

(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
15. Februar 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/016948 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/50 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/008700
- (22) Internationales Anmeldedatum:
10. August 2005 (10.08.2005)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ADD ADVANCED DRUG DELIVERY TECHNOLOGIES LTD. [CH/CH]; Kägenstrasse 17, CH-4153 Reinach (CH).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHLÜTERMANN, Burkhard [DE/DE]; Im Schlauch 4, 79280 Au (DE). KOHLMAYER, Manfred [DE/CH]; Thiersteinerallee 13, CH-4053 Basel (CH).
- (74) Anwalt: BREUER, Markus; Breuer & Müller, St.-Paul-Strasse 9, 80336 München (DE).

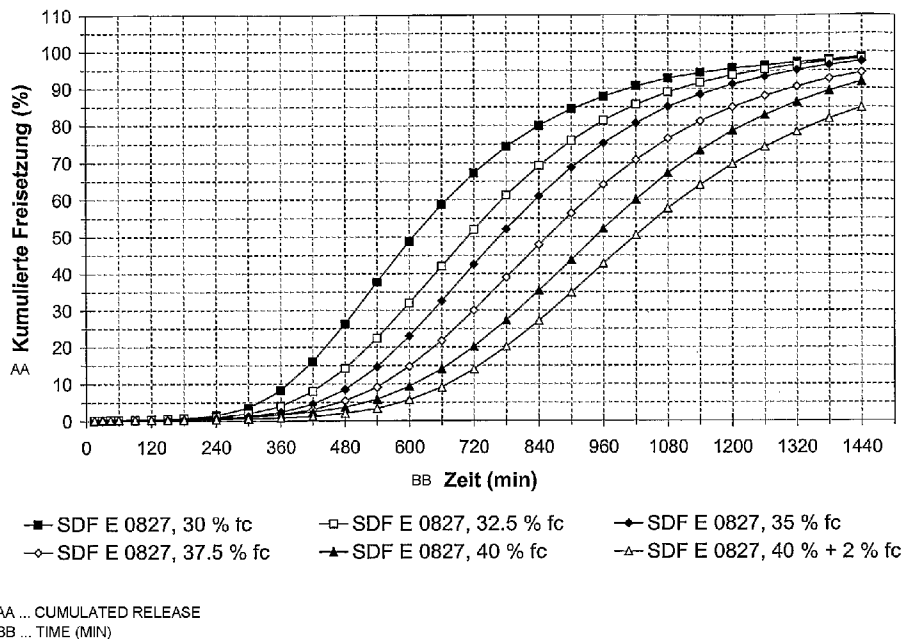
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ORAL PREPARATION WITH CONTROLLED RELEASE

(54) Bezeichnung: ORALES PRÄPARAT MIT KONTROLLIERTER FREISETZUNG



(57) Abstract: A pharmaceutical pellet is disclosed, comprising a spherical core containing active ingredient with a smooth surface and a coating on the core which controls the release of the active ingredient in a pH-independent manner. With such a pellet the release of the active ingredient can follow a profile with a lag phase of 60 minutes to 840 minutes, a proportion of 5 wt. % or less of the active ingredient being released during the lag phase. The active ingredient can furthermore be released from the pellet with a profile such that after the lag phase the release of the active ingredient amounts to between 3 and 25 wt. % per hour.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2007/016948 A1



Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein pharmazeutisches Pellet bereitgestellt, umfassend einen kugelförmigen wirkstoffhaltigen Kern mit glatter Oberfläche und einen Überzug auf dem Kern, der pH-unabhängig die Wirkstofffreisetzung steuert. Bei einem derartigen Pellet kann die Freisetzung des Wirkstoffs einem Profil mit einer Lag-Phase von 60 Minuten bis 840 Minuten folgen, wobei während der Lag-Phase ein Anteil von 5 Gew.-% oder weniger des Wirkstoffs freigesetzt wird. Weiterhin kann der Wirkstoff aus dem Pellet mit einem Profil freigesetzt werden, derart, dass nach der Lag-Phase die Freisetzung des Wirkstoffs zwischen 3 und 25 Gew.-% pro Stunde beträgt.

Orales Präparat mit kontrollierter Freisetzung

Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Pellets, multipartikuläre Darreichungsformen auf der Basis solcher Pellets, Verfahren zur Herstellung von Pellets sowie Verfahren zur Herstellung von Darreichungsformen unter Verwendung der Pellets. Die Pellets und die multipartikulären Darreichungsformen auf der Basis der Pellets zeichnen sich insbesondere durch eine gesteuerte Wirkstofffreisetzung aus.

Hintergrund der Erfindung

Bei oraler Verabreichung von Arzneimitteln wird der Wirkstoff im Magen-Darm-Trakt freigesetzt, und ein Anteil des Wirkstoffs wird resorbiert. Durch Steuerung der Freisetzung des Wirkstoffs können das Ausmaß der Resorption und die Wirkungsdauer beeinflusst werden. Entsprechend sind verschiedene Vorschläge gemacht worden, um die Wirkstofffreisetzung durch geeignete galenische Formulierung des Wirkstoffs zu steuern.

Ein Ansatz besteht darin, Darreichungsformen mit Überzügen zu versehen, wobei die Wirkstofffreisetzung abhängig von der Löslichkeit oder Durchlässigkeit der Überzüge beeinflusst werden kann. Derartige Überzüge können beispielsweise auf Tabletten oder Kapseln aufgebracht werden. In diesem Fall besteht jedoch ein Nachteil darin, dass ein fehlerhafter oder beschädigter Überzug dazu führen kann, dass die Freisetzung der gesamten Wirkstoffdosis nicht in der gewünschten Weise gesteuert wird.

Als Alternative bieten sich multipartikuläre Darreichungsformen an, bei denen die Gesamtmenge des Wirkstoffs auf eine größere Anzahl kleinerer Einheiten, wie Pellets, verteilt ist. Werden die einzelnen Pellets mit Überzügen versehen, so unterliegt im Fall eines fehlerhaften Überzugs bei einem Pellet nur ein ent-

sprechend geringer Anteil der gesamten Wirkstoffdosis nicht der gewünschten Freisetzung.

Ein weiterer Vorteil derartiger Darreichungsformen auf der Basis von Pellets besteht darin, dass hinreichend kleine Pellets nach Einnahme relativ rasch aus dem Magen in den Darm übertreten. Tabletten hingegen können, sofern sie nicht zerfallen, auch für längere Zeit im Magen verbleiben, wobei die Zeit zudem recht variabel ist.

Ungeachtet der bekannten Vorteile von Pellets bzw. multipartikulären Darreichungsformen ist es jedoch schwierig, ein gewünschtes Freisetzungsverhalten einzustellen. Dies hängt damit zusammen, dass es nach dem Stand der Technik schwierig ist, gleichmäßig überzogene Pellets bereitzustellen. Schon die Pelletkerne, die überzogen werden sollen, weisen eine unzureichende Qualität auf. Insbesondere Pellets, die durch Extrusion hergestellt werden, sind häufig ungleichmäßig in ihrer Form und haben zudem eine raue und unebene Oberfläche, was das anschließende Befilmen schwierig macht und dazu führt, dass Filme guter Qualität kaum erhalten werden können.

Die zur Steuerung der Freisetzung herangezogenen Filme oder Überzüge können verschiedene Zusammensetzungen aufweisen. So sind Vorschläge gemacht worden, die Freisetzung abhängig vom pH-Wert, von der Zeit oder von bakteriellen Enzymen, die im Darm vorhanden sind, zu steuern.

Bei pH-gesteuerten Systemen besteht ein Problem jedoch darin, dass die Wirkstofffreisetzung durch die Nahrungsaufnahme, die den pH-Wert im Magen-Darm-Trakt beeinflusst, verändert wird. Zudem gibt es zwischen verschiedenen Personen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der pH-Werte im Magen-Darm-Trakt. Auch bei enzymatisch gesteuerten Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung ist über eine Variabilität berichtet worden.

Bekannte Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung sind somit nicht völlig zufriedenstellend. Zudem besteht das Problem, dass sich gewünschte (vorgegebene) Freisetzungprofile nicht einstellen lassen. Ferner ist die Herstellung von Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung oftmals schwierig. Es besteht somit ein Bedarf an neuen Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung sowie auch an neuen Verfahren zur Herstellung von Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung.

Aufgaben und Kurzdarstellung der Erfindung

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein pharmazeutisches Pellet bereitzustellen, bei dem die Wirkstofffreisetzung unabhängig vom pH-Wert und unabhängig von der Einwirkung von Enzymen gesteuert werden kann.

Eine weitere Aufgabe besteht darin, ein pharmazeutisches Pellet bereitzustellen, bei dem die Wirkstofffreisetzung einem Profil mit einer Lag-Phase folgt. Weiterhin besteht eine Aufgabe darin, ein Pellet bereitzustellen, bei dem die Wirkstofffreisetzung nach einer Lag-Phase mit einer festgelegten Rate erfolgt. Erfindungsgemäß sollen darüber hinaus Pelletprodukte oder Kollektive von Pellets bereitgestellt werden, die eine Mehrzahl von einzelnen Pellets umfassen, die jeweils den angegebenen Anforderungen genügen. Schließlich sollen erfindungsgemäß Verfahren zur Herstellung von Pellets, Pelletprodukten und anderen Darreichungsformen bereitgestellt werden.

Erfindungsgemäß wurde nun festgestellt, dass Präparate bereitgestellt werden können, bei denen die Wirkstofffreisetzung pH-unabhängig und unabhängig von Enzymen erfolgt, wenn Pellets verwendet werden, die einen kugelförmigen wirkstoffhaltigen Kern mit glatter Oberfläche und einen Überzug auf dem Kern aufweisen.

Kurze Beschreibung der Figuren

Die Erfindung wird nachstehend unter Bezugnahme auf die Figuren näher erläutert.

Fig. 1 zeigt den Einfluss der Dicke des die Freisetzung steuernden Überzugs auf die Wirkstofffreisetzung bei Pellets enthaltend den Wirkstoff ADD 006, wobei der Überzug aus Polyvinylacetat und, bezogen auf das Gewicht des Polyvinylacetats, 10 Gew.-% Triethylcitrat und 10 Gew.-% Talkum besteht. Aufgetragen ist die kumulative Freisetzung (%) gegen die Zeit (Minuten). Als Maß für die Dicke des Überzugs ist für die einzelnen Chargen die prozentuale Menge an Überzugsmaterial (Polyvinylacetat, Triethylcitrat und Talkum in der vorstehend angegebenen Zusammensetzung), bezogen auf das Gewicht der wirkstoffhaltigen Pelletkerne, angegeben.

Fig. 2 zeigt den Einfluss der Dicke des die Freisetzung steuernden Überzugs auf die Wirkstofffreisetzung bei Pellets enthaltend den Wirkstoff ADD 006, wobei der Überzug aus Polyvinylacetat und, bezogen auf das Gewicht des Polyvinylacetats, 7,5 Gew.-% Triethylcitrat und 10 Gew.-% Talkum besteht. Aufgetragen ist die kumulative Freisetzung (%) gegen die Zeit (Minuten). Als Maß für die Dicke des Überzugs ist für die einzelnen Chargen die prozentuale Menge an Überzugsmaterial (Polyvinylacetat, Triethylcitrat und Talkum in der vorstehend angegebenen Zusammensetzung), bezogen auf das Gewicht der wirkstoffhaltigen Pelletkerne, angegeben.

Fig. 3 zeigt den Einfluss der Presskraft auf die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten mit einem Durchmesser von 12 mm und einem Gewicht von 884,2 mg, die 200 mg ADD 006 enthalten. Die Tabletten wurden jeweils unter Verwendung von Pellets hergestellt, die einen Pelletkern mit dem Wirkstoff ADD 006 aufweisen. Aufgebracht auf den Pelletkern waren 40 Gew.-% eines Überzugs, bezogen auf das Gewicht der Pelletkerne, aus Polyvinylacetat, Triethylcitrat

(10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Polyvinylacetats) und Talkum (10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Polyvinylacetats) sowie ein Schutzüberzug aus Hydroxypropylmethylcellulose und kolloidalem Siliciumdioxid (2 Gew.-% Schutzüberzug, bezogen auf das Gewicht der Pellets mit dem Polyvinylacetat-Überzug). Dargestellt ist die kumulative Freisetzung (%), aufgetragen gegen die Zeit. Die Kurven zeigen die Freisetzung aus den Pellets selbst sowie aus Tabletten, die unter unterschiedlichen Bedingungen hergestellt wurden.

Die Messreihe A betrifft Tabletten, die mit einem Pressdruck von 141 MPa hergestellt wurden und eine Härte von 80 N sowie eine Zerfallszeit kleiner 1 Minute aufweisen. Die Messreihe B betrifft Tabletten, die mit einem Pressdruck von 168 MPa hergestellt wurden und eine Härte von 125 N sowie eine Zerfallszeit von 1 bis 2 Minuten aufweisen. Die Messreihe C betrifft Tabletten, die mit einem Pressdruck von 221 MPa hergestellt wurden und eine Härte von 170 N sowie eine Zerfallszeit von 3 bis 4 Minuten aufweisen.

Fig. 4 zeigt den Einfluss der Presskraft auf die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten mit einem Durchmesser von 12 mm und einem Gewicht von 884,2 mg, die 200 mg ADD 006 enthalten. Die Tabletten wurden jeweils unter Verwendung von Pellets hergestellt, die einen Pelletkern mit dem Wirkstoff ADD 006 aufweisen. Aufgebracht auf den Pelletkern waren 40 Gew.-% eines Überzugs, bezogen auf das Gewicht der Pelletkerne, aus Polyvinylacetat, Triethylcitrat (7,5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Polyvinylacetats) und Talkum (10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Polyvinylacetats) sowie ein Schutzüberzug aus Hydroxypropylmethylcellulose und kolloidalem Siliciumdioxid (2 Gew.-% Schutzüberzug, bezogen auf das Gewicht der Pellets mit dem Polyvinylacetat-Überzug). Dargestellt ist die kumulative Freisetzung (%), aufgetragen gegen die Zeit. Die Kurven zeigen die Freisetzung aus den Pellets selbst sowie aus Tabletten, die unter unterschiedlichen Bedingungen hergestellt wurden.

Die Messreihe A betrifft Tabletten, die mit einem Pressdruck von 180 MPa hergestellt wurden und eine Härte von 80 N sowie eine Zerfallszeit kleiner 1 Minute

aufweisen. Die Messreihe B betrifft Tabletten, die mit einem Pressdruck von 240 MPa hergestellt wurden und eine Härte von 120 N sowie eine Zerfallszeit kleiner 1 Minute aufweisen. Die Messreihe C betrifft Tabletten, die mit einem Pressdruck von 256 MPa hergestellt wurden und eine Härte von 160 N und eine Zerfallszeit kleiner 1 Minute aufweisen.

Fig. 5 zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (50-fache Vergrößerung) eines Extrusionspellets mit ungleichmäßiger Form und rauer Oberfläche.

Fig. 6 zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme (25-fache Vergrößerung) von Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0724, die die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche nicht erfüllen.

Fig. 7 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0724 charakterisieren. Dabei ist Fig. 7 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 7 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 7 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 7 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 7 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 8 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines weiteren Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0724 charakterisieren. Dabei ist Fig. 8 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 8 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 8 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 8 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 8 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 9 zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme (25-fache Vergrößerung) von Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0718, die die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche nicht erfüllen.

Fig. 10 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0718 charakterisieren. Dabei ist Fig. 10 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 10 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 10 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 10 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 10 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 11 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines weiteren Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0718 charakterisieren. Dabei ist Fig. 11 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 11 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 11 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 11 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 11 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 12 zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme (25-fache Vergrößerung) von Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0572, die die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche nicht erfüllen.

Fig. 13 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0572 charakterisieren. Dabei ist Fig. 13 A eine grafische Darstellung der Messergeb-

nisse als Oberflächengrafik. In Fig. 13 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 13 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 13 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 13 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 14 zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme (25-fache Vergrößerung) von Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0614, die die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche nicht erfüllen.

Fig. 15 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0614 charakterisieren. Dabei ist Fig. 15 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 15 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 15 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 15 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 15 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 16 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines weiteren Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0614 charakterisieren. Dabei ist Fig. 16 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 16 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 16 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 16 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 16 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Ausführliche Darstellung der Erfindung

Definitionen

Nachstehend werden einige technische Begriffe erläutert, die in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendet werden.

Der Ausdruck „Kern“ eines pharmazeutischen Pellets soll hier so verstanden werden, dass der gesamte innere Teil des Pellets unterhalb eines Überzugs, der die pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung steuert, erfasst ist. Der Kern kann homogen sein oder eine innere Struktur aufweisen. Beispiele umfassen Kerne, bei denen der Wirkstoff homogen in einem Trägermaterial verteilt ist; Kerne, bei denen der Wirkstoff zusammen mit einem oder mehreren Hilfsstoffen in einem Trägermaterial verteilt ist; mit einer Wirkstoffschicht überzogene Startkerne, wobei die Wirkstoffschicht neben dem Wirkstoff noch einen oder mehrere Hilfsstoffe enthalten kann; sowie Kerne der vorstehend genannten Art, die zusätzlich einen oder mehrere Überzüge unter dem die Freisetzung steuernden Überzug aufweisen, beispielsweise Schutzüberzüge oder Trennschichten aus wasserlöslichen Hilfsstoffen, wie wasserlöslichen Filmbildnern.

Als Wirkstoffe kommen erfindungsgemäß beliebige biologisch aktive Substanzen, wie therapeutisch und/oder prophylaktisch wirksame Substanzen, in Betracht, die oral verabreicht werden können.

Der Kern eines pharmazeutischen Pellets weist typischerweise einen Durchmesser im Bereich von 0,2 bis 2 mm, insbesondere von 0,4 bis 1,6 mm und ganz besonders von 0,4 bis 1,4 mm auf.

Ein Pellet oder ein Kern wird als kugelförmig bezeichnet, wenn das Länge-Breite-Verhältnis (d.h. das Verhältnis der Länge (größte Abmessung) des Pellets oder Kerns, dividiert durch die Breite (kleinste Abmessung), die in einem Winkel von 90° in Bezug auf die Länge festgestellt wird) weniger als etwa 1,4 beträgt.

Vorzugsweise beträgt das Länge-Breite-Verhältnis eines kugelförmigen Teilchens weniger als etwa 1,3, stärker bevorzugt weniger als etwa 1,2, noch stärker bevorzugt weniger als etwa 1,1 und insbesondere weniger als etwa 1,05.

Erfindungsgemäß haben der kugelförmige wirkstoffhaltige Kern des pharmazeutischen Pellets und typischerweise auch das Pellet selbst eine glatte Oberfläche. Dies bedeutet, dass die Rauheit der Oberfläche eine bestimmte Grenze nicht überschreitet. Die Rauheit wiederum beschreibt die Abweichung einer realen Oberfläche von einer ideal glatten Oberfläche.

Erfindungsgemäß hat es sich dabei als zweckmäßig erwiesen, einen geeigneten Ausschnitt der Oberfläche des Pelletkerns bzw. des Pellets abzutasten, und zwar insbesondere mit optischen Methoden. Aus den Ergebnissen einer solchen Abtastung kann dann ein numerischer Wert für die Rauheit gewonnen werden. Genauer gesagt wird das Oberflächenprofil für einen Ausschnitt der Oberfläche des Pelletkerns bzw. des Pellets untersucht. Der Ausschnitt sollte möglichst so gewählt werden, dass er repräsentativ für die Oberfläche des Teilchens ist. Vermessen wird dann ein Ausschnitt der Oberfläche, der 5 bis 50 %, insbesondere 5 bis 25 %, speziell 5 bis 15 % der gesamten Oberfläche des Pellets entspricht. Für diesen Ausschnitt aus der Oberfläche werden Messpunkte festgelegt, die einem Raster entsprechen. Punkte des Rasters sind typischerweise zwischen 2,5 und 50 μm , insbesondere zwischen 12,5 und 50 μm voneinander entfernt. Die Zahl der Messpunkte liegt typischerweise im Bereich von 50 bis 5000.

