



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 11 617 T2 2005.06.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 194 132 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 11 617.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/06792**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 954 518.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/000181**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.01.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.04.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.06.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 9/50**
A61K 9/00

(30) Unionspriorität:
99401605 28.06.1999 EP

(73) Patentinhaber:
sanofi-aventis, Paris, FR

(74) Vertreter:
TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:
ALAUX, Gerard, F-78650 Beynes, FR; ANDRE,
Frederic, F-92160 Antony, FR; DUCASSOU, Jean,
F-64600 Anglet, FR; LEWIS, Gareth, F-91410
Dourdan, FR

(54) Bezeichnung: **ZEITGESTEUERT FREISETZENDE DOSIERUNGSFORMEN ENTHALTEND EIN KURZ WIRKSAMES HYPNOTIKUM ODER EIN SALZ DAVON**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft zeitgesteuerte Doppelfreisetzungs-Dosierungsformen, welche kurz wirksame Hypnotika oder Salze davon umfassen.

[0002] Die kurz wirksamen Hypnotika können zu sämtlichen therapeutischen Klassen gehören:

- Verbindungen der therapeutischen Klasse der Pyrazolpyrimidine, wie Zaleplon,
- Verbindungen der therapeutischen Klasse der Cyclopyrrolone, wie Zopiclon und dessen Enantiomere, wie (R)-Zopiclon,
- Verbindungen der therapeutischen Klasse der Benzodiazepine, wie Triazolam, Temazepam oder Brotizolam,
- Verbindungen der therapeutischen Klasse der Phenothiazine, wie Alimemazin oder das Tartrat davon,
- Verbindungen der therapeutischen Klasse der Imidazopyridine, wie Zolpidem.

[0003] Eines der bevorzugten Salze von Zolpidem ist Zolpidem-Hemitartrat.

[0004] Bis heute wurden gemäß der Wirkungsgeschwindigkeit dieser Arten der Wirkstoffsubstanzen nur Dosierungsformen mit augenblicklicher Freisetzung (sofortige Freisetzungsdosierungsformen) entwickelt, welche in dem Magen-Darm-Trakt schnell zerfallen, sich in den Flüssigkeiten des Magen-Darm-Trakts auflösen und einer systemischen Absorption unterliegen, wo das kurz wirksame Hypnotikum, welches nachstehend als "das Arzneimittel/der Wirkstoff" bezeichnet wird, dessen pharmakologische Wirkung ausüben und den Schlaf des Patienten herbeiführen kann.

[0005] Die WO-A-96/41617 betrifft eine Kombination einer augenblicklichen Freisetzung und einer verzögerten (langsamen) Freisetzung von Wirkstoffen, welche nicht nur einen augenblicklichen therapeutischen Effekt, sondern ebenso den Erhalt der Wirkung innerhalb einer längeren Zeitdauer aufweisen sollen.

[0006] Die EP-A-0 908 177 offenbart eine Kombination einer augenblicklichen Freisetzung und einer verzögerten (langsamen) Freisetzung von Bromazepam in der Form einer Zusammensetzung von im Wesentlichen kugelförmigen Granulaten oder Pillen mit kontrollierter bzw. regulierter und verzögerter Wirkung, welche zur Bildung von stabilen Plasmakonzentrationen und einem wirksamen Niveau von Bromazepam innerhalb von 24 Stunden in der Lage sind.

[0007] Die neuen Dosierungsformen gemäß der vorliegenden Erfindung ermöglichen in erster Linie einen ausreichenden Blutspiegel von kurz wirksamen Hypnotika, welcher schnell nach der Verabreichung erhalten wird, um den Schlaf herbeizuführen, und anschließend einen zweiten Puls des kurz wirksamen Hypnotikums, welcher nach einer festgesetzten Zeit nach der Verabreichung freigesetzt wird, um den Schlaf aufrecht zu erhalten.

[0008] Daher stellt die vorliegende Erfindung als erstes Ziel zeitgesteuerte Doppelfreisetzungs-Dosierungsformen zur Verfügung, welche kurz wirksame Hypnotika oder Salze davon umfassen, welche zur Freisetzung innerhalb einer vorbestimmten Zeitdauer angepasst sind, entsprechend einem Lösungsprofil, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es zwei Freisetzungspulse umfasst, wobei der erste augenblicklich und der zweite zu einer bestimmten Zeit verzögert erfolgt.

[0009] Die "Gesamtmenge an Arzneimittel/Wirkstoff" bedeutet die Menge bezogen auf das Gewicht des Arzneimittels/Wirkstoffs, welche in der gesamten Dosierungsform gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst ist.

[0010] Die augenblickliche Freisetzungsmenge des Profils (Anfangspuls) ist als der Anteil des Arzneimittels definiert, welcher in 30 Minuten in einem geeigneten in vitro-Lösungstest aufgelöst wird. Ein geeigneter Lösungstest ist beispielsweise eines der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren: das Verfahren, bei dem die Messung mit einer Drehflügelvorrichtung gemäß dem europäischen Pharmacopöe (europäisches Arzneibuch) bei einer Rührgeschwindigkeit von 50 U/Min in einem wässrigen Puffer bei einem pH zwischen 1 und 7,5 bei 37°C durchgeführt wird, oder Variationen dieses Verfahrens, wie sie dem Fachmann bekannt sind. Der Anteil des Arzneimittels, welcher während dieses Pulses aufgelöst wird, ist der Anteil der Gesamtmenge des Arzneimittels, welcher nach 30 Minuten gelöst ist. In einer vorteilhaften Ausführungsform der Dosierungsformen gemäß der vorliegenden Erfindung werden 90% oder mehr des Anteils des Arzneimittels, welcher dem Anfangspuls zugemessen wird, in 20 Minuten oder besonders bevorzugt in 15 Minuten aufgelöst. Diese Ausführungsform ist besonders vorteilhaft für Dosierungsformen, welche Zolpidem oder ein Salz davon umfassen.

[0011] Der verzögert freigesetzte Anteil des Profils ist der Auflösungsanteil, welcher nach 30 Minuten auftritt, gemessen in einem geeigneten in vitro-Auflösungstest, wie in Beispiel 1 beschrieben. Der verzögert freigesetzte Anteil des Profils ist durch den nach den Zeiten T_1 und T_2 , definiert wie folgt, freigesetzten Prozentanteil festgelegt.

[0012] T_1 beschreibt den Beginn des zweiten verzögerten Freisetzungspulses und ist definiert als die Zeit zur Freisetzung von 10% des Arzneimittels, welches für den verzögerten Freisetzungsteil des Profils vorgesehen ist.

[0013] T_2 beschreibt das Ende des verzögerten Freisetzungspulses und ist definiert als die Zeit zur Freisetzung von 85% des Arzneimittels, welches für den verzögerten Freisetzungsteil des Profils vorgesehen ist.

[0014] Die Freisetzung des verzögerten Freisetzungspulses kann weniger schnell als der sofortige Freisetzungspuls sein. Beispielsweise kann die Dauer ($T_2 - T_1$) zwischen 30 und 200 Minuten dauern.

[0015] Darüber hinaus kann der verzögerte Freisetzungspuls zwischen 50 Minuten und 200 Minuten nach dem Beginn der Auflösung und vorzugsweise zwischen 60 und 150 Minuten anfangen, wobei dieser Zeitbereich als die "festgesetzte Zeit" definiert ist.

[0016] In der Tat sollte die verzögerte Freisetzung zu einer Zeit nach der Verabreichung vollständig sein, welche mit der gewünschten Schlafdauer kompatibel ist, und die für die Eliminierung des Arzneimittels aus dem menschlichen Körper auf ein ausreichend niedriges Niveau benötigte Zeit sollte grob acht Stunden nach der Verabreichung enden. In Anbetracht dessen liegt T_2 zwischen 2 und 6 Stunden und vorzugsweise zwischen 2,5 und 5 Stunden.

[0017] Der sofortige Freisetzungspuls kann zwischen 40 bis 70% der Gesamtmenge des Arzneimittels freisetzen.

[0018] Ein Beispiel solch eines in vitro-Freisetzungsprofils wird in [Fig. 1](#) angegeben, wo 60% der Gesamtmenge des Arzneimittels während des sofortigen Freisetzungspulses freigesetzt werden und der zweite verzögerte Freisetzungspuls nach 90 Minuten (T_1) erfolgt, wobei die T_2 -Zeit gleich 150 Minuten beträgt.

[0019] Als zweites Ziel stellt die vorliegende Erfindung zeitgesteuerte Doppelfreisetzungs-Dosierungsformen für kurz wirksame Hypnotika oder Salze davon zur Verfügung, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sie zwei Arten pharmazeutischer Arzneimittel-Einheiten umfassen: eine sofortige Freisetzungseinheit und eine verzögerte Freisetzungseinheit. Das während des anfänglichen sofortigen Freisetzungspulses (vor 30 Minuten) gelöste Arzneimittel ist in der sofortigen Freisetzungseinheit enthalten und das in dem zweiten, verzögerten Freisetzungspuls (beginnend nach der festgesetzten Zeit) ist innerhalb der verzögerten Freisetzungseinheit enthalten. Geringe Mengen des Arzneimittels in einer Zubereitung für die schnelle Freisetzung können in der Zubereitung zurückbehalten werden und können auf diese Weise zu einer Zeit nach 30 Minuten von dem Beginn des Auflösens an freigesetzt werden und werden auf diese Weise in dem verzögerten Freisetzungsteil des Profils übernommen. Ähnlich können geringe Mengen des in die pharmazeutische Einheit mit der verzögerten Freisetzung eingeschlossenen Arzneimittels vor 30 Minuten freigesetzt werden und auf diese Weise einen Teil des sofortigen Freisetzungsteils des Profils bilden.

