Originalprodukt). Genauer gesagt sind Testprodukt und Referenzprodukt als bioäquivalent anzusehen, wenn innerhalb eines 95%-Konfidenzintervalls AUC, C_{\max} und t_{\max} des Testprodukts 80 bis 125% des Referenzprodukts entsprechen.

Beschreibung der Abbildungen

Abb. 1 zeigt das Freisetzungsprofil von Oxycodonhydrochlorid (OxyHCl) aus einer erfindungsgemäßen Retardformulierung enthaltend 40mg/20mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid (Testprodukt) im Vergleich zu dem Freisetzungsprofil von Oxycodonhydrochlorid (OxyHCl) aus dem entsprechenden Referenzprodukt Targin® enthaltend 40mg/20mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid, jeweils bei pH 6.8 (Basket Apparatur, Rührgeschwindigkeit von 100 rpm).

Abb. 2 zeigt das Freisetzungsprofil von Naloxonhydrochlorid (NalHCl) aus einer erfindungsgemäßen Retardformulierung enthaltend 5mg/2.5mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid (Testprodukt) im Vergleich zu dem Freisetzungsprofil von Naloxonhydrochlorid (NalHCl) aus dem entsprechenden Referenzprodukt Targin® enthaltend 5mg/2.5mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid, jeweils bei pH 6.8 (Basket Apparatur, Rührgeschwindigkeit von 100 rpm).

Zusammenfassung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein

[1] verpacktes Arzneimittel, umfassend

- a) eine pharmazeutische Retardformulierung, wobei die pharmazeutische Retardformulierung Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, und
 - b) eine Verpackung, wobei es sich bei der Verpackung um eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, handelt, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2\text{-d})$ aufweisen;
- ein

[2] verpacktes Arzneimittel nach Punkt [1], wobei die Formfolie aus einem Material besteht, welches mindestens ein Polymer oder Aluminium umfasst, und/oder die Abdeckfolie aus einem Material besteht, welches Aluminium umfasst; ein

[3] verpacktes Arzneimittel nach Punkt [2], wobei das mindestens eine Polymer aus der Gruppe bestehend aus PVC, PVdC, PE, PET, PP und COC ausgewählt ist; ein

[4] verpacktes Arzneimittel nach einem der Punkte [1], [2] und [3], wobei es sich bei der Blisterverpackung um eine Durchdrückpackung, Abzieh-Packung oder Abzieh-Durchdrückpackung handelt; ein

[5] verpacktes Arzneimittel, umfassend

a) eine pharmazeutische Retardformulierung, wobei die pharmazeutische Retardformulierung Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, und

b) eine Verpackung, wobei es sich bei der Verpackung um einen Behälter mit Verschluss handelt, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst; ein

[6] verpacktes Arzneimittel nach Punkt [5], wobei der Behälter und der Verschluss unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ aufweisen; ein

[7] verpacktes Arzneimittel nach einem der Punkte [5] und [6], wobei der Behälter und der Verschluss unabhängig voneinander aus einem Material bestehen, welches aus der Gruppe bestehend aus LDPE, HDPE, PVC, PVdC, PP, Polycarbonat, COC und PET ausgewählt ist; ein

[8] verpacktes Arzneimittel nach einem der Punkte [5], [6] und [7], wobei das Trocknungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Natriumsulfat, Silica, Molekularsieb (Zeolithe), Aluminiumoxid, Calciumchlorid, Calciumoxid, Kaliumcarbonat, Kupfersulfat, Magnesiumsulfat, Magnesiumoxid, Bentonit oder einer Mischung davon ausgewählt ist; ein

[9] verpacktes Arzneimittel nach einem der Punkte [5], [6], [7] und [8], wobei sich das Trocknungsmittel in dem Verschluss des Behälters befindet; ein

[10] verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Punkte, wobei die pharmazeutische Retardformulierung frei von Ethylcellulose ist; ein

[11] verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Punkte, wobei die pharmazeutische Retardformulierung Polymethacrylat, vorzugsweise kationisches Polymethacrylat, umfasst; ein

[12] verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Punkte, wobei die pharmazeutische Retardformulierung Matrix-basiert ist und/oder mit einer hydrophoben, filmbildenden Ummantelung umgeben ist; ein

[13] verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Punkte, wobei die pharmazeutische Retardformulierung Matrix-basiert ist und mindestens ein Matrix-bildendes Material als pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff umfasst, wobei es sich bei dem mindestens einen Matrix-bildenden Material um ein Polymethacrylat, vorzugsweise ein kationisches Polymethacrylat, handelt und wobei vorzugsweise weiter mindestens ein Fettalkohol, beispielsweise Stearylalkohol, umfasst ist; ein

[14] verpacktes Arzneimittel nach Punkt [13], wobei die pharmazeutische Retardformulierung mindestens ein Polymethacrylat und mindestens einen Fettalkohol in einem Gewichtsverhältnis von 1:3 bis 1:4 (Polymethacrylat zu Fettalkohol) umfasst; ein

[15] verpacktes Arzneimittel nach einem der Punkte [13] und [14], wobei in der pharmazeutischen Retardformulierung der Gewichtsanteil der Summe von Polymethacrylat und Fettalkohol 25 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 35 Gew.-% beträgt, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Retardformulierung; ein

[16] verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Punkte, wobei die pharmazeutische Retardformulierung mindestens einen Opioid-Agonisten umfasst; ein

[17] verpacktes Arzneimittel nach Punkt [16], wobei es sich bei dem Opioid-Agonisten um Oxycodon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon handelt, wobei Oxycodon vorzugsweise als Base oder als Hydrochlorid, insbesondere als Hydrochlorid, vorliegt; ein

[18] verpacktes Arzneimittel nach Punkt [17] zur Behandlung von mäßigen bis starken Schmerzen; ein

[19] verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Punkte, wobei die pharmazeutische Retardformulierung weiterhin Füllstoffe, Trägermaterialien, Bindemittel, Granulierungsmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Farbstoffe, Weichmacher, Konservierungsmittel, Trennmittel und/oder Aromastoffe umfasst; ein

[20] verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Punkte, wobei die pharmazeutische Retardformulierung als (Mehrschicht-)Tablette, Dragee, Kapsel, Granulat oder Pulver vorliegt, und ein

[21] verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Punkte, wobei die pharmazeutische Retardformulierung ohne die Verpackung nicht lagerstabil ist.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein

[22] Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels, wobei das Verfahren das Verpacken einer wie in Punkt [21] definierten pharmazeutischen Retardformulierung in eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, umfasst, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen; und ein

[23] Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels, wobei das Verfahren das Verpacken einer wie in Punkt [21] definierten pharmazeutischen Retardformulierung in einen Behälter mit Verschluss umfasst, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.

In einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung demnach ein Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels, das eine pharmazeutische Retardformulierung enthaltend Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon umfasst, mittels Verpackens. Die Verpackung dient dem Schutz der Retardformulierung vor Feuchtigkeit. Durch den Schutz vor Feuchtigkeit kann somit trotz Verzicht auf Ethylcellulose ein lagerstabiles Arzneimittel hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft weiterhin die

[24] Verwendung einer Verpackung zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels, wobei das Arzneimittel eine wie in einem der Punkte [1] bis [21] definierte pharmazeutische Retardformulierung umfasst, und es sich bei der Verpackung um eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, handelt, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen; und die

[25] Verwendung einer Verpackung zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels, wobei das Arzneimittel eine wie in einem der Punkte [1] bis [21] definierte pharmazeutische Retardformulierung umfasst, und es sich bei der Verpackung um einen Behälter mit Verschluss handelt, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.

In einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung demnach die Verwendung einer Verpackung zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels, das eine pharmazeutische Retardformulierung enthaltend Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon umfasst. Die Verpackung dient dem Schutz der Retardformulierung vor Feuchtigkeit und somit deren Stabilisierung gegenüber der Lagerung.

Die Erfindung betrifft ferner die

[26] Verwendung einer Verpackung zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder dem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in einer wie in einem der Punkte [1] bis [21] definierten pharmazeutischen Retardformulierung während deren Lagerung, wobei es sich bei der Verpackung um einen Behälter mit Verschluss handelt, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst; die

[27] Verwendung einer Verpackung zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder dem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in einer wie in einem der Punkte [1] bis [21] definierten pharmazeutischen Retardformulierung während deren Lagerung, wobei es sich bei der Verpackung um eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, handelt, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen; die

[28] Verwendung nach einem der Punkte [26] und [27], wobei die pharmazeutische Retardformulierung Polymethacrylat, vorzugsweise kationisches Polymethacrylat, bevorzugter kationisches Copolymer aus Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Methacrylsäureester mit quaternärer Ammoniumgruppe, insbesondere Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-trimethylammonium-ethylmethacrylat Salz), wie zum Beispiel Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-trimethyl-ammoniummethylmethacrylat Chlorid), enthält; und die

[29] Verwendung nach Punkt [28], wobei das Gewichtsverhältnis von Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Methacrylsäureester mit quaternärer Ammoniumgruppe 1:2:0.2 oder 1:2:0.1 beträgt.

In einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung demnach die Verwendung einer Verpackung zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder dem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in einer pharmazeutischen Retardformulierung enthaltend Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon während deren Lagerung.

Im Folgenden wird die Erfindung detailliert beschrieben.

Detaillierte Beschreibung

Verpacktes Arzneimittel

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass die Lagerung einer pharmazeutischen Retardformulierung, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben, in einer Verpackung, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben, die Lagerung einer pharmazeutischen Retardformulierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, z.B. für mindestens zwei Jahre unter Standardbedingungen, ermöglicht, ohne dass sich das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs und/oder der Wirkstoffgehalt der pharmazeutischen Retardformulierung ändert. Pharmazeutische Retardformulierung und Verpackung, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben, bilden zusammen das erfindungsgemäße verpackte Arzneimittel, welches lagerstabil im Sinne der obigen Definitionen i) und ii) ist.

Vorzugsweise handelt es sich bei den pharmazeutischen Retardformulierungen der vorliegenden Erfindung um nicht per se lagerstabile Retardformulierungen, also um solche Retardformulierungen, die die obigen Definitionen i) und ii) für die Lagerstabilität in mindestens einem Punkt nicht per se, d.h. aufgrund ihrer Zusammensetzung, erfüllen. Aufgrund des Einwirkens von Wasser, Wasserdampf oder Feuchtigkeit im Allgemeinen sind diese Retardformulierungen ohne Verpackung nicht lagerstabil, sodass sich bei Lagerung der Retardformulierung ohne Verpackung unter Standardbedingungen der Wirkstoffgehalt in der Formulierung durch chemischen Abbau des Wirkstoffs vermindert und/oder sich das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs aus der Retardformulierung verändert.

Durch Lagerung der im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung in einer Verpackung, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben, wird die Lagerung der Formulierung unter Standardbedingungen ermöglicht, ohne dass das Freisetzungsverhalten des Wirkstoffs und/oder der Wirkstoffgehalt der Formulierung die in den oben angegebenen Definitionen i) und ii) festgelegten Grenzwerte überschreitet. Die Lagerung der pharmazeutischen Retardformulierung in einer Verpackung wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben, ermöglicht demnach die Bereitstellung eines erfindungsgemäßen lagerstabilen Arzneimittels. Ohne die Verpackung ist die im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebene pharmazeutische Retardformulierung vorzugsweise nicht lagerstabil.