Die gewonnenen Daten werden sodann mit einer idealen Oberfläche verglichen. Dazu wird angenommen, dass der vermessene Oberflächenbereich sich durch einen Ausschnitt aus einer Kugeloberfläche darstellen lässt. Diese idealisierte Kugeloberfläche kann mathematisch dadurch ermittelt werden, dass der Ausschnitt aus einer Kugeloberfläche berechnet wird, der an die experimentell ermittelte Topografie optimal angepasst ist. Die Funktion, die minimiert wird, ist der mittlere quadratische Abstand der gemessenen Profilpunkte von der Kugel-

oberfläche. Die freien Parameter sind dabei die Koordinaten des Mittelpunkts der Kugel (x_{0s} , y_{0s} , z_{0s}) sowie der Kugelradius R . Die Rauheit kann dann schließlich über die Abstände d_i der gemessenen Profilverpunkte in der idealen Kugeloberfläche bestimmt werden. Dazu wird ein mittlerer quadratischer Wert

$$\sigma_d = \sqrt{\sum_{i=1}^N d_i^2} / \sqrt{N}$$

ermittelt. In der vorliegenden Anmeldung wird σ_d als "mittlere Rauheit" bezeichnet. Die mittlere Rauheit beträgt für einen glatten Pelletkern bzw. ein glattes Pellet typischerweise weniger als 10 μm und vorzugsweise weniger als 7,5 μm . Die relative mittlere Rauheit, d.h. die Rauheit dividiert durch den Kugelradius R , beträgt vorzugsweise weniger als 2 %, insbesondere weniger als 1,5 % und ganz besonders bevorzugt weniger als 1,2 %.

Auf der Basis der vorstehend beschriebenen Messungen kann die glatte Beschaffenheit der Oberfläche eines wirkstoffhaltigen Kerns auch durch weitere Parameter beschrieben werden. Ein Parameter ist die maximale Abweichung, d.h. der maximale absolute Abstand eines Profilverpunktes von der idealen glatten Oberfläche. Dieser Wert beträgt vorzugsweise nicht mehr als 40 μm , insbesondere nicht mehr als 30 μm , noch stärker bevorzugt nicht mehr als 25 μm und ganz besonders bevorzugt nicht mehr als 20 μm .

Für ein kugelförmiges Pellet lässt sich auch eine maximale relative Abweichung angeben. Darunter ist die maximale absolute Abweichung, dividiert durch den im Rahmen der Optimierung ermittelten Kugelradius, zu verstehen. Vorzugsweise beträgt die maximale relative Abweichung nicht mehr als 5 %, insbesondere nicht mehr als 3 %.

Ein bevorzugtes Verfahren zur Bestimmung der Rauheit eines Pellets wird an späterer Stelle beschrieben.

Eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung bedeutet, dass die Wirkstofffreisetzung nicht signifikant variiert, wenn erfindungsgemäße Pellets Medien mit pH-Werten ausgesetzt werden, wie sie in verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Trakts angetroffen werden. Diese pH-Werte liegen im Bereich von 1,0 bis 8,0.

Methoden zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzung sind in der USP (amerikanisches Arzneibuch) und in der PH. EUR. definiert. Auf diese Methoden wird hier Bezug genommen. Insbesondere wird eine Paddle-Apparatur verwendet. Die Rührgeschwindigkeit beträgt 50 Umdrehungen pro Minute. Die Temperatur des Testmediums beträgt 37°C. Als Testmedium wird ein Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 verwendet.

Gemäß einem Aspekt der Erfindung erfolgt die Wirkstofffreisetzung mit einem bestimmten Profil. Das Profil weist eine Lag-Phase auf, wobei während der Lag-Phase ein Anteil von 5 Gew.-% oder weniger des Wirkstoffs freigesetzt wird. Die Lag-Phase dauert 60 bis 840 Minuten, vorzugsweise 60 Minuten bis 540 Minuten.

Gemäß einem Aspekt der Erfindung werden nach einer Lag-Phase innerhalb von 60 Minuten, vorzugsweise innerhalb von 30 Minuten mindestens 80 Gew.-% des noch verbliebenen Wirkstoffs freigesetzt. Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung beträgt die Freisetzung des Wirkstoffs nach einer Lag-Phase zwischen 3 und 25 Gew.-% pro Stunde, vorzugsweise zwischen 3 und 15 Gew.-% pro Stunde und insbesondere zwischen 3 und 6,5 Gew.-% pro Stunde.

Bevorzugte Ausführungsformen - Pellets

Erfindungsgemäße pharmazeutische Pellets weisen einen Kern auf, der einen oder mehrere Wirkstoffe enthält. Bevorzugt sind Wirkstoffe mit hoher Wasserlöslichkeit. Weiterhin bevorzugt sind wasserlösliche Salze von schwer wasserlösli-

chen Wirkstoffen. Ein Beispiel hierfür ist ADD 006 mit einer Wasserlöslichkeit von ca. 210 mg/ml bei 25°C.

Der Kern enthält weiterhin typischerweise ein oder mehrere Bindemittel. Bevorzugt sind wasserlösliche Bindemittel. Dazu gehören Calciumcarboxymethylcellulose, Polymere auf Acrylsäurebasis (Carbopol), Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyethylenglycol (Macrogol), Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumcarboxymethylstärke, Polyoxypropylen-Polyoxyethylen-Blockpolymere (Poloxamer), Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon (Povidon) und Stärke. Bevorzugte Bindemittel umfassen Gelatine, Natriumcarboxymethylcellulose und Polyvinylpyrrolidon (Povidon). Ganz besonders bevorzugt ist Polyvinylpyrrolidon. Polyvinylpyrrolidon (Povidon) ist in geeigneter Form im Handel erhältlich, beispielsweise als Kollidon 30.

Der Kern kann außerdem Trägerstoffe oder Füllstoffe enthalten. Geeignet sind beispielsweise Kohlenhydrate. Als Beispiele können wasserlösliche Kohlenhydrate genannt werden, wie Dextran, Dextrin, Dextrose (Glucose), Fructose, Lactose, Maltodextrin, Mannitol, Saccharose, Sorbitol und Xylitol. Ein anderes Beispiel für einen Trägerstoff oder Füllstoff ist mikrokristalline Cellulose.

Der Kern kann weitere optionale Bestandteile enthalten. Es können sowohl wasserlösliche als auch wasserunlösliche Hilfsstoffe zusätzlich enthalten sein. Dazu gehören Konservierungsmittel, physikalische Stabilisatoren und chemische Stabilisatoren, wie saure, basische oder puffernde Komponenten. Weiterhin können Netzmittel und Lösungsvermittler enthalten sein. Die Kerne können ferner osmotisch aktive Substanzen enthalten. Dies ist insbesondere bei Wirkstoffen bevorzugt, die nur wenig wasserlöslich sind. Hier kann eine osmotisch aktive Substanz als Schleppmittel dienen. Zu den optionalen Bestandteilen gehören auch Antiklebmittel.

Der Pelletkern kann mit einer Schutzschicht überzogen sein. Bevorzugte Materialien sind wasserlösliche Polymere, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose.

Erfindungsgemäß sollen die Pelletkerne, die mit dem die Wirkstofffreisetzung steuernden Überzug versehen werden, möglichst rund und möglichst glatt sein. Um die Qualität von Pelletkernen bzw. Pellets überprüfen zu können, wird daher eine Obergrenze für die Rauheit festgelegt. Um die Rauheit eines Pellets zu bestimmen, wird das Oberflächenprofil eines geeignet gewählten Ausschnitts aufgezeichnet, vorzugsweise berührungsfrei mit optischen Methoden, beispielsweise unter Verwendung eines autofokussierenden Laserprofilometers, wie eines Laserprofilometers UBM. Dessen Funktionsweise kann wie folgt beschrieben werden:

Ein Laserstrahl wird über eine Optik auf die Oberfläche der zu vermessenden Struktur (Ausschnitt aus der Oberfläche eines Pelletkerns oder Pellets) abgebildet. Der Sensorkopf besteht aus einem Linsensystem und zwei zu dessen optischer Achse symmetrisch angeordneten Fotodetektoren. Auf der Höhe des Fokuspunktes des Linsensystems ist eine Blende angebracht, die das Abbild des Laserstrahls einseitig beschneidet. Befindet sich die Probe im Fokus des Sensors, so wird der an der Probe reflektierte Laserstrahl im Bereich der Blende fokussiert und nicht beschnitten. In diesem Fall messen beide Detektoren die gleiche Intensität. Befindet sich die Probe außerhalb des Fokusbereichs, so wird kein scharfes Bild des Laserstrahls erzeugt. Vielmehr liegt im Bereich der Blende eine breitere Intensitätsverteilung vor, die durch diese beschnitten wird. Als Folge messen die Detektoren unterschiedliche Intensitäten. Zur Messung der Höhendifferenz Δh wird der Sensorkopf so lange vertikal verfahren, bis sich die Probe wieder im Fokus befindet und beide Detektoren die gleiche Intensität messen. Die vertikale Verschiebung des Sensors, die über magnetische Stellelemente erfolgt, gibt dann den Höhenunterschied wieder. Während der Sensorkopf kontinuierlich die Höhe der Probe vermisst, wird diese über motorisierte x-y-Tische unter dem Sensorkopf hinwegbewegt. Die laterale Auflösung

des Profilometers liegt dabei bei $0,5\ \mu\text{m}$, die im Wesentlichen durch den Strahldurchmesser bestimmt wird. Die vertikale Genauigkeit wird vom Hersteller mit $100\ \text{nm}$ angegeben.

Der zu vermessende Ausschnitt aus der Oberfläche wird so festgelegt, dass typische Profilstrukturen erfasst werden. Beispielsweise kann bei einem kugelförmigen Pellet mit einem Radius zwischen 400 und $600\ \mu\text{m}$ ein Oberflächenbereich von $600\ \mu\text{m} \times 600\ \mu\text{m}$ abgetastet werden. Die Abtastung erfolgt in dreizehn parallelen Linien-Scans in Abständen von $50\ \mu\text{m}$. Bei den einzelnen Linien-Scans erfolgt die Abtastung in Intervallen von $2,5\ \mu\text{m}$, was zu einer Gesamtzahl von 241 Punkten pro Linien-Scan führt.

Die mathematische Auswertung der Daten ist typischerweise mit einer Datenreduktion verbunden. Während des Beginns der Zeilenabtastung muss das optische Instrument zunächst eine Fokussierung auf die Oberfläche erreichen. Die ersten Messungen sind aus diesem Grund mit Unsicherheiten behaftet. Daher werden die ersten fünfzehn Messpunkte jeder Zeilenabtastung von der Analyse ausgeschlossen. Da gelegentlich bei den ersten Zeilenabtastungen keine Konvergenz der Fokussierprozedur erreicht wird, was seine Ursache darin haben kann, dass Startpunkt oder Endpunkt der Zeilenabtastung außerhalb des Perimeters des kugelförmigen Teilchens liegen, werden solche Zeilenabtastungen von der Analyse ausgeschlossen. Ähnliche Fokussierprobleme treten gelegentlich bei den letzten Zeilenabtastungen auf, die dann ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen werden.

Die Daten der Zeilenabtastung werden um einen Faktor 5 ausgedünnt, was zu einer Verringerung der $241 - 15$ Messpunkte pro Zeile auf typischerweise 45 Messpunkte pro Zeile führt. Experimentell hat sich gezeigt, dass dies zu keinem signifikanten Verlust einer Oberflächenprofilstruktur führt, da typische Profilstrukturen sich über 50 bis $100\ \mu\text{m}$ erstrecken.

Wie bereits angegeben, wird dann ein Abschnitt aus einer idealen Kugeloberfläche nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate an den reduzierten Satz der Datenpunkte angepasst. Abweichungen von der idealen Oberfläche werden als Maß für die Rauheit herangezogen. Dazu kann eine mittlere Rauheit σ_d definiert werden.

Dieser Texturparameter entspricht der üblichen Definition der weit verbreitet für planare texturierte Oberflächen herangezogenen mittleren quadratischen Rauheit R_{RMS} . Zusätzlich wird noch eine relative mittlere quadratische Rauheit definiert, die sich aus der vorstehend definierten mittleren Rauheit σ_d und dem Kugelradius R gemäß σ_d/R berechnen lässt. Die relative mittlere quadratische Rauheit wird in der vorliegenden Anmeldung auch in Prozent angegeben ($\sigma_d/R \times 100 \%$).

Pelletkerne mit glatter Oberfläche, wie sie vorstehend beschrieben wurden, sind erfindungsgemäß mit einem Überzug versehen, der pH-unabhängig die Wirkstofffreisetzung steuert.

Die Überzüge zur pH-unabhängigen Wirkstofffreisetzung enthalten vorzugsweise ein Polymer, das unter Ammonium-methacrylat-copolymer, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetat, Celluloseacetatpropionat, Ethylcellulose, Poly(ethylacrylat-methylacrylat) und Polyvinylacetat ausgewählt ist. Besonders bevorzugt ist Polyvinylacetat. Bei Verwendung derartiger Filmbildner kann die Wirkstofffreisetzung aus den Pellets durch die Schichtdicke des aufgetragenen Films und durch die Auswahl geeigneter zusätzlicher Hilfsstoffe (insbesondere Porenbildner) modifiziert werden.

Entsprechend kann der Überzug zur Steuerung der pH-unabhängigen Wirkstofffreisetzung Porenbildner enthalten, insbesondere wasserlösliche Polymere oder sonstige wasserlösliche Verbindungen.

Der Überzug zur Steuerung der pH-unabhängigen Wirkstofffreisetzung kann auch Weichmacher enthalten. Dazu gehören Acetyltributylcitrat, Triacetin, acetyliertes Monoglycerid, Rapsöl, Olivenöl, Sesamöl, Acetyltriethylcitrat, Glycerinsorbitol, Diethyloxalat, Diethylmalat, Diethylfumarat, Dibutylsuccinat, Diethylmalonat, Dioctylstalat, Dibutylsebacat, Diethylcitrat, Tributylcitrat, Glycerol, Tributyrat, Polyethylenglykol, Propylenglykol und Gemische davon.

In dem Überzug kann auch ein Trennmittel enthalten sein. Ein Beispiel dafür ist Talkum.

Die erfindungsgemäßen Pellets können auch einen äußeren Schutzüberzug aufweisen. Bevorzugte Materialien dafür sind wasserlösliche Polymere, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose.

Unter Verwendung der erfindungsgemäßen Pellets können multipartikuläre Darreichungsformen bereitgestellt werden. Beispielsweise können die Pellets in Kapseln gefüllt werden. Aus den Pellets können aber auch Tabletten hergestellt werden.

Bevorzugte Ausführungsformen - Herstellungsverfahren

Erfindungsgemäß werden auch Herstellungsverfahren bereitgestellt. Dazu gehören Verfahren zur Herstellung von Pelletkernen sowie Verfahren zum Überziehen von Pelletkernen, wobei die Erfindung aber nicht auf eine bestimmte Herstellungsweise beschränkt ist.

Ein Verfahren zur Herstellung von Pelletkernen ist die Wirbelschichtagglomeration. Die Granulation kann ohne Startkerne durchgeführt werden. Es können dadurch Pelletkerne mit einem vergleichsweise sehr hohen Wirkstoffanteil hergestellt werden. Beispielsweise können Pelletkerne hergestellt werden, die 80 Gew.-Teile oder mehr, vorzugsweise 90 Gew.-Teile oder mehr, an Wirkstoff sowie außerdem ein Bindemittel enthalten. Mit Hilfe eines Sichters, mit dem konti-

nuierlich Pelletkerne aus dem Prozess entnommen werden, lässt sich eine sehr enge Korngrößenverteilung erzielen. Z.B. kann ein Pelletkernprodukt erhalten werden, bei dem 95 Gew.-% oder mehr, vorzugsweise 99 Gew.-% oder mehr, der Pelletkerne eine Größe zwischen 100 und 300 μm oder auch zwischen 200 und 300 μm aufweisen.

Zur Durchführung des Verfahrens wird eine flüssige, vorzugsweise wässrige Lösung oder Dispersion mit einem Wirkstoff und ggf. einem oder mehreren Hilfsstoffen, wie einem Bindemittel, zu Beginn des Prozesses von unten in eine leere Wirbelschichtanlage eingesprüht. Durch die Sprühgranulation bilden sich Startkerne für die Pelletierung. Durch Anlagerung weiteren Materials erreichen die Kerne schließlich eine solche Größe, dass sie über einen Siebtrichter aus der Anlage austreten.

Geeignete Vorrichtungen, um eine Wirbelschichtagglomeration durchzuführen, sind in EP 163 836 B1, EP 332 031 B1 sowie in EP 332 929 B1 beschrieben.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Pelletkernen umfasst die Bereitstellung von Startkernen und das anschließende Aufbringen einer Wirkstoffschicht (Layering). Ein Wirkstoff, ggf. zusammen mit weiteren Inhaltsstoffen, wird dabei auf Kerne aufgebracht. Dies kann in einer Wirbelschichtauflage erfolgen, wobei ein pulverförmiges Material und eine Flüssigkeit, die eine Bindung der Pulverbestandteile an die Kerne erlaubt, zugeführt werden. Bei dem Pulver kann es sich um einen Wirkstoff oder ein Gemisch aus einem Wirkstoff und einem oder mehreren Hilfsstoffen handeln. Bei der Flüssigkeit kann es sich um Wasser oder ein organisches Lösungsmittel handeln; die Flüssigkeit kann auch eine Lösung oder Dispersion sein.

Bevorzugt ist außerdem ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Pelletkernen, bei dem Starterkerne, beispielsweise in einer Wirbelschichtapparatur, mit einer Lösung oder Dispersion, die einen Wirkstoff und ggf. einen oder mehrere Hilfsstoffe enthält, überzogen werden.

Die vorstehend beschriebene Herstellung von Pelletkernen durch Aufbringen einer Wirkstoffschicht auf Startkerne erfolgt vorzugsweise in einer Wirbelschichtapparatur mit Wurster-Einsatz (nach dem Wurster-Verfahren).

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Pelletkernen umfasst in einer ersten Stufe die Bereitstellung eines Ausgangsmaterialpulvers. Das Ausgangsmaterialpulver umfasst einen Träger. Das Ausgangsmaterialpulver wird vorzugsweise einer Behandlung, beispielsweise in einem Schermischer, unterzogen, um Aggregate zu zerstören. Bei dem Ausgangsmaterialpulver kann es sich auch um ein Gemisch aus einem Träger und einem oder mehreren weiteren Inhaltsstoffen der herzustellenden Pelletkerne, beispielsweise Bindemittel, handeln. In diesem Fall beinhaltet die Bereitstellung des Ausgangsmaterialpulvers typischerweise das Mischen der Komponenten.

Vorzugsweise wird ein Ausgangsmaterialpulver verwendet, dessen Korngröße begrenzt ist. Insbesondere umfasst das Ausgangsmaterialpulver einen Träger, dessen Korngröße begrenzt ist. Weiterhin ist eine enge Korngrößenverteilung für das Ausgangsmaterialpulver und insbesondere für den Träger bevorzugt.

