



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 28 263 T2** 2008.01.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 345 595 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/22** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 28 263.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/11285**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 985 673.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/026214**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.09.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.04.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.09.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.05.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.01.2008**

(30) Unionspriorität:

1016295	29.09.2000	NL
00203381	29.09.2000	EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Solvay Pharmaceuticals B.V., Weesp, NL

(72) Erfinder:

**GORISSEN, Henricus R., NL-1381 CP Weesp, NL;
FRIJLINK, Henderik W., NL-1381 CP Weesp, NL**

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(54) Bezeichnung: **IONENSTÄRKENUNABHÄNGIGE PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNG MIT VERZÖGERTER FREISETZUNG**

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] Diese Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung mit einem im Wesentlichen Depotabgabeverhalten, welches unabhängig von der Innenstärke des Lösungsmediums, z.B. der gastrointestinalen Flüssigkeit ist. Die Depotabgabe wird über einen Zeitraum bis zu 16 Stunden erreicht. Die Dosierungsform kombiniert einen oder mehrere Wirkstoffe mit einem Gemisch aus hydrophilen Polymerträgern, was eine Gel-bildende Matrixformulierung ergibt.

[0002] Hydrophile Gel-bildende Matrixformulierungen sind gut bekannte Dosierungsformen, um das Lösungsverhalten von Wirkstoffen zu kontrollieren. Der Mechanismus, durch welchen der Wirkstoff abgegeben wird, beginnt mit der Hydratation der Oberfläche der Dosierungsform, um eine Gelstruktur zu bilden. Gleichzeitig löst sich der Wirkstoff an der Formulierungsoberfläche im Lösungsmedium. In der stationären Phase durchdringt das Lösungsmedium kontinuierlich die Gelstruktur und das Gel dehnt sich aus. Der Wirkstoff löst sich im Lösungsmedium und wird zur äußeren Schicht des Gels transportiert. Unterdessen findet Erosion der äußeren Schicht des Gels statt. Schließlich flacht die Abgabe ab, verursacht durch den verminderten Konzentrationsgradienten des Wirkstoffs in der Formulierung und dem durchdrungenen Lösungsmedium. Dieser Mechanismus wird im Stand der Technik beschrieben, z.B. Manford Robinson, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2. Auflage, Kapitel 14: „Sustained Action Dosage Forms“.

[0003] Hydrophile Polymere, welche in den oben beschriebenen Formulierungen verwendet werden, sind meistens Polysaccharid-Träger, wie die Cellulosederivate Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Natriumcarboxymethylcellulose (NaCMC) oder Kombinationen dieser Cellulosederivate.

[0004] Formulierungen dieses Typs werden in zahlreichen Patenten und Patentanmeldungen beschrieben, z.B. in US-4871548 und EP-A-0923934.

[0005] US-4871548 offenbart eine Dosierungsform mit kontrollierter Abgabe, welche eine wirksame Verbindung und ein Gemisch aus mindestens einem Celluloseether von niedriger Viskosität und einem Celluloseether von hoher Viskosität umfasst. EP-A-0923934 offenbart eine Matrixformulierung mit modifizierter Abgabe von Cefaclor und Cephalixin, welche 5-35% eines Gemisches aus hydrophilen Polymeren von unterschiedlichen Gütegraden umfasst, worin die hydrophilen Polymere etwa 0,1% bis etwa 20% nach Gewicht an Hydroxypropylmethylcellulose von mittlerer Viskosität und etwa 0,1% bis etwa 20% von Hydroxypropylcellulose von niedriger Viskosität umfassen.

[0006] Obwohl die oben erwähnten Formulierungen allgemein als Depotformulierungen beschrieben werden, erscheint diese Depotabgabe nur, wenn die Konzentration an Salzen, die Innenstärke, in dem Lösungsmedium niedrig ist. Die Abgabegeschwindigkeit des Wirkstoffs aus der oben erwähnten Formulierung kann wesentlich von der Innenstärke abhängig sein. Eine hohe Innenstärke kann sogar zu sogenanntem Dose-Dumping führen. In diesem Fall wird die gesamte Menge an Wirkstoff in einer sehr kurzen Zeit abgegeben, was zu unerwünschten und sogar gefährlichen hohen Blutspiegelwerten des Wirkstoffs führen kann. Eine hohe Ionenstärke tritt häufig direkt nach Einnahme einer Mahlzeit auf. Da Patienten ihre Medikation häufig direkt nach einer Mahlzeit einnehmen, gibt es ein hohes Risiko, dass Ionenstärke-abhängige Formulierungen ungewollte schnelle Abgabe von Wirkstoff hervorrufen, statt der gewünschten Depotabgabe.