Die pharmazeutische Retardformulierung der vorliegenden Erfindung umfasst Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon als pharmazeutisch aktiven Wirkstoff. Das Naloxon kann in Form der freien Base oder als pharmazeutisch verträgliches Salz verwendet werden, beispielsweise als Hydrochlorid, Sulfat, Bisulfat, Tartrat, Nitrat, Citrat, Bitartrat, Phosphat, Malat, Maleat, Hydrobromid, Hydroiodid, Fumarat und Succinat handeln, wobei im Rahmen der vorliegenden Erfindung das Hydrochlorid von Naloxon bevorzugt ist. Naloxonhydrochlorid wird üblicherweise in Form von Naloxonhydrochlorid-Dihydrat eingesetzt. Mengenangaben bezüglich Naloxonhydrochlorid beziehen sich in der vorliegenden Erfindung jedoch stets auf die wasserfreie Form, gleiches gilt für beliebige andere Wirkstoffe.

Naloxon oder das pharmazeutisch verträgliche Salz davon ist bevorzugt in einer Menge von 1 bis 50 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, in der

pharmazeutischen Retardformulierung der vorliegenden Erfindung enthalten. Besonders bevorzugt ist eine Menge von 1 bis 20 Gewichtsprozent und insbesondere bevorzugt ist eine Menge von 2 bis 10 Gewichtsprozent, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Retardformulierung, enthalten.

Die pharmazeutische Retardformulierung der vorliegenden Erfindung enthält vorzugsweise 1 mg bis 100 mg, bevorzugter 1 mg bis 25 mg, Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, beispielsweise Naloxonhydrochlorid. Besonders bevorzugte Einzeldosierungen sind 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg.

Die pharmazeutische Retardformulierung, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben, umfasst zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff, welcher das Freisetzungsprofil des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon beeinflusst. Bei dem mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff handelt es sich somit um ein Material, das eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs in einem wässrigen Medium erlaubt bzw. ermöglicht.

Bei den in Frage kommenden Hilfsstoffen zur verzögerten Wirkstofffreisetzung handelt es sich um übliche Hilfsstoffe, die gemeinhin im Bereich von retardierenden Arzneimitteln eingesetzt werden, beispielsweise um hydrophile und hydrophobe Polymere, wie Gummi, Celluloseether, Acrylharze, Polymethacrylate, Polyvinylacetat und Proteinderivate; substituierte und unsubstituierte Fettsäuren, Fettalkohole, Glycerinester von Fettsäuren, Mineralöle, pflanzliche Öle, Wachse; und Polyalkylenglycole.

Vorzugsweise handelt es sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung um solche Hilfsstoffe, die nicht zu einer per se lagerstabilen pharmazeutischen Retardformulierung, wie in der DE 102 15 131 A1 und der DE 102 15 067 beschrieben, führen. Besonders bevorzugt als pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe zur verzögerten Wirkstofffreisetzung sind Polymethacrylate, Polyvinylacetat und wasserquellbare Materialien, wie Hydroxyalkylcellulosederivate, beispielsweise HPMC. Pharmazeutische Retardformulierungen im Sinne der vorliegenden Erfindung, welche Polymethacrylate oder wasserquellbaren Materialien als pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe umfassen, sind nicht per se lagerstabil, d.h. nicht lagerstabil aufgrund ihrer Zusammensetzung, und können

unter Standardbedingungen nicht ohne Verpackung gelagert werden, ohne dass sich das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs und/oder der Wirkstoffgehalt der Formulierung ändern.

Vorzugsweise ist die pharmazeutische Retardformulierung der vorliegenden Erfindung frei von Ethylcellulose. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die pharmazeutische Retardformulierung der vorliegenden Erfindung weniger als 0,1 Gew.-% Ethylcellulose, z.B. 0 Gew.-% Ethylcellulose.

Insbesondere als pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Polymethacrylate. Bei den Polymethacrylaten kann es sich um neutrale oder kationische Polymethacrylate handeln. Ebenfalls bevorzugt ist Polyvinylacetat.

Bei den neutralen Polymethacrylaten handelt es sich vorzugsweise um neutrale Copolymere von Ethylacrylat und Methylmethacrylat (Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylate)), wobei das Gewichtsverhältnis von Ethylacrylat und Methylmethacrylat bevorzugt 2:1 beträgt. Das Molekulargewicht der neutralen Polymethacrylate liegt vorzugsweise zwischen 500.000 g/mol und 1.000.000 g/mol, insbesondere zwischen 600.000 g/mol und 750.000 g/mol.

Besonders bevorzugt werden neutrale Polymethacrylate als wässrige Dispersionen Eudragit® NE 30D, Eudragit® NE 40D und Eudragit® NM 30D eingesetzt, die kommerziell von Evonik Industries erhältlich sind.

Bei den kationischen Polymethacrylaten handelt es sich vorzugsweise um kationische Copolymere aus Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Methacrylsäureester mit quaternärer Ammoniumgruppe, wie zum Beispiel Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-trimethylammonium-ethylmethacrylat Salze), insbesondere Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-trimethylammoniummethylmethacrylat Chlorid), wobei das Gewichtsverhältnis von Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Methacrylsäureester mit quaternärer Ammoniumgruppe vorzugsweise 1:2:0.2 oder 1:2:0.1 beträgt. Das Molekulargewicht der kationischen Polymethacrylate liegt vorzugsweise zwischen 20.000 g/mol und 50.000 g/mol, insbesondere zwischen 25.000 g/mol und 40.000 g/mol.

Besonders bevorzugt werden kationische Polymethacrylate als wässrige Dispersionen Eudragit® RS 30D und Eudragit® RL 30D eingesetzt, die kommerziell von Evonik Industries erhältlich sind.

Die Retardformulierung, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben, kann 1 bis 80 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, des mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffs zur verzögerten Wirkstofffreisetzung enthalten. Bevorzugt sind 10 bis 50 Gewichtsprozent und insbesondere bevorzugt sind 20 bis 40 Gewichtsprozent des mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffs, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Retardformulierung.

Vorzugsweise enthält die pharmazeutische Retardformulierung der vorliegenden Erfindung keine Gelatinekapsel.

Neben der Art und dem Gewichtsanteil an die Wirkstofffreisetzung verzögernden, d.h. retardierenden, Hilfsstoffen in der Retardformulierung lässt sich das Freisetzungsprofil des darin enthaltenen Wirkstoffs bzw. der darin enthaltenen Wirkstoffe insbesondere durch die Verwendung von wasserlöslichen die Freisetzung nicht verzögernden inerten Materialien steuern. Ohne an die Theorie gebunden zu sein, wird vermutet, dass sich aufgrund des Vorhandenseins solcher Materialien in der Retardformulierung nach der Platzierung der Retardformulierung in einer wässrigen Phase wie z.B. Magensaft Poren bilden, welche zu einer Beschleunigung der Freisetzung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe führen. Vorzugsweise handelt es sich bei diesem Material um Lactose oder Lactose-Monohydrat.

Bei der im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verpackung zur Lagerung der pharmazeutischen Retardformulierung handelt es sich zum einen um eine Blisterverpackung, die eine Formfolie und eine Abdeckfolie umfasst, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen.

Bei der Formfolie handelt es sich um eine Verpackungskomponente, die das Arzneimittel, vorliegend die pharmazeutische Retardformulierung, in Kammern aufnimmt.

Das Material der Formfolie umfasst bevorzugt mindestens ein Polymer (Polymer-basierte Formfolie). Das Polymer ist vorzugsweise ein Polymerfilm. Als Polymermaterialien bzw.

Polymerfilmmaterialien kommen insbesondere PVC (Polyvinylchlorid), PVdC (Polyvinylidichlorid), PE (Polyethylen), PET (Polyethylenterephthalat), PP (Polypropylen) und COC (Cycloolefincopolymere) in Frage. Derartige Polymer-basierte Formfolien können durch Thermoformen erhalten werden.

Die Formfolie kann aus mehreren Schichten von Polymerfilmen bestehen. Besonders bevorzugt sind Polymerfilme, die Schichten aus PVdC und PVC umfassen. Solche Polymerfilme sind kommerziell unter der Bezeichnung „Duplex™“ erhältlich. Besonders bevorzugt sind weiterhin Polymerfilme, die Schichten aus PVC, PE und PVdC umfassen. Solche Polymerfilme sind kommerziell unter der Bezeichnung „Triplex™“ erhältlich.

Die Dicke der Polymer-basierten Formfolie liegt vorzugsweise zwischen 5 und 500 μm , besonders bevorzugt zwischen 10 und 400 μm , insbesondere bevorzugt zwischen 20 und 300 μm .

Alternativ zu der Polymer-basierten Formfolie wie vorangehend beschrieben, kann das Material der Formfolie auch Aluminium umfassen (Aluminium-basierte Formfolie), wobei eine Formfolie aus Aluminium durch Kaltformen von Aluminium erhalten werden kann. Bei dem Aluminium handelt es sich vorzugsweise um Aluminiumfolie. Die Dicke der Aluminium-basierten Formfolie liegt vorzugsweise zwischen 5 und 500 μm , besonders bevorzugt zwischen 10 und 400 μm , insbesondere bevorzugt zwischen 20 und 300 μm .

Die Wasserdampfdurchlässigkeit der Formfolie beträgt bevorzugt $\leq 2.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, besonders bevorzugt $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, wobei besagte Wasserdampfdurchlässigkeiten sowohl für Formfolien, die Polymer-basiert sind, als auch Formfolien, die Aluminium-basiert sind, gelten, und im Falle der Polymer-basierten Formfolien von den verwendeten Polymeren, von der Anzahl der Schichten und von der Dicke des Materials, und im Falle der Aluminium-basierten Formfolie von der Dicke des Materials beeinflusst wird.

Bei dem Abdeckmaterial handelt es sich um ein Stützmaterial, das mittels eines Versiegelungsmittels, beispielsweise eines Heißsiegelacks, mit der Formfolie verbunden ist, und die Kammern der Formfolie verschließt. Das Abdeckmaterial besteht vorzugsweise

aus einem Material, welches Aluminium umfasst. Die Dicke des Abdeckmaterials liegt vorzugsweise zwischen 5 und 300 μm , besonders bevorzugt zwischen 10 und 200 μm , insbesondere bevorzugt zwischen 20 und 100 μm .

Die Wasserdampfdurchlässigkeit des Abdeckmaterials beträgt bevorzugt $\leq 2.5 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 1.5 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, besonders bevorzugt $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, und insbesondere bevorzugt $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, und wird von Dicke des Materials und den Materialkomponenten beeinflusst.

Die Wasserdampfdurchlässigkeiten der Formfolie und des Abdeckmaterials betragen demnach unabhängig voneinander bevorzugt $\leq 2.5 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 1.5 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, besonders bevorzugt $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, und insbesondere bevorzugt $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$.

Bei der im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Blisterverpackung handelt es sich vorzugsweise um eine Durchdrückpackung, eine Abzieh-Packung oder eine Abzieh-Durchdrückpackung.

Die Durchdrückpackung umfasst eine Formfolie mit mindestens einer Kammer, in der eine Formulierungseinheit der im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung, beispielsweise eine Tablette, lagert. Die Kammer ist durch das Abdeckmaterial verschlossen. Die Formulierungseinheit kann durch die Anwendung von Druck auf die Kammer durch das Abdeckmaterial gedrückt und so für die Verabreichung freigelegt werden.

Beispielsweise kann die Formfolie einer Durchdrückpackung ein oder mehrere Polymerfilme umfassen, die beispielsweise aus PVdC und PVC bestehen. Das Abdeckmaterial der Durchdrückpackung besteht beispielsweise aus Aluminiumfolie. Alternativ kann die Formfolie der Durchdrückpackung aus Aluminium bestehen und das Abdeckmaterial aus Aluminiumfolie („Al/Al-Durchdrückpackung“).