Beispielsweise hat es sich bei der Herstellung von Pelletkernen mit einer Größe von 300 bis 500 μm bewährt, ein Ausgangsmaterialpulver, insbesondere einen Träger, zu verwenden, bei dem der Siebrückstand bei einer Siebmaschenweite von 160 μm weniger als 10 Gew.-% und insbesondere weniger als 5 Gew.-% beträgt. Weiterhin bevorzugt sind Ausgangsmaterialpulver, insbesondere Pulver eines Trägers, bei denen der Siebrückstand bei einer Siebmaschenweite von 40 μm im Bereich von 50 bis 80 Gew.-% liegt. Besonders bevorzugt liegt der Siebrückstand bei einer Maschenweite von 160 μm im Bereich von 1 bis 5 Gew.-% und bei einer Maschenweite von 40 μm im Bereich von 50 bis 70 Gew.-%.

Das Ausgangsmaterialpulver kann vor der Stufe des Pelletierens befeuchtet werden. Hierzu wird es mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel versetzt. Dabei kann es sich um das gleiche Verdünnungsmittel wie das, das in der nachfolgenden Pelletierstufe eingesetzt wird, oder um ein anders zusammengesetztes Verdünnungsmittel handeln. Bei dem Verdünnungsmittel kann es sich um eine organische Flüssigkeit handeln. Vorzugsweise handelt es sich um Wasser oder eine wässrige Lösung oder Dispersion. In der Flüssigkeit können als Bestandteile ein Bindemittel und/oder ein Wirkstoff und/oder weitere Kerninhaltsstoffe vorliegen. Die Menge des pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittels wird vorzugsweise so bemessen, dass ein benetztes Ausgangsmaterialpulver erzielt wird, wobei die zugesetzte Flüssigkeitsmenge unterhalb der Menge liegt, die zur Ausbildung von Granulatstrukturen erforderlich ist. Vorzugsweise wird für eine gleichmäßige Befeuchtung des Ausgangsmaterialpulvers gesorgt. Dies kann unter Verwendung eines geeigneten Mischers, wie eines Schermischers, erfolgen.

Werden mehrere pulverförmige Komponenten eingesetzt, können Mischen und Vorbefeuchten in einem Schritt, beispielsweise in einem Schnellmischer, erfolgen.

In der Pelletierstufe werden aus dem gegebenenfalls vorbereuchteten Ausgangsmaterial unter Zugabe eines pharmazeutisch annehmbaren flüssigen Verdünnungsmittels Pellets geformt. Für die Beschaffenheit des Verdünnungsmittels gelten die gleichen Kriterien wie für das zur Vorbefeuchtung verwendete Verdünnungsmittel.

Das Verdünnungsmittel kann einen Wirkstoff enthalten.

Es ist auch möglich, pulverförmige Bestandteile, beispielsweise pulverförmigen Wirkstoff, während der Pelletierung zuzuführen, wenn eine homogene Durchmischung durch die Prozessführung gegeben ist. Da die erfindungsgemäßen Pellets einen Wirkstoff enthalten, muss dieser entweder in dem Ausgangsmaterial-

pulver enthalten sein oder während der Pelletierung als Bestandteil des Verdünnungsmittels oder in Pulverform zugeführt werden. Kombinationen dieser Maßnahmen sind auch möglich.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren folgende Stufen:

- (a) Bereitstellung eines Ausgangsmaterialpulvers, das einen Träger umfasst;
- (b) Einführen des Ausgangsmaterialpulvers, das wahlweise mit einem pharmazeutisch geeigneten flüssigen Verdünnungsmittel benetzt ist, in eine Vorrichtung, die aufweist:

eine Rotorkammer mit einer sich axial erstreckenden zylindrischen Wand,

eine Einrichtung, um Luft durch die Rotorkammer vom Boden aus zu leiten,

eine Sprüheinrichtung für die Zufuhr von Flüssigkeit in die Kammer,

eine oder mehrere Einlassöffnungen zur Einführung des Pulvergemisches,

einen Rotor, der sich um eine vertikale Rotorachse dreht, wobei der Rotor in der Rotorkammer angeordnet ist, eine zentrale horizontale Oberfläche und in mindestens dem äußeren Drittel des Rotors die Form einer konischen Mantelfläche mit einer nach außen und oben gerichteten Neigung zwischen 10° und 80° aufweist, wobei die konische Mantelfläche eine kreisförmige obere Kante aufweist, die in einer Ebene liegt, die senkrecht zu der Rotorachse ist,

eine Mehrzahl von Leitschaufeln jeweils mit einem äußeren Ende, das statisch an der zylindrischen Wand der Rotorkammer oberhalb der Ebene befestigt ist, die von der oberen Kante der konischen Mantelfläche des Rotors

gebildet wird, und einem inneren Ende, das sich in die Rotorkammer erstreckt und tangential zu der zylindrischen Wand der Rotorkammer angeordnet ist und im Querschnitt zur Rotorachse im Wesentlichen die Form eines Kreisbogens oder einer Spirale aufweist,

- (c) Rotation des Rotors, so dass das Produkt, das durch kinetische Energie für einen ausreichenden Zeitraum im Kreis geführt wird, sich von dem Rotor zu der inneren Oberfläche der Leitschaufeln bewegt, bevor es zurück auf den Rotor fällt, während optional Luft zugeführt und/oder eine pharmazeutisch annehmbare Flüssigkeit in die Rotorkammer gesprüht wird, so dass feste Pellets mit einem gewünschten Durchmesser gebildet werden;

Eine geeignete Vorrichtung zur Ausführung des ersten Verfahrens zur Herstellung von Pelletkernen ist in DE 197 50 042 A1 beschrieben.

Während der Pelletbildung wird ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel zugeführt, wie dies vorstehend beschrieben wurde. Die Menge wird insbesondere in Abhängigkeit von den Komponenten des Ausgangsmaterials, der gewünschten Pelletgröße sowie den sonstigen Betriebsparametern, beispielsweise der Menge an zugeführter Luft, gewählt.

Die schließlich erhaltenen Pelletkerne werden getrocknet.

Vorzugsweise wird überprüft, ob die hergestellten Pelletkerne den Anforderungen der Erfindung genügen. Insbesondere wird überprüft, ob ein erfindungsgemäßes Pelletkernprodukt vorliegt. Dies bedeutet, dass vorzugsweise die Pellets des erhaltenen Pelletkernprodukts, das aus einem Kollektiv oder einer Mehrzahl von Pelletkernen besteht, überwiegend kugelförmig sind und glatte Oberflächen aufweisen. Vorzugsweise erfüllen mindestens 90 % der Pelletkerne eines Pelletkernprodukts die erfindungsgemäßen Anforderungen hinsichtlich kugelförmiger Gestalt und glatter Oberfläche.

Die erhaltenen Pellets können als Pelletprodukt, das eine Mehrzahl von Pellets umfasst, Verwendung finden. Ein Pelletprodukt umfasst ein Kollektiv von Pellets, typischerweise 50 oder mehr, vorzugsweise 100 oder mehr Pellets. Ein erfindungsgemäßes Pelletprodukt umfasst überwiegend Pellets, die die erfindungsgemäßen Kriterien erfüllen. Vorzugsweise weisen mindestens 90 %, insbesondere mindestens 95 % und ganz besonders bevorzugt mindestens 98 % der Pellets ein Länge-Breite-Verhältnis von weniger als etwa 1,4, vorzugsweise weniger als etwa 1,3, stärker bevorzugt weniger als etwa 1,2, noch stärker bevorzugt weniger als etwa 1,1 und insbesondere weniger als etwa 1,05 auf. Die Pellets, die die bevorzugten Länge-Breite-Verhältnisse aufweisen, weisen vorzugsweise auch die weiteren Anforderungen an erfindungsgemäße Pellets auf, speziell auch die Anforderungen, die in den Ansprüchen und in der Beschreibung niedergelegt sind.

Die nach einem der vorstehenden Verfahren erhaltenen Pelletkerne können ggf. nach an sich bekannten Verfahren mit einem oder mehreren Überzügen versehen werden. Dazu gehören Überzüge aus wasserlöslichen Filmbildnern.

Die Pelletkerne – mit oder ohne Überzug, wie einem Überzug aus einem wasserlöslichen Filmbildner, werden mit einem Polymer zur pH-unabhängigen Wirkstofffreisetzung überzogen.

Erfindungsgemäß können außerdem Tabletten hergestellt werden, indem pharmazeutische Pellets, ggf. zusammen mit Hilfsstoffen, verpresst werden. Dabei ist es erfindungsgemäß möglich, Tabletten zu erhalten, wobei die Freisetzungskurve des Wirkstoffs im Vergleich zur Freisetzungskurve aus den Pellets parallel verschoben ist. Mit anderen Worten ist die Lag-Phase, die bei der Freisetzung aus den Tabletten auftritt, gegenüber der Lag-Phase, die bei der Freisetzung aus den Pellets auftritt, verkürzt, während die Steilheit der Freisetzungskurve im Wesentlichen unverändert bleibt. Das Freisetzungsverhalten kann gemessen werden, wie es bereits vorstehend beschrieben wurde.

Die nachstehenden Herstellungsbeispiele, Beispiele und Testbeispiele erläutern die Erfindung. Als Wirkstoff kommt dabei ADD 006 zum Einsatz, dessen Wasserlöslichkeit bei 25°C ca. 210 mg/ml beträgt.

Herstellungsbeispiel 1

Das Beispiel betrifft die Herstellung von ADD 006 enthaltenden Pellets.

Zur Herstellung von Pelletkernen mit dem Wirkstoff ADD 006 werden folgende Ausgangsmaterialien verwendet:

Sugar spheres (Starterkerne)	300 g
Syloid 244 FP (Präzipitiertes Siliciumdioxid)	45 g
ADD 006	1200 g
Entmineralisiertes Wasser	2757 g

Ein Anteil des entmineralisierten Wassers (2457 g) wird auf ungefähr 60°C erwärmt. Das ADD 006 wird in dem erwärmten Wasser gelöst. Das Siliciumdioxid (Syloid 244 FP) wird in einem weiteren Anteil des entmineralisierten Wassers (300 g) mit einem Homogenisator zehn Minuten suspendiert. Anschließend wird die Siliciumdioxid-Dispersion in die Wirkstofflösung gegossen. Das resultierende Gemisch (Überzugsdispersion) wird unter Rühren bei einer Temperatur von ungefähr 50°C gehalten.

Zum Überziehen werden die Starterkerne in eine Wirbelschicht-Beschichtungsvorrichtung (Glatt GPCG I) gegeben. Anschließend wird die Überzugsdispersion mit einer Sprührate von zu Beginn 6 g/min aufgesprüht. Die Sprührate wird anschließend auf 8 bis 10 g/min erhöht. Die Einlasslufttemperatur beträgt während des Überziehens ca. 55°C.

Nachdem die Überzugsdispersion aufgesprüht ist, werden die erhaltenen Kerne in der Apparatur für zehn Minuten bei einer Einlasslufttemperatur von ungefähr 60°C getrocknet. Anschließend werden die Kerne entnommen und über Nacht bei 45°C nachgetrocknet.

Auf die vorstehend beschriebene Weise können ADD 006-Kerne mit einem Wirkstoffgehalt von 77,67 Gew.-% erhalten werden.

Die erhaltenen wirkstoffhaltigen Kerne können mit einem Überzug versehen werden, der pH-unabhängig die Wirkstofffreisetzung steuert. Ein geeignetes Überzugsmaterial ist Polyvinylacetat. Der Beispielansatz geht von folgenden Ausgangsmaterialien aus:

ADD 006-Kerne	300,00 g
(wie vorstehend beschrieben)	
Kollicoat SR 30 D	277,78 g (Feststoffgehalt: 83,33 g)
(Polyvinylacetat-Dispersion)	
Avicel PH 105	5,00 g
(mikrokristalline Cellulose)	
Triethylcitrat	8,33 g
Talkum	8,33 g
Entmineralisiertes Wasser	280,00 g

Zur Herstellung der Überzugsdispersion wird zunächst die mikrokristalline Cellulose in dem entmineralisierten Wasser unter Verwendung eines Homogenisators dispergiert und für fünf Minuten gerührt. Sodann werden Triethylcitrat und Talkum zu der Dispersion gegeben und die Dispersion wird erneut für zehn Minuten homogenisiert. Die Polyvinylacetat-Dispersion wird gesiebt und unter Rühren langsam mit der vorstehend erhaltenen Hilfsstoffdispersion versetzt. Die erhaltene Überzugsdispersion wird für eine Stunde gerührt, bevor mit der Befilmung der Kerne begonnen wird.

Das Aufbringen des Überzugs erfolgt in einer Wirbelschichtbeschichtungsvorrichtung (Glatt GPCG I). Die wirkstoffhaltigen Kerne werden auf ungefähr 30°C erwärmt. Anschließend wird die Überzugsdispersion mit einer Sprühdrate von ungefähr 7 bis 8 g/min aufgesprüht. Die Einlasslufttemperatur beträgt dabei ungefähr 35°C.

Unter den gleichen Bedingungen wie vorstehend wird anschließend zunächst noch eine erste äußere Pelletphase aufgebracht. Dabei werden folgende Hilfsstoffe in folgenden Mengen verwendet:

Syloid 244 FP (gefälltes Siliciumdioxid)	7,03 g
Pharmacoat 603 (Hydroxypropylmethylcellulose)	1,07 g
Entmineralisiertes Wasser	50,81 g

Hydroxypropylmethylcellulose wird in dem Wasser gelöst, und anschließend wird das Siliciumdioxid portionsweise unter Rühren zugegeben. Nach dem Aufbringen dieser Dispersion auf die überzogenen Pellets werden die Pellets aus der Wirbelschichtapparatur entnommen. Sie werden dann noch mit folgenden Bestandteilen als zweiter äußerer Pelletphase versetzt:

Syloid 244 FP (gefälltes Siliciumdioxid)	4,13 g
Talkum	4,13 g

Die mit diesen Hilfsstoffen versetzten Pellets werden für fünf Minuten in einem Diffusionsmischer (Turbula T2C) gemischt. Das erhaltene Produkt wird über Nacht in einem belüfteten Ofen bei 60°C nachgetrocknet.

Herstellungsbeispiel 2

Das Beispiel betrifft die Herstellung von ADD 006 enthaltenden Pellets sowie die Weiterverarbeitung der Pellets zu Tabletten.

Die Herstellung von Pelletkernen mit dem Wirkstoff ADD 006 erfolgt in der gleichen Weise wie in Herstellungsbeispiel 1. Für ein Präparat mit einer Dosisstärke von 200 mg ADD 006 werden Ausgangsmaterialien in folgenden Mengenanteilen verwendet:

Sugar spheres NF (Starterkerne)	50,000 mg
ADD 006	200,000 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	7,500 mg
Zwischensumme	257,500 mg

Die wirkstoffhaltigen Pelletkerne werden mit einem Überzug zur kontrollierten Freisetzung versehen. So werden zwei verschiedene Formulierungen untersucht. Die Mengenanteile in der ersten Formulierung, bezogen auf 257,500 mg wirkstoffhaltige Kerne, lauten wie folgt:

Polyvinylacetat-Dispersion, Feststoffe	75,100 mg
Talkum (10 %)	7,500 mg
Triethylcitrat (10%)	7,500 mg
Zwischensumme	90,100 mg

In der zweiten Formulierung für den Überzug zur kontrollierten Freisetzung wird eine geringere Menge an Weichmacher (Triethylcitrat) eingesetzt. Die Mengenanteile der Formulierung, bezogen auf 257,500 mg wirkstoffhaltige Pelletkerne, lauten wie folgt:

Polyvinylacetat-Dispersion, Feststoffe	76,700 mg
Talkum (10 %)	7,700 mg
Triethylcitrat (7,5 %)	5,800 mg
Zwischensumme	90,100 mg

Auf der Basis der Formulierungen werden überzogene Pellets hergestellt, wie es in Herstellungsbeispiel 1 beschrieben wurde. Auf die Pellets wird anschließend ein Schutzüberzug (2 %) aufgebracht. Die Mengenanteile der Komponenten dieses Schutzüberzugs sind wie folgt:

Hydroxypropylmethylcellulose	3,500 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	3,500 mg
Zwischensumme	7,000 mg

Die erhaltenen Pellets werden anschließend verwendet, um Tabletten herzustellen. Die Tablettierphase enthält folgende Mengenanteile an Hilfsstoffen:

Mikrokristalline Cellulose	105,9 mg
Lactose	337,3 mg
Maisstärke	53,0 mg
Crospovidon	26,5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	1,6 mg
Magnesiumstearat	5,3 mg
Zwischensumme	529,6 mg

Die mit dem die Wirkstofffreisetzung steuernden Überzug und dem Schutzüberzug versehenen Pellets werden mit den genannten Hilfsstoffen gemischt und zu

Tabletten verpresst. Es werden Tabletten mit einem Gewicht von 884,200 mg erhalten, die 200,000 mg ADD 006 enthalten.

Auf entsprechende Weise können auch Tabletten anderer Dosisstärken erhalten werden.

Beispiel 1

Das Beispiel betrifft die Untersuchung des Freisetungsverhaltens erfindungsgemäßer Produkte. Insbesondere wird verdeutlicht, dass sich das Freisetzungsprofil einstellen lässt, indem erfindungsgemäße Pelletkerne mit Überzügen versehen werden, die die Freisetzung steuern, wobei die Zusammensetzung der Überzüge variiert wird.

Die Freisetzung wurde jeweils mit einer Paddle-Apparatur (USP/PH. EUR.) bei einer Rührgeschwindigkeit von 50 Umdrehungen pro Minute in Phosphatpuffer pH 6,8 als Testmedium bei einer Temperatur von 37°C bestimmt.

Zunächst wurden Pellets mit dem Wirkstoff ADD 006 hergestellt, wie es in den Herstellungsbeispielen 1 und 2 beschrieben wurde. Diese Pellets wurden dann zur Steuerung der Freisetzung überzogen. Dazu wurde eine Polyvinylacetat-Dispersion mit einem Gehalt an Talkum (10 Gew.-%) und Triethylcitrat (10 Gew.-%) verwendet. Die Dicke des Überzugs wurde variiert, indem verschiedene Mengen an Überzugsdispersion mit Polyvinylacetat sowie 10 Gew.-% Talkum und 10 Gew.-% Triethylcitrat, jeweils bezogen auf die Menge an Polyvinylacetat-Feststoff, eingesetzt wurden. Diese Mengen betragen in den einzelnen Experimenten, bezogen auf die wirkstoffhaltigen Pelletkerne, 30 Gew.-%, 32,5 Gew.-%, 35 Gew.-%, 37,5 Gew.-% sowie 40 Gew.-%. Pellets mit einem Überzug von 40 Gew.-% der vorstehenden Polyvinylacetat-Zusammensetzung wurden außerdem mit 2 Gew.-% eines Überzugs aus Hydroxypropylmethylcellulose und kolloidalem Siliciumdioxid versehen, wobei sich letztere Gewichtspro-

zentangabe aus dem Gewicht der festen Bestandteile des Schutzüberzugs, bezogen auf das Gewicht der Pellets mit dem Polyvinylacetat-Überzug, errechnet.

Proben der einzelnen Ansätze wurden dann jeweils Freisetzungstests unterzogen. Die Ergebnisse sind in Fig. 1 gezeigt.

Beispiel 2

Das Beispiel betrifft die Untersuchung des Freisetzungsverhaltens erfindungsgemäßer Produkte. Insbesondere wird verdeutlicht, dass sich das Freisetzungsprofil einstellen lässt, indem erfindungsgemäße Pelletkerne mit Überzügen versehen werden, die die Freisetzung steuern, wobei die Zusammensetzung der Überzüge variiert wird.