[0007] WO-96/14070 beschreibt eine Cisapride-Formulierung mit verlängerter Abgabe, welche ein hydrophiles Polymer von hoher Viskosität und ein hydrophiles Polymer von niedriger Viskosität umfasst.

[0008] WO-98/47491 beschreibt eine Depotformulierung, worin die Kontrolle der Abgabe des Wirkstoffs auf einer Kombination aus zwei sogenannten „intelligenten“ Polymeren mit entgegengesetzten Benetzbarkeitskennzeichen basiert, wobei eines eine stärkere Neigung zu Hydrophobizität und das andere eine stärkere Neigung zu Hydrophilie zeigt. In dieser Formulierung kann Dose-Dumping nur durch Überziehen mit einem enterischen Überzug verhindert werden.

[0009] WO-00/21525 beschreibt orale Depotabgabe-Dosierungsformen von pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche Hydroxypropylmethylcellulose und mindestens ein nichtionisches hydrophiles Polymer umfassen, worin vorzeitige Abgabe des pharmazeutischen Wirkstoffs verhindert wird.

[0010] Es ist das Ziel der vorliegenden Erfindung, eine Depotformulierung vorzusehen, welche im Wesentlichen unabhängig von der Ionenstärke des Lösungsmediums ist, welches normalerweise die gastrointestinale

Flüssigkeit ist, selbst wenn die Formulierung nicht überzogen ist. Es ist für einen Fachmann offensichtlich, dass die Formulierung auch die normalen physikalischen und pharmazeutischen Anforderungen nach Stand der Technik erfüllen sollte, wie gute Fließeigenschaften des Pulvers während Tablettierung, eine Bruchfestigkeit von komprimierten Tabletten von mindestens 30 N, eine Zerfallsneigung unter 1% bei einer Kompressionskraft zwischen 10 und 40 KN, Einheitlichkeit des Inhalts und ausreichende Stabilität. Ferner ist es eine Anforderung, dass die Formulierung unter Verwendung normaler Formulierungsverfahren und Ausrüstung hergestellt werden kann, so dass keine großen Investitionen notwendig sind.

[0011] Dieses Ziel kann gemäß der vorliegenden Erfindung durch eine pharmazeutische hydrophile Gel-bildende Matrixformulierung mit einer verlängerten Abgabe von einem oder mehreren Wirkstoffen, wenn sie gastrointestinalen Flüssigkeiten ausgesetzt ist, dadurch gekennzeichnet, dass besagte Abgabe im Wesentlichen Ionenstärke-unabhängig ist, erreicht werden.

[0012] Verlängerte Abgabe ist definiert als eine (allmähliche) Abgabe des Wirkstoffs aus der Dosierungsform über einen Zeitraum von 45 Minuten oder mehr. Dieser Zeitraum beginnt üblicherweise mit der Verabreichung der Dosierungsform oder mit dem Beginn des in-vitro Lösungstests (der Moment, in dem die Dosierungsform in das Lösungsmedium gebracht wird).

[0013] Mit dem Begriff im Wesentlichen Ionenstärke-unabhängig ist gemeint, dass das Abgabegeschwindigkeitsprofil des Wirkstoffs nicht signifikant verändert wird (gemäß General Chapter 711: Physical tests and Determinations in USP 24 ($\pm 10\%$ der beanspruchten Angabe (Label-Claim))), wenn die Ionenstärke (I) zwischen 0,05 und 0,45 mol/l variiert wird. Die Ionenstärke (I) ist definiert als $I = \frac{1}{2} \sum c_i z_i^2$, worin c für die Konzentration der unterschiedlichen Ionen in der Lösung steht und z_i für ihre jeweilige Ladungszahl (Handbook of Chemistry and Physics 71. Auflage, David R. Lide Hrsg., Seite 2-18, Boston, CRC Press Inc.; 1990-1991).