[0020] Gemäß der vorliegenden Erfindung beträgt der Anteil des in der Einheit mit der sofortigen Freisetzung enthaltenen und innerhalb von 30 Minuten aufgelösten Arzneimittels mindestens 90%. Ferner umfasst der Anteil des innerhalb der Einheit mit der verzögerten Freisetzung enthaltenen und innerhalb von 30 Minuten freigesetzten Arzneimittels zwischen 0 und 20%, vorzugsweise zwischen 0 und 5%.

[0021] Unter den Dosierungsformen, welche zur Erfüllung der Erfordernisse eines zeitgesteuerten Doppelfreisetzungsprofils und zum Umfassen der zwei Arten der pharmazeutischen Einheiten, wie sie oben definiert sind, in der Lage sind, können die Folgenden angeführt werden: Kapseln, Tabletten, Mehrschichttabletten und mehrfach beschichtete Tabletten.

[0022] Die Einheit mit sofortiger Freisetzung wird in der vorliegenden Erfindung als eine einzelne pharmazeutische Einheit mit sofortiger Freisetzung, wie beispielsweise eine Tablette oder ein Pellet mit sofortiger Freisetzung, oder als mehrere solcher Einheiten, welche zu einer Kapsel oder einer Tablette formuliert sind; als Matrix mit sofortiger Freisetzung in einer Tablette; als eine Schicht mit sofortiger Freisetzung, welche in eine mehrschichtige Tablette eingefügt sein kann; als eine Überzugsschicht mit sofortiger Freisetzung in einer mehrfach

beschichteten Tablette oder Pellet verstanden.

[0023] Die Einheit mit verzögerter Freisetzung wird in der vorliegenden Erfindung als eine pharmazeutische Einheit mit verzögerter Freisetzung, wie beispielsweise eine Tablette oder ein Pellet mit verzögerter Freisetzung, oder als mehrere solcher Einheiten, welche zu einer Kapsel oder einer Tablette formuliert sind; als ein Kern mit einer verzögerten Freisetzung oder eine Überzugsschicht mit einer verzögerten Freisetzung in einer mehrfach beschichteten Tablette; als Pellets mit verzögerter Freisetzung innerhalb einer sich zersetzenden bzw. sich auflösenden Tablette verstanden.

[0024] Die Dosierungsformen, bei denen die Einheit mit sofortiger Freisetzung und die Einheit mit verzögerter Freisetzung gleichzeitig, allerdings getrennt verabreicht werden, sind ebenso von der vorliegenden Erfindung umfasst. Die Gesamtmenge des in den Dosierungsformen gemäß der vorliegenden Erfindung enthaltenen kurz wirksamen Hypnotikums hängt von dem einzelnen Arzneimittel/Wirkstoff ab.

[0025] Beispielsweise enthalten die Dosierungsformen gemäß der vorliegenden Erfindung typischerweise 10 bis 30 mg Zaleplon oder 7,0 bis 15 mg Zopiclon.

[0026] Auf dieselbe Weise enthalten die Dosierungsformen gemäß der vorliegenden Erfindung typischerweise 4 bis 16 mg Zolpidem als Zolpidem-Base und vorzugsweise 6 bis 12 mg Zolpidem als Zolpidem-Base. Das Zolpidem kann als Base oder als ein pharmazeutisch annehmbares Salz von Zolpidem eingefügt werden. Unter den Dosierungsformen, welche ein Salz von Zolpidem eher als die Zolpidem-Base umfassen, sind gemäß der vorliegenden Erfindung jene, welche Zolpidem-Hemitartrat umfassen, besonders bevorzugt.

[0027] In vorteilhaften Ausführungsformen können die Dosierungsformen formuliert sein, um eine Auflösung unabhängig vom pH-Wert in dem zweiten Freisetzungspuls zu erhalten. Die bevorzugte Weise zum Erreichen solch einer Auflösung in dem Fall eines basischen kurz wirksamen Hypnotikums, wie Zolpidem, Zopiclon oder Zaleplon, ist die Zugabe einer pharmazeutisch annehmbaren organischen Säure zu der Dosierungsform gemäß dem Fachmann bekannten Verfahren. Solche Dosierungsformen sind bevorzugt.

[0028] Diese pharmazeutisch annehmbaren organischen Säuren können ausgewählt sein beispielsweise aus Maleinsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Adipinsäure oder Bernsteinsäure und deren Säuresalzen, sofern diese existieren, in der Form von Racematen oder Isomeren, sofern diese existieren. Gemäß der vorliegenden Erfindung sind die besonders bevorzugten Säuren Weinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure und Bernsteinsäure sowie deren Säuresalze.

[0029] Verschiedene Zubereitungen, welche die Erfindung verdeutlichen, ohne den Umfang der vorliegenden Erfindung zu begrenzen, werden nachstehend beschrieben:

[0030] (1) Eine Mischung von Teilchen mit sofortiger Freisetzung und verzögerter Freisetzung der Dimension 0,2 bis 2 mm, verschiedentlich bekannt als Pellets, Kügelchen/Perlen, Granulate oder Sphäroide, innerhalb einer Kapsel:

[0031] Die Kügelchen/Perlen, Pellets, Granulate oder Sphäroide können durch irgendein dem Fachmann bekanntes Verfahren hergestellt werden: Granulierung in einem Hochgeschwindigkeitsgranulator, Extrudierung, gefolgt von Sphäronisation, graduelle Beschichtung einer Zuckerkugel, bestehend aus Zucker oder mikrokristalliner Cellulose oder Mannit oder irgendeiner anderen geeigneten pharmakologisch inerten Substanz, mit einer Mischung, welche das Arzneimittel/den Wirkstoff enthält etc.

[0032] Ein Teil der Pellets, Granulate oder Sphäroide wird anschließend wie nachstehend beschrieben für die verzögerte Freisetzung beschichtet. Die Beschichtung muss für das Arzneimittel beim Kontakt mit einem wässrigen Fluid undurchlässig sein, allerdings für das Arzneimittel nach einer geeigneten Dauer, wie oben beschrieben, aber nicht früher, als ein Ergebnis von entweder der Erosion der Beschichtung oder durch den Anstieg der Permeabilität der Beschichtung, beispielsweise durch die Bildung von wässrigen Poren, oder durch den Zusammenbruch des Films permeabel werden, welche auf die folgenden Weisen erhalten werden kann:

(i) eine Beschichtung, welche ein oder mehrere gegenüber Wasser und gegenüber Arzneimittelmolekülen undurchlässige Polymere, wie Ethylcellulose, Ammonio-Methacrylat-Copolymer-Typ B, Celluloseacetat, Celluloseacetatbutyrat, Polyvinylchlorid, Polyvinylacetat, und ein oder mehrere Polymere, welche gegenüber Wasser durchlässig sind, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose-Ammonio-Methacrylat-Copolymer-Typ A, enthält, wobei die Zusammensetzung der Mischung derartig eingestellt ist, dass sie eine graduelle Hydratation des Films und ein verzögertes Freisetzungsauflösungs-

profil erlaubt.

(ii) eine Beschichtung, welche eine Mischung von Polymeren wie unter (i) enthält, welche physikalisch miteinander inkompatibel (unmischbar) sind. Ein Beispiel für solch eine Mischung ist die von Ethylcellulose und Methacrylat-Copolymeren mit quaternären Ammoniumgruppen (Ammonio-Methacrylat-Copolymer-Typ A oder B).

(iii) eine hydrophob erodierbare Beschichtung, bestehend aus einem Wachs, wie Carnaubawachs, Glycerolbehenat oder hydriertem Rizinusöl. Diese kann mit ein oder mehreren unlöslichen Verdünnungsmitteln, wie Calciumdihydrogenphosphat oder Talk, gemischt sein. Sie kann als geschmolzenes Wachs, beispielsweise in einem Fließbettbeschichtungsapparat, aufgetragen werden.

[0033] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform, in dem Fall, bei dem ein oder mehrere der Beschichtungspolymere ein Ammonio-Methacrylat-Copolymer ist/sind, wird ein geeignetes kationisches Tensid oder ein amphoterisches oder zwitterionisches Tensid zu dem Kern zugesetzt.

[0034] Das Tensid diffundiert in die Beschichtung und bewirkt in einem bestimmten Anteil einen plötzlichen Wechsel der Filmeigenschaften, wodurch eine plötzliche schnelle Freisetzung hervorgerufen wird.

[0035] Diese besondere Ausführungsform weist den Vorteil auf, dass der verzögerte Puls beschleunigt wird und eine wesentlich vollständigere Freisetzung der Wirkstoffsubstanz als bei Pellets, Granulaten oder Sphäroiden, welche mit Methacrylat-Copolymer beschichtet sind, ohne Tenside in deren Kernen ergibt.