Zunächst wurden Pellets mit dem Wirkstoff ADD 006 hergestellt, wie es in den Herstellungsbeispielen 1 und 2 beschrieben wurde. Diese Pellets wurden dann zur Steuerung der Freisetzung überzogen. Dazu wurde eine Polyvinylacetat-Dispersion mit einem Gehalt an Talkum (10 Gew.-%) und Triethylcitrat (7,5 Gew.-%) verwendet. Die Dicke des Überzugs wurde variiert, indem verschiedene Mengen an Überzugsdispersion mit Polyvinylacetat sowie 10 Gew.-% Talkum und 7,5 Gew.-% Triethylcitrat, jeweils bezogen auf die Menge an Polyvinylacetat-Feststoff, eingesetzt wurden. Diese Mengen betragen in den einzelnen Experimenten, bezogen auf die wirkstoffhaltigen Pelletkerne, 30 Gew.-%, 32,5 Gew.-%, 35 Gew.-%, 37,5 Gew.-% sowie 40 Gew.-%. Pellets mit einem Überzug von 40 Gew.-% der vorstehenden Polyvinylacetat-Zusammensetzung wurden außerdem mit 2 Gew.-% eines Überzugs aus Hydroxypropylmethylcellulose und kolloidalem Siliciumdioxid versehen, wobei sich letztere Gewichtsprozentangabe aus dem Gewicht der festen Bestandteile des Schutzüberzugs, bezogen auf das Gewicht der Pellets mit dem Polyvinylacetat-Überzug, errechnet.

Proben der einzelnen Ansätze wurden dann jeweils Freisetzungstests unterzogen. Die Freisetzungstests wurden durchgeführt, wie es in Beispiel 1 beschrieben ist. Die Ergebnisse sind in Fig. 2 gezeigt.

Beispiel 3

Das Beispiel betrifft die Untersuchung des Freisetzungsverhaltens erfindungsgemäßer Produkte. Insbesondere verdeutlicht das Beispiel den Einfluss der Tablettierung auf das Freisetzungsverhalten.

Zunächst wurden Pellets mit dem Wirkstoff ADD 006 hergestellt, wie es in den Herstellungsbeispielen 1 und 2 beschrieben wurde. Diese Pellets wurden dann zur Steuerung der Freisetzung überzogen. Dazu wurde eine Polyvinylacetat-Dispersion mit einem Gehalt an Talkum (10 Gew.-%) und Triethylcitrat (10 Gew.-%) verwendet. Die Pellets wurden mit einer Menge von 40 Gew.-% Überzugsdispersion versehen, wobei sich die Gewichtsprozentangabe aus dem Feststoffgehalt des Überzugs (Polyvinylacetat, Talkum und Triethylcitrat), bezogen auf das Gewicht der Pelletkerne, ergibt. Die Pellets wurden sodann mit 2 Gew.-% eines Überzugs aus Hydroxypropylmethylcellulose und kolloidalem Siliciumdioxid versehen, wobei sich letztere Gewichtsprozentangabe aus dem Gewicht der festen Bestandteile des Schutzüberzugs, bezogen auf das Gewicht der Pellets mit dem Polyvinylacetat-Überzug, errechnet. Das Freisetzungsverhalten dieser Pellets ist in Fig. 3 gezeigt.

Aus den Pellets wurden außerdem Tabletten hergestellt. Auch das Freisetzungsverhalten der Tabletten wurde untersucht, wie es in Beispiel 1 beschrieben ist, und ist in Fig. 3 dargestellt.

Beispiel 4

Das Beispiel betrifft die Untersuchung des Freisetzungsverhaltens erfindungsgemäßer Produkte. Insbesondere verdeutlicht das Beispiel den Einfluss der Tablettierung auf das Freisetzungsverhalten.

Zunächst wurden Pellets mit dem Wirkstoff ADD 006 hergestellt, wie es in den Herstellungsbeispielen 1 und 2 beschrieben wurde. Diese Pellets wurden dann zur Steuerung der Freisetzung überzogen. Dazu wurde eine Polyvinylacetat-Dispersion mit einem Gehalt an Talkum (10 Gew.-%) und Triethylcitrat (7,5 Gew.-%) verwendet. Die Pellets wurden mit einer Menge von 40 Gew.-% Überzugsdispersion versehen, wobei sich die Gewichtsprozentangabe aus dem Feststoffgehalt des Überzugs (Polyvinylacetat, Talkum und Triethylcitrat), bezogen auf das Gewicht der Pelletkerne, ergibt. Die Pellets wurden sodann mit 2 Gew.-% eines Überzugs aus Hydroxypropylmethylcellulose und kolloidalem Siliciumdioxid versehen, wobei sich letztere Gewichtsprozentangabe aus dem Gewicht der festen Bestandteile des Schutzüberzugs, bezogen auf das Gewicht der Pellets mit dem Polyvinylacetat-Überzug, errechnet. Das Freisetzungsverhalten dieser Pellets ist in Fig. 4 gezeigt.

Aus den Pellets wurden außerdem Tabletten hergestellt. Auch das Freisetzungsverhalten der Tabletten wurde untersucht, wie es in Beispiel 1 beschrieben ist, und ist in Fig. 4 dargestellt.

Testbeispiele

Die folgenden Beispiele betreffen die Untersuchung von Pelletkernen zur Bestimmung der Oberflächenrauheit.

Testbeispiel 1

Es wurden Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0724 untersucht. Eine elektronenmikroskopische Aufnahme von Pellets dieser Art ist in Fig. 6 gezeigt. Ein Ausschnitt aus der Oberfläche eines Pellets dieser Charge wurde mit einem Laserprofilometer abgetastet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 7 A als Oberflächengrafik und in Fig. 7 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Zur Berechnung der Rauheit wurde ein reduzierter Datensatz verwendet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine Oberflächengrafik auf der Grundlage des reduzierten Datensatzes ist in Fig. 7 C gezeigt, das entsprechende Höhenliniendiagramm in Fig. 7 D.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktskoordinaten dieser Kugel wurden zu 385 μm ; 324 μm und -293 μm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 516 μm . Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 7 E gezeigt. In dieser Figur bezeichnet die horizontale Achse die gemessenen Datenpunkte. Die vertikale Achse bezeichnet den Abstand der gemessenen Profilpunkte von der Oberfläche der idealen Kugel mit den Mittelpunktskoordinaten und dem Radius, wie sie vorstehend angegeben wurden. Die Datenpunkte sind gleichmäßig oberhalb und unterhalb der horizontalen Achse verteilt.

Die statistische Analyse der Daten zeigt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 13,6 μm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 2,64 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von mehr als 50 μm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit nicht die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Testbeispiel 2

Ein weiteres Pellet aus der gleichen Charge, die bereits im Testbeispiel 1 angesprochen wurde, wurde auf die gleiche Weise untersucht, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 8 A als Oberflächengrafik und in Fig. 8 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Der reduzierte Datensatz, der zur Berechnung der Rauheit verwendet wurde, ist die Grundlage der Oberflächengrafik, die in Fig. 8 C gezeigt ist, sowie des Höhenliniendiagramms, das in Fig. 8 D gezeigt ist.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktswerte dieser Kugel wurden zu 434 μm ; 336 μm und -841 μm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 983 μm . Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 8 E gezeigt. Die statistische Analyse der Daten zeigt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 15,9 μm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 1,62 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von mehr als 50 μm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit nicht die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Testbeispiel 3

Es wurden Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0718 untersucht. Eine elektronenmikroskopische Aufnahme von Pellets dieser Art ist in Fig. 9 gezeigt. Ein Ausschnitt aus der Oberfläche eines Pellets dieser Charge wurde mit einem Laserprofilometer abgetastet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 10 A als Oberflächengrafik und in Fig. 10 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Zur Berechnung der Rauheit wurde ein reduzierter Datensatz verwendet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine Oberflächengrafik auf der Grundlage des reduzierten Datensatzes

ist in Fig. 10 C gezeigt, und das entsprechende Höhenliniendiagramm ist in Fig. 10 D dargestellt.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktswerte dieser Kugel wurden zu 391 μm ; 337 μm und -680 μm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 713 μm . Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 10 E gezeigt. Die statistische Analyse der Daten ergibt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 10,7 μm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 1,5 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von etwa 50 μm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit nicht die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Testbeispiel 4

Ein weiteres Pellet aus der gleichen Charge, die bereits im Testbeispiel 3 angesprochen wurde, wurde auf die gleiche Weise untersucht, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 11 A als Oberflächengrafik und in Fig. 11 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Der reduzierte Datensatz, der zur Berechnung der Rauheit verwendet wurde, ist die Grundlage der Oberflächengrafik, die in Fig. 11 C gezeigt ist, sowie des Höhenliniendiagramms, das in Fig. 11 D gezeigt ist.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktswerte dieser Kugel wurden zu 309 μm ; 297 μm und -656 μm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 804 μm . Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 11 E gezeigt. Die statistische Analyse der Daten zeigt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 14,31 μm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 1,78 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von 45 μm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit nicht die erfindungsgemäßen Kriterien von dem Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Testbeispiel 5

Es wurden Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0572 untersucht. Eine elektronenmikroskopische Aufnahme von Pellets dieser Art ist in Fig. 12 gezeigt. Ein Ausschnitt aus der Oberfläche eines Pellets dieser Charge wurde mit einem Laserprofilometer abgetastet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 13 A als Oberflächengrafik und in Fig. 13 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Zur Berechnung der Rauheit wurde ein reduzierter Datensatz verwendet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine Oberflächengrafik auf der Grundlage des reduzierten Datensatzes ist in Fig. 13 C gezeigt, und das entsprechende Höhenliniendiagramm ist in Fig. 13 D dargestellt.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktswerte dieser Kugel wurden zu 349 μm ; 315 μm und -369 μm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 595 μm . Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 13 E gezeigt. Die statistische Analyse der Daten ergibt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 5,5 μm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 0,92 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von 17 μm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Testbeispiel 6

Es wurden Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0614 untersucht. Eine elektronenmikroskopische Aufnahme von Pellets dieser Art ist in Fig. 14 gezeigt. Ein Ausschnitt aus der Oberfläche eines Pellets dieser Charge wurde mit einem Laserprofilometer abgetastet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 15 A als Oberflächengrafik und in Fig. 15 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Zur Berechnung der Rauheit

wurde ein reduzierter Datensatz verwendet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine Oberflächengrafik auf der Grundlage des reduzierten Datensatzes ist in Fig. 15 C gezeigt, und das entsprechende Höhenliniendiagramm ist in Fig. 15 D dargestellt.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktskoordinaten dieser Kugel wurden zu 293 μm ; 919 μm und -358 μm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 677 μm . Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 15 E gezeigt. Die statistische Analyse der Daten ergibt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 7,1 μm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 1,06 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von 19 μm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Testbeispiel 7

Ein weiteres Pellet aus der gleichen Charge, die bereits im Testbeispiel 6 angesprochen wurde, wurde auf die gleiche Weise untersucht, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 16 A als Oberflächengrafik und in Fig. 16 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Der reduzierte Datensatz, der zur Berechnung der Rauheit verwendet wurde, ist die Grundlage der Oberflächengrafik, die in Fig. 16 C gezeigt ist, sowie des Höhenliniendiagramms, das in Fig. 16 D gezeigt ist.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktskoordinaten dieser Kugel wurden zu 272 μm ; 200 μm und -491 μm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 652 μm . Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 16 E gezeigt. Die statistische Analyse der Daten zeigt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 8,2 μm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 1,26 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von

30 μm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Pellet, umfassend einen kugelförmigen wirkstoffhaltigen Kern mit glatter Oberfläche und einen Überzug auf dem Kern, der pH-unabhängig die Wirkstofffreisetzung steuert.
2. Pellet nach Anspruch 1, wobei der Kern ein Länge-Breite-Verhältnis von weniger als etwa 1,4, vorzugsweise weniger als etwa 1,3, stärker bevorzugt weniger als etwa 1,2, noch stärker bevorzugt weniger als etwa 1,1 und insbesondere weniger als 1,05 aufweist.
3. Pellet nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Kern einen Durchmesser im Bereich von 0,2 bis 2 mm, insbesondere von 0,4 bis 1,6 mm und ganz besonders von 0,4 bis 1,4 mm aufweist.
4. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Kern eine mittlere Rauheit von weniger als 10 µm und vorzugsweise von weniger als 7,5 µm aufweist.
5. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Kern eine relative mittlere Rauheit von weniger als 2 % aufweist.
6. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Überzug ein Polymer enthält, das unter Ammonium-methacrylat-copolymer, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetat, Celluloseacetatpropionat, Ethylcellulose, Poly(ethylacrylat-methylacrylat) und Polyvinylacetat ausgewählt ist.
7. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei zusätzlich ein äußerer Schutzüberzug vorgesehen ist, der einen wasserlöslichen Filmbildner, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose enthält.

8. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei zwischen dem wirkstoffhaltigen Kern und dem Überzug, der die Wirkstofffreisetzung steuert, eine Zwischenschicht vorgesehen ist, die einen wasserlöslichen Filmbildner, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose, enthält.
9. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Kern aufgebaut ist aus einem wirkstofffreien Starterkern und einer darauf befindlichen wirkstoffhaltigen Schicht, wobei der Starterkern vorzugsweise ein oder mehrere Kohlenhydrate enthält und insbesondere unter Zuckerkügelchen und Kügelchen aus mikrokristalliner Cellulose ausgewählt ist.
10. Pellet nach Anspruch 9, wobei die wirkstoffhaltige Schicht 50 % oder mehr, vorzugsweise 70 % oder mehr, an Wirkstoff enthält.
11. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei der Kern den Wirkstoff in homogener Verteilung enthält.
12. Pellet nach Anspruch 11, wobei der Kern neben dem Wirkstoff einen Träger und/oder ein Bindemittel enthält.
13. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei es sich bei dem Wirkstoff um einen wasserlöslichen Wirkstoff oder ein wasserlösliches Salz eines schwer löslichen Wirkstoffs handelt.
14. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Freisetzung des Wirkstoffs einem Profil mit einer Lag-Phase von 60 Minuten bis 840 Minuten, vorzugsweise von 60 Minuten bis 540 Minuten, folgt, wobei während der Lag-Phase ein Anteil von 5 Gew.-% oder weniger des Wirkstoffs freigesetzt wird.
15. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei nach einer Lag-Phase innerhalb von 60 Minuten mindestens 80 Gew.-% des noch verbliebenen Wirkstoffs freigesetzt werden.

16. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei der Wirkstoff aus dem Pellet mit einem Profil freigesetzt wird, derart, dass nach einer Lag-Phase die Freisetzung des Wirkstoffs zwischen 3 und 25 Gew.-% pro Stunde, vorzugsweise zwischen 3 und 15 Gew.-% pro Stunde, insbesondere zwischen 3 und 6,5 Gew.-% pro Stunde, beträgt.
17. Kollektiv von Pellets, wobei mindestens 90 % der Definition gemäß einem der vorstehenden Ansprüche entsprechen.
18. Kollektiv nach Anspruch 17, wobei die Pellets eine solche Teilchengrößenverteilung aufweisen, dass 90 % der Pellets einen Durchmesser haben, der vom mittleren Durchmesser um nicht mehr als den halben mittleren Durchmesser abweicht.
19. Kollektiv von Kernen, wobei mindestens 90 % die Anforderungen an die Kerne gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5 erfüllen.
20. Verfahren zur Herstellung eines Pellets nach einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 16, wobei das Verfahren folgende Stufen umfasst:
 - (a) Bereitstellung eines wirkstoffhaltigen Pelletkerns mit einem Länge-Breite-Verhältnis von weniger als etwa 1,4 und einer mittleren Rauheit von weniger als 10 µm und/oder einer relativen mittleren Rauheit von weniger als 2 %;
 - (b) Aufsprühen einer wässrigen oder organischen Lösung oder Dispersion, die einen Filmbildner enthält, der die Wirkstofffreisetzung pH-unabhängig steuert.
21. Verfahren zur Herstellung einer Tablette, das folgende Stufen umfasst:

- (a) Mischen von Pellets nach einem der Ansprüche 1 bis 7 mit einem oder mehreren Bestandteilen, ausgewählt unter Füllstoffen, Bindemitteln, Zerfallsmitteln, Fließregulierungsmitteln und Gleitmitteln, unter Bildung eines Gemisches; und
 - (b) Verpressen des Gemisches unter Bildung einer Tablette.
22. Verfahren nach Anspruch 21, wobei während der Stufe des Verpressens ein Anteil der Pellets zerstört wird, so dass die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Tablette keine Lag-Phase zeigt.
23. Tablette, herstellbar nach einem Verfahren gemäß den Ansprüchen 21 oder 22.