Die Abzieh-Packung umfasst eine Formfolie mit mindestens einer Kammer, in der eine Formulierungseinheit der im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen

pharmazeutischen Retardformulierung, beispielsweise eine Tablette, lagert. Die Kammer ist durch das Abdeckmaterial verschlossen, welches in diesem Fall abziehbar ist. Durch Abziehen des Abdeckmaterials wird die Formulierungseinheit für die Verabreichung freigelegt.

Die Formfolie der Abzieh-Packung besteht beispielsweise entweder aus Aluminium oder aus mindestens einem Polymerfilm, beispielsweise aus einem DuplexTM- oder TriplexTM-Film. Bevorzugt besteht die Formfolie der Abzieh-Packung aus Aluminium. Bei dem Abdeckmaterial der Abzieh-Packung handelt es sich beispielsweise um ein Polyester-Aluminium-Laminat, welches durch Abziehen entfernt werden kann. Der Abzieh-Film kann zusätzlich eine äußere Schicht aus Papier enthalten, welche mittels eines Klebers, beispielsweise auf Polyurethan-Basis, auf dem PET-Film angebracht ist.

Die Abzieh-Durchdrückpackung umfasst eine Formfolie mit mindestens einer Kammer, in der eine Formulierungseinheit der im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung, beispielsweise eine Tablette, lagert. Die Kammer ist durch das Abdeckmaterial verschlossen. Das Abdeckmaterial umfasst mindestens zwei Schichten aus verschiedenen Materialien, wobei eine der mindestens zwei Schichten durch Abziehen entfernt werden kann, und die Formulierungseinheit durch die verbleibenden Schichten mittels Durchdrücken für die Verabreichung freigelegt werden kann.

Die Abzieh-Durchdrückpackung bietet neben dem Schutz der Retardformulierung vor Feuchtigkeit den Vorteil, dass der Zugriff auf die Retardformulierung erschwert ist und sie so Schutz vor unbefugtem Zugriff, beispielsweise durch Kinder, bietet.

Die Formfolie der Abzieh-Durchdrückpackung kann beispielsweise aus Aluminium oder aus mindestens einem Polymerfilm, beispielsweise aus einem DuplexTM- oder TriplexTM-Film, bestehen. Vorzugsweise besteht die Formfolie der Abzieh-Durchdrückpackung aus Aluminium. Das Abdeckmaterial der Abzieh-Packung umfasst vorzugsweise mehrere Schichten. Die äußere Schicht kann eine Papierschicht sein, welche mittels eines Klebers, beispielsweise eines Klebers auf Polyurethan-Basis, auf einer Filmschicht, beispielsweise aus PET, angebracht ist. Die Filmschicht ist mittels eines Klebers, beispielweise auf Polyurethan-Basis, auf einer Aluminiumschicht, beispielsweise aus Aluminiumfolie, angebracht, welche die innerste Schicht darstellt und mittels eines Versiegelungsmittels mit der Formfolie verbunden ist. Die Formulierungseinheit, beispielsweise in Form einer

Tablette, kann durch die Aluminiumschicht gedrückt werden kann, nachdem die abziehbaren Schichten entfernt wurden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist als Blisterverpackung besonders bevorzugt eine Alu-Alu-Durchdrückpackung, da diese besonders hohen Schutz vor Feuchtigkeit bietet.

Ebenso besonders bevorzugt als Blisterverpackung ist eine Abzieh-Durchdrückpackung, bei der die Formfolie aus Aluminium besteht und das Abdeckmaterial aus einem Mehrschichtensystem besteht, wobei die äußere Schicht eine Papierschicht ist, welche mittels eines Klebers auf Polyurethanbasis auf einer PET-Filmschicht angebracht ist. Die PET-Filmschicht ist mittels eines Klebers, beispielweise auf Polyurethanbasis, auf einer Aluminiumschicht, beispielweise Aluminiumfolie, angebracht, welche die innerste Schicht darstellt. Die Formulierungseinheit, beispielweise in Form einer Tablette, kann durch die Aluminiumschicht gedrückt werden, nachdem die abziehbaren Schichten entfernt wurden. Eine solche Abzieh-Durchdrückpackung ermöglicht eine besonders niedrige Wasserdampfdurchlässigkeit und schützt die Retardformulierung zusätzlich vor unbefugtem Zugriff, beispielweise durch Kinder.

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Blisterverpackungen umfassen vorzugsweise 5 bis 20 Kammern, in denen jeweils eine Formulierungseinheit, beispielweise in Form einer (Mehrschicht-)Tablette, eines Dragees, einer Kapsel, eines Granulats oder eines Pulvers, lagert. Beispielsweise umfasst die Blisterverpackung 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18 oder 20 Kammern, insbesondere 10 oder 14 Kammern, vor allem 10 Kammern.

Alternativ zu der Blisterverpackung handelt es sich bei der im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verpackung zur Lagerung der im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung um einen Behälter mit Verschluss, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.

Das Trocknungsmittel wird aus der Gruppe, bestehend aus Natriumsulfat, Silica, Molekularsieb (Zeolithe), Aluminiumoxid, Calciumchlorid, Calciumoxid, Kaliumcarbonat, Kupfersulfat, Magnesiumsulfat, Magnesiumoxid, Bentonit oder einer Mischung davon, ausgewählt. Insbesondere bevorzugt als Trocknungsmittel ist Silica.

Das Trocknungsmittel bewirkt, dass der Behälter mehrmals geöffnet und geschlossen werden kann, ohne dass es zu einer Destabilisierung der darin befindlichen Retardformulierung, beispielsweise in Form einer Tablette, durch die Aufnahme von Wasser, Wasserdampf oder Feuchtigkeit im Allgemeinen kommt.

Das Trocknungsmittel befindet sich vorzugsweise in dem Verschluss des Behälters. Hierzu umfasst der Verschluss vorzugsweise eine Vorrichtung zur Aufnahme des Trocknungsmittels.

Der Verschluss des Behälters enthält vorzugsweise 100 mg bis 5 g des Trocknungsmittels, bevorzugter 500 mg bis 3 g, noch bevorzugter 1 g bis 2.5 g und insbesondere 2 g des Trocknungsmittels.

Der Behälter und der Verschluss, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben, weisen unabhängig voneinander vorzugsweise eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ auf. Besonders bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, jeweils unabhängig voneinander für Behälter und Verschluss. Die Wasserdampfdurchlässigkeit des Behälters und des Verschlusses wird beeinflusst durch das Material des Behälters und des Verschlusses.

Der Behälter besteht bevorzugt aus einem Material, welches LDPE („low density polyethylene“, Polyethylen niedriger Dichte), HDPE („high density polyethylene“, Polyethylen hoher Dichte), PVC (Polyvinylchlorid), PVdC (Polyvinylidichlorid), PP (Polypropylen), Polycarbonat, PET (Polyethylenterephthalat) oder eine Mischung davon umfasst. Insbesondere bevorzugt ist ein Behälter aus HDPE.

Bei dem Behälter handelt es sich beispielsweise um eine Dose oder um eine Flasche. Diese beinhaltet vorzugsweise 10 bis 100 Formulierungseinheiten, beispielsweise in Form einer Tablette. Vorzugsweise beinhaltet sie 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 oder 100 Formulierungseinheiten. Bevorzugt ist eine Flasche, welche insbesondere zur Lagerung von (Mehrschicht-)Tabletten, Dragees oder Kapseln der im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Retardformulierung verwendet werden kann.

Der Verschluss des Behälters dient dem mehrmaligen Öffnen und Schließen des Behälters. Er kann als drehbarer oder klappbarer Verschluss ausgeführt sein. Bevorzugt handelt es sich um einen (ab)drehbaren Verschluss.

Der Verschluss besteht ebenfalls aus einem Material, welches LDPE, HDPE, PVC, PVDC, PP, Polycarbonat, PET oder eine Mischung davon umfasst. Insbesondere bevorzugt ist ein Verschluss aus HDPE.

Behälter und Verschluss bestehen demnach unabhängig voneinander aus einem Material, welches LDPE, HDPE, PVC, PVDC, PP, Polycarbonat, PET oder eine Mischung davon umfasst.

Die pharmazeutische Retardformulierung, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben, ist vorzugsweise Matrix-basiert und/oder mit einer hydrophoben, filmbildenden Ummantelung umgeben.

Besonders bevorzugt ist eine Matrix-basierte Retardformulierung, die mindestens ein Matrix-bildendes Material als pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff umfasst, welcher eine verzögerte Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Naloxon-Salzes bewirkt.

Geeignete Matrix-bildende Materialien sind die im Bereich der Matrix-basierten Retardformulierungen üblicherweise verwendeten Materialien, also hydrophile und hydrophobe Polymere, wie Gummi, Alkylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, Celluloseether, Acrylharze, Polymethacrylate, und Proteinderivate; substituierte und unsubstituierte Fettsäuren, Glycerinester von Fettsäuren, Mineralöl, pflanzliche Öle, Wachse; und Polyalkylenglykole, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon; Hydroxycellulosen, wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxyethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(vinyl)alkohole, Polyvinylacetat, Alginate, hydrierte Hydroxyalkylcellulose und Hydroxypropylmethylcelluloseether; Acrylsäure- und Methacrylsäurecopolymere, Methacrylsäurecopolymere, Ethoxyethylmethacrylat-copolymere, Cyanoethylmethacrylate, Aminoalkylmethacrylatcopolymere, Poly(acrylsäuren), Poly(methacrylsäuren), Polymethacrylate, Poly(methylmethacrylat)-copolymere, Polyacrylamine oder Alginsäure; Ethylcellulose, Propylcellulose; Fettalkohole,

wie z.B. Lauryl-, Myristyl-, Stearyl-, Cetylstearyl-, Ceryl- und/oder Cetylalkohole, insbesondere Stearylalkohol.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere bevorzugt sind solche Matrix-bildenden Materialien, die nicht zu einer per se lagerstabilen Retardformulierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, wie in der DE 102 15 131 A1 und der DE 102 15 067 A1 beschrieben, führen.

Vorzugsweise handelt es sich bei der pharmazeutischen Retardformulierung der vorliegenden Erfindung um eine Matrix-basierte Retardformulierung, die frei von Ethylcellulose ist.

Insbesondere bevorzugt ist eine Matrix-basierte Retardformulierung, die als Matrix-bildendes Material mindestens ein Polymethacrylat sowie mindestens einen Fettalkohol umfasst, wobei das Polymethacrylat vorzugsweise ein kationisches Polymethacrylat und/oder der Fettalkohol vorzugsweise Stearylalkohol ist. Unter anderem durch geeignete Einstellung der Mengenverhältnisse der Matrix-bildenden Materialien lässt sich die Freisetzung von Naloxon oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon aus der Matrix gezielt steuern. Polymethacrylat und der Fettalkohol sind vorzugsweise in einem Gewichtsverhältnis von 1:3 bis 1:4 (Polymethacrylat zu Fettalkohol) umfasst. Insbesondere bevorzugt ist ein Gewichtsverhältnis von Polymethacrylat zu Fettalkohol von 1:3.3 bis 1:3.9. Es wurde gefunden, dass sich bei einem solchen Gewichtsverhältnis von Polymethacrylat zu Fettalkohol besonders gut Formulierungen herstellen lassen, die sich für eine einmal oder zweimal tägliche Verabreichung eignen.

Das Polymethacrylat, bei dem es sich vorzugsweise um ein kationisches Polymethacrylat handelt, ist vorzugsweise in einer Menge von 4.0 bis 10.0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthalten. Der Fettalkohol, bei dem es sich vorzugsweise um Stearylalkohol handelt, ist vorzugsweise in einer Menge von 12.0 bis 40.0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthalten.