[0036] Beispiele für solche kationischen Tenside sind Trimethyl-dimyristoyl-ammoniumpropan, Dimethyl-dioctadecyl-ammoniumbromid, Trimethyl-cetyl-ammoniumbromid (CTAB), Dimethyl-didodecyl-ammoniumbromid (DDAB (12)), Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid, Cetramid.

[0037] Beispiele für zwitterionische Tenside sind die N-Alkylbetaine, die C-Alkylbetaine, die N-Alkylamidobetaine, wie Cocamidopropylbetain, die N-Alkylglycine und die Phosphatidylcholine oder Lecithine.

[0038] Dieses Verfahren wird in den Fällen der Beispiele 2, 3 und 5 eingesetzt.

[0039] Die bevorzugte Formulierung, bei der ein oder mehrere der Beschichtungspolymere ein Ammonio-Methacrylat-Copolymer ist/sind, kann ebenso eine Mischung von kationischen und/oder zwitterionischen Tensiden, insbesondere Mischungen der oben erwähnten Tenside enthalten.

[0040] In dem Fall, dass die Beschichtung ein hydrophobes Wachs darstellt, können ein oder mehrere nichtionische Tenside in die Zubereitung in den Kern eingefügt werden, um die Auflösung und Erosion des Films zu beschleunigen.

[0041] Der Kern kann andere dem Fachmann für pharmazeutische Zubereitungen als für die Zubereitung notwendig oder vorteilhaft bekannte Substanzen enthalten, insbesondere eine organische Säure, um den pH in dem Inneren des Pellets konstant zu halten. Der Kern kann ebenso mit einem wasserlöslichen Polymer, beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon, vor der Auftragung der äußeren Beschichtung beschichtet sein, um den Kontakt zwischen dem Kern und der äußeren Beschichtung auszuschließen.

[0042] (2) Eine Mischung von Teilchen mit verzögerter Freisetzung und einem Pulver mit sofortiger Freisetzung innerhalb einer Kapsel:

[0043] Die Teilchen mit verzögerter Freisetzung, verschiedentlich bekannt als Granulate, Pellets, Kügelchen, Mikrokügelchen, sind die oben unter (1) beschriebenen. Das Pulver mit sofortiger Freisetzung wird durch eine einfache Mischung des Arzneimittels mit pharmazeutisch inaktiven Substanzen oder durch Granulierung einer Mischung des mit pharmazeutisch inaktiven Substanzen gemischten Arzneimittels unter Verwendung von dem Fachmann im Stand der Technik der pharmazeutischen Zubereitungen bekannten Granulierungsverfahren hergestellt.

[0044] (3) Eine Tablette, enthaltend die in (1) beschriebenen beschichteten Pellets mit verzögerter Freisetzung, welche das Arzneimittel in einer Matrix eingebettet enthält, welche ebenso das Arzneimittel enthält.

[0045] Alternativ kann die Tablette aus einer Mischung von beschichteten Pellets mit verzögerter Freisetzung und nichtbeschichteten Pellets mit sofortiger Freisetzung, welche das Arzneimittel enthalten, eingebettet in eine arzneimittelfreie Matrix, bestehen.

[0046] Alternativ können die beschichteten Pellets mit verzögerter Freisetzung zusätzlich mit einer das Arzneimittel und andere Arzneimittelträger enthaltenden Schicht beschichtet sein, wodurch die sofortige Freisetzung aus dieser Schicht ermöglicht wird, eingebettet in eine arzneimittelfreie Matrix.

[0047] Alternativ kann die Tablette aus einer oder mehreren Schichten, welche die Arzneimittel-enthaltenden beschichteten Pellets mit verzögerter Freisetzung enthalten, eingebettet in eine arzneimittelfreie Matrix, und einer oder mehreren Schichten, welche das Arzneimittel in einer Matrix zur sofortigen Freisetzung enthalten, bestehen.

[0048] Die die Pellets umgebende Matrix sollte vorzugsweise derartig formuliert sein, dass das Verpressen zu Tabletten die Unversehrtheit der die Pellets umgebenden Membran nicht beeinträchtigt. Bei einem Kontakt mit einer Flüssigkeit zerfällt die Tablette, wobei das Arzneimittel aus der Matrix oder den Pellets mit der sofortigen Freisetzung oder aus der Pelletbeschichtung mit der sofortigen Freisetzung oder aus der Schicht mit der sofortigen Freisetzung schnell freigesetzt wird und anschließend nach einem festgesetzten Zeitintervall das Arzneimittel aus den Pellets mit der verzögerten Freisetzung freigesetzt wird. Das Pellet kann mit einer pharmazeutisch annehmbaren organischen Säure formuliert sein, sodass der Mikro-pH des Pellets während der Auflösung unter neutralen pH-Bedingungen beibehalten wird. Die Matrix besteht aus inerten pharmazeutischen Substanzen, welche dem Fachmann im Stand der Technik der pharmazeutischen Zubereitungen bekannt sind. Insbesondere umfasst die Matrix ein oder mehrere Verdünnungsmittel, wie mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannit, Stärke und ein oder mehrere Desintegrationsmittel, beispielsweise Crospovidon, Natriumstärkeglykolat und Croscarmellose. Andere Arzneimittelträger können ebenso Schmiermittel, beispielsweise Magnesiumstearat, Glycerylstearat und Glycerylbehenat, Bindemittel, beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose und Providon, Gleitmittel, beispielsweise Talk und kolloidales Siliziumdioxid, einschließen.

[0049] (4) Eine Kapsel, enthaltend ein oder mehrere Tabletten mit sofortiger Freisetzung und ein oder mehrere Tabletten mit verzögerter Freisetzung.

[0050] Die Tablette oder die Tabletten mit sofortiger Freisetzung können durch dem Fachmann bekannte Verfahren formuliert werden. Zusätzlich zu dem Arzneimittel bzw. Wirkstoff können sie inerte pharmazeutische Arzneimittelträger bzw. Hilfsmittel enthalten, einschließlich ein oder mehrerer Verdünnungsmittel, beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannit, Stärke; und sie können andere Arzneimittelträger enthalten. Diese können ein oder mehrere Bindemittel, beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose und Providon, Schmiermittel, beispielsweise Magnesiumstearat, Glycerylstearat und Glycerylbehenat, Desintegrationsmittel, beispielsweise Crospovidon, Natriumstärkeglykolat und Croscarmellose, Gleitmittel, beispielsweise Talk und kolloidales Siliziumdioxid, einschließen.

[0051] Die Kerne der Tabletten mit verzögerter Freisetzung können unter Verwendung derselben Arzneimittelträger bzw. Hilfsstoffe wie die Tabletten mit der sofortigen Freisetzung hergestellt werden, außer dass zusätzliche Substanzen eingefügt werden können. Insbesondere kann eine pharmazeutisch annehmbare Säure zur Sicherstellung der Freisetzung des Arzneimittels unabhängig von dem pH des externen Mediums zugesetzt werden.

[0052] Die Tabletten mit der verzögerten Freisetzung werden mit einer Polymerüberzugsschicht, welche ähnlich der für die obigen multiteilchenförmigen Pellet-Systeme beschrieben ist, beschichtet. Jedoch ist eine Modifikation der Beschichtung wegen des Unterschieds der Oberfläche der Dosierungsform erforderlich. Es ist gewöhnlich notwendig, auf die Tablette eine dickere Beschichtung aufzutragen als auf die Pellets. Somit ist ein höherer Anteil an wasserdurchlässigen Polymeren in der Beschichtungszusammensetzung erforderlich.

[0053] In dem Fall einer Beschichtung aus einem hydrophoben Wachs kann das Wachs mit einem löslichen Verdünnungsmittel, wie Polyethylenglykol, gemischt werden und die Mischung durch Pressbeschichtung aufgetragen werden.

[0054] In dem Fall von Methacrylatcopolymer-enthaltenden Beschichtungen kann ein kationisches Tensid vorteilhafterweise in den Tablettenkern mit verzögerter Freisetzung eingeschlossen werden.

[0055] In dem Fall von Beschichtungen, welche einen hydrophoben wachsartigen Arzneimittelträger wie Carnaubawachs oder hydriertes Rizinusöl, enthalten, kann ein nichtionisches Tensid in den Tablettenkern eingeschlossen sein. Der Tablettenkern und die Beschichtung können ebenso durch einen Überzug eines wasserlöslichen Polymers, beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon, getrennt sein.

[0056] Als weitere bevorzugte Ausführungsformen, welche in den Umfang der vorliegenden Erfindung fallen, können pharmazeutische Zusammensetzungen, welche zur Vermeidung von Missbrauch dienen, angeführt werden.

[0057] In der Tat ist es bekannt, dass einige Arzneimittel bzw. Wirkstoffe und insbesondere Hypnotika, welche für die rechtmäßige orale Verwendung vorgesehen sind, ein Missbrauchspotential aufweisen.