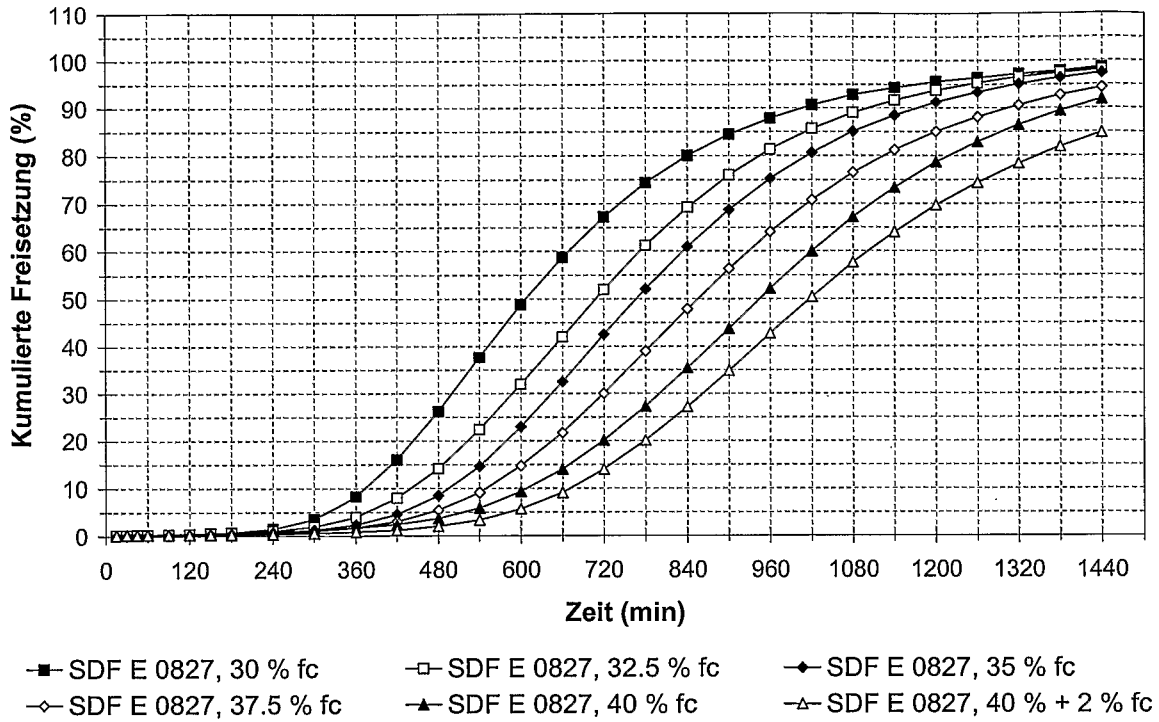


Fig. 1

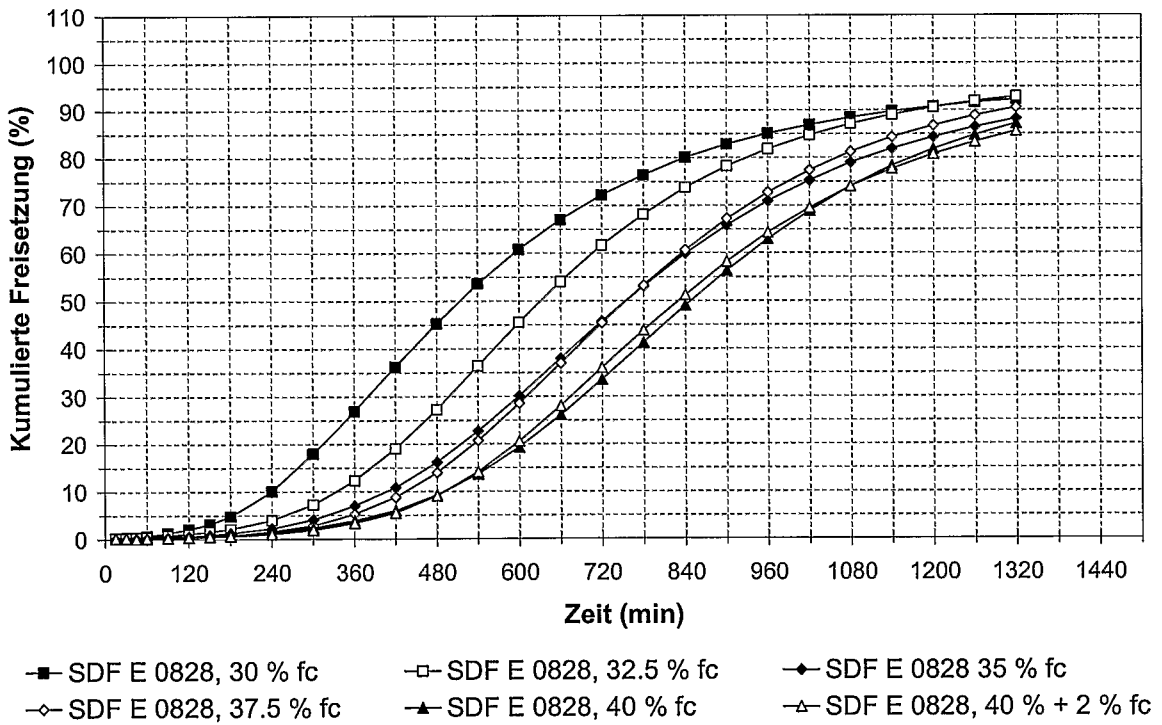


Fig. 2

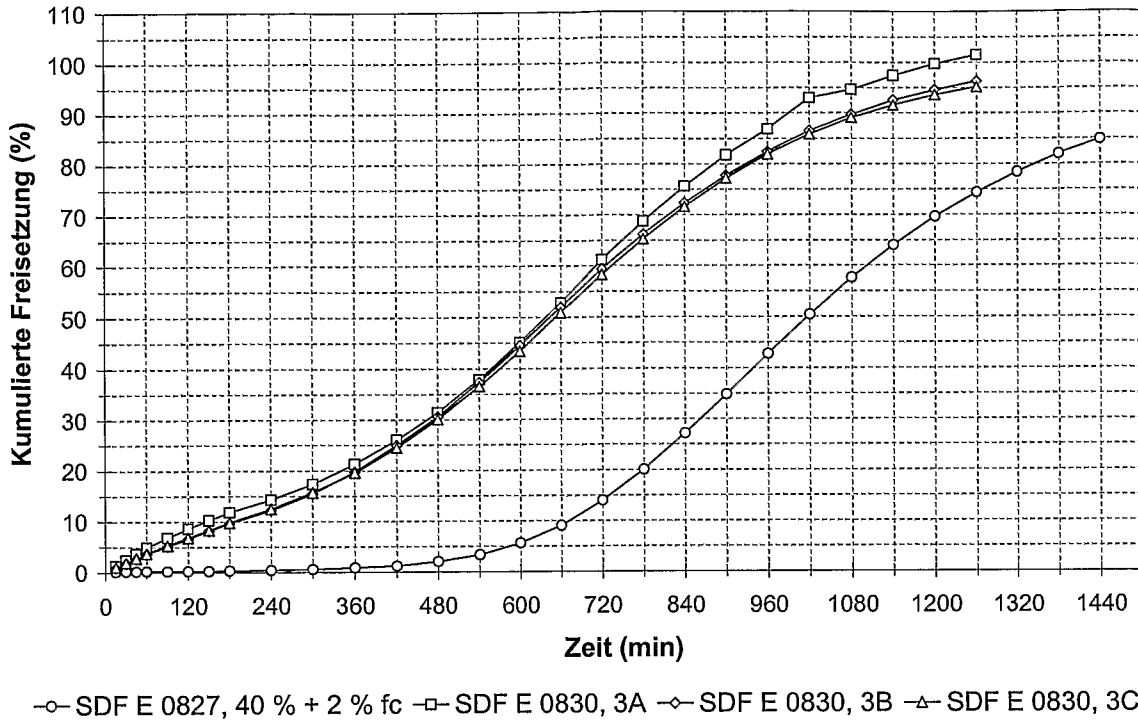


Fig. 3

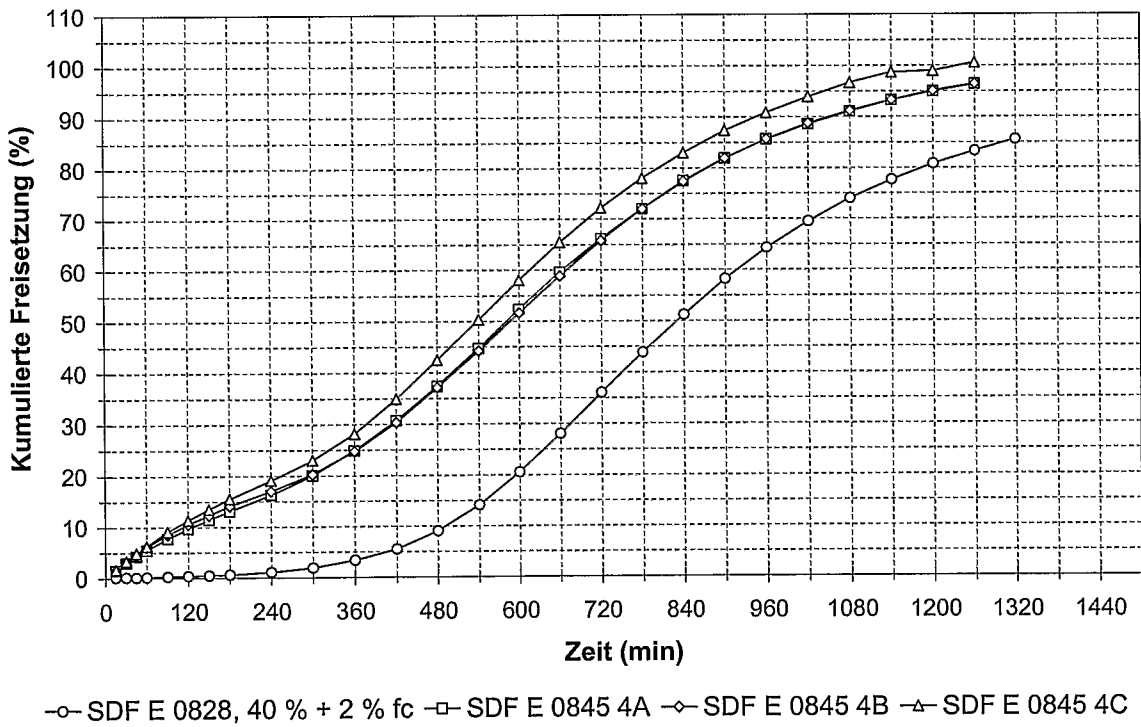


Fig. 4

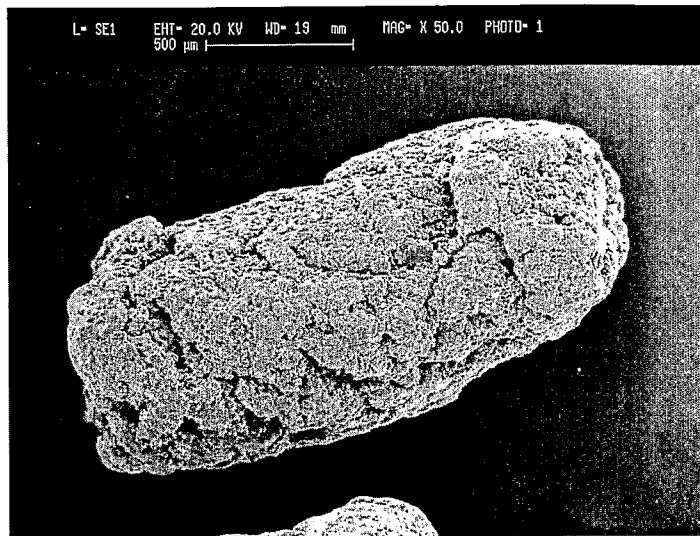


Fig. 5

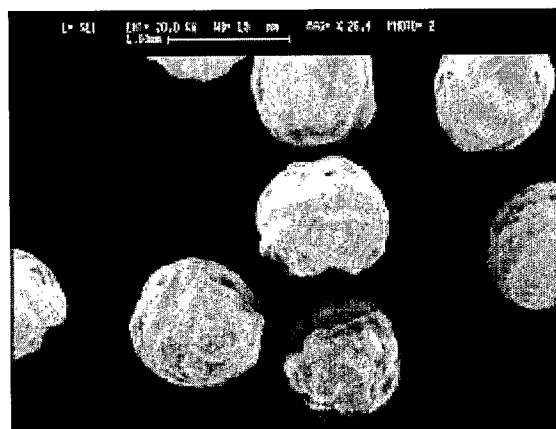


Fig. 6

4/24

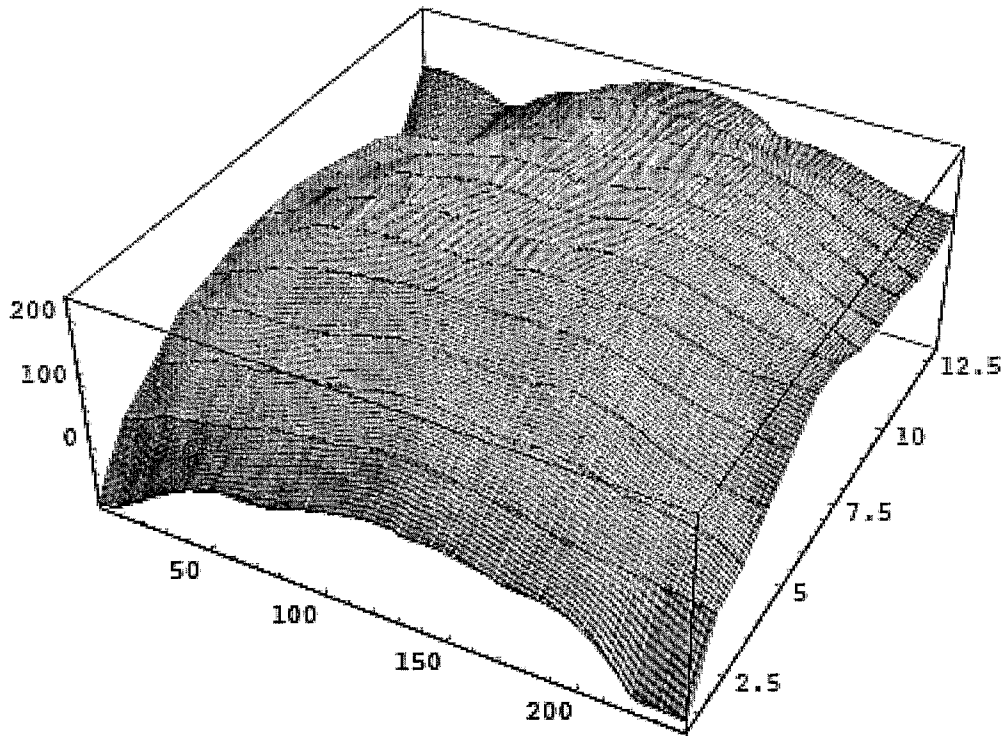


Fig. 7A

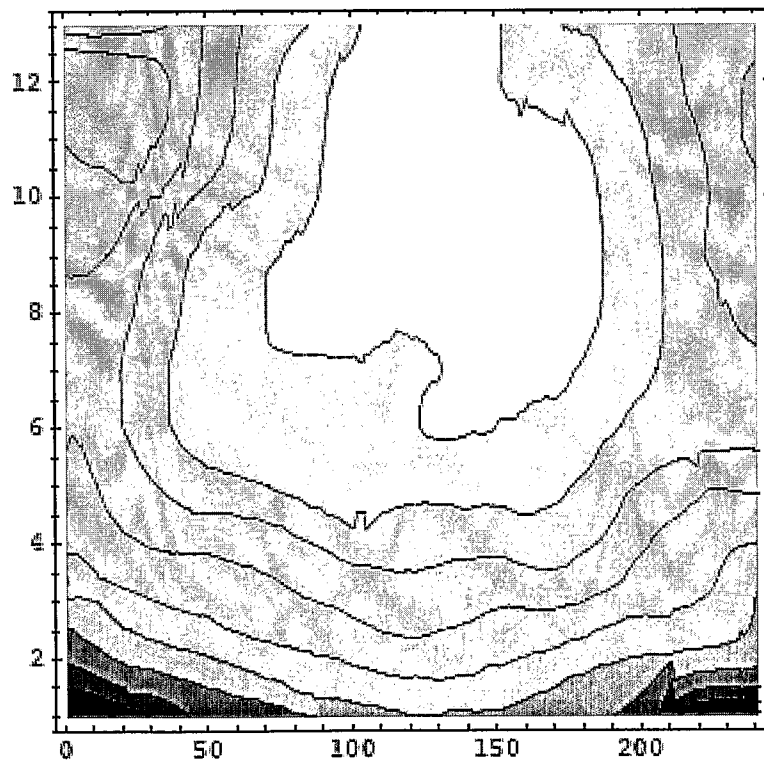


Fig. 7B

5/24

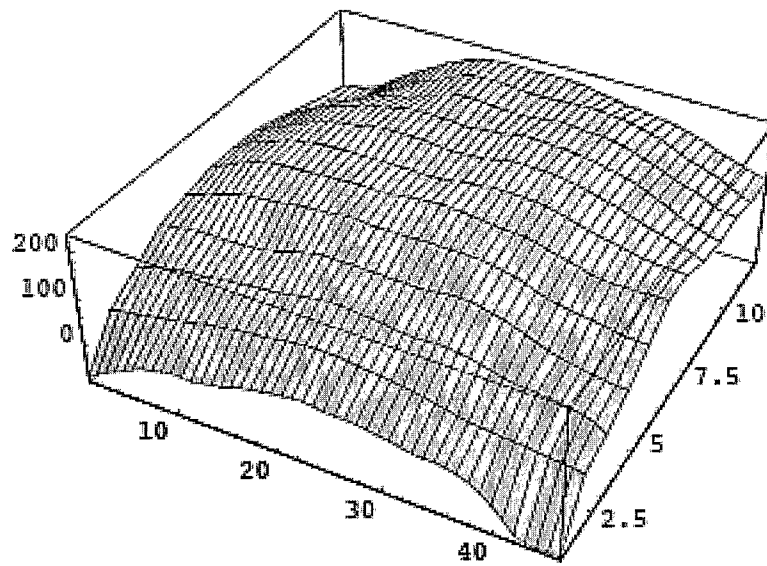


Fig. 7C

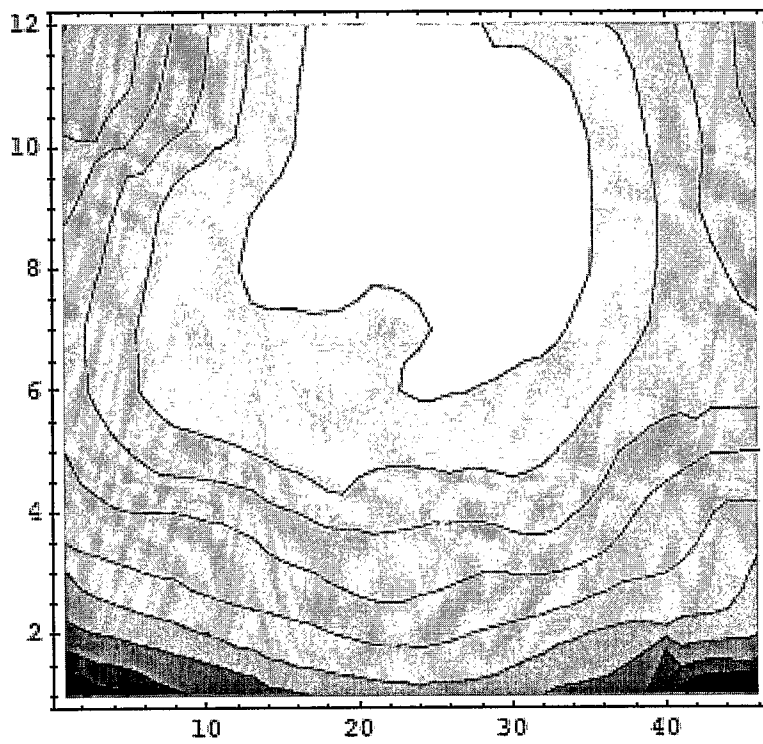


Fig. 7D

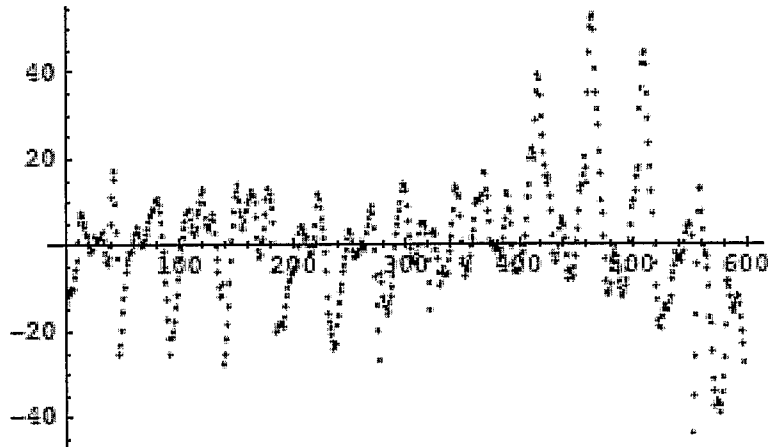


Fig. 7E

7/24

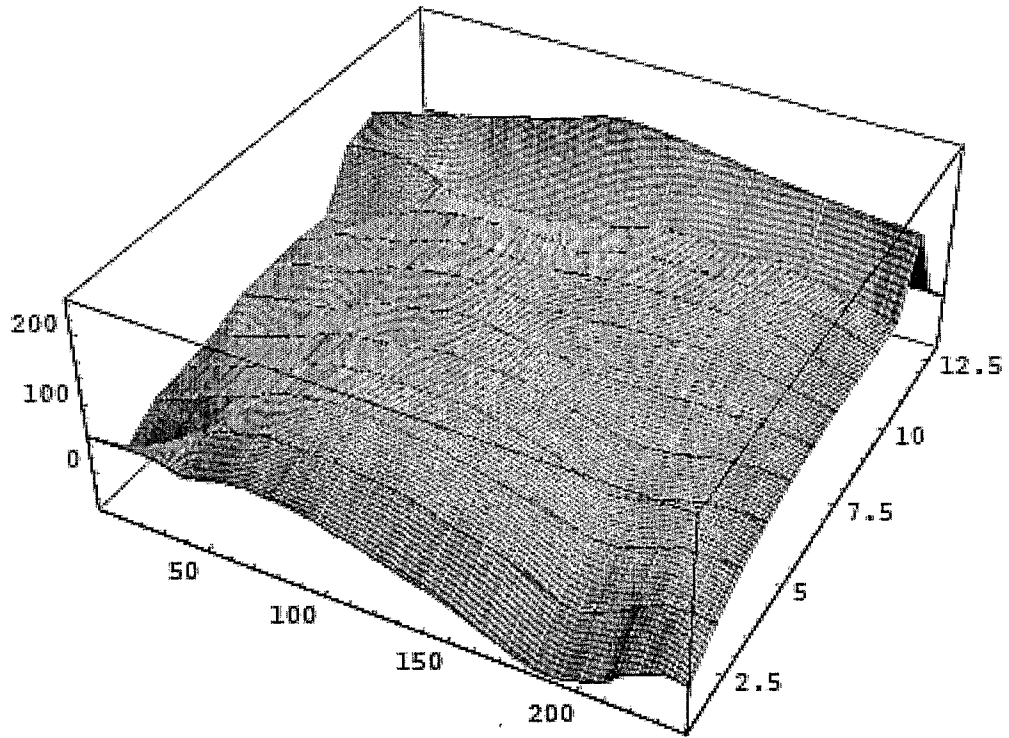


Fig. 8A

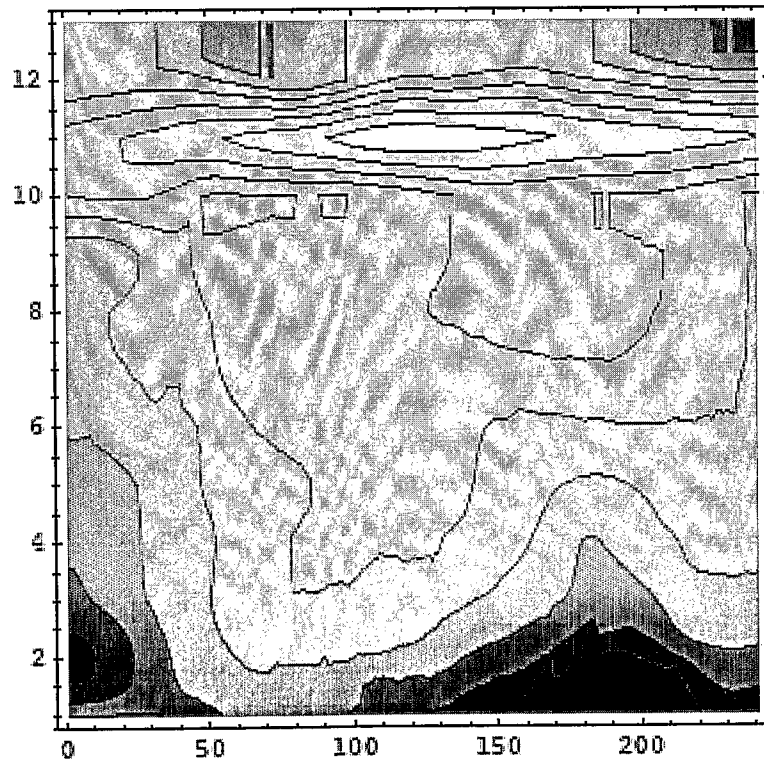


Fig. 8B

8/24

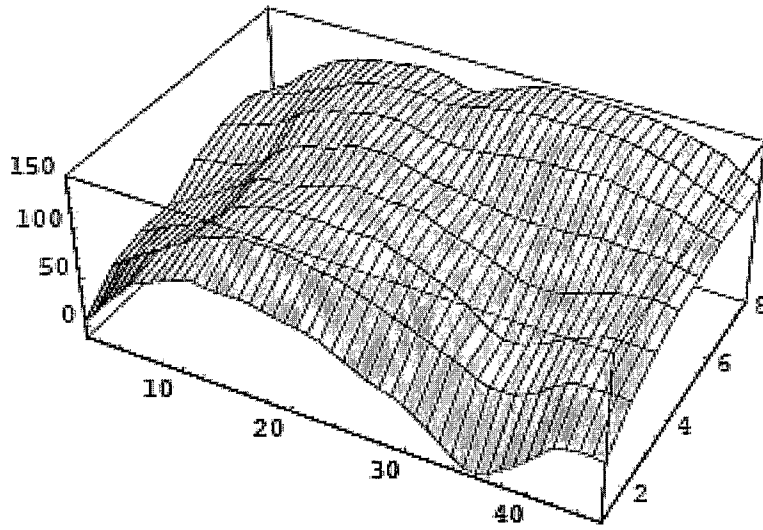


Fig. 8C

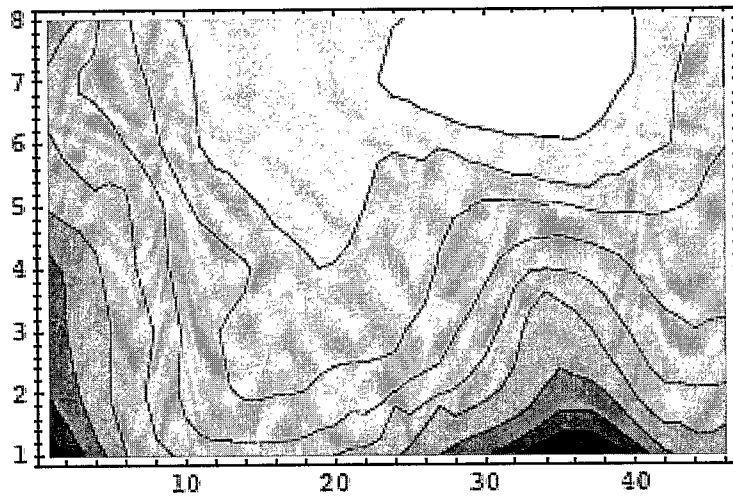


Fig. 8D

9/24

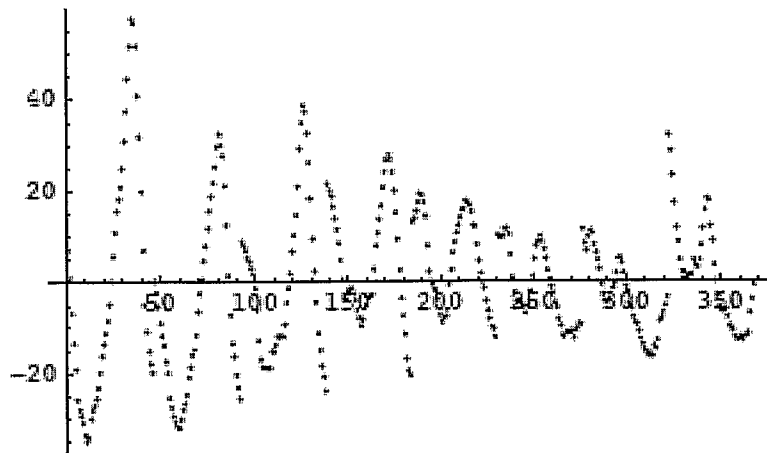


Fig. 8E

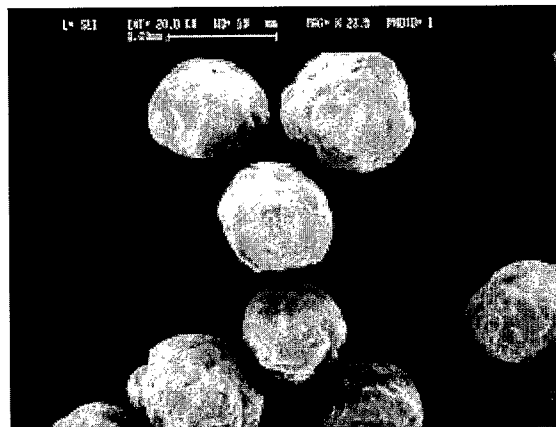


Fig. 9

10/24

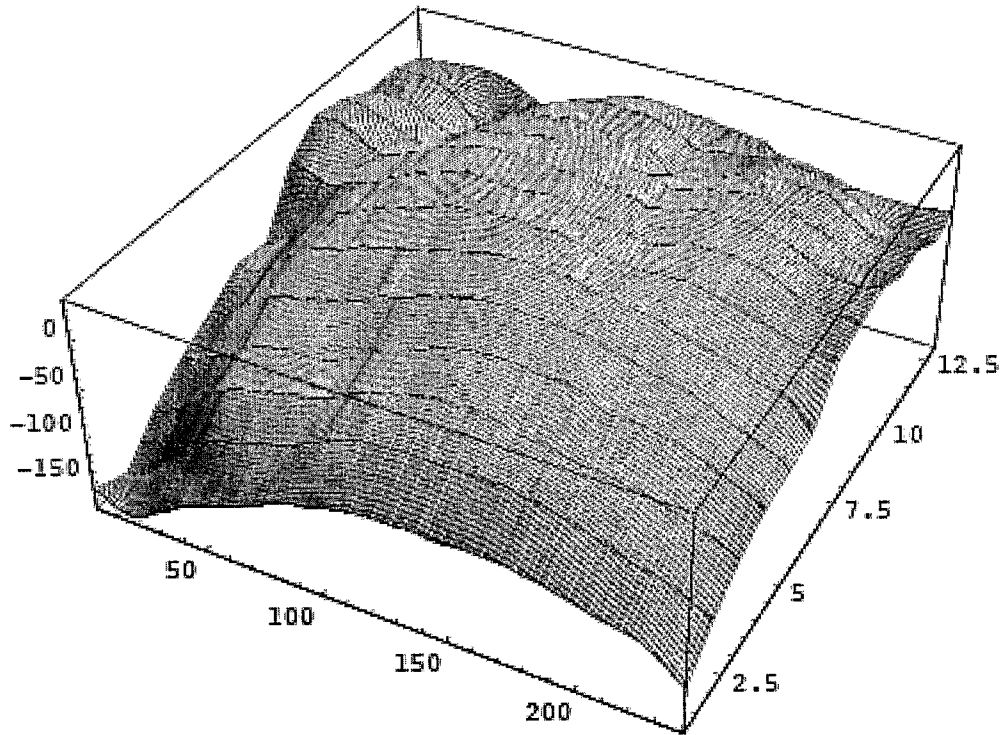


Fig. 10A

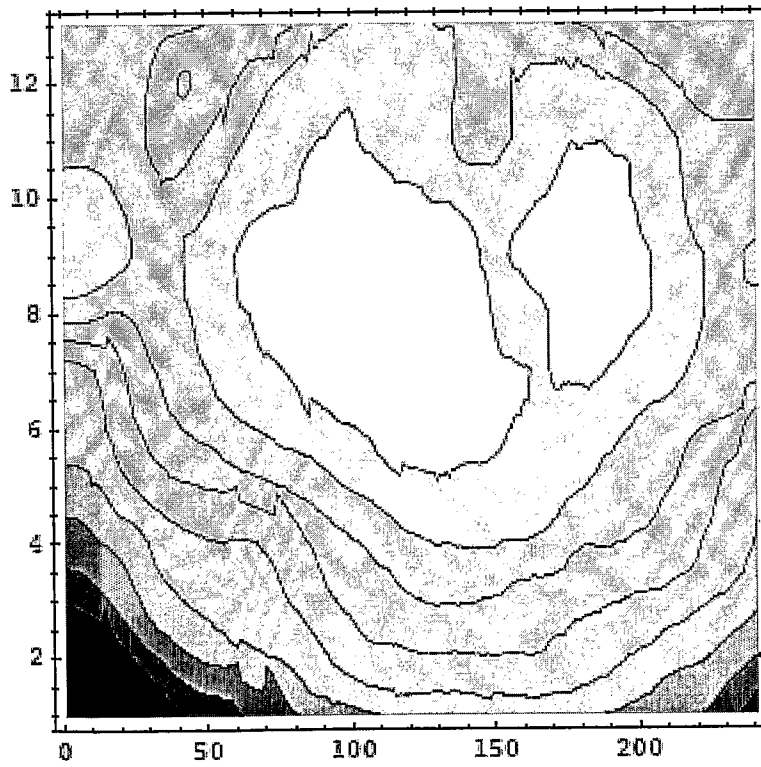


Fig. 10B

11/24

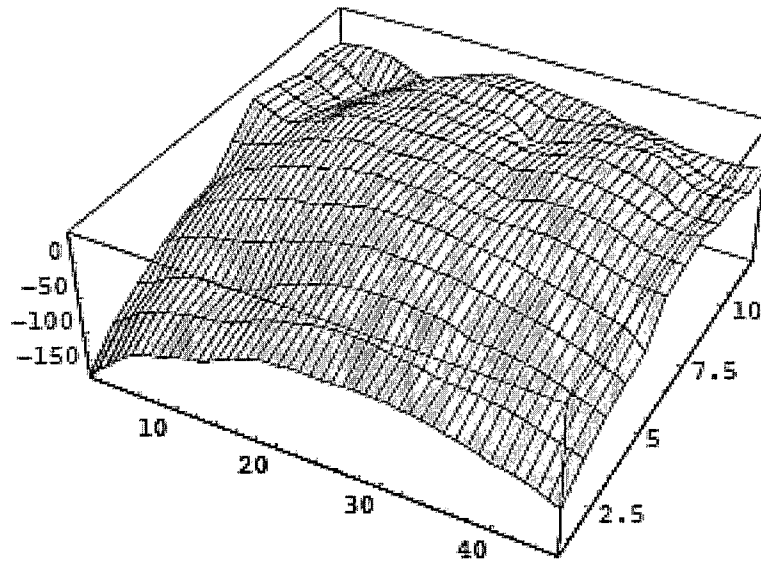


Fig. 10C

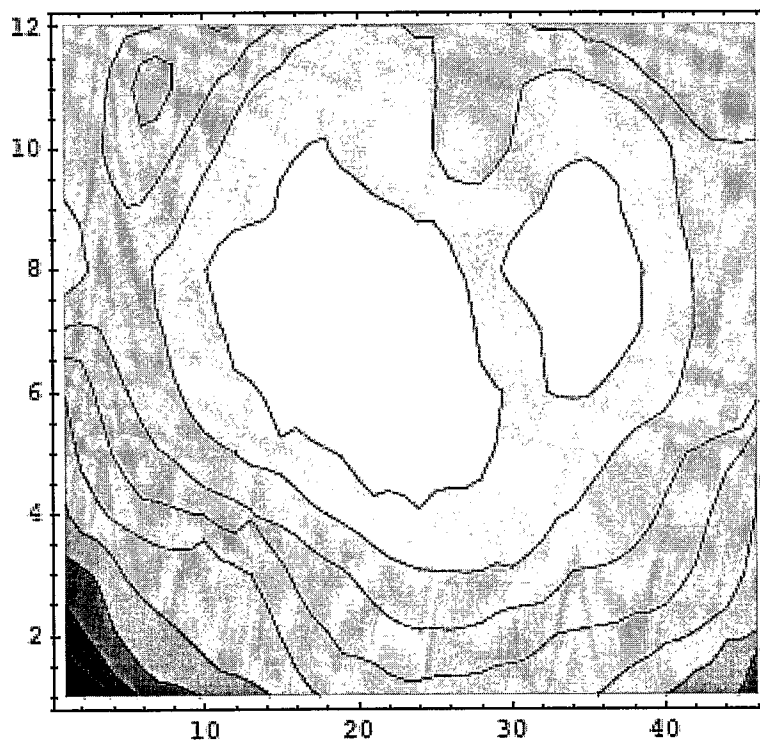


Fig. 10D

12/24

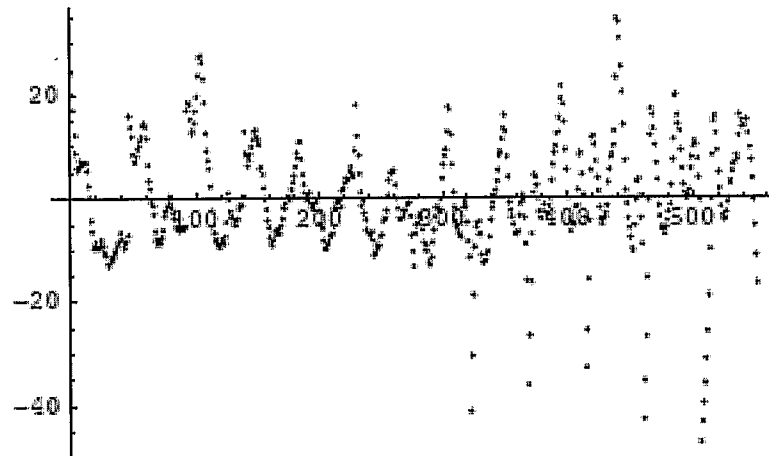


Fig. 10E

13/24

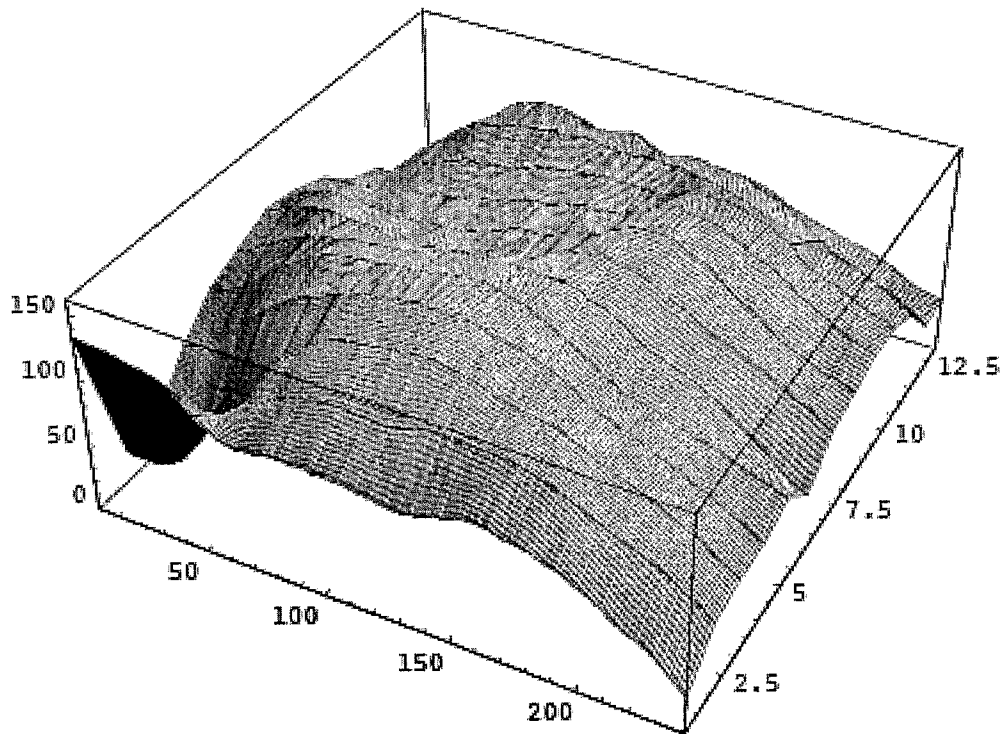


Fig. 11A

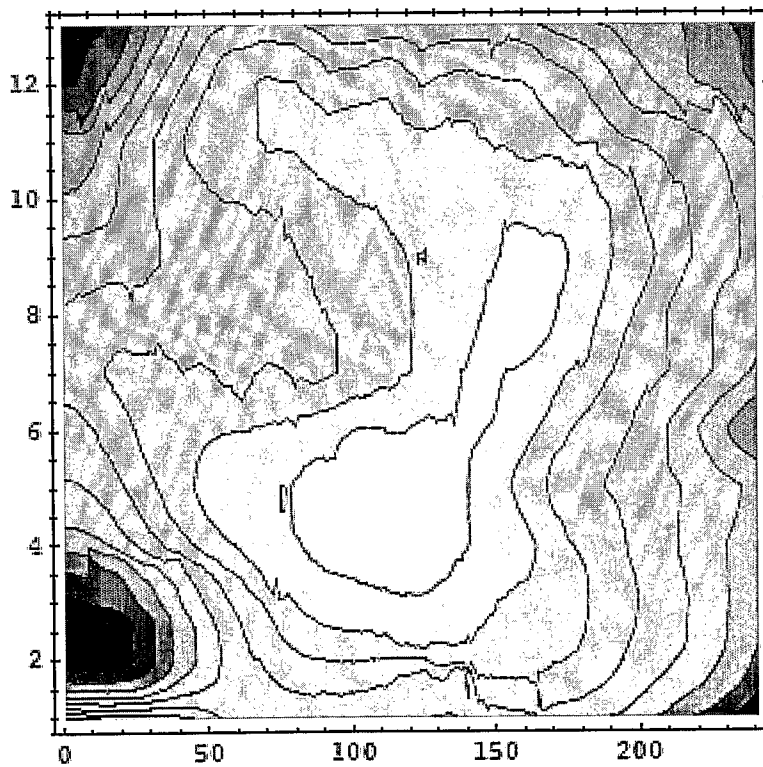


Fig. 11B

14/24

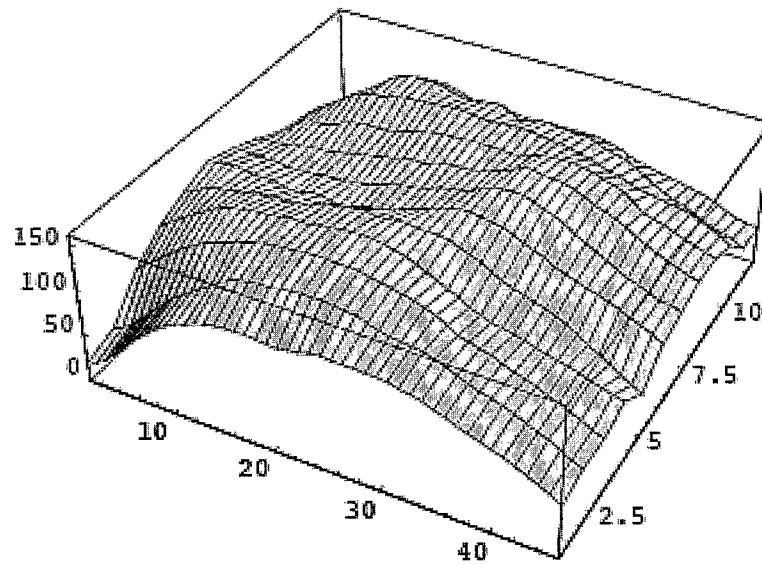


Fig. 11C

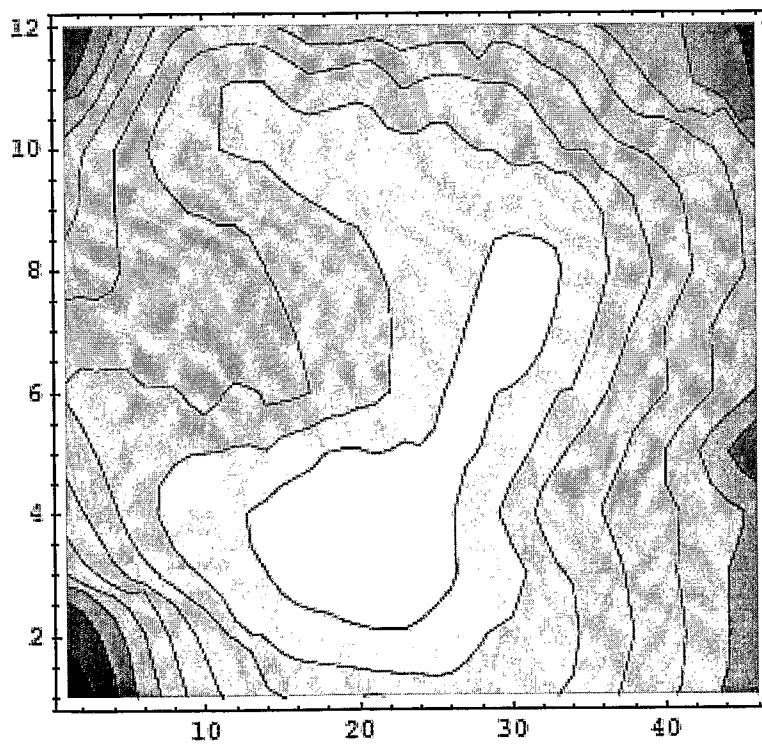


Fig. 11D

15/24

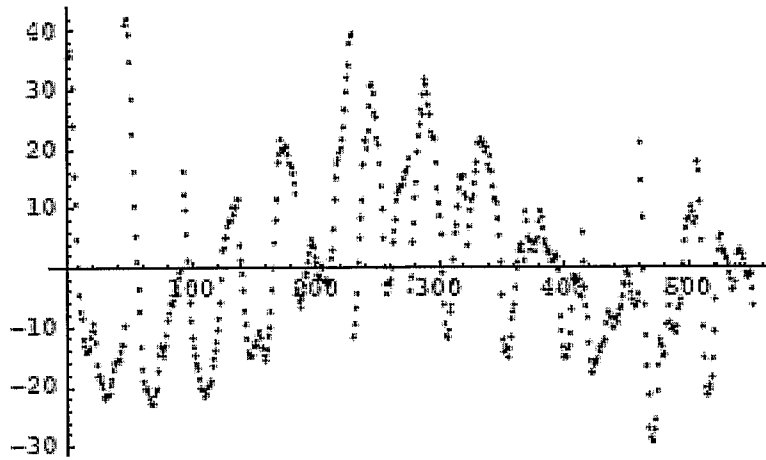


Fig. 11E

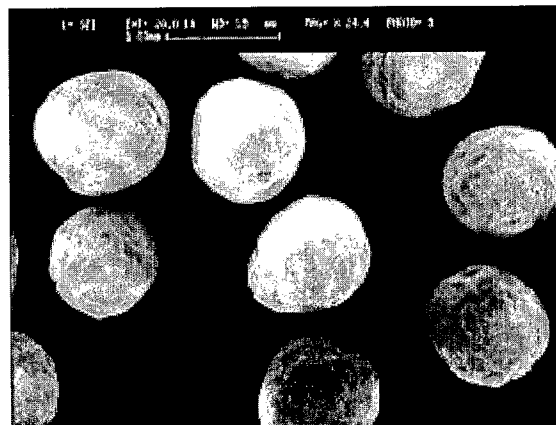


Fig. 12

16/24

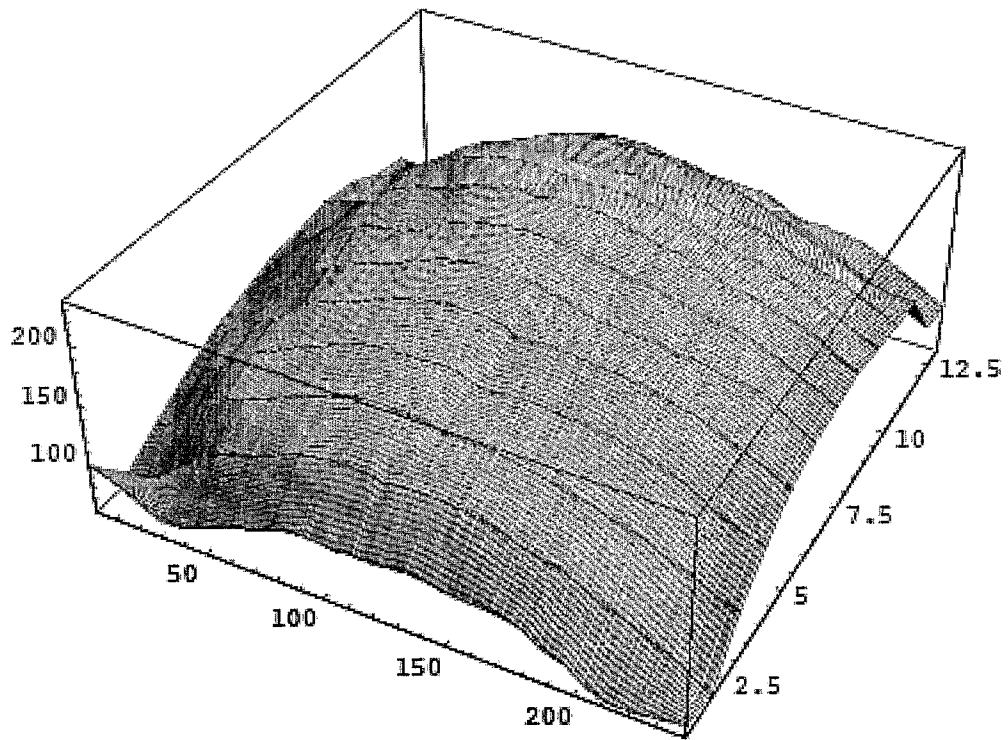


Fig. 13A

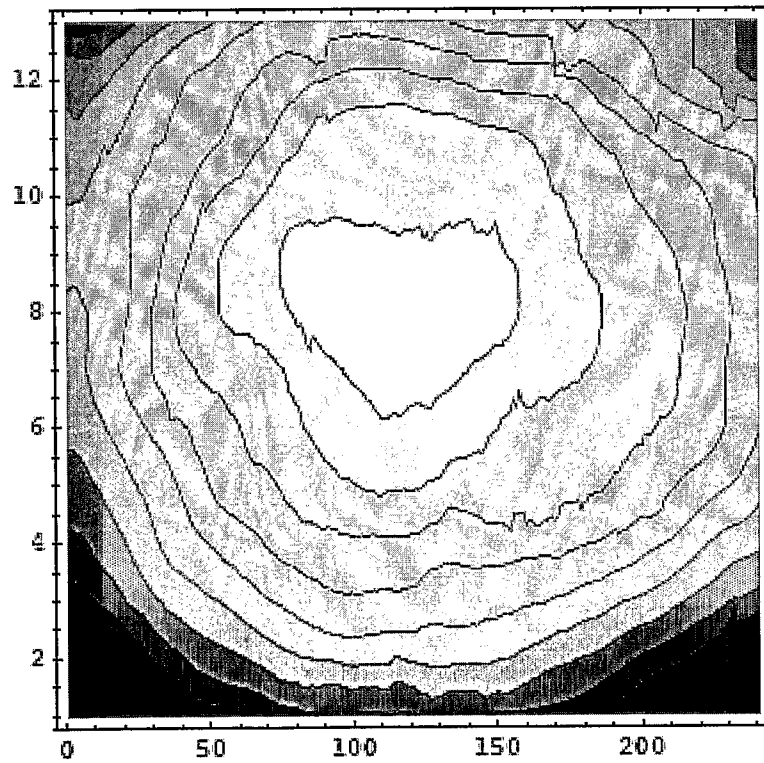


Fig. 13B

17/24

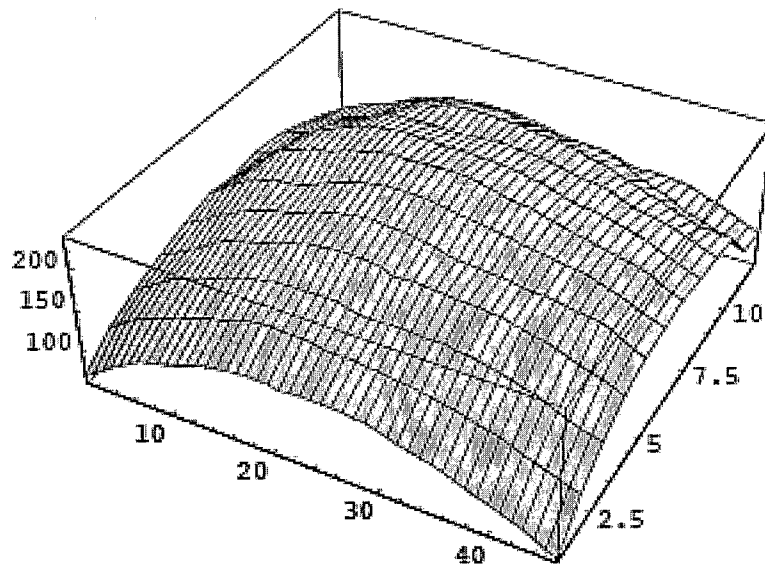


Fig. 13C

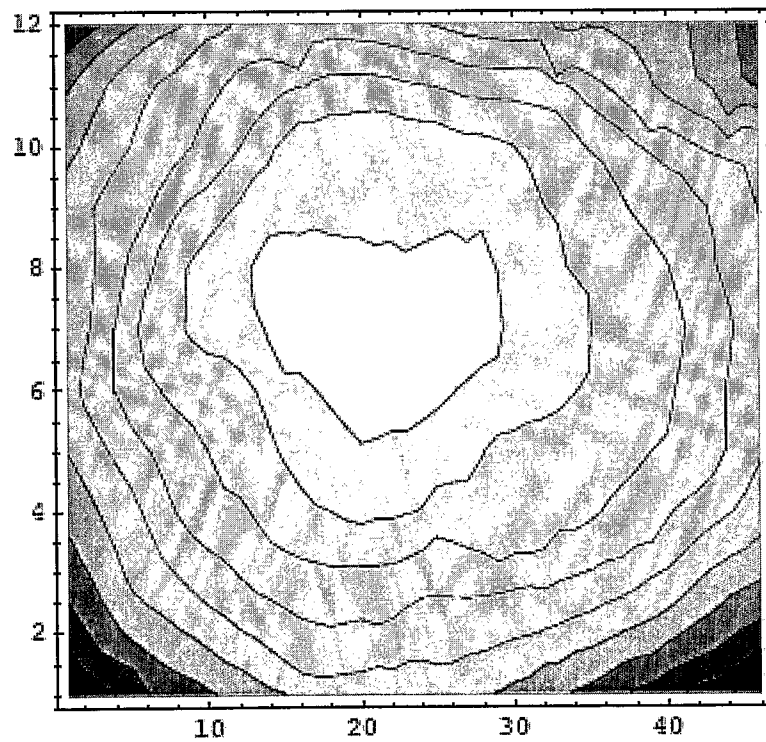


Fig. 13D

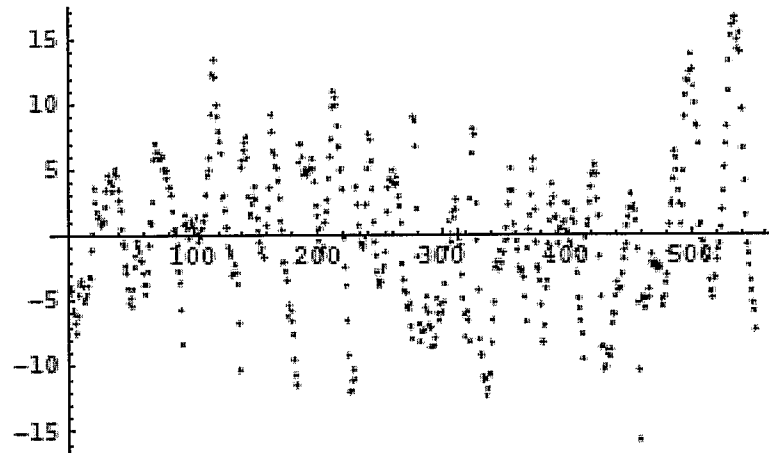


Fig. 13E

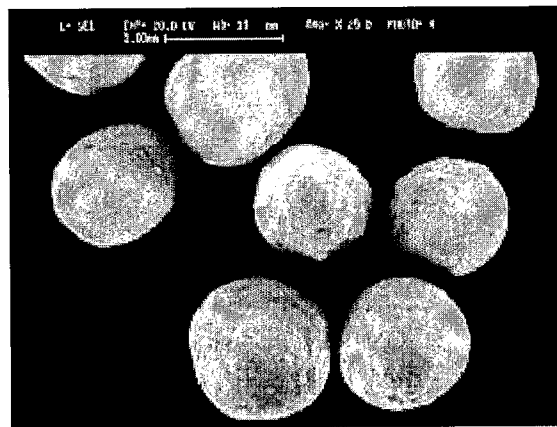