Es wurde gefunden, dass sich bei einem Gewichtsanteil der Summe von Polymethacrylat und Fettalkohol von 25 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise von 30 bis 35 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, besonders gut Formulierungen herstellen lassen, die sich für eine einmal oder zweimal tägliche Verabreichung eignen.

Vorzugsweise liegen zu diesem Zweck dabei das Polymethacrylat und der Fettalkohol in einem Gewichtsverhältnis von 1:3 bis 1:4 (Polymethacrylat zu Fettalkohol), insbesondere von 1:3.3 bis 1:3.9, vor.

Werden in einer Retardformulierung der Gewichtsanteil des eingesetzten Naloxons oder pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, wie z.B. Naloxonhydrochlorid, und/oder der Gewichtsanteil eines ggf. weiteren in der Retardformulierung eingesetzten Wirkstoffs, wie z.B. Oxycodon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wie z.B. Oxycodonhydrochlorid, reduziert, so kann ein vergleichbares Freisetzungsprofil des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe bei unterschiedlichsten pH-Werten, insbesondere bei $\text{pH} < 7$, insbesondere durch Verwendung einer geeigneten Menge eines wasserlöslichen die Freisetzung nicht verzögernden inerten Materials wie z.B. Lactose oder Lactose-Monohydrat erzielt werden. Ohne an die Theorie gebunden zu sein, wird vermutet, dass die durch den geringeren Wirkstoffeinsatz verringerte Porenbildung bei Zugabe von wässrigem Medium zur Retardformulierung, welche die Freisetzung beeinflusst, durch eine zusätzliche Porenbildung aufgrund des genannten inerten Materials wie z.B. Lactose oder Lactose-Monohydrat ausgeglichen werden kann. Mit einem vergleichbaren Freisetzungsprofil des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe ist insbesondere gemeint, dass sich die Freisetzungsprofile, gemessen als kumulative prozentuale Wirkstofffreisetzung, bei unterschiedlichen Gewichtsanteilen an Wirkstoff um nicht mehr als 20 Absolut-% (Prozentpunkte), vorzugsweise um nicht mehr als 15 Absolut-%, bevorzugter um nicht mehr als 10 Absolut-%, und insbesondere um nicht mehr als 5 Absolut-% unterscheiden. Die Freisetzungsprofile werden dabei durch Mittelung aus 6 Messungen bestimmt. Methoden zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzung sind in der USP (amerikanisches Arzneibuch) und in der Europäischen Pharmakopöe definiert. Vorzugsweise wird die Freisetzung unter Verwendung einer Basket-Apparatur bestimmt. Die Rührgeschwindigkeit beträgt 100 rpm. Die Temperatur des Testmediums beträgt 37 °C. Als Testmedium kann z.B. ein Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 verwendet werden. Das Volumen des Testmediums beträgt 900 ml.

Vorzugsweise beträgt die eingesetzte Menge an inertem Material wie vorstehend beschrieben, wie z.B. Lactose oder Lactose-Monohydrat, bezogen auf die wasserfreie Form, mindestens 50 Gew.-% der Wirkstoffreduktion, bevorzugter 55 bis 100 Gew.-%, noch bevorzugter 60 bis 90 Gew.-%, insbesondere 65 bis 80 Gew.-% der Wirkstoffreduktion. Wird

beispielsweise in einer Retardformulierung die eingesetzte Menge an Naloxonhydrochlorid von 20 mg auf 5 mg reduziert, so entsprechen 50 Gew.-% der Wirkstoffreduktion 7,5 mg.

Alternativ oder zusätzlich zur Verwendung eines inerten Materials wie vorstehend beschrieben können bei Wirkstoffreduktion vergleichbare Freisetzungskurven bei unterschiedlichsten pH-Werten, insbesondere bei $\text{pH} < 7$, beispielsweise durch (a) geeignete Anpassung des Gewichtsanteils an retardierendem Hilfsstoff in der Retardformulierung, und/oder (b), sofern als retardierender Hilfsstoff eine Mischung eingesetzt wird, beispielsweise aus Polymethacrylat und Fettalkohol, geeignete Anpassung des Gewichtsverhältnisses der retardierenden Hilfsstoffe in der Retardformulierung erzielt werden.

Ferner kann bei Wirkstoffreduktion in die Retardformulierung weiterer Füllstoff inkorporiert werden, um in etwa das ursprüngliche Gewicht der Retardformulierung, d.h. das Gewicht vor Wirkstoffreduktion, zu erreichen.

Vorliegend wird eine nicht per se lagerstabile Retardformulierung, umfassend Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, insbesondere mit Polymethacrylaten und Fettalkoholen als Matrix-bildende Materialien gebildet. Pharmazeutische Retardformulierungen im Sinne der vorliegenden Erfindung, welche Polymethacrylate und/oder Fettalkohole als Matrix-bildende Materialien enthalten, erfüllen obige Definitionen für die Lagerstabilität nicht per se, d.h. aufgrund ihrer Zusammensetzung.

Die Matrix-basierte Retardformulierung gemäß der vorliegenden Erfindung kann nach üblichen Verfahren zur Herstellung von Matrix-basierten Retardformulierungen erhalten werden, beispielsweise indem das Naloxon oder das pharmazeutisch verträgliche Naloxonsalz durch Schmelzen, Sprüherstarren, Sprühtrocknen, Granulieren, Direkttablettieren und/oder Extrudieren in das Matrix-bildende Material eingebettet wird.

Bevorzugt ist ein Verfahren, das die folgenden Schritte umfasst: Bildung eines Granulats aus Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichem Salz davon, dem Matrix-bildenden Material sowie weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen, beispielsweise durch Sprühgranulierung, Mischen des resultierenden Granulats mit weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen wie weiter unten beschrieben, und, wahlweise, Trocknen und

Pressen des Granulats. Die Bildung des Granulats erfolgt dabei vorzugsweise durch Sprühgranulierung mit anschließender Trocknung.

Alternativ kann die Herstellung der Matrix-basierten Retardformulierung durch Extrusion erfolgen, was eine kostengünstige und effiziente Alternative zur Granulierung darstellt.

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebene pharmazeutische Retardformulierung kann alternativ oder zusätzlich zu der Matrixform eine hydrophobe filmbildende Ummantelung umfassen, welche die Freisetzung des Naloxons bzw. des pharmazeutisch verträglichen Naloxon-Salzes beeinflusst bzw. kontrolliert und verzögert.

Dieser Aspekt wird insbesondere dann relevant, wenn Naloxon oder das pharmazeutisch verträgliche Salz davon in Sphäroiden bereitgestellt wird. Solche Sphäroide weisen typischerweise einen Durchmesser von 0.5 mm bis 2.5 mm und vorzugsweise einen Durchmesser von 0.5 mm und 2 mm auf. Die Sphäroide umfassen ein Material, welches geeignet ist, zusammen mit dem Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon zu Sphäroiden geformt zu werden. Bevorzugt ist hierbei mikrokristalline Cellulose.

Die Sphäroide umfassen eine hydrophobe filmbildende Ummantelung, umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff, der geeignet ist, die Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Naloxon-Salzes zu verzögern. Als Materialien kommen hierfür im Allgemeinen Wasser-unlösliche Materialien, wie Wachse, Fettalkohole, Schellack, Zein, wasserunlösliche Cellulose, insbesondere Ethylcellulose, oder Polymethacrylate, insbesondere Eudragit®-Polymethacrylate wie oben beschrieben, in Frage. Die hydrophobe filmbildende Ummantelung umfasst mindestens eines der vorstehend beschriebenen wasserunlöslichen Materialien und kann zusätzlich zur Beeinflussung der Freisetzung des Wirkstoffs auch wasserlösliche Materialien enthalten, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylcellulose. Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist eine Ummantelung, welche Hilfsstoffe umfasst, die nicht zu einer per se lagerstabilen Retardformulierung führen.

Vorzugsweise liegt die im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebene Retardformulierung in der Matrixform vor.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die pharmazeutische Retardformulierung weiterhin mindestens einen Opioid-Agonisten und/oder einen weiteren Opioid-Antagonisten als pharmazeutisch aktiven Wirkstoff.

Mit Opioid-Agonisten sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung alle Stoffe gemeint, die zur Klasse NO2A der Opioid-Analgetika nach der ATC-Klassifizierung der WHO gehören und die nach entsprechender Applikation eine analgetische Wirkung entfalten. Mit Opioid-Antagonisten sind solche Stoffe gemeint, die den Opioid-Agonisten entgegenwirken. Solche Stoffe können ebenfalls der ATC-Klassifizierung der WHO entnommen werden.

Bei den in Frage kommenden Opioid-Agonisten handelt es sich vorzugsweise um Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Propoxyphen, Nicomorphin, Dihydrocodein, Diamorphin, Papaveretum, Codein, Ethylmorphin, Phenylpiperidin und Derivate davon, Methadon, Dextropropoxyphen, Buprenorphin, Pentazocin, Tilidin, Tramadol, Hydrocodon, Dihydrocodein, Oxymorphon, Fentanyl oder Sufentanyl oder pharmazeutische verträgliche Salze davon. Besonders bevorzugt handelt es sich bei dem Opioid-Agonisten um Oxycodon, Hydrocodon, Hydromorphon, Morphin, Codein, Dihydrocodein, Methadon, Oxymorphon, Fentanyl und Sufentanyl oder pharmazeutische verträgliche Salze davon. Insbesondere bevorzugt als Opioid-Agonist ist Oxycodon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon. Vorzugsweise liegt Oxycodon als Base oder als Hydrochlorid vor, insbesondere als Hydrochlorid.

Bei den in Frage kommenden weiteren Opioid-Antagonisten handelt es sich bevorzugt um Naltrexon, Nalmefen, Nalorphin, Nalbuphin, Naloxonazinen, Methylnaltrexon, Ketylcyclazocin, Norbinaltorphimin, Naltrindol, 6- β -Naloxol, 6- β -Naltrexol oder um pharmazeutisch verträgliche Salze davon. Besonders bevorzugt sind Naltrexon und Nalmefen oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon als Opioid-Antagonisten.

Besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform, in der die pharmazeutische Retardformulierung der vorliegenden Erfindung weiterhin mindestens einen Opioid-Agonisten umfasst, wobei es sich bei dem Opioid-Agonisten vorzugsweise um Oxycodon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon handelt, insbesondere um Oxycodonhydrochlorid. Solche Retardformulierungen werden vorzugsweise zur Behandlung von mäßigen bis starken Schmerzen verwendet.

Insbesondere bevorzugt ist eine Ausführungsform, in der die pharmazeutische Retardformulierung (i) Naloxon-Base und Oxycodon-Base enthält oder (ii) Naloxonhydrochlorid und Oxycodonhydrochlorid enthält. Das Gewichtsverhältnis von Oxycodon-Base zu Naloxon-Base bzw. Oxycodonhydrochlorid zu Naloxonhydrochlorid beträgt darin vorzugsweise 2:1 bis 20:1, insbesondere 2:1. Retardformulierungen mit solch einem Gewichtsverhältnis weisen bei bestimmungsgemäßer, d.h. oraler Anwendung einen analgetischen Effekt auf, wohingegen deren parenteraler Missbrauch zu Entzugserscheinungen führt (siehe auch US 3,966,940 und US 3,773,955). Vorzugsweise werden die Retardformulierungen (i) und (ii) zur Behandlung von mäßigen Schmerzen bis starken Schmerzen und/oder zur Second-Line-Therapie von Patienten mit schwerem bis sehr schwerem ideopathischen Restless-Legs-Syndrom verwendet. Besonders bevorzugt ist eine Formulierung, umfassend Oxycodonhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid in einem Gewichtsverhältnis von 2:1.