[0014] Obwohl ein Überzug nicht wesentlich ist, um die Unabhängigkeit von der Ionenstärke zu erreichen, wird die Formulierung gegebenenfalls mit einem Überzugsmaterial überzogen, um eine andere gewünschte Wirkung zu erreichen, wie Maskieren des Geschmacks oder Auftragen von Farbe. Geeignete Überzugsmaterialien sind nach Stand der Technik bekannt und sind zum Beispiel HPMC, Acrylharzderivate, Ethylcellulose (siehe Graham Cole Hrsg., Pharmaceutical Coating Technology, London, Taylor & Francis Ltd.; 1995).

[0015] Die hydrophile Gel-bildende Matrix hat die Form von Tabletten oder von einer multi-partikulären Dosierungsform und enthält vorzugsweise ein Gemisch aus mindestens zwei hydrophilen Celluloseethern von hoher Viskosität. Obwohl die Gegenwart eines hydrophoben Celluloseethers wie Ethylcellulose normalerweise keine nachteilige Wirkung auf die Abgabeeigenschaften der vorliegenden Formulierung haben wird, ist vorzugsweise keine wesentliche Menge von besagtem hydrophoben Celluloseether vorhanden. Mit einer wesentlichen Menge an hydrophobem Celluloseether ist eine Menge größer als 20% des Gesamtgewichts der Gel-bildenden Polymere gemeint.

[0016] Celluloseether sind nach Stand der Technik gut bekannt und sind in pharmazeutischen Qualitäten und mit unterschiedlichen Molekülmasse-Mittelwerten erhältlich, was zu unterschiedlichen Viskositäten einer Lösung dieser Celluloseether führt. Für den Zweck dieser Patentanmeldung können hydrophile Polymere durch ihre Viskositäten in einer 2% Gew./Gew. wässrigen Lösung als niedrige Viskosität (weniger als etwa 1000 mPas), mittlere Viskosität (etwa 1000 mPas bis etwa 10000 mPas) und hohe Viskosität (größer als etwa 10000 mPas) gekennzeichnet werden.

[0017] Hydrophile Hydroxypropylmethylcellulosepolymere (HPMC's), welche in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind in unterschiedlichen Viskositätsgraden von Dow Chemical Co. unter der Markenbezeichnung Methocel® und von Shin Etsu unter der Markenbezeichnung Metolose® erhältlich.

[0018] Beispiele für Polymere von niedriger Viskosität sind Methocel E5®, Methocel E-15LV®, Methocel E50LV®, Methocel K100LV® und Methocel F50LV®, deren 2% wässrige Lösungen bei 25°C Viskositäten von 5mPas, 15 mPas, 50 mPas, 100 mPas, beziehungsweise 50 mPas haben.

[0019] Beispiele für HPMC's von mittlerer Viskosität sind Methocel E4M® und Methocel K4M, deren 2% wässrige Lösungen bei 25°C Viskositäten von 4000 mPas haben.

[0020] Beispiele für HPMC's von hoher Viskosität sind Methocel K15M® und Methocel K100M®, deren 2% wässrige Lösungen bei 25°C Viskositäten von 15000 mPas und 100000 mPas haben.

[0021] Hydrophile Hydroxyethylcellulosepolymere (HEC's), welche in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind in unterschiedlichen Viskositätsgraden von AQUALON unter der Markenbezeichnung Natrosol® und von Amerchol Corporation unter der Markenbezeichnung Cellosize® erhältlich.

[0022] Beispiele für Polymere von niedriger Viskosität sind Natrosol L® und Natrosol J®, deren 2% wässrige Lösungen bei 25°C Viskositäten von 10 mPas, beziehungsweise 20 mPas haben.

[0023] Beispiele für Polymere von mittlerer Viskosität sind Natrosol G® und Natrosol K®, deren 2% wässrige Lösungen bei 25°C Viskositäten von 200 mPas, beziehungsweise 1500 mPas haben.

[0024] Beispiele für Polymere von hoher Viskosität sind Natrosol M® und Natrosol HH®, deren 2% wässrige Lösungen Viskositäten bei 25°C von 4000 mPas, beziehungsweise 90000 mPas haben.