Fig. 14

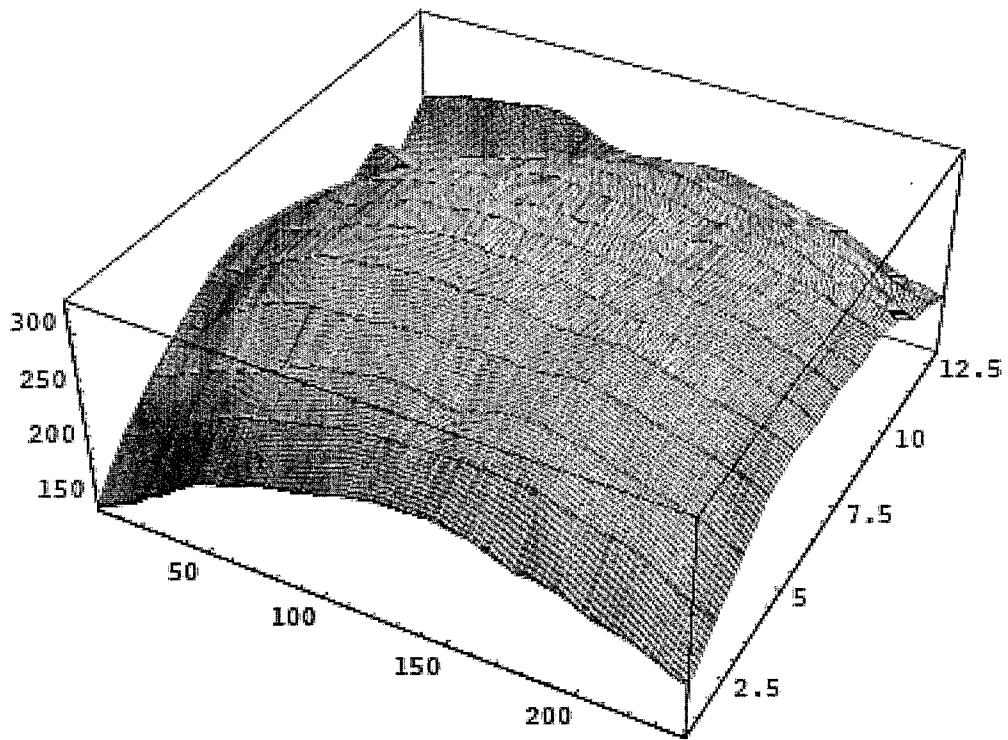


Fig. 15A

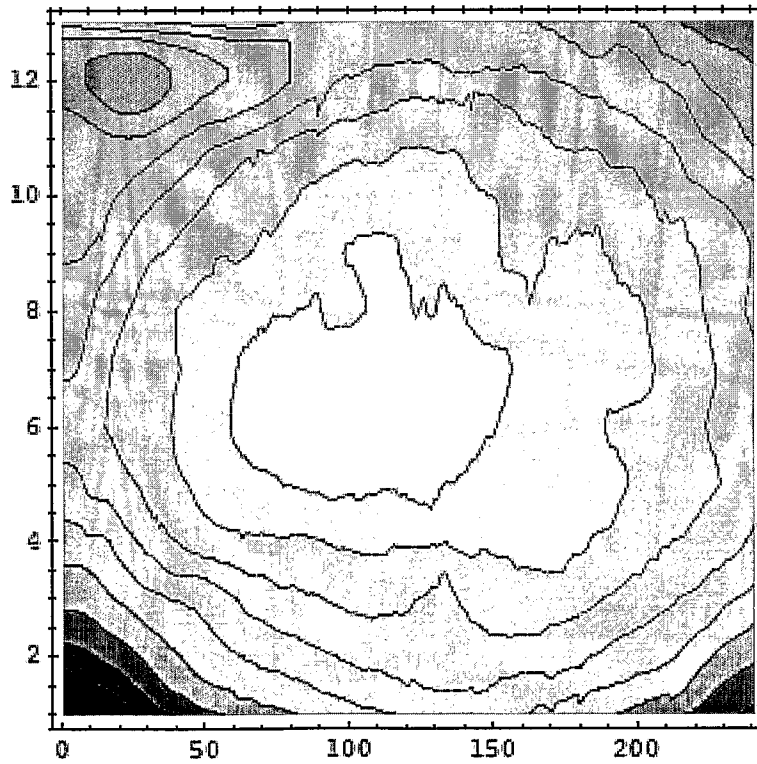


Fig. 15B

20/24

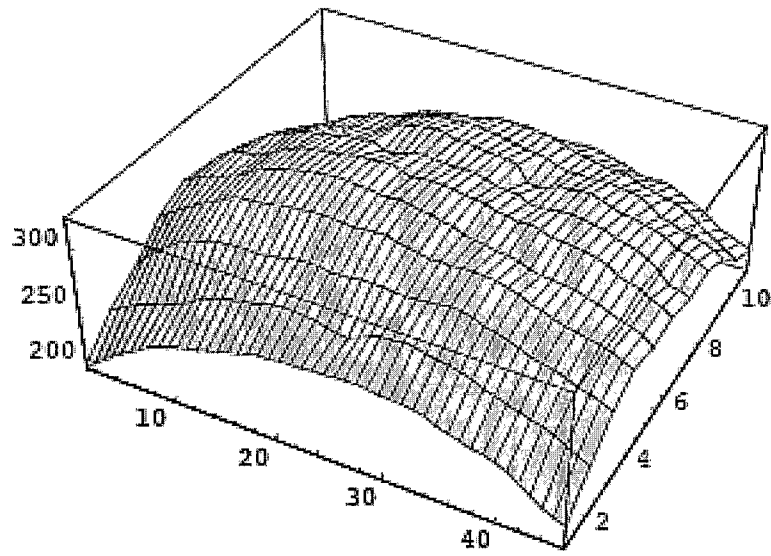


Fig. 15C

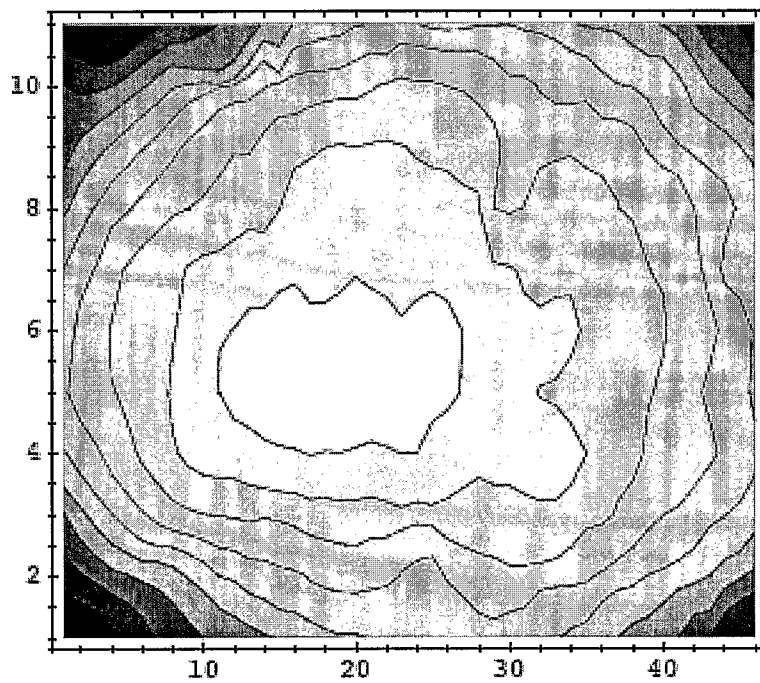


Fig. 15D

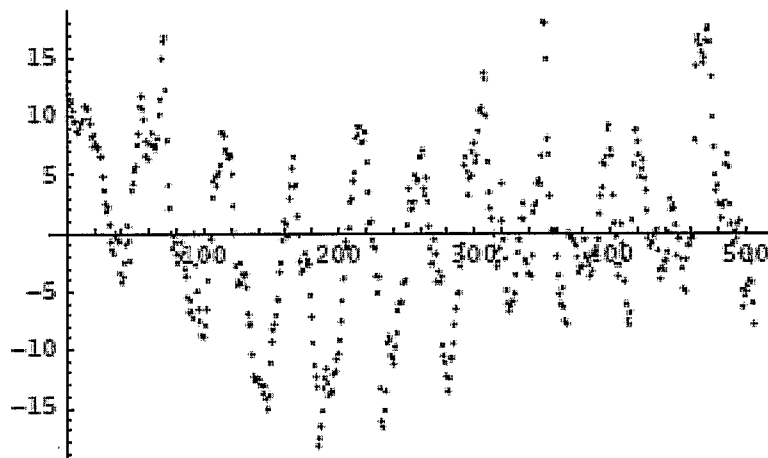


Fig. 15E

22/24

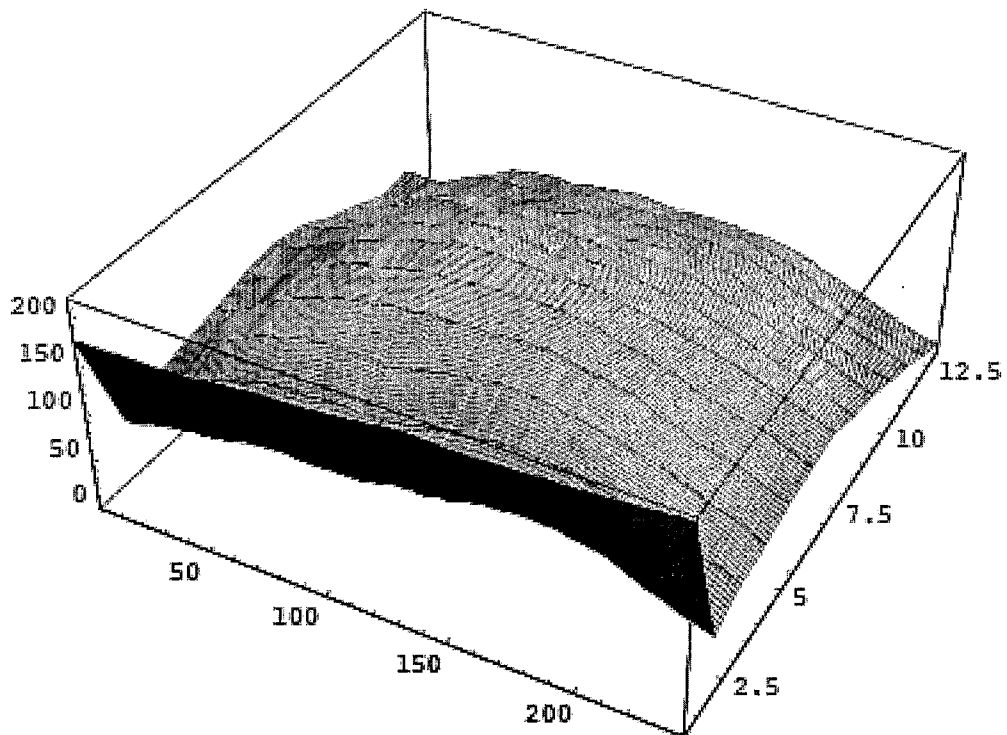


Fig. 16A

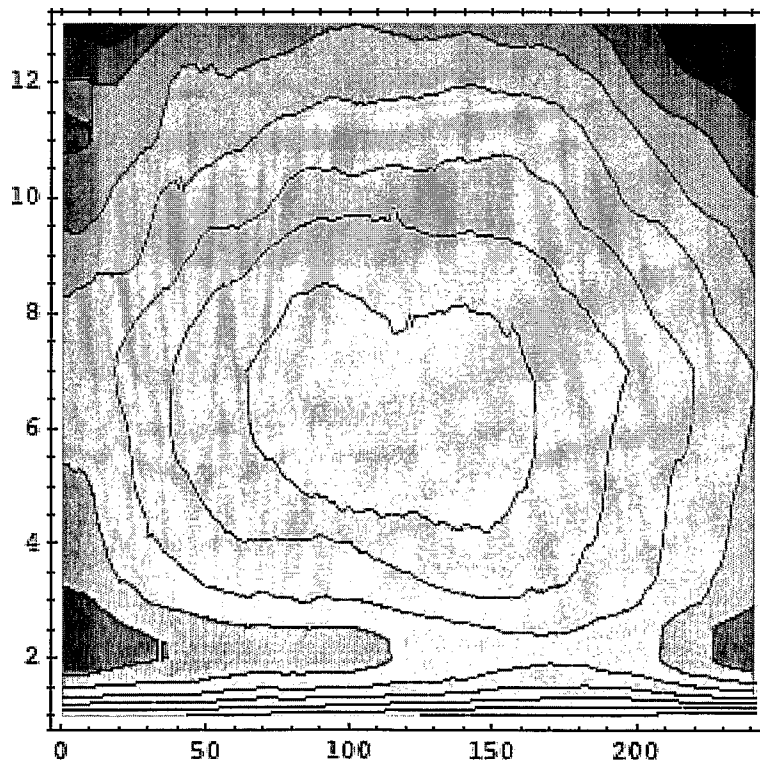


Fig. 16B

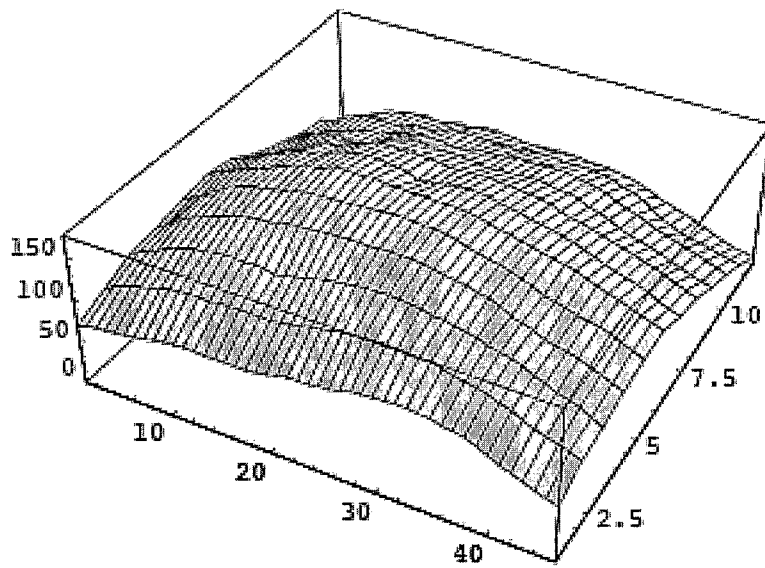


Fig. 16C

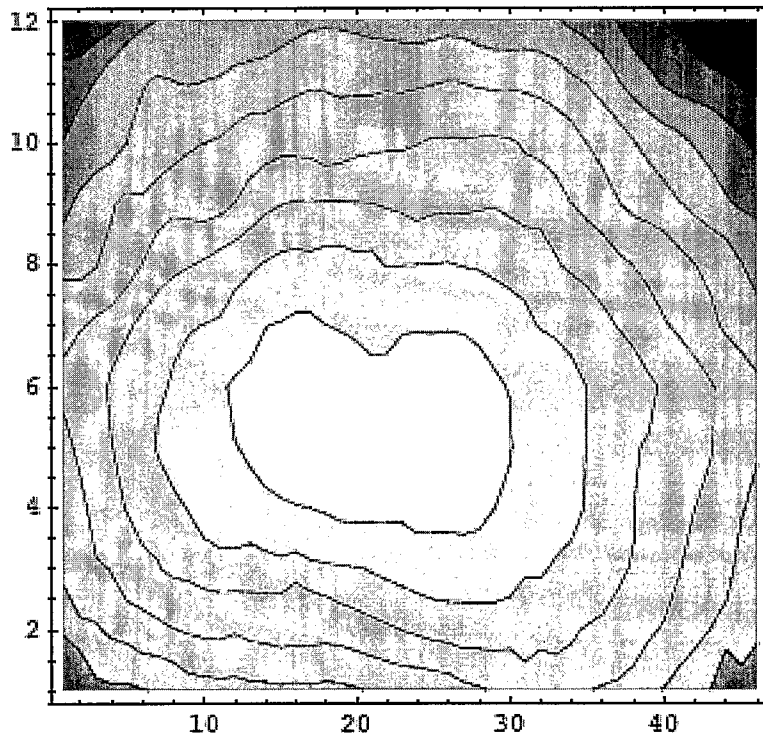


Fig. 16D

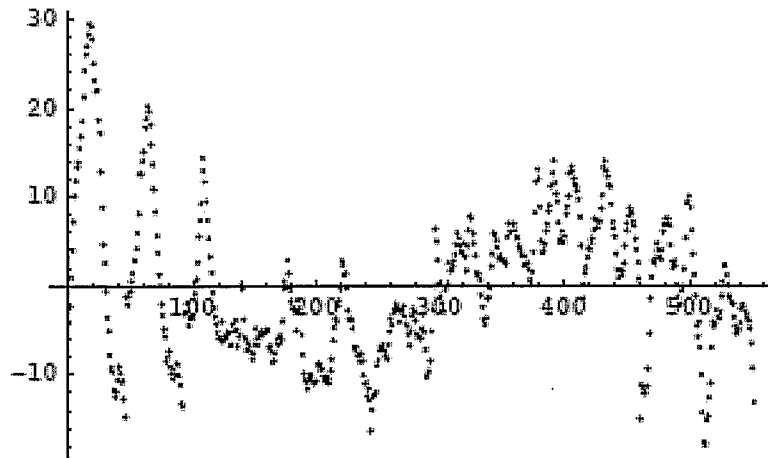


Fig. 16E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/008700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/50 A61K9/16		
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		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/165565 A1 (MEHTA ATUL M) 4 September 2003 (2003-09-04) paragraphs '0027!, '33.37! - '0042!, '0044!, '0045!, '0054! - '0058!, '0080! - '0086!; figures 1-3 -----	1-23
X	US 5 955 104 A (MOMBERGER ET AL) 21 September 1999 (1999-09-21)	1-6,9-23
A	column 3, line 55 - column 5, line 23; claims 1-9; figure 7 -----	7,8
A	WO 01/15668 A (NOSTRUM PHARMACEUTICALS, INC) 8 March 2001 (2001-03-08) the whole document -----	1-23
A	EP 0 609 961 A (F.H. FAULDING & CO. LIMITED) 10 August 1994 (1994-08-10) the whole document -----	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *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) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *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 *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 *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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">26 January 2006</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">03/02/2006</p>	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center;">Toulacis, C</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/008700