Vorzugsweise enthält die Retardformulierung 40 mg, 30 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg, 5 mg oder 2.5 mg Oxycodon sowie Naloxon in einer Menge von 50 Gew.-% der jeweiligen Menge an Oxycodon. Bevorzugt ist ferner eine Retardformulierung, die 40 mg, 30 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg, 5 mg oder 2.5 mg Oxycodonhydrochlorid sowie Naloxonhydrochlorid in einer Menge von 50 Gew.-% der jeweiligen Menge an Oxycodonhydrochlorid enthält. Die genannten Mengen an Oxycodonhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid sind auch in den Tabletten der Marke Targin® enthalten.

Vorzugsweise handelt es sich bei der pharmazeutischen Retardformulierung nach (i) und/oder (ii) um eine Matrix-basierte Retardformulierung, die frei von Ethylcellulose ist.

Insbesondere bevorzugt sind Retardformulierungen (i) und (ii), die als Matrix-bildendes Material mindestens ein Polymethacrylat sowie mindestens einen Fettalkohol umfassen, wobei das Polymethacrylat vorzugsweise ein kationisches Polymethacrylat und/oder der Fettalkohol vorzugsweise Stearylalkohol ist. Durch geeignete Einstellung der Mengenverhältnisse der Matrix-bildenden Materialien lässt sich die Freisetzung von Naloxon bzw. Naloxonhydrochlorid und Oxycodon bzw. Oxycodonhydrochlorid aus der Matrix gezielt steuern. Polymethacrylat und der Fettalkohol sind vorzugsweise in einem Gewichtsverhältnis von 1:3 bis 1:4 (Polymethacrylat zu Fettalkohol) umfasst. Insbesondere bevorzugt ist ein Gewichtsverhältnis von Polymethacrylat zu Fettalkohol von 1:3.3 bis 1:3.9. Es wurde gefunden, dass sich bei einem solchen Gewichtsverhältnis von Polymethacrylat

und Fettalkohol besonders gut Formulierungen herstellen lassen, die sich für eine einmal oder zweimal tägliche Verabreichung eignen.

Das Polymethacrylat, bei dem es sich vorzugsweise um ein kationisches Polymethacrylat handelt, ist vorzugsweise in einer Menge von 4.0 bis 10.0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthalten. Der Fettalkohol, bei dem es sich vorzugsweise um Stearylalkohol handelt, ist vorzugsweise in einer Menge von 12.0 bis 40.0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthalten.

Es wurde ferner gefunden, dass sich die Retardformulierungen (i) und (ii) besonders gut als Formulierungen herstellen lassen, die sich für eine einmal oder zweimal tägliche Verabreichung eignen, wenn der Gewichtsanteil der Summe von Polymethacrylat und Fettalkohol 25 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 35 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, beträgt. Liegen darüber hinaus das Polymethacrylat und der Fettalkohol in einem Gewichtsverhältnis von 1:3 bis 1:4 (Polymethacrylat zu Fettalkohol) vor, insbesondere von 1:3.3 bis 1:3.9, so lassen sich auf diesem Wege Retardformulierungen enthaltend (i) Oxycodon und Naloxon im Gewichtsverhältnis von 2:1 oder (ii) Oxycodonhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid im Gewichtsverhältnis von 2:1 herstellen, die bioäquivalent zu Targin® sind. In diesen Formulierungen ist Oxycodon bzw. Oxycodonhydrochlorid vorzugsweise in einer Menge von 2 bis 20 Gew.-%, insbesondere von 4 bis 16 Gew.-%, und Naloxon bzw. Naloxonhydrochlorid vorzugsweise in einer Menge von 1.0 bis 10.0 Gew.-%, insbesondere von 2 bis 8 Gew.-%, enthalten, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung. Bevorzugte Einzeldosen der Retardformulierung enthaltend Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Gewichtsverhältnis 2:1 umfassen 40 mg Oxycodonhydrochlorid und 20 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 20 mg Oxycodonhydrochlorid und 10 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 10 mg Oxycodonhydrochlorid und 5 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 5 mg Oxycodonhydrochlorid und 2.5 mg Naloxonhydrochlorid.

Wird in einer Retardformulierung enthaltend Oxycodon und Naloxon bzw. Oxycodonhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid, jeweils im Gewichtsverhältnis von 2:1, sowie Polymethacrylat und Fettalkohol als retardierende Hilfsstoffe, der Gewichtsanteil der genannten Wirkstoffe bei gleichbleibendem Gewichtsverhältnis der genannten Wirkstoffe reduziert, so kann ein vergleichbares Freisetzungsprofil der Wirkstoffe bei unterschiedlichsten pH-Werten, insbesondere bei pH < 7, insbesondere durch Verwendung

einer geeigneten Menge eines wasserlöslichen die Freisetzung nicht verzögernden inerten Materials wie z.B. Lactose oder Lactose-Monohydrat erzielt werden. Mit einem vergleichbaren Freisetzungsprofil der Wirkstoffe ist insbesondere gemeint, dass sich die Freisetzungsprofile, gemessen als kumulative prozentuale Wirkstofffreisetzung, bei unterschiedlichen Gewichtsanteilen an Wirkstoff um nicht mehr als 20 Absolut-%, vorzugsweise um nicht mehr als 15 Absolut-%, bevorzugter um nicht mehr als 10 Absolut-%, und insbesondere um nicht mehr als 5 Absolut-% unterscheiden. Die Freisetzungsprofile werden dabei durch Mittelung aus 6 Messungen bestimmt. Methoden zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzung sind in der USP (amerikanisches Arzneibuch) und in der Europäischen Pharmakopöe definiert. Vorzugsweise wird die Freisetzung unter Verwendung einer Basket-Apparatur bestimmt. Die Rührgeschwindigkeit beträgt 100 rpm. Die Temperatur des Testmediums beträgt 37 °C. Als Testmedium kann z.B. ein Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 verwendet werden. Das Volumen des Testmediums beträgt 900 ml.

Vorzugsweise beträgt die eingesetzte Menge an inertem Material wie vorstehend beschrieben, wie z.B. Lactose oder Lactose-Monohydrat, bezogen auf die wasserfreie Form, mindestens 50 Gew.-% der gesamten Wirkstoffreduktion, bevorzugter 55 bis 100 Gew.-%, noch bevorzugter 60 bis 90 Gew.-%, und insbesondere 65 bis 80 Gew.-% der gesamten Wirkstoffreduktion. Mit der „gesamten Wirkstoffreduktion“ ist dabei die Summe der Reduktion der Wirkstoffe Oxycodon und Naloxon bzw. Oxycodonhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid gemeint.

Alternativ oder zusätzlich zur Verwendung eines inerten Materials wie vorstehend beschrieben können bei Wirkstoffreduktion vergleichbare Freisetzungskurven bei unterschiedlichsten pH-Werten, insbesondere bei $\text{pH} < 7$, beispielsweise durch (a) geeignete Anpassung des Gewichtsanteils an retardierendem Hilfsstoff in der Retardformulierung (Mischung aus Polymethacrylat und Fettalkohol) und/oder (b) geeignete Anpassung des Gewichtsverhältnisses von Polymethacrylat zu Fettalkohol in der Retardformulierung erzielt werden.

Ferner kann bei Wirkstoffreduktion in die Retardformulierung (weiterer) Füllstoff inkorporiert werden, um in etwa das ursprüngliche Gewicht der Retardformulierung, d.h. das Gewicht vor Wirkstoffreduktion, zu erreichen.

Dadurch, dass sich bei unterschiedlichsten Gehalten an Oxycodon und Naloxon bzw. Oxycodonhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid in der Retardformulierung durch die Verwendung von wasserlöslichen die Freisetzung nicht verzögernden inerten Materialien, wie z.B. Lactose oder Lactose-Monohydrat, durch Anpassung des Gewichtsanteils an retardierendem Hilfsstoff (Polymethacrylat und Fettalkohol) und/oder durch geeignete Anpassung des Gewichtsverhältnisses von Polymethacrylat zu Fettalkohol vergleichbare Freisetzungskurven erzielen lassen, können für alle Dosierungsstärken von Targin® Retardformulierungen mit einem Gewichtsanteil der Summe von Polymethacrylat und Fettalkohol von 25 bis 40 Gew.-% und einem Gewichtsverhältnis von Polymethacrylat zu Fettalkohol von 1:3 bis 1:4 hergestellt werden, die bioäquivalent zur entsprechenden Dosisstärke von Targin® sind.

Die pharmazeutische Retardformulierung der vorliegenden Erfindung umfasst vorzugsweise ferner pharmazeutisch verträgliche Füllstoffe, Trägermaterialien, Bindemittel, Granulierungsmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Farbstoffe, Weichmacher, Konservierungsmittel, Trennmittel und/oder Aromastoffe, die üblich sind auf dem Gebiet der Formulierung von Arzneimitteln.

Die pharmazeutische Retardformulierung, wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben, kann vorzugsweise 20 bis 98 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung dieser Materialien, enthalten. Besonders bevorzugt ist ein Gehalt von 25 bis 95 Gewichtsprozent und insbesondere bevorzugt ist ein Gehalt von 30 bis 90 Gewichtsprozent dieser weiteren Materialien, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Retardformulierung.

Als Füllstoffe können beispielsweise Zucker, wie Lactose, Lactose-Monohydrat, Glukose oder Saccharose, Stärken und deren Hydrolysate, (mikrokristalline) Cellulose, Cellactose, Zuckeralkohole, wie Sorbitol oder Mannitol, schwerlösliche Kalziumsalze, wie Kalziumhydrogenphosphat, Dicalcium- oder Tricalciumphosphat verwendet werden. Vorzugsweise werden mikrokristalline Cellulose und/oder Lactose, ggf. als Monohydrat, verwendet. Die mikrokristalline Cellulose ist vorzugsweise in einer Menge von 20.0 bis 40.0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthalten. Lactose bzw. Lactose-Monohydrat ist vorzugsweise in einer Menge von 0 bis 15.0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthalten. Wie vorstehend beschrieben, kann

insbesondere Lactose bzw. Lactose-Monohydrat zur Einstellung des Freisetzungsprofils der Retardformulierung verwendet werden.

Bindemittel, wie zum Beispiel Polyvinylpyrrolidon (Povidon), werden vorzugsweise in einer Menge von 1.0 bis 9.0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, verwendet.

Gleitmittel sind beispielsweise hochdisperse Kieselsäuren (Aerosil®), Talkum, Maisstärke, Magnesiumoxid, Magnesium- oder Calciumstearat, wobei insbesondere Magnesiumstearat als Gleitmittel, verwendet wird. Gleitmittel werden vorzugsweise in einer Menge von 0.1 bis 1.5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, verwendet.

Schmiermittel sind beispielsweise Magnesiumstearat, Calciumstearat, Fettsäuren, wie Stearinsäure, oder Fette, wie hydriertes Rizinusöl, Polyethylenglykole oder hochdisperse Kieselsäuren (Aerosil®), wobei vorzugsweise hochdisperse Kieselsäuren (Aerosil®) als Schmiermittel verwendet wird. Schmiermittel werden vorzugsweise in einer Menge von 0.1 bis 1.5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, verwendet.

Weichmacher, wie zum Beispiel Triacetin, werden vorzugsweise in einer Menge von 0.5 bis 2.0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, verwendet. Retardformulierungen können nach längerer Lagerung ggf. eine gewisse Sprödigkeit aufweisen, was das Freisetzungsverhalten der Retardformulierung beeinflussen kann. Durch die Verwendung von Weichmacher in der genannten Menge kann dieses Problem gelöst werden.