[0025] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Formulierung ein Gemisch aus einer Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) von hoher oder mittlerer Viskosität und eine Hydroxyethylcellulose (HEC) von hoher oder mittlerer Viskosität. Das Verhältnis zwischen HPMC von hoher oder mittlerer Viskosität und dem HEC von hoher oder mittlerer Viskosität ist 1/0,85 bis 1/1,2, vorzugsweise 1/0,9 bis 1/1,1, bevorzugter 1/0,95 bis 1/1,05 und insbesondere bevorzugt 1/1. Die Formulierung kann gegebenenfalls eine HPMC von niedriger Viskosität umfassen. In dem Fall liegt das Verhältnis zwischen HPMC von hoher oder mittlerer Viskosität und HPMC von niedriger Viskosität im Bereich zwischen 1/0,01 und 1/0,2 und vorzugsweise zwischen 1/0,01 und 1/0,1 und bevorzugter zwischen 1/0,02 und 1/0,05.

[0026] Es ist überraschend gefunden worden, dass Formulierungen mit der oben erwähnten Zusammensetzung verwendet werden können, um Tabletten herzustellen, die eine Abgabegeschwindigkeit haben, die unabhängig von der Ionenstärke in dem Bereich ist, der in der gastrointestinalen Flüssigkeit normal ist. Besagter normaler Bereich beträgt zwischen 0,17 und 0,35 mol/l.

[0027] Neben seiner Unabhängigkeit von der Ionenstärke ist das Abgabe-kontrollierende Prinzip der Formulierung ebenfalls im Wesentlichen unabhängig vom pH im Bereich zwischen pH = 1,3 und pH = 7,4. Dies bedeutet, dass die Abgabegeschwindigkeit von Wirkstoff in jenen Fällen nicht durch den pH beeinflusst wird, wo die Wirkstoffabgabe nicht durch die Löslichkeit der Wirkstoffsubstanz begrenzt ist, also dass die Unterschiede zwischen Abgabewerten (in %) zu einem gegebenen Zeitpunkt geringer sind als 20% des Label-Claims (siehe Chapter Dissolution Specifications (Seite 1080-81) in FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products (Final Draft, 1995), Drug Information Journal 1996, Vol. 30, 1071-84) innerhalb des ganzen pH-Bereichs zwischen 1,3 und 7,4.

[0028] Aufgrund ihrer optimalen Eigenschaften als Depotformulierung kann die Formulierung gemäß der vorliegenden Erfindung bei der Behandlung einer großen Serie von Krankheiten in dem Fall verwendet werden, dass Depoteigenschaften wünschenswert sind. Beispiele für Wirkstoffe, die in eine Depotformulierung formuliert werden können, sind Wirkstoffe für die Behandlung von CNS-Störungen, einschließlich Schizophrenie, episodischen paroxysmalen Angst-(EPA)-Störungen wie Zwangsstörung (OCD), posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD), Phobie und Panik, Major Depression, bipolarer Störung, Parkinson-Krankheit, genereller Angststörung, Autismus, Delirium, Multiple Sklerose, Alzheimer-Krankheit/Demenz und anderen neurodegenerativen Krankheiten, schwerer mentaler Retardation und Dyskinesie wie Huntington-Krankheit oder Gilles de la Tourette-Syndrom, Anorexie, Bulimie, Schlaganfall, Sucht/Abhängigkeit/Begierde, Schlafstörung, Epilepsie, Migräne; Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD); kardiovaskulären Krankheiten einschließlich Herzversagen, Angina pectoris, Arrhythmien, Myokardinfarkt, kardialer Hypertrophie, Hypotonie, Hypertonie – z.B. essentieller Hypertonie, renaler Hypertonie oder pulmonaler Hypertonie, Thrombose, Arteriosklerose, zerebralem Vasospasmus, subarachnoidaler Hämorrhagie, zerebraler Ischämie, zerebralem Infarkt, peripher-vaskulärer Erkrankung, Raynaud-Krankheit, Nierenerkrankung – z.B. Nierenversagen; Dyslipidämie; Fettsucht; Emesis; gastrointestinalen Störungen einschließlich Reizdarm-Syndrom (IBS), entzündlicher Darmerkrankung (IBD), gastro-ösophagealer Refluxerkrankung (GERD), Motilitätsstörungen und Zuständen von verzögerter Magenentleerung, wie postoperativer oder diabetischer Gastroparese und Diabetes, Geschwüren – z.B. Magengeschwür; Diarrhö; anderen Erkrankungen einschließlich Osteoporose; gynäkologischen Störungen; Entzündungen; Infektionen wie Bakterien-, Pilz-, Protozoen- und Virusinfektionen, insbesondere durch HIV-1 oder HIV-2 verursachte Infektionen; Schmerz; Krebsen; durch Chemotherapie hervorgerufener Verletzung; Tumorerkrankung; Immunstörungen; Harnretention; Asthma; Allergien; Arthritis; gutartiger Prostatahypertrophie; Endotoxin-Schock; Sepsis; Komplikation von Diabetes mellitus.