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003165565	A1	04-09-2003	AU 9492001 A 15-04-2002
			EP 1322297 A2 02-07-2003
			JP 2004528270 T 16-09-2004
			WO 0228376 A2 11-04-2002
			US 2004086565 A1 06-05-2004
			US 6620439 B1 16-09-2003
US 5955104	A	21-09-1999	AT 213408 T 15-03-2002
			AU 737121 B2 09-08-2001
			AU 3849197 A 20-02-1998
			BG 63708 B1 31-10-2002
			BG 103158 A 31-08-1999
			BR 9710761 A 17-08-1999
			CA 2211284 A1 25-01-1998
			CN 1226824 A 25-08-1999
			CZ 9900185 A3 14-04-1999
			DE 19630035 A1 29-01-1998
			DK 917463 T3 10-06-2002
			EE 9900031 A 16-08-1999
			WO 9804249 A2 05-02-1998
			EP 0917463 A2 26-05-1999
			ES 2171268 T3 01-09-2002
			HK 1020876 A1 24-10-2003
			IL 127915 A 08-08-2001
			JP 3631762 B2 23-03-2005
			JP 2000515871 T 28-11-2000
			KR 2000029530 A 25-05-2000
			NO 990261 A 21-01-1999
			NZ 333822 A 29-11-1999
			PL 331387 A1 05-07-1999
			PT 917463 T 31-07-2002
			RU 2201223 C2 27-03-2003
			SK 9899 A3 10-09-1999
			TW 495363 B 21-07-2002
ZA 9705408 A 05-01-1998			
WO 0115668	A	08-03-2001	AU 781048 B2 05-05-2005
			AU 1249201 A 26-03-2001
			BR 0013720 A 23-07-2002
			CA 2383220 A1 08-03-2001
			EP 1207860 A1 29-05-2002
			JP 2003508422 T 04-03-2003
			NZ 517465 A 31-10-2003
EP 0609961	A	10-08-1994	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/008700

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K9/50 A61K9/16		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2003/165565 A1 (MEHTA ATUL M) 4. September 2003 (2003-09-04) Absätze '0027!, '33.37! - '0042!, '0044!, '0045!, '0054! - '0058!, '0080! - '0086!; Abbildungen 1-3 -----	1-23
X	US 5 955 104 A (MOMBERGER ET AL) 21. September 1999 (1999-09-21)	1-6,9-23
A	Spalte 3, Zeile 55 - Spalte 5, Zeile 23; Ansprüche 1-9; Abbildung 7 -----	7,8