Trennmittel, wie zum Beispiel Talkum, werden vorzugsweise in einer Menge von 1.5 bis 4.0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, verwendet.

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebene pharmazeutische Retardformulierung ist für die orale Verabreichung (Administration) vorgesehen. Sie kann als (Mehrschicht)-Tablette, Dragee, Kapsel, Granulat oder Pulver vorliegen.

Bevorzugt liegt sie als Mehrschicht-Tablette vor. Diese weist eine filmbildende Ummantelung aufweisen, welche vorzugsweise Hypromellose als Beschichtungsmittel, Polyethylenglykol als Weichmacher und Talkum als Trennmittel umfasst, wobei

Hypromellose vorzugsweise in einer Menge von 1.0 bis 4.5 Gew.-%, Polyethylenglykol vorzugsweise in einer Menge von 0.1 bis 1.5 Gew.-% und Talkum vorzugsweise in einer Menge von 0.1 bis 1.5 Gew.-% enthalten ist, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Mehrschicht-Tablette.

Ferner kann die Ummantelung Farbstoffe enthalten, die beispielsweise aus der Gruppe, bestehend aus Titandioxid, rotes Eisenoxid 30 E 172, gelbes Eisenoxid 10 E 172 und FD & C Blue oder einer Mischung davon, ausgewählt werden.

Die (Mehrschicht)-Tablette hat vorzugsweise ein Gewicht zwischen 100 und 300 mg, vorzugsweise zwischen 120 und 260 mg.

Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels gefunden, wobei das Verfahren das Verpacken einer wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung in eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, umfasst, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen.

Bei der im Rahmen dieses erfindungsgemäßen Verfahrens beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung handelt es sich um die pharmazeutische Retardformulierung wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben, also um eine pharmazeutische Retardformulierung, umfassend Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, nebst bevorzugter Ausführungsformen wie oben beschrieben. Insbesondere ist vorzugsweise die pharmazeutische Retardformulierung ohne die Verpackung nicht lagerstabil.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit der im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens beschriebenen Formfolie beträgt bevorzugt $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,

$\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit der im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens beschriebenen Abdeckfolie beträgt bevorzugt $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$.

Die Wasserdampfdurchlässigkeiten der im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens beschriebenen Formfolie und Abdeckfolie betragen demnach unabhängig voneinander bevorzugt $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$.

Die Wasserdampfdurchlässigkeiten von Formfolie und Abdeckfolie werden durch dieselben Faktoren wie im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen verpackten Arzneimittel beeinflusst.

Weiterhin gelten hinsichtlich der im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens beschriebenen Blisterverpackung, umfassend Formteil und Abdeckfolie, dieselben bevorzugten Ausführungsformen wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde weiterhin ein alternatives Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels gefunden, wobei das Verfahren das Verpacken einer wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung in einen Behälter mit Verschluss, umfasst, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.

Bei der im Rahmen des alternativen erfindungsgemäßen Verfahrens beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung handelt es sich um die pharmazeutische Retardformulierung wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben, also um eine pharmazeutische Retardformulierung, umfassend Naloxon oder ein

pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, nebst bevorzugter Ausführungsformen wie oben beschrieben. Insbesondere ist vorzugsweise die pharmazeutische Retardformulierung ohne die Verpackung nicht lagerstabil.

Bei dem Trocknungsmittel handelt es sich um dasselbe Trocknungsmittel wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben, wobei ebenfalls Silica als Trocknungsmittel bevorzugt ist.

Der Behälter und der Verschluss, wie im Rahmen des alternativen erfindungsgemäßen Verfahrens beschrieben, weisen unabhängig voneinander vorzugsweise eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ auf. Besonders bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, jeweils unabhängig voneinander für Behälter und Verschluss.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit des im Rahmen des alternativen erfindungsgemäßen Verfahrens beschriebenen Behälters mit Verschluss wird durch dieselben Faktoren wie im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen verpackten Arzneimittel beeinflusst.

Weiterhin gelten hinsichtlich des im Rahmen des alternativen Verfahrens beschriebenen Behälters mit Verschluss dieselben bevorzugten Ausführungsformen wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels ermöglichen es, insbesondere nicht per se lagerstabile pharmazeutische Retardformulierungen für mindestens zwei Jahre unter Standardbedingungen zu lagern, ohne dass sich das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs und/oder der Wirkstoffgehalt der Retardformulierung über die in den Definitionen i) und ii) zur Lagerstabilität festgelegten Grenzwerte hinaus ändern. Somit wird insbesondere die Lagerung von pharmazeutischen Retardformulierungen ermöglicht, die nicht über per se Lagerstabilität verfügen.

Verwendung einer Verpackung zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde weiterhin gefunden, dass eine Verpackung zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels, welches eine wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebene pharmazeutische Retardformulierung umfasst, verwendet werden kann, wobei es sich bei der Verpackung um eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, handelt, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen.

Bei der im Rahmen dieser erfindungsgemäßen Verwendung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung handelt es sich um die pharmazeutische Retardformulierung wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben, also um eine pharmazeutische Retardformulierung, umfassend Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, nebst bevorzugter Ausführungsformen wie oben beschrieben. Insbesondere ist vorzugsweise die pharmazeutische Retardformulierung ohne die Verpackung nicht lagerstabil.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit der im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung beschriebenen Formfolie beträgt bevorzugt $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit der der im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung beschriebenen Abdeckfolie beträgt bevorzugt $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$.

Die Wasserdampfdurchlässigkeiten der im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung beschriebenen Formfolie und Abdeckfolie betragen demnach unabhängig voneinander bevorzugt $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,

$\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$.

Die Wasserdampfdurchlässigkeiten von Formfolie und Abdeckfolie werden durch dieselben Faktoren wie im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen verpackten Arzneimittel beeinflusst.

Weiterhin gelten hinsichtlich der im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung beschriebenen Blisterverpackung, umfassend Formteil und Abdeckfolie, dieselben bevorzugten Ausführungsformen wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde weiterhin gefunden, dass zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels, umfassend eine wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen pharmazeutische Retardformulierung, eine alternative Verpackung verwendet werden kann, wobei es sich bei der Verpackung um einen Behälter mit Verschluss, handelt, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.

Bei der im Rahmen der Verwendung einer alternativen Verpackung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung handelt es sich um die pharmazeutische Retardformulierung wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben, also um eine pharmazeutische Retardformulierung, umfassend Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, nebst bevorzugter Ausführungsformen wie oben beschrieben. Insbesondere ist vorzugsweise die pharmazeutische Retardformulierung ohne die Verpackung nicht lagerstabil.

Bei dem Trocknungsmittel handelt es sich um dasselbe Trocknungsmittel wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben, wobei ebenfalls Silica als Trocknungsmittel bevorzugt ist.

Der Behälter und der Verschluss, wie im Rahmen der alternativen erfindungsgemäßen Verwendung beschrieben, weisen unabhängig voneinander vorzugsweise eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ auf. Besonders bevorzugt ist eine

Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, jeweils unabhängig voneinander für Behälter und Verschluss.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit des im Rahmen der alternativen erfindungsgemäßen Verwendung beschriebenen Behälters mit Verschluss wird durch dieselben Faktoren wie im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen verpackten Arzneimittel beeinflusst.

Weiterhin gelten hinsichtlich des Behälters mit Verschluss dieselben bevorzugten Ausführungsformen wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben.

Die erfindungsgemäße Verwendung der hierin beschriebenen Verpackungen zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels ermöglicht es, insbesondere nicht per se lagerstabile pharmazeutische Retardformulierungen für mindestens zwei Jahre unter Standardbedingungen zu lagern, ohne dass sich das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs und/oder der Wirkstoffgehalt der Retardformulierung über die in den Definitionen i) und ii) festgelegten Grenzwerte hinaus ändern. Somit wird insbesondere die Lagerung von pharmazeutischen Retardformulierungen ermöglicht, die nicht über per se Lagerstabilität verfügen.

Verwendung einer Verpackung zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde ferner gefunden, dass eine Verpackung zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in einer wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung während deren Lagerung, z.B. für zwei Jahre unter Standardbedingungen, verwendet werden kann, wobei es sich bei der Verpackung um eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, handelt, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen.

Bei der im Rahmen dieser erfindungsgemäßen Verwendung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung handelt es sich um die pharmazeutische

Retardformulierung wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben, also um eine pharmazeutische Retardformulierung, umfassend Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, nebst bevorzugter Ausführungsformen wie oben beschrieben. Insbesondere ist vorzugsweise die pharmazeutische Retardformulierung ohne die Verpackung nicht lagerstabil.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit der im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung beschriebenen Formfolie beträgt bevorzugt $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit der der im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung beschriebenen Abdeckfolie beträgt bevorzugt $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$.

Die Wasserdampfdurchlässigkeiten der im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung beschriebenen Formfolie und Abdeckfolie betragen demnach unabhängig voneinander bevorzugt $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$.

Die Wasserdampfdurchlässigkeiten von Formfolie und Abdeckfolie werden durch dieselben Faktoren wie im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen verpackten Arzneimittel beeinflusst.

Weiterhin gelten hinsichtlich der im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung beschriebenen Blisterverpackung, umfassend Formteil und Abdeckfolie, dieselben bevorzugten Ausführungsformen wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde ferner gefunden, dass zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder dem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in einer wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung während deren Lagerung, z.B. für zwei Jahre unter Standardbedingungen, eine alternative Verpackung verwendet werden kann, wobei es sich bei der Verpackung um einen Behälter mit Verschluss handelt, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.

Bei der im Rahmen der Verwendung einer alternativen Verpackung beschriebenen pharmazeutischen Retardformulierung handelt es sich um die pharmazeutische Retardformulierung wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben, also um eine pharmazeutische Retardformulierung, umfassend Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, nebst bevorzugter Ausführungsformen wie oben beschrieben. Insbesondere ist vorzugsweise die pharmazeutische Retardformulierung ohne die Verpackung nicht lagerstabil.

Bei dem Trocknungsmittel handelt es sich um dasselbe Trocknungsmittel wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben, wobei ebenfalls Silica als Trocknungsmittel bevorzugt ist.

Der Behälter und der Verschluss, wie im Rahmen der alternativen erfindungsgemäßen Verwendung beschrieben, weisen unabhängig voneinander vorzugsweise eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ auf. Besonders bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 7.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 5.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 2.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 1.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.9 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.8 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.7 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.6 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, $\leq 0.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, und insbesondere bevorzugt ist eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 0.1 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, jeweils unabhängig voneinander für Behälter und Verschluss.

Die Wasserdampfdurchlässigkeit des im Rahmen der alternativen erfindungsgemäßen Verwendung beschriebenen Behälters mit Verschluss wird durch dieselben Faktoren wie im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen verpackten Arzneimittel beeinflusst.

Weiterhin gelten hinsichtlich des Behälters mit Verschluss dieselben bevorzugten Ausführungsformen wie im Zusammenhang mit dem verpackten Arzneimittel beschrieben.

Die erfindungsgemäße Verwendung der hierin beschriebenen Verpackungen zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in einer pharmazeutischen Retardformulierung während deren Lagerung, z.B. für zwei Jahre unter Standardbedingungen, ermöglicht es, insbesondere nicht per se lagerstabile pharmazeutische Retardformulierungen für mindestens zwei Jahre unter Standardbedingungen zu lagern, ohne dass sich das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs und/oder der Wirkstoffgehalt der Retardformulierung über die in den Definitionen i) und ii) festgelegten Grenzwerte hinaus ändern. Somit wird insbesondere die Lagerung von pharmazeutischen Retardformulierungen ermöglicht, die nicht über per se Lagerstabilität verfügen.