[0058] Ein Weg zur wesentlichen Verringerung oder sogar Eliminierung dieses Arzneimittelmisbrauchspotentials für pharmazeutische Formulierungen, welche Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind, liegt in der Bereitstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen für die orale Verabreichung, welche ein kurz wirkendes Hypnotikum oder ein Salz umfasst und gleichzeitig zu folgendem in der Lage ist:

- Freisetzung des Wirkprinzips gemäß einem zeitgesteuerten Doppelfreisetzungs-in vitro-Profil, wie oben beschrieben, welche einer normalen Verabreichung folgt, und
- bei Einfügen in ein Getränk, egal ob alkoholhaltig oder nicht, der Bildung einer visuellen Änderung oder Änderungen in dem Aussehen des Getränks. Diese visuelle Änderung oder Änderungen sollen die Verabreichung des Wirkprinzips an eine Person in deren Getränk ohne dessen oder deren Wissen verhindern.

[0059] Diese visuellen Änderungen umfassen gemäß der vorliegenden Erfindung alle Mittel des Anzeigens der Anwesenheit der Zusammensetzung in einem Getränk. Die folgenden können als Verfahren zum Hervorrufen von visuellen Änderungen genannt werden: der Einschluss von färbenden Trägermaterialien, das Aufschwimmen der Zusammensetzung auf der Oberfläche des Getränks, die Bildung von unlöslichen Teilchen auf der Oberfläche des Getränks, am Rand des Glases, in dem Getränk und/oder auf dem Boden des Glases oder eine Kombination davon.

[0060] Das Getränk, möglicherweise bzw. schließlich mit Alkohol, kann beispielsweise aus Kaffee, Tee, Wein, weinhaltigen Getränken, Spirituosen, Likören, heißen oder kalten Getränken mit Schokoladengeschmack, allen kohlesäurehaltigen alkoholischen oder nichtalkoholischen Getränken, sämtlichen Cocktails oder Fruchtsaftmischungen, Milch, Cremes, etc. bestehen.

[0061] Teilchen können durch Assoziation eines lipophilen und eines hydrophilen Trägermittels erhalten werden, welche für das oben beschriebene Aufschwimmen nützlich sind. Eine Liste geeigneter lipophiler Trägermittel ist nachstehend angeführt.

[0062] Die Zusammensetzung gemäß dieser besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann Teilchen sogar dann freisetzen, wenn die Zusammensetzung nicht oder nicht sofort aufschwimmt.

[0063] Als lipophile Trägermittel können die folgenden genannt werden: Glycerinstearate, Palmitostearate und Behenate; hydrierte Pflanzenöle und deren Derivate; pflanzliche und tierische Wachse und deren Derivate; hydrierte Rizinusöle und deren Derivate und Cetylester und Alkohole.

[0064] Als hydrophile Trägermittel können die folgenden genannt werden: Cellulosederivate, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose (Molekulargewichte von 50 bis 1250 kDa), Hydroxypropylmethylcellulose (Molekulargewichte von 10 bis 1500 kDa), Carboxymethylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose; pflanzliche Kautschuke und deren Derivate; Derivate von Alginsäuren; Polyethylenglykole und deren Derivate; Stärken und deren Derivate; Silica, Polymethacrylate und Acrylsäure und Methacrylatcopolymere.

[0065] Einer der Bestandteile der gelbildenden Substanz kann als in Alkohol weniger löslich ausgewählt sein.

[0066] Ein färbendes Trägermittel kann vorteilhafterweise zur Verursachung einer visuellen Änderung zur Vorbeugung von Missbrauch zugesetzt sein. Es kann die Flüssigkeit oder die Teilchen gleichzeitig oder eines unabhängig von dem anderen färben.

[0067] Als geeignete färbende Trägermaterialien können die Folgenden genannt werden: Indigotin, Cochinilencarminsäure, Yellow Orange S, Allura-Rot AC, Eisenoxide, Cucurmin, Riboflavin, Tartrazin, Chinolin-Gelb, Azorubin, Amarant, Carmesine, Erythosin, Red 2G, Patent-Blau V, Glitzerblau FCF (glittering blue FCF), Chlorophylle, Kupferkomplexe von Chlorophyllen, Green S, Karamell, Glitzerschwarz BN (glittering black BN), carbo medicinalis vegetabilis, Brown FK und HT, Carotenoide, Annatto-Extrakte, Paprika-Extrakte, Lycopon, Lutein, Canthaxanthin, Rote Beete, Anthocyane, Calciumcarbonat, Titandioxid, Aluminium, Silber, Gold oder Litholrubin BK oder irgendein anderes für die orale Verabreichung geeignetes färbendes Trägermaterial.

[0068] Diese visuellen Mittel zur Vorbeugung bzw. Verhinderung von Missbrauch können eine verschiedene/getrennte pharmazeutische Einheit, welche keine Wirkstoffsubstanz enthält, zusammen mit den Einheiten für sofortige Freisetzung und verzögerte Freisetzung, welche die Arzneimittelform enthalten, umfassen, oder sie können in eine dieser zwei Einheiten eingefügt sein. Noch ein drittes Verfahren ist das Einfügen von einem Teil oder allem davon in eine separate Einheit und gleichzeitig die Zugabe von einem Teil zu der Einheit mit sofortiger oder verzögerter Freisetzung.

[0069] Das Verfahren des Einfügens der Missbrauchsverhinderung, wie sie oben beschrieben ist, hängt von dem Typ der Zubereitung ab. In dem Fall von den oben beschriebenen Tablettenzubereitungen, einschließlich von in einer Kapsel eingeschlossenen Tabletten, können die die Missbrauchsbeständigkeit verleihenden Substanzen (Färbematerialien, Efferveszenzpaar ...) in die Einheit mit sofortiger Freisetzung der Formulierung eingeschlossen sein.

[0070] Alternativ können sie in dem Fall von mehrschichtigen Tabletten und Tabletten mit sofortiger Freisetzung innerhalb einer Kapsel als getrennte Schicht, welche keine Wirkstoffsubstanz, allerdings die die Missbrauchsbeständigkeit verleihenden Substanzen enthält, eingeschlossen sein. Solch eine Schicht kann zu der Tablette oder den Tabletten mit der verzögerten Freisetzung innerhalb einer Kapsel hinzugefügt sein, unter der Voraussetzung, dass die Tablette als eine Matrix formuliert ist und nicht mit einer die Eigenschaften der verzögerten Freisetzung verleihenden Beschichtung überzogen ist.

[0071] In dem Fall einer Kapsel, welche Pellets mit kontrollierter Freisetzung und Pellets oder ein Granulat mit sofortiger Freisetzung enthält, können die die Missbrauchsbeständigkeit verleihenden Substanzen in die Einheit mit der sofortigen Freisetzung eingeschlossen sein oder getrennt zugesetzt werden.

Liste der Figuren:

[0072] [Fig. 1](#) zeigt ein Beispiel eines in vitro-zeitgesteuerten Doppelfreisetzungsprofils, worin der sofortige Freisetzungspuls 60% der Gesamtmenge an Zolpidem und der zweite Puls 40% mit einem Beginn nach 90 Minuten und einem Ende nach 150 Minuten beträgt.

[0073] [Fig. 2](#) zeigt ein in vitro-Auflösungsprofil der unbeschichteten Pellets, welche Zolpidem-Hemitartrat des Beispiels 1 bei pH 2 enthalten.

[0074] [Fig. 3](#) zeigt ein in vitro-Auflösungsprofil der beschichteten Pellets, welche Zolpidem-Hemitartrat des Beispiels 2 bei pH 2 und 6,8 enthalten.

[0075] [Fig. 4](#) zeigt ein in vitro-Auflösungsprofil der beschichteten Pellets, welche Zolpidem-Hemitartrat des Beispiels 3 bei pH 2 und pH 6,8 enthalten.

[0076] [Fig. 5](#) zeigt ein in vitro-Auflösungsprofil einer Kapsel des Beispiels 4, welche eine Mischung der unbeschichteten Pellets des Beispiels 1 und der beschichteten Pellets mit verzögerter Freisetzung des Beispiels 3, enthaltend 7,5 mg Zolpidem-Hemitartrat in jedem Pellettyp, bei pH 2 enthalten.

[0077] [Fig. 6](#) zeigt in vitro-Freisetzungsprofile von beschichteten Pellets, welche Zolpidem-Hemitartrat des Vergleichsbeispiels 1 bei pH 2 und 6,8 enthalten.

[0078] [Fig. 7](#) zeigt in vitro-Freisetzungsprofile von beschichteten Pellets, welche Zolpidem-Hemitartrat des Vergleichsbeispiels 2 bei pH 2 und 6,8 enthalten.

[0079] [Fig. 8](#) zeigt das in vitro-Auflösungsprofil der beschichteten Pellets, welche Zolpidem-Tartrat des Beispiels 5 enthalten.