[0029] Bevorzugte zu formulierende Wirkstoffe sind Wirkstoffe, die für die Behandlung von CNS-Störungen

verwendet werden, wie Fluvoxamin (5-Methoxy-1-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1-pentanon-O-(2-aminoethyl)oxim) oder Flesinoxan ((+)-Benzamid, N-[2-[4-[(2R)-2,3-Dihydro-2-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl]-1-piperazinyl]ethyl]-4-fluor), für die Behandlung von kardiovaskulären Störungen, wie Tedisamil (N,N'-Dicyclopropylmethyl-9,9-tetramethylen-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan) oder Propranolol oder Wirkstoffe, die bei der Behandlung von gynäkologischen Störungen, z.B. in Hormonersatztherapie verwendet werden, wie Dydrogesteron, Estradiol oder konjugierte Estrogene. Die vorliegende Erfindung ist besonders brauchbar für die Formulierung des Wirkstoffs Flesinoxan, insbesondere als sein Monohydrochlorid ((+)-Benzamid, N-[2-[4-[(2R)-2,3-Dihydro-2-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl]-1-piperazinyl]ethyl]-4-fluor-monohydrochlorid), beschrieben in EP0138280 und EP307061, und für Tedisamil, bevorzugt als sein Sequifumarat (N,N'-Dicyclopropylmethyl-9,9-tetramethylen-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonan 1,5 Hydrogenfumarat), beschrieben in EP-0550383.

[0030] Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zum Herstellen einer Formulierung wie oben beschrieben, dadurch gekennzeichnet, dass

- (1) ein Kern aus einem Gemisch gepresst wird, umfassend einen oder mehrere Wirkstoffe und ein Gemisch aus mindestens zwei hydrophilen Celluloseethern von hoher oder mittlerer Viskosität, was eine im Wesentlichen Ionenstärke-unabhängige und verlängerte Abgabe von im Wesentlichen nullter Ordnung von Wirkstoffen ergibt; und
- (2) der Kern gegebenenfalls überzogen wird.

[0031] Die Inhaltsstoffe HPMC, HEC, Wirkstoff, Pigmentmischung und Gleitmittel werden in einem geeigneten Mischer gemischt. Dieses Pulvergemisch wird mit Natriumstearyl-fumarat in einem geeigneten Mischer vermischt.

[0032] Der Wirkstoff kann in Form eines Vorgranulats zum Pulvergemisch zugegeben werden, welches zum Komprimieren verwendet wird. Alternativ kann das Pulvergemisch zum Tablettieren durch ein Mischverfahren hergestellt werden, dem ein (nasses oder trockenes) Granulationsverfahren folgt.

[0033] Das Gemisch aus Inhaltsstoffen wird mit im Handel erhältlicher Ausrüstung (z.B. einem Courtoy® R0) unter Verwendung von Fließregulierungsmitteln wie kolloidalem Siliciumdioxid und Schmiermitteln wie Talkum, Natriumstearyl-fumarat oder Magnesiumstearat in Tabletten komprimiert. Die Menge an hydrophilen Cellulosen in der vollständigen Formulierung bewegt sich zwischen 15% und 99,5%, während sich die Menge an Wirkstoff zwischen 0,1% und 80% bewegt. Die Menge an Fließregulierungs- und Schmiermittel wird festgelegt, um die Fließeigenschaften des Pulvers zu verbessern und Haften von Pulver an den Farbwänden oder den Locheisen zu verhindern. Die Menge an Gleitmittel liegt zwischen 0,05% und 5% und beträgt vorzugsweise etwa 0,2%. Die Menge an Schmiermittel liegt zwischen 0,05% und 5% und beträgt vorzugsweise etwa 0,4%. Aus kommerziellen Gründen kann das Pulvergemisch mit zwischen 0,1% und 10% Pigmentmischung gefärbt werden. Typische Pigmentmischungen sind im Handel erhältlich, z.B. von COLORCON® als Opadry®.