A	WO 01/15668 A (NOSTRUM PHARMACEUTICALS, INC) 8. März 2001 (2001-03-08) das ganze Dokument -----	1-23
A	EP 0 609 961 A (F.H. FAULDING & CO. LIMITED) 10. August 1994 (1994-08-10) das ganze Dokument -----	1-23
<input 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* älteres Dokument, 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 anderen 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 26. Januar 2006		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 03/02/2006
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Toulacis, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/008700

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2003165565 A1	04-09-2003	AU 9492001 A	15-04-2002
		EP 1322297 A2	02-07-2003
		JP 2004528270 T	16-09-2004
		WO 0228376 A2	11-04-2002
		US 2004086565 A1	06-05-2004
		US 6620439 B1	16-09-2003
US 5955104 A	21-09-1999	AT 213408 T	15-03-2002
		AU 737121 B2	09-08-2001
		AU 3849197 A	20-02-1998
		BG 63708 B1	31-10-2002
		BG 103158 A	31-08-1999
		BR 9710761 A	17-08-1999
		CA 2211284 A1	25-01-1998
		CN 1226824 A	25-08-1999
		CZ 9900185 A3	14-04-1999
		DE 19630035 A1	29-01-1998
		DK 917463 T3	10-06-2002
		EE 9900031 A	16-08-1999
		WO 9804249 A2	05-02-1998
		EP 0917463 A2	26-05-1999
		ES 2171268 T3	01-09-2002
		HK 1020876 A1	24-10-2003
		IL 127915 A	08-08-2001
		JP 3631762 B2	23-03-2005
		JP 2000515871 T	28-11-2000
		KR 2000029530 A	25-05-2000
		NO 990261 A	21-01-1999
		NZ 333822 A	29-11-1999
		PL 331387 A1	05-07-1999
		PT 917463 T	31-07-2002
		RU 2201223 C2	27-03-2003
		SK 9899 A3	10-09-1999
		TW 495363 B	21-07-2002
ZA 9705408 A	05-01-1998		
WO 0115668 A	08-03-2001	AU 781048 B2	05-05-2005
		AU 1249201 A	26-03-2001
		BR 0013720 A	23-07-2002
		CA 2383220 A1	08-03-2001
		EP 1207860 A1	29-05-2002
		JP 2003508422 T	04-03-2003
NZ 517465 A	31-10-2003		
EP 0609961 A	10-08-1994	KEINE	