[0080] Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Erfindung weiter, ohne sie zu begrenzen:

Beispiel 1: Pellets mit sofortiger Freisetzung, welche Zolpidem-Hemitartrat enthalten

[0081] Es werden 1.000 g Nonpareil-Kügelchen mit 16/ 18 Mesh unter Verwendung einer Suspension mit der folgenden Zusammensetzung beschichtet

| | | |
|--------------------------|--------|----------|
| Zolpidem-Hemitartrat | 11,54% | 78,125 g |
| Povidon K30 ¹ | 11,54% | 78,125 g |
| Ethanol | 76,92% | 520,8 g |

¹ Kollidon® vertrieben durch die BASF

[0082] Die Beschichtung wurde unter Verwendung eines GPCG1-Fließbettbeschichtungstrockners (Glatt) durchgeführt. Die Auflösung der Kügelchen wurde unter Verwendung des in der europäischen Pharmacopöe beschriebenen Verfahrens mit einer Drehflügelvorrichtung bei einer Rührgeschwindigkeit von 50 U/Min bestimmt. Das Auflösungsmedium waren 900 ml 0,01 M Chlorwasserstoffsäure bei 37 ± 0,5°C. Die Menge an gelöstem Zolpidem-Hemitartrat wurde durch UV-Spektrophotometrie bei 310 nm gemessen. Die erhaltene Auflösungskurve ist in [Fig. 2](#) gezeigt.

Beispiel 2: Beschichtete Pellets:

[0083] Pellets mit verzögerter Freisetzung, welche Zolpidem-Hemitartrat, Weinsäure und Benzalkoniumchlorid als kationisches Tensid enthalten. Es werden 1.000 g Nonpareil-Kügelchen mit 16/18 Mesh unter Verwendung einer Suspension mit der folgenden Zusammensetzung beschichtet:

| | | |
|---|-------|-------|
| Weinsäure | 6,0% | 78 g |
| Hydroxypropylmethylcellulose ¹ | 4,0% | 53 g |
| Benzalkoniumchlorid | 3,0% | 39 g |
| Gereinigtes Wasser | 43,5% | 567 g |
| Isopropanol | 43,5% | 567 g |

¹ Pharmacoat® 603 vertrieben durch Shin-Etsu

[0084] Die Pellets wurden anschließend mit Zolpidem-Hemitartrat durch Beschichten mit der folgenden Lösung in einem GPCG1-Fließbettbeschichtungstrockner

| | | |
|--------------------------|-------|-------|
| Zolpidem-Hemitartrat | 8,3% | 78 g |
| Povidon K30 ² | 8,3% | 78 g |
| Ethanol | 83,4% | 784 g |

² Kollidon® vertrieben durch die BASF

[0085] Schließlich wurden die Pellets unter Verwendung einer Polymerlösung der folgenden Zusammensetzung beschichtet:

| | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---------|
| Ammonio-Copolymer Typ B ³ | Methacrylat | 11,40% | 83,4 g |
| Ammonio-Copolymer Typ A ⁴ | Methacrylat | 0,93% | 6,8 g |
| Triethylcitrat ⁵ | | 1,37% | 10,0 g |
| Isopropanol | | 51,80% | 379,0 g |
| Aceton | | 34,50% | 252,0 g |

³ Eudragit® RS100 vertrieben durch Röhm Pharma

⁴ Eudragit® RL100 vertrieben durch Röhm Pharma

⁵ Eudraflex® vertrieben durch Röhm Pharma

[0086] Die Auflösungsprofile der Pellets wurden in 0,01 M Chlorwasserstoffsäure unter Verwendung des in

Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens und in einer 0,02 M Kaliumphosphatpufferlösung mit pH 6,8, welche 0,1 M Natriumchlorid enthält, wobei alle anderen Parameter dieselben wie bei dem Test in Chlorwasserstoffsäure sind, getestet. Sie sind in [Fig. 3](#) gezeigt.

Beispiel 3: Beschichtete Pellets:

[0087] Pellets mit verzögerter Freisetzung, welche Zolpidem-Hemitartrat, Weinsäure und Cetylpyridiniumchlorid als kationisches Tensid enthalten. Es werden 1.000 g Nonpareil-Kügelchen mit 16/18 Mesh unter Verwendung einer Suspension mit der folgenden Zusammensetzung beschichtet:

| | | |
|---|-------|---------|
| Weinsäure | 6,0% | 78,0 g |
| Hydroxypropylmethylcellulose ¹ | 4,0% | 53,0 g |
| Cetylpyridiniumchlorid | 3,0% | 39,0 g |
| Triethylcitrat ² | 1,4% | 18,2 g |
| Gereinigtes Wasser | 42,8% | 557,0 g |
| Isopropanol | 42,8% | 557,0 g |

¹ Pharmacoat[®] 603 vertrieben durch Shin-Etsu

² Eudraflex[®] vertrieben durch Röhm Pharma

[0088] Anschließend wurden die Kügelchen mit Zolpidem-Hemitartrat durch Beschichtung in einem GPCG1-Fließbettbeschichtungstrockner beschichtet und letztendlich unter Verwendung einer Polymerlösung unter Verwendung derselben Verfahren und Zusammensetzungen, wie sie in Beispiel 2 beschrieben sind, überzogen. Die Auflösungsprofile der Pellets wurden wie in Beispiel 2 beschrieben gemessen. Diese sind in [Fig. 4](#) gezeigt.

Beispiel 4:

[0089] Kapsel, enthaltend eine Mischung von Pellets mit sofortiger Freisetzung und verzögerter Freisetzung, die Zolpidem-Hemitartrat enthalten.

[0090] Kapseln, enthaltend 15 mg Zolpidem-Hemitartrat, wurden gemäß der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

| Komponente | Masse pro Einheit | Zolpidem-Hemitartrat-Menge |
|--------------------------------|-------------------|----------------------------|
| Unbeschichtete Kügelchen | 112 mg | 7,5 mg |
| Beschichtete Kügelchen | 131 mg | 7,5 mg |
| Gelatinehartkapsel der Größe 3 | | - |
| (Insgesamt) | | 15,0 mg |

[0091] Deren Lösungsprofil in 0,01 M Chlorwasserstoffsäure, welches wie in Beispiel 2 beschrieben erhalten wurde, wird in [Fig. 5](#) gezeigt. Die Profilparameter in Chlorwasserstoffsäure sind: $T_1 = 2,0$ h; $T_2 = 5,0$ h.

Vergleichsbeispiel 1: Beschichtete Pellets, enthaltend Zolpidem-Hemitartrat

[0092] Es wurden 850 g mit Zolpidem-Hemitartrat des Beispiels 1 beschichtete Pellets in einem GPCG1-Fließbettbeschichtungstrockner mit der folgenden Lösung überzogen.

| | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|---------|
| Ammonio-Copolymer Typ B ¹ | Methacrylat | 11,41% | 129,6 g |
| Ammonio-Copolymer Typ A ² | Methacrylat | 0,92% | 10,5 g |
| Triethylcitrat ³ | | 1,37% | 15,6 g |
| Isopropanol | | 51,78% | 588,0 g |
| Aceton | | 34,52% | 392,0 g |

¹ Eudragit® RS100 vertrieben durch Röhm Pharma

² Eudragit® RL100 vertrieben durch Röhm Pharma

³ Eudraflex® vertrieben durch Röhm Pharma

[0093] Nach dem Trocknen in einem Ventilationsofen bei 35°C innerhalb von 24 Stunden wurde das Auflösungsprofil der Pellets in 0,01 M Chlorwasserstoffsäure und bei einem pH von 6,8, 0,02 M Phosphatpuffer, enthaltend 0,1 M Natriumchlorid, wie in Beispiel 2 beschrieben, gemessen. Die Profile sind in [Fig. 6](#) gezeigt. Die verlängerte Auflösung (über ungefähr 12 Stunden) wurde bei 0,01 M Chlorwasserstoffsäure erhalten, allerdings war die Freisetzungsrates bei pH 6,8 sehr langsam.

Vergleichsbeispiel 2: Beschichtete Pellets, enthaltend Zolpidem-Hemitartrat und Weinsäure

[0094] Es wurden 735 g Nonpareil-Kügelchen mit 16/18 Mesh unter Verwendung einer Suspension mit der folgenden Zusammensetzung beschichtet:

| | | |
|--------------------------|-----|---------|
| Weinsäure | 10% | 58,4 g |
| Povidon K30 ¹ | 2% | 11,5 g |
| Ethanol 95% | 88% | 505,0 g |

¹ Kollidon® vertrieben durch die BASF

[0095] Die beschichteten Pellets wurden anschließend in einem GPG1-Fließbettbeschichtungstrockner mit der folgenden Lösung beschichtet:

| | | |
|--------------------------|--------|----------|
| Zolpidem-Hemitartrat | 11,54% | 78,125 g |
| Povidon K30 ² | 11,54% | 78,125 g |
| Ethanol | 76,92% | 520,8 g |

² Kollidon® vertrieben durch die BASF

[0096] Es wurden 748 g Zolpidem-Hemitartrat-Weinsäure-beschichtete Kügelchen anschließend mit der folgenden Lösung beschichtet.

| | | |
|--|--------|---------|
| Ammonio-Methacrylat-Copolymer Typ B ³ | 11,40% | 62,5 g |
| Ammonio-Methacrylat-Copolymer Typ A ⁴ | 0,93% | 5,1 g |
| Triethylcitrat ⁵ | 1,37% | 7,5 g |
| Isopropanol | 51,80% | 283,5 g |
| Aceton | 34,50% | 189,0 g |

³ Eudragit® RS100 vertrieben durch Röhm Pharma

⁴ Eudragit® RL100 vertrieben durch Röhm Pharma

⁵ Eudraflex® vertrieben durch Röhm Pharma

[0097] Nach dem Trocknen in einem Ventilationsofen bei 35°C innerhalb von 24 Stunden wurde das Auflösungsprofil der Pellets in 0,01 M Chlorwasserstoffsäure und bei einem pH von 6,8 mit einem 0,02 M Phosphatpuffer, enthaltend 0,1 M Natriumchlorid, wie in Beispiel 2 beschrieben, gemessen. Die Profile sind in [Fig. 7](#) gezeigt. Die Auflösung war verlängert und unabhängig vom pH.