Vorzugsweise enthält eine erfindungsgemäß verpackte pharmazeutische Retardformulierung, die wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben zusammengesetzt ist, nach Lagerung über einen Zeitraum von zwei Jahren unter Standardbedingungen aufgrund der Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon weniger als 2 Gew.-%, vorzugsweise weniger als 1 Gew.-%, noch bevorzugter weniger als 0.5 Gew.-%, und insbesondere weniger als 0.2 Gew.-% Noroxymorphon(salz), jeweils bezogen auf den im Beipackzettel angegebenen Wirkstoffgehalt.

Beispiele

Beispiel 1

Herstellung von Naloxonhydrochlorid-haltigen Tabletten mit EUDRAGIT® RS30D und Surelease® E-7-7050 (Vergleich) als Matrix-bildende Materialien:

Folgende Mengen der angegebenen Komponenten wurden für die Herstellung der Tabletten eingesetzt:

	<u>Nal-5-Eud</u>	<u>Nal-5-Sure</u> (Vergleich aus DE 102 15 131 A1)
Naloxon-HCl:	5,0 mg	5,0 mg
Lactose Flow Lac 100:	74,25 mg	74,25 mg
Povidon 30:	5,0 mg	5,0 mg
Eudragit® RS30D:	10 mg Feststoff	-
Surelease® E-7-7050:	-	10 mg Feststoff
Triacetin:	2,0 mg	-
Stearylalkohol:	25,0 mg	25,0 mg
Talkum:	2,5 mg	-
Magnesiumstearat:	1,25 mg.	1,25 mg

Eudragit® RS30D ist erhältlich von Evonik Industries (Cas No.: 33434-24-1). Surelease® E-7-7050 ist erhältlich von Colorcon Ltd..

Für die Herstellung der Naloxonhydrochlorid-haltigen Tabletten wurden jeweils Naloxon-HCl, Povidon 30 und Lactose Flow Lac 100 in einem Freifallmischer (Bohle) vermischt und anschließend mit Eudragit® RS30D bzw. Surelease® E-7-7050 in einem Wirbelschichtgranulator (GPCG3) sprühgranuliert. Das Material wurde dann über ein Comill 1,4 mm Sieb gegeben. Zusätzlich wurde ein Granulierungsschritt mit geschmolzenem Fettalkohol in einem Zwangsmischer (Collette) durchgeführt. Die derart hergestellten Tablettenkerne hatten ein Gewicht von 125 mg bezogen auf die trockene Substanz.

Beispiel 2

Lagerstabilität der Naloxonhydrochlorid-haltigen Tabletten aus Beispiel 1:

Die Naloxonhydrochlorid-haltigen Tabletten aus Beispiel 1 wurde bei 25°C und 60% relativer Feuchte über 24 Monaten gelagert. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde das Freisetzungsverhalten untersucht.

Bei der mit Eudragit® RS30D (Nal-5-Eud) formulierten Naloxonhydrochlorid-haltigen Tablette wurde festgestellt, dass sich das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs

Naloxonhydrochlorid bereits nach 24 Monaten von jenem unmittelbar nach Herstellung der Tablette derart unterscheidet, dass die Tablette nicht mehr als lagerstabil angesehen werden konnte.

Bei der mit Surelease® E-7-7050 (Nal-5-Sure) formulierten Naloxonhydrochlorid-haltigen Tablette (Vergleich) blieb die Freisetzung auch nach 24 Monaten Lagerzeit weitestgehend gleich, d.h. das erfindungsgemäße Lagerstabilitätskriterium i) hinsichtlich der Freisetzung wurde erfüllt.

Bei Lagerung der Nal-5-Eud Tablette in einer Alu-Alu-Blisterverpackung (Alu-Alu-Durchdrückpackung) oder in einem HDPE-Behälter mit einem HDPE-Verschluss und Silica als Trocknungsmittel im Verschluss wurde festgestellt, dass die Freisetzung auch nach 24 Monaten Lagerzeit weitestgehend gleich blieb.

Beispiel 3

Herstellung von Ethylcellulose-freien Retardformulierungen enthaltend Naloxonhydrochlorid (Nal-HCl) und Oxycodonhydrochlorid (Oxy-HCl):

Die folgende Vorschrift kann für die Herstellung von Tabletten enthaltend Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid in den Mengen 40mg/20mg, 20mg/10mg, 10mg/5mg und 5mg/2.5mg angewendet werden. Die Mengen der Hilfsstoffe bewegen sich in den im allgemeinen Teil angegebenen bevorzugten Bereichen.

Schritt 1: Herstellung des Intermediates 1

Oxycodonhydrochlorid, Naloxonhydrochlorid, mikrokristalline Cellulose und Lactose Monohydrat (Lactose Monohydrat nur vorgesehen bei Formulierungen enthaltend Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid in den Mengen 10mg/5mg und 5mg/2.5mg) werden im trockenen Zustand in einer geeigneten Mischvorrichtung vermischt.

Povidon wird in Wasser gelöst. Zu der Lösung wird Talkum gegeben und darin suspendiert. Triacetin wird in der wässrigen Dispersion Eudragit® RS 30D suspendiert. Die Triacetin/Eudragit® RS 30D Suspension wird zu der Povidon/Talkum Suspension gegeben. Die resultierende Suspension wird zur Granulierung der Trockenmischung verwendet.

Die erhaltenen Granulate werden getrocknet und anschließend gesiebt. Die gesiebten Granulate werden gemischt, woraus Intermediat 1 resultiert.

Schritt 2: Herstellung des Intermediates 2

Intermediat 1 wird in eine Hochscher-Mischvorrichtung gegeben und kurz durchmischt. Stearylalkohol wird geschmolzen. Der geschmolzene Stearylalkohol wird zu Intermediat 1 gegeben. Die resultierende Mischung wird geknetet und durchmischt.

Die erhaltenen Granulate werden gesiebt und anschließend durchmischt, woraus Intermediat 2 resultiert.

Schritt 3: Verdichtung zu Tablettenkernen

Intermediat 2 wird mit hochdispenser Kieselsäure und Magnesiumstearat vermischt. Die so erhaltene Mischung wird in Tablettenkerne verpresst.

Schritt 4: Filmbildende Ummantelung

Polyethylenglykol und Hypromellose werden in einer Wasserhälfte gelöst. Talkum, Titaniumdioxid und optional ein oder mehrere Farbstoffe werden in der anderen Wasserhälfte suspendiert. Die Suspension wird zu der Lösung gegeben. Die Ummantelung der Tablettenkerne erfolgt durch Besprühen mit der resultierenden Suspension.

Die nachstehende Tabelle enthält Informationen zur quantitativen Zusammensetzung der hergestellten Retardtabletten.

Tablette	Gewicht (mg)	Oxy-HCl (Gew.-%)	Nal-HCl (Gew.-%)	Polymethacrylat + Fettalkohol (Gew.-%)	Gewichtsverhältnis Fettalkohol / Polymethacrylat	Lactose-Monohydrat (mg)
40mg/20mg	252	16	8	34	3.4	0
20mg/10mg	126	16	8	34	3.4	0
10mg/5mg	243	4	2	31	3.8	32
5mg/2.5mg	122	4	2	31	3.8	16

Tabelle: Kennzahlen der hergestellten Retardtabletten.

Beispiel 4

Freisetzungsprofile der in Beispiel 3 hergestellten Tabletten enthaltend Naloxonhydrochlorid und Oxycodonhydrochlorid:

In den Abbildungen 1 und 2 sind beispielhaft die Freisetzungsprofile bei pH 6.8 (Basket Apparatur, Rührgeschwindigkeit von 100 rpm) von Oxycodonhydrochlorid (OxyHCl) bzw. Naloxonhydrochlorid (NalHCl) aus den nach der Vorschrift in Beispiel 3 hergestellten Retardformulierungen, enthaltend 40mg/20mg und 5mg/2.5mg OxyHCl/NalHCl (Testprodukte) im Vergleich zu den entsprechenden Targin® Referenzprodukten, enthaltend 40mg/20mg und 5mg/2.5mg OxyHCl/NalHCl, gezeigt.

Wie die Abbildungen beispielhaft zeigen, liegen die Freisetzungskurven von Oxycodonhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid der Testprodukte sowie Referenzprodukte bei pH 6.8 sehr nah zusammen. Gleiches gilt für die entsprechenden Freisetzungsprofile bei pH 1 und pH 4.5.

Dementsprechend konnte zwischen den Testprodukten und den Referenzprodukten Bioäquivalenz festgestellt werden.

Patentansprüche

1. Verpacktes Arzneimittel, umfassend
 - a) eine pharmazeutische Retardformulierung, wobei die pharmazeutische Retardformulierung Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, Oxycodon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, und
 - b) eine Verpackung, wobei es sich bei der Verpackung um eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, handelt, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 3.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen.
2. Verpacktes Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei die Formfolie aus einem Material besteht, welches mindestens ein Polymer oder Aluminium umfasst, und/oder die Abdeckfolie aus einem Material besteht, welches Aluminium umfasst, wobei das mindestens eine Polymer vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus PVC, PVdC, PE, PET, PP und COC ausgewählt ist.
3. Verpacktes Arzneimittel, umfassend
 - a) eine pharmazeutische Retardformulierung, wobei die pharmazeutische Retardformulierung Naloxon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, Oxycodon oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff zur verzögerten Freisetzung des Naloxons oder des pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, und
 - b) eine Verpackung, wobei es sich bei der Verpackung um einen Behälter mit Verschluss handelt, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.
4. Verpacktes Arzneimittel nach Anspruch 3, wobei der Behälter und der Verschluss unabhängig voneinander aus einem Material bestehen, welches aus der Gruppe bestehend aus LDPE, HDPE, PVC, PVdC, PP, Polycarbonat, COC und PET ausgewählt ist.

5. Verpacktes Arzneimittel nach einem der Ansprüche 3 und 4, wobei das Trocknungsmittel aus der Gruppe bestehend aus Natriumsulfat, Silica, Molekularsieb (Zeolithe), Aluminiumoxid, Calciumchlorid, Calciumoxid, Kaliumcarbonat, Kupfersulfat, Magnesiumsulfat, Magnesiumoxid, Bentonit oder einer Mischung davon ausgewählt ist.
6. Verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die pharmazeutische Retardformulierung frei von Ethylcellulose ist.
7. Verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die pharmazeutische Retardformulierung Matrix-basiert ist und/oder mit einer hydrophoben, filmbildenden Ummantelung umgeben ist, wobei die pharmazeutische Retardformulierung vorzugsweise Matrix-basiert ist und mindestens ein Matrix-bildendes Material als pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff umfasst, wobei es sich bei dem mindestens einen Matrix-bildenden Material vorzugsweise um ein Polymethacrylat, insbesondere um ein kationisches Polymethacrylat, handelt.
8. Verpacktes Arzneimittel nach Anspruch 7, wobei die pharmazeutische Retardformulierung als das mindestens eine Matrix-bildende Material mindestens ein Polymethacrylat, insbesondere ein kationisches Polymethacrylat, und mindestens einen Fettalkohol, insbesondere Stearylalkohol, umfasst, wobei das Polymethacrylat und der Fettalkohol vorzugsweise in einem Gewichtsverhältnis von 1:3 bis 1:4 (Polymethacrylat zu Fettalkohol) vorliegen, und/oder wobei in der pharmazeutischen Retardformulierung der Gewichtsanteil der Summe von Polymethacrylat und Fettalkohol 25 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 35 Gew.-% beträgt, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Retardformulierung.
9. Verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Retardformulierung Oxycodonhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid enthält, vorzugsweise in einem Gewichtsverhältnis von 2:1 (Oxycodonhydrochlorid zu Naloxonhydrochlorid).

10. Verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die pharmazeutische Retardformulierung als (Mehrschicht-)Tablette, Dragee, Kapsel, Granulat oder Pulver vorliegt, vorzugsweise als Mehrschichttablette.
11. Verpacktes Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die pharmazeutische Retardformulierung ohne die Verpackung nicht lagerstabil ist.
12. Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels, wobei das Verfahren das Verpacken einer wie in Anspruch 11 definierten pharmazeutischen Retardformulierung in eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, umfasst, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen.
13. Verfahren zur Herstellung eines lagerstabilen Arzneimittels, wobei das Verfahren das Verpacken einer wie in Anspruch 11 definierten pharmazeutischen Retardformulierung in einen Behälter mit Verschluss umfasst, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.
14. Verwendung einer Verpackung zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels, wobei das Arzneimittel eine wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definierte pharmazeutische Retardformulierung umfasst, und es sich bei der Verpackung um eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, handelt, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen.
15. Verwendung einer Verpackung zur Lagerstabilisierung eines Arzneimittels, wobei das Arzneimittel eine wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definierte pharmazeutische Retardformulierung umfasst, und es sich bei der Verpackung um einen Behälter mit Verschluss handelt, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.
16. Verwendung einer Verpackung zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder dem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in einer wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definierten pharmazeutischen Retardformulierung während deren Lagerung, wobei es sich bei der Verpackung um einen Behälter mit Verschluss handelt, wobei der Behälter mit Verschluss ein Trocknungsmittel umfasst.

17. Verwendung einer Verpackung zur Verminderung der Deallylierung von Naloxon oder dem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in einer wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definierten pharmazeutischen Retardformulierung während deren Lagerung, wobei es sich bei der Verpackung um eine Blisterverpackung, umfassend eine Formfolie und eine Abdeckfolie, handelt, wobei Formfolie und Abdeckfolie unabhängig voneinander eine Wasserdampfdurchlässigkeit von $\leq 10.0 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ aufweisen.

Abbildungen

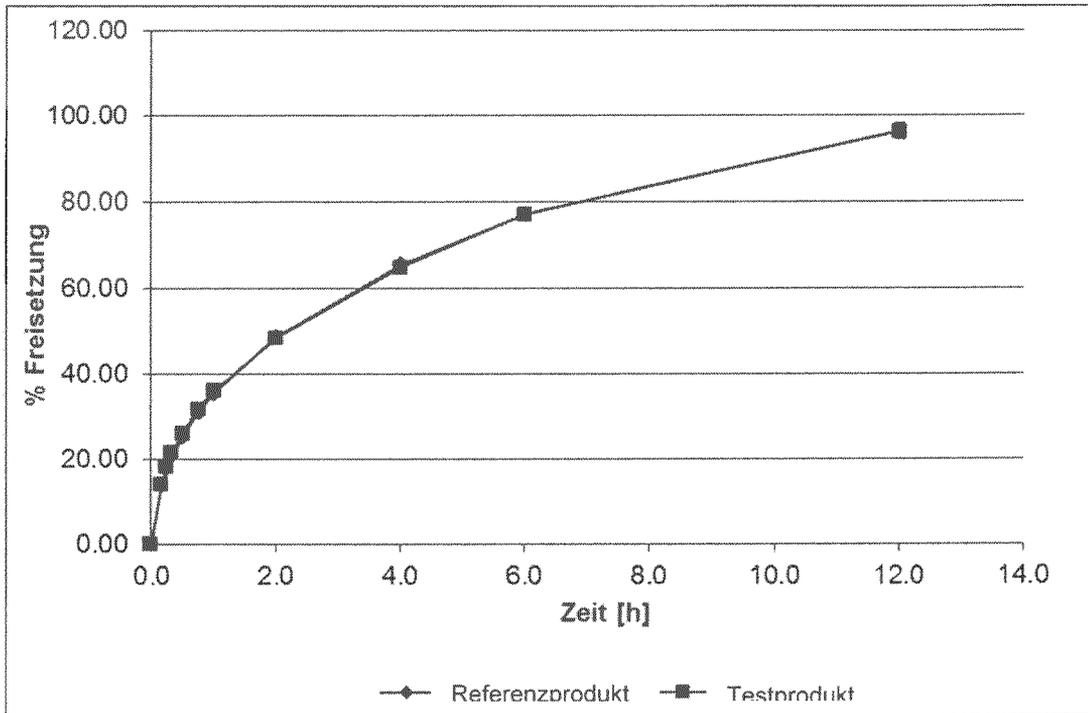


Abb. 1: Freisetzungsprofile von OxyHCl aus 40/20mg OxyHCl/NaHCl Formulierungen (pH 6.8).

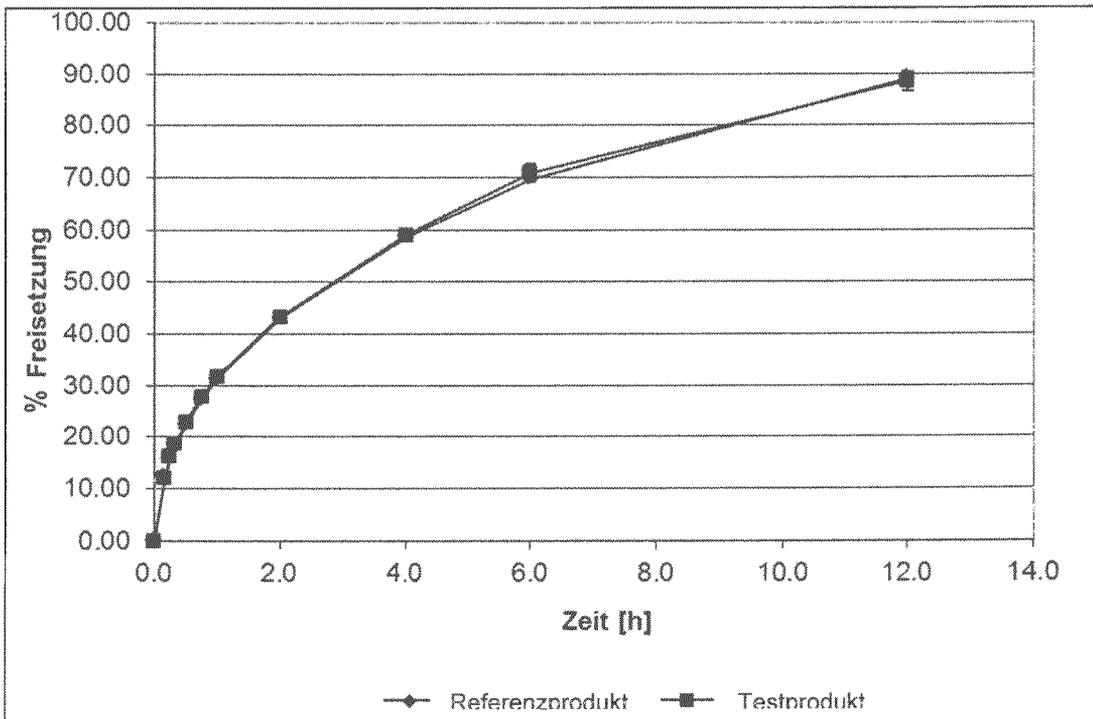


Abb. 2: Freisetzungsprofile von NaHCl aus 5/2.5mg OxyHCl/NaHCl Formulierungen (pH 6.8).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/070719

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61J1/00 A61K9/28 A61K31/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61J
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Der Mundipharma ET AL: "601-TG5,2,5/40,20-11/03-FI / 1 Targin Retardtabletten", 14 April 2011 (2011-04-14), pages 1-17, XP055317292, Retrieved from the Internet: URL:http://mundipharma.inca.at/ressourcen/FI_Targin_5mg_25mg_40mg_20mg_Retardkapseln(1).pdf [retrieved on 2016-11-08] page 16, paragraphs 3-4, 6 page 17, paragraph 2 page 1, paragraph 2 ----- -/--	1,2,7, 9-12,14

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 9 November 2016	Date of mailing of the international search report 15/11/2016
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Schwald, Claudia
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/070719

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 102 15 131 A1 (EURO CELTIQUE SA [LU]) 16 October 2003 (2003-10-16) cited in the application examples 7, 13	1-17
X	----- US 2013/129826 A1 (GEISLER ANJA [DE] ET AL) 23 May 2013 (2013-05-23) paragraphs [0048], [0068], [0129] paragraphs [0378] - [0382]; example 1 -----	3-6,8, 13,15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/070719

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
DE 10215131	A1	16-10-2003	CN 1935138 A	28-03-2007
			DE 10215131 A1	16-10-2003
			ZA 200407267 B	29-06-2005
			ZA 200407317 B	29-06-2005

US 2013129826	A1	23-05-2013	AR 088875 A1	16-07-2014
			AU 2012338872 A1	17-04-2014
			CA 2855718 A1	23-05-2013
			CL 2014000904 A1	18-08-2014
			CN 104066426 A	24-09-2014
			CO 7210299 A2	09-03-2015
			EA 201400590 A1	28-11-2014
			EP 2780000 A1	24-09-2014
			HK 1200742 A1	14-08-2015
			JP 2014533668 A	15-12-2014
			KR 20140096062 A	04-08-2014
			NZ 623291 A	29-01-2016
			PE 16712014 A1	22-11-2014
			US 2013129826 A1	23-05-2013
WO 2013072395 A1	23-05-2013			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K9/20 A61J1/00 A61K9/28 A61K31/00 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K A61J		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	Der Mundipharma ET AL: "601-TG5,2,5/40,20-11/03-FI / 1 Targin Retardtabletten", 14. April 2011 (2011-04-14), Seiten 1-17, XP055317292, Gefunden im Internet: URL: http://mundipharma.inca.at/ressourcen/ FI_Targin_5mg_25mg_40mg_20mg_Retardkapseln (1).pdf [gefunden am 2016-11-08] Seite 16, Absätze 3-4, 6 Seite 17, Absatz 2 Seite 1, Absatz 2 ----- -/--	1,2,7, 9-12,14
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
9. November 2016	15/11/2016	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Schwald, Claudia	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 102 15 131 A1 (EURO CELTIQUE SA [LU]) 16. Oktober 2003 (2003-10-16) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 7, 13	1-17
X	----- US 2013/129826 A1 (GEISLER ANJA [DE] ET AL) 23. Mai 2013 (2013-05-23) Absätze [0048], [0068], [0129] Absätze [0378] - [0382]; Beispiel 1 -----	3-6,8, 13,15-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2016/070719

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
DE 10215131	A1	16-10-2003	CN 1935138 A	28-03-2007
			DE 10215131 A1	16-10-2003
			ZA 200407267 B	29-06-2005
			ZA 200407317 B	29-06-2005

US 2013129826	A1	23-05-2013	AR 088875 A1	16-07-2014
			AU 2012338872 A1	17-04-2014
			CA 2855718 A1	23-05-2013
			CL 2014000904 A1	18-08-2014
			CN 104066426 A	24-09-2014
			CO 7210299 A2	09-03-2015
			EA 201400590 A1	28-11-2014
			EP 2780000 A1	24-09-2014
			HK 1200742 A1	14-08-2015
			JP 2014533668 A	15-12-2014
			KR 20140096062 A	04-08-2014
			NZ 623291 A	29-01-2016
			PE 16712014 A1	22-11-2014
			US 2013129826 A1	23-05-2013
			WO 2013072395 A1	23-05-2013