[0098] Diese zwei Vergleichsbeispiele zeigen, dass die Pellets mit verzögerter Freisetzung, welche Säure umfassen, ein vom pH unabhängiges Auflösungsprofil aufweisen und dass die Zugabe eines kationischen Tensids zu dem Tablettenkern die Freisetzungsrates und das Ausmaß der Freisetzung sowohl im sauren als auch neutralen pH erhöhen.

Beispiel 5: Beschichtete Pellets:

[0099] Die Pellets mit verzögerter Freisetzung, enthaltend Zolpidem-Tartrat, Weinsäure und Cocamidopropylbetain als amphoterer Tensid.

[0100] Es wurden 1.000 g Nonpareil-Kügelchen mit 16/18 Mesh unter Verwendung einer Suspension mit der folgenden Zusammensetzung in einem GPCG1-Fließbettbeschichtungstrockner beschichtet:

| | | |
|-----------------------------------|--------|---------|
| Weinsäure | 5,0% | 78,0 g |
| Cocamidopropylbetain ¹ | 2,5% | 39,0 g |
| Povidon VA 64 ² | 5,0% | 78,0 g |
| Talk | 5,0% | 78,0 g |
| Gereinigtes Wasser | 41,25% | 643,5 g |
| Ethanol 95° | 41,25% | 643,5 g |

¹ Amonyl® 380LC vertrieben durch Seppic

² Kollidon® VA 64 vertrieben durch die BASF

[0101] Die Pellets wurden anschließend mit Zolpidem-Tartrat durch Beschichten mit der folgenden Lösung beladen:

| | | |
|----------------------------|-------|-------|
| Zolpidem-Tartrat | 8,3% | 78 g |
| Povidon VA 64 ³ | 8,3% | 78 g |
| Ethanol 95 | 83,4% | 784 g |

³ Kollidon® VA 64 vertrieben durch die BASF

[0102] Schließlich wurden 1.000 g der Pellets unter Verwendung einer Polymerlösung der folgenden Zusammensetzung beschichtet:

| | | | |
|--------------------------------------|-------------|--------|--------|
| Ammonio-Copolymer Typ B ⁴ | Methacrylat | 11,40% | 83,4 g |
| Ammonio-Copolymer Typ A ⁵ | Methacrylat | 0,93% | 6,8 g |
| Triethylcitrat ⁶ | | 1,37% | 10 g |
| Isopropanol | | 51,80% | 379 g |
| Aceton | | 34,50% | 252 g |

⁴ Eudragit® RS100 vertrieben durch Röhm Pharma

⁵ Eudragit® RL100 vertrieben durch Röhm Pharma

⁶ Eudraflex® vertrieben durch Röhm Pharma

[0103] Nach dem Trocknen in einem Ventilationsofen bei 30°C innerhalb von 16 Stunden wurde das Auflösungsprofil der Pellets in 0,01 M Chlorwasserstoffsäure gemessen unter Verwendung des in der europäischen Pharmacopöe beschriebenen Verfahrens mit einer Drehflügelvorrichtung bei einer Rührgeschwindigkeit von 100 U/Min. Das Auflösungsmedium war 900 ml 0,01 M Chlorwasserstoffsäure bei 37°C ± 0,5°C. Die Menge an gelöstem Zolpidem wurde durch UV-Spektrophotometrie bei 310 nm gemessen. Die erhaltene Auflösungskurve ist in [Fig. 8](#) gezeigt.

Beispiel 6:

[0104] Tablette, enthaltend beschichtete Pellets mit verzögerter Freisetzung, welche 6 mg Zolpidem-Hemitartrat in einer sich schnell zersetzenden Matrix enthält, welche 6,5 mg Zolpidem-Hemitartrat umfasst.

[0105] Es wurden beschichtete Pellets mit verlängerter Freisetzung wie in Beispiel 3 beschrieben hergestellt. Die Pellets wurden anschließend unter Verwendung desselben Verfahrens mit einer Schicht von 20 Massen-% mikrokristalliner Cellulose sprühbeschichtet. Anschließend wurde ein Granulat der folgenden Zusammensetzung durch Nassgranulierung hergestellt:

| | |
|---|-------|
| Zolpidem-Hemitartrat | 3,0% |
| Lactose | 20,0% |
| mikrokristalline Cellulose ¹ | 68,0% |
| Hydroxypropylmethylcellulose 606 | 3,0% |
| Crospovidon ² | 5,0% |
| Magnesiumstearat | 1,0% |

¹ Avicel® vertrieben durch FMC

² Kollidon® vertrieben durch die BASF

[0106] Die Pellets und das Granulat wurden gemischt und unter Verwendung einer Rotationspresse zu Tabletten verpresst. Eine jede Tablette enthielt 130 mg Pellets und 217 mg des Granulats.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung, umfassend ein kurz wirksames Hypnotikum oder ein Salz davon, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie aus einer zeitgesteuerten Doppelfreisetzungs-Dosierungsform besteht, die an die Freisetzung des kurz wirksamen Hypnotikums im Verlaufe einer vorbestimmten Zeitdauer angepaßt ist, entsprechend einem in vitro-Lösungsprofil, gemessen bei 37°C in einem 0,01M Chlorwasserstoffsäurepuffer in einer Drehflügel-Vorrichtung gemäß der Europäischen Pharmacopöe, umfassend zwei Freisetzungspulse, wobei der erste Freisetzungspuls sofort erfolgt, mit einer Maximaldauer von 30 Minuten, und der zweite Freisetzungspuls um eine festgelegte Zeitdauer von zwischen 50 und 200 Minuten nach der Verabreichung verzögert ist, wobei der verzögerte zweite Freisetzungspuls zwischen 30 und 200 Minuten dauert.

2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die festgelegte Zeitdauer zwischen 60 und 150 Minuten beträgt.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß 40 bis 70 % der Gesamtmenge des kurz wirksamen Hypnotikums während des sofortigen Freisetzungspulses freigesetzt werden.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zeitdauer zur Freisetzung von 85 % der Gesamtmenge des kurz wirksamen Hypnotikums zwischen 2 und 6 Stunden beträgt.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das in vitro-Lösungsprofil bei 37°C in dem 0,01M Chlorwasserstoffsäurepuffer in einer Drehflügel-Vorrichtung gemäß der Europäischen Pharmacopöe mit einer Rührgeschwindigkeit von 50 oder 100 min⁻¹ gemessen wird.
6. Pharmazeutische Zubereitung, umfassend ein kurz wirksames Hypnotikum oder ein Salz davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie zwei Arten von pharmazeutischen Einheiten enthält, eine Einheit mit sofortiger Freisetzung und eine Einheit mit verzögerter Freisetzung.
7. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einer Dosierungsform vorliegt, ausgewählt aus Kapseln, Tabletten, Mehrschichttabletten und mehrfach beschichteten Tabletten.
8. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer Kapsel besteht, die eine oder mehrere Tabletten mit sofortiger Freisetzung und eine oder mehrere Tabletten mit verzögerter Freisetzung enthält.
9. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer Kapsel besteht, die eine Mischung aus Teilchen mit verzögerter Freisetzung und Teilchen mit sofortiger Freisetzung umfaßt.
10. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer Kapsel besteht, die eine Mischung aus Teilchen mit verzögerter Freisetzung und ein Pulver mit sofortiger Freisetzung umfaßt.
11. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer Tablette besteht, die eine Vielzahl von zur verzögerten Freisetzung beschichteten Pellets umfaßt, bei denen der Wirkstoff in einer Matrix eingebettet ist, und alternativ dadurch, daß
 - (i) die Matrix den Wirkstoff enthält,
 - (ii) nichtbeschichtete Pellets mit sofortiger Freisetzung mit den zur verzögerten Freisetzung beschichteten Pellets vermischt sind,
 - (iii) die beschichteten Pellets mit verzögerter Freisetzung zusätzlich mit einer den Wirkstoff enthaltenden Schicht beschichtet sind, welche die sofortige Freisetzung aus der Schicht ermöglicht, die in der von dem Wirkstoff freien Matrix eingebettet ist,
 - (iv) die Tablette aus einer oder mehreren Schichten, welche die in einer Wirkstoff-freien Matrix eingebetteten, zur verzögerten Freisetzung beschichteten Pellets enthalten, und einer oder mehreren Schichten, die den Wirkstoff in einer Matrix zur sofortigen Freisetzung enthalten, besteht.
12. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen oder Tabletten mit verzögerter Freisetzung mit einer Mischung beschichtet sind, die mindestens ein Ammoniummethacrylat-Co-polymer enthält und der Kern ein kationisches oberflächenaktives Mittel enthält.
13. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen oder Tabletten mit verzögerter Freisetzung mit einer Mischung beschichtet sind, die mindestens ein Ammoniummethacrylat-Co-polymer enthält und der Kern ein zwitterionisches oberflächenaktives Mittel enthält.
14. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische oberflächenaktive Mittel aus Trimethyl-dimyristol-ammoniumpropionat, Dimethyl-dioctadecyl-ammoniumbromid, Trimethyl-cetyl-ammoniumbromid, Dimethyl-didodecyl-ammoniumbromid, Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid und Cetrimid ausgewählt ist.

15. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die zwitterionischen oberflächenaktiven Mittel ausgewählt sind aus N-Alkylbetainen, C-Alkylbetainen, N-Alkylamidobetainen, N-Alkylglycinen, Phosphatidylcholinen und Lecithinen.

16. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das zwitterionische oberflächenaktive Mittel Cocamidopropylbetain ist.

17. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Einheit mit sofortiger Freisetzung und die Einheit mit verzögerter Freisetzung gleichzeitig, jedoch getrennt verabreicht werden.

18. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 6 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Einheit mit verzögerter Freisetzung eine pharmazeutisch annehmbare organische Säure enthält, die aus Weinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Adipinsäure und Succinsäure und deren Salzen ausgewählt ist, in Form von Racematen oder Isomeren.

19. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß das kurz wirksame Hypnotikum zu den therapeutischen Klassen der Benzodiazepine, Cyclopyrrolone, Pyrazolopyrimidine, Phenotiazine oder Imidazopyridine gehört.

20. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das kurz wirksame Hypnotikum ausgewählt wird aus Triazolam, Temazepam, Brotizolam, Zopiclon, (R)-Zopiclon, Zaleplon, Alimemazin, Zolpidem und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen.

21. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das kurz wirksame Hypnotikum Zolpidem oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

22. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz von Zolpidem Zolpidem-hemitartrat ist.

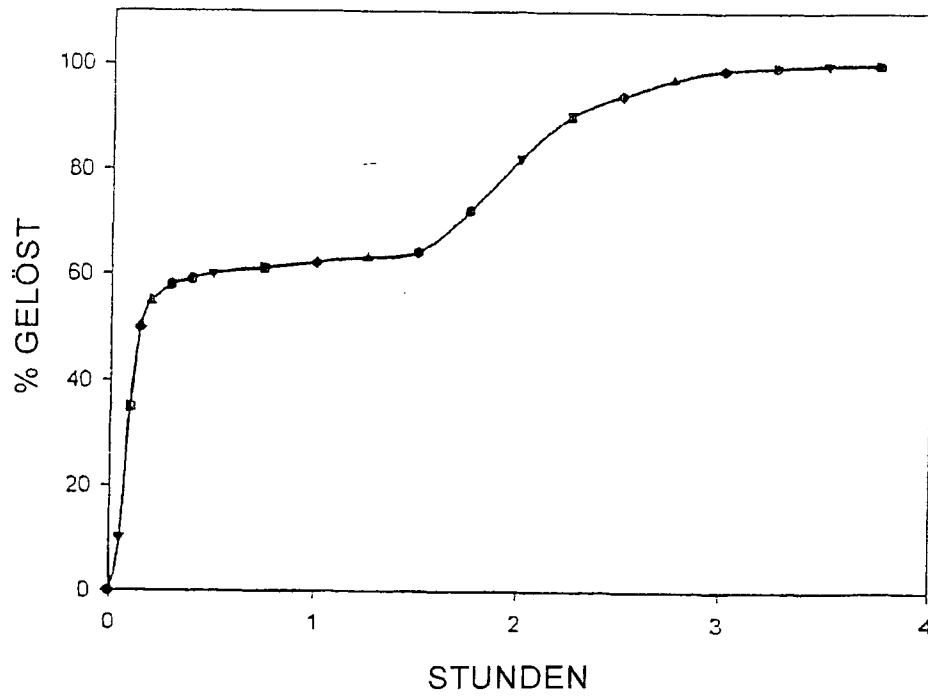
23. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Bestandteile enthält, die, wenn sie in ein gegebenenfalls alkoholisches, wäßriges Getränk eingebracht wird, im Kontakt damit einen visuellen Effekt erzeugen.

24. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der visuelle Effekt ausgewählt ist aus dem Einschluß von färbenden Trägermaterialien, dem Aufschwimmen der Zubereitung auf der Oberfläche des Getränks, der Bildung von unlöslichen Teilchen auf der Oberfläche des Getränks, am Rand des Glases, in dem Getränk und/oder auf dem Boden des Glases oder einer Kombination davon.

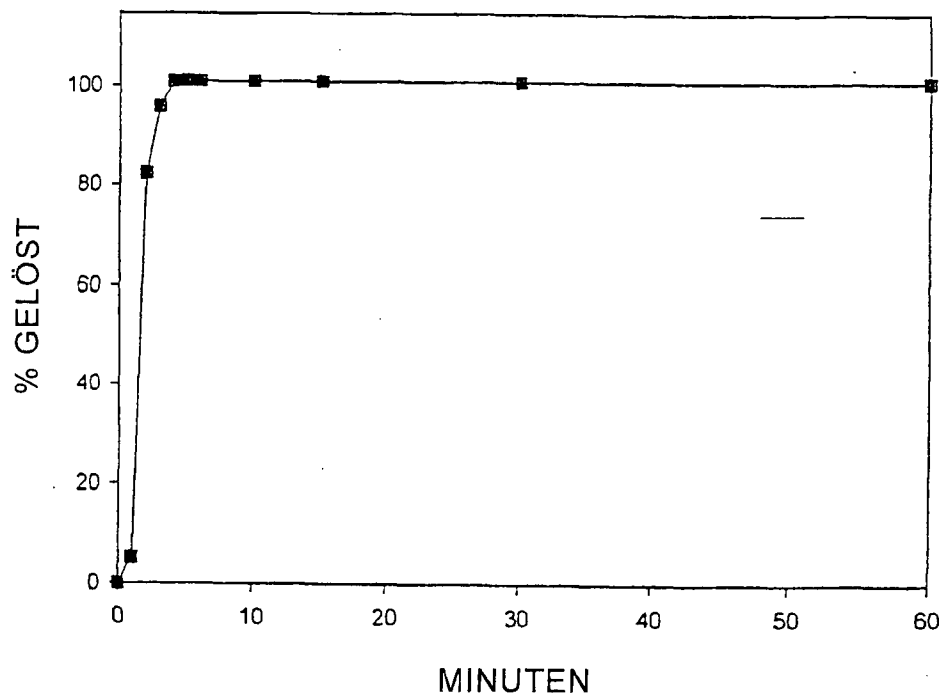
Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

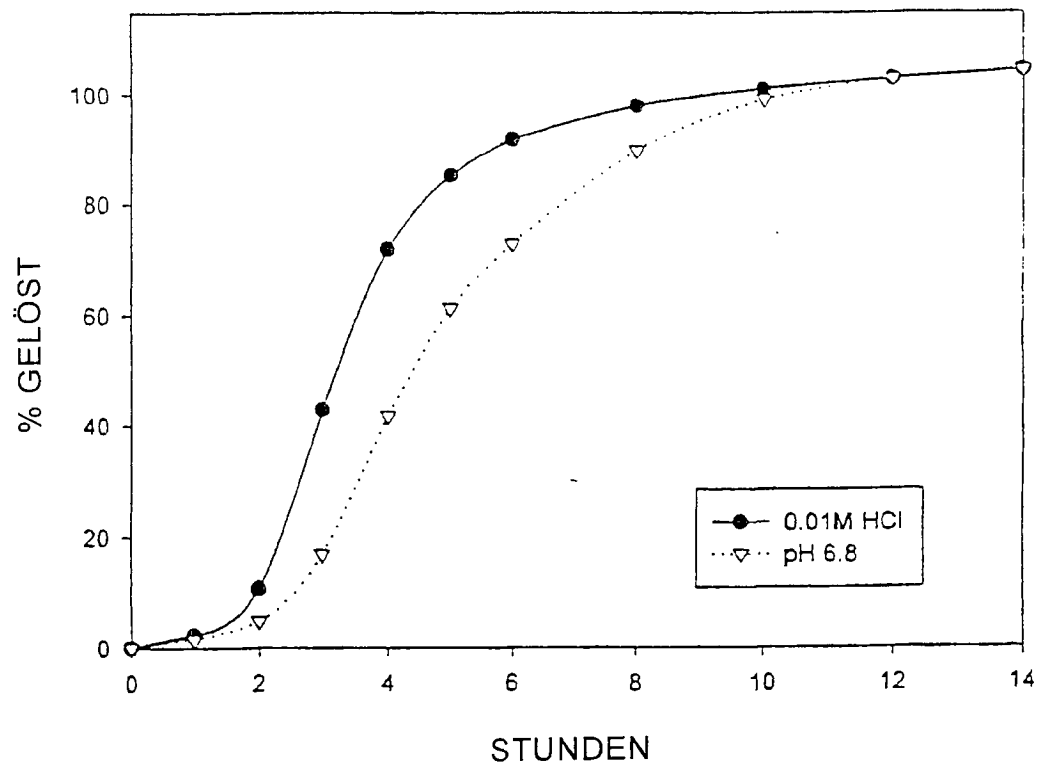
FIGUR 1



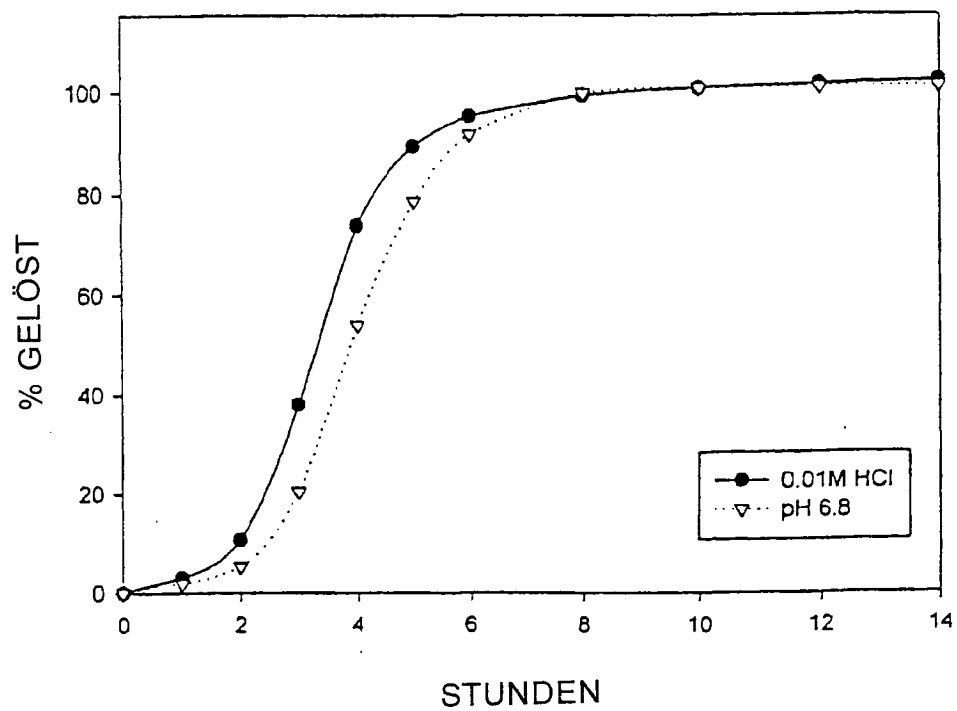
FIGUR 2



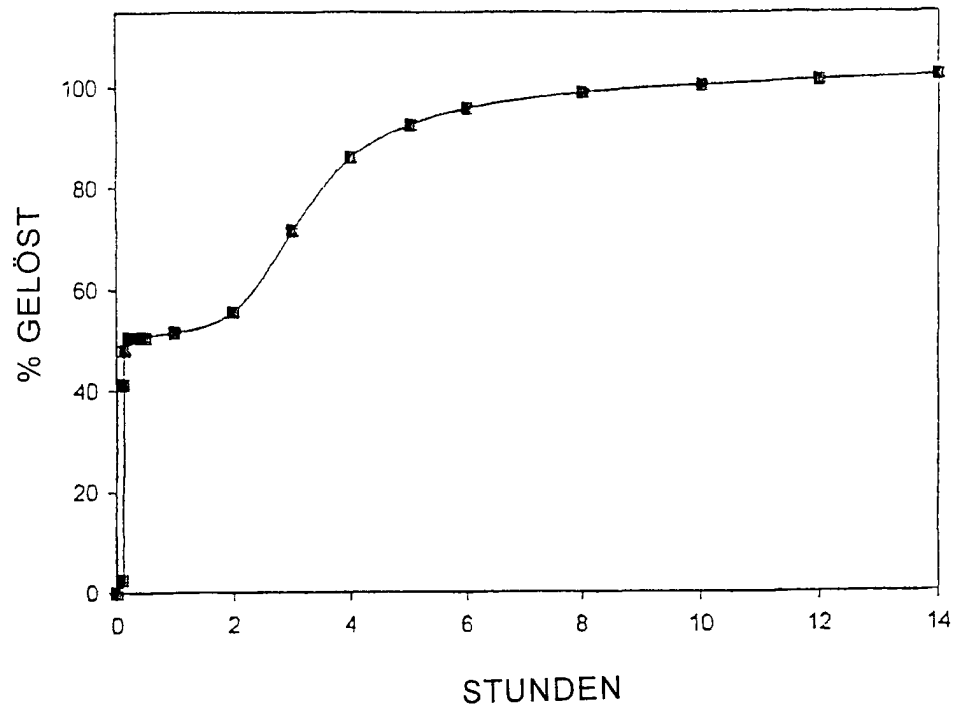
FIGUR 3



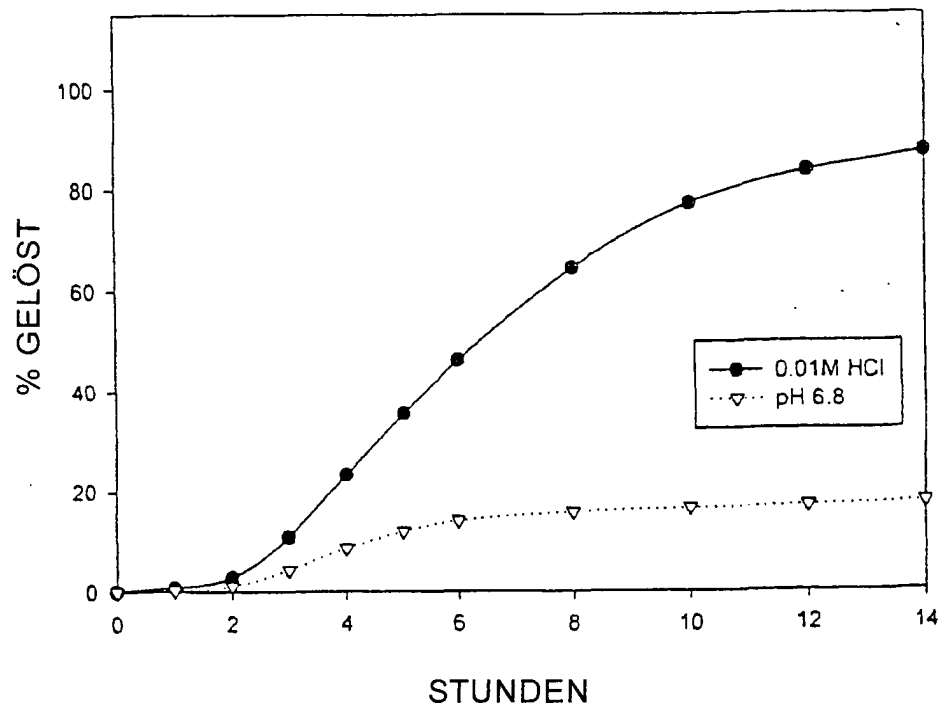
FIGUR 4



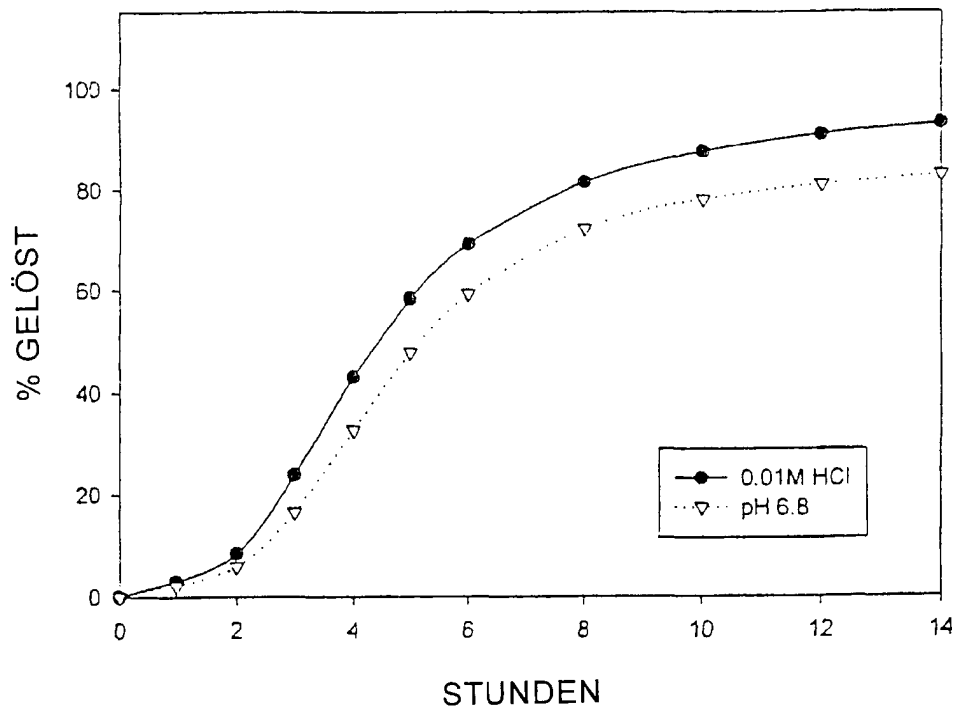
FIGUR 5



FIGUR 6



FIGUR 7



FIGUR 8