Beispiel 1. Herstellung einer Ionenstärke-unabhängigen Formulierung

Beispiel 1a. Allgemeines Verfahren für die Herstellung

[0034] Zuerst wird kolloidales Siliciumdioxid durch ein Sieb passiert. Besagtes Sieb besitzt vorzugsweise ein Filtersieb zwischen 0,40 mm und 0,595 mm. Der Wirkstoff wird zusammen mit den hydrophilen Cellulosen, kolloidalem Siliciumdioxid, Pigmentmischung und falls erforderlich Mannitol in einem geeigneten Mischer gemischt. Besagter Mischer ist vorzugsweise ein Hochschermischer mit dem Granulator in Aus-Position. Das Natriumstearyl-fumarat wird durch ein Sieb passiert. Besagtes Sieb besitzt vorzugsweise ein Filtersieb zwischen 0,40 mm und 0,595 mm. Das Pulvergemisch wird in Tabletten mit den gewünschten Ausmaßen komprimiert. Die Kompressionsausrüstung ist vorzugsweise eine Rotationsmaschine wie Korsch und Courtoy Ausrüstung. Gegebenenfalls können die Tabletten mit wasserlöslichen Cellulosen oder Derivaten von Cellulose wie Ethylcellulose oder Acrylaten, basierend auf wässrigen Suspensionen oder organischen Lösungsmitteln, überzogen werden. Der Überzugsprozess wird vorzugsweise in Loch-trommel-Ausrüstung oder mit auf Fließbett-Technologie basierender Ausrüstung durchgeführt.

Tabelle 1. Die Zusammensetzung von nicht überzogenen Tabletten (Kernen), ausgedrückt in mg/Tablette

Materialien	Flesinoxan Label-Claim: 2 mg/T	Acetamino- phen Label-Claim: 2,2 mg/T	Fluvoxaminma- leat Label-Claim: 100 mg/T	Tedisamil. di HCl Label-Claim: 100 mg/T	Tedisamilses- quifumarat Label Claim: 150 mg/T
Flesinoxan.HCl	2,18	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Acetamino- phen	n.a.	2,19	n.a.	n.a.	n.a.
Fluvoxaminma- leat	n.a.	n.a.	100,00	n.a.	n.a.
Tedisamil.diH- Cl	n.a.	n.a.	n.a.	124,4	n.a.
Tedisamil.ses- quifum.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	240,0
HPMC K4M	69,63	69,63	17,00	125,2	81,0
HPMC E5	7,50	7,50	12,50	20,0	14,0
HEC HX250PH	69,63	69,63	17,00	125,2	81,0
Mannitol SD200	n.a.	n.a.	100,00	n.a.	n.a.
kolloidales Sili- ciumdioxid	0,30	0,30	0,50	1,60	4,0
Pigmentmi- schung PB23015	0,15	0,15	n.a.	0,40	n.a.
Natriumatearyl- fumarat	0,60	0,60	3,00	3,20	5,0
Tablettenge- samtgewicht (mg)	150,00	150,00	250,00	400,00	425,00

Tabelle 2. Eigenschaften mehrerer Zusammensetzungen

Tablettenei- genschaft	Flesinoxan Label-Claim: 2 mg/T	Acetamino- phen Label-Claim: 2,2 mg/T	Fluvoxaminma- leat Label-Claim: 100 mg/T über- zogen	Tedisamil.diH- Cl Label-Claim: 100 mg/T	Tedisamilses- quifumarat Label-Claim: 150 mg/T
Tablettenaus- maß (mm)	5,5 × 11,0 mm Sonderform	7,0 mm rund	8,0 mm rund	8,0 × 15,0 mm länglich	8,0 × 15,0 mm länglich
Tablettenge- wicht (mg)	150	150	275	400	425
Bruchfestigkeit (N)	83	75	144	71	90
Zerfallsnei- gung (%)	Nicht be-stimmt	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	0,4	0,05
Abgabeprofil	Tabelle 4	Tabelle 4	Tabelle 4	Tabelle 4	Tabelle 4

Beispiel 1b. Abgabeeigenschaften von mehreren Formulierungen

[0035] Die Abgabe des Wirkstoffs aus den hydrophilen Matrix-Tabletten wird im USP Apparat II unter Verwendung von Schaufeln, rotierend bei 50 U/Min., in entweder einem USP-Lösungspuffermedium pH 6,8 von 0,05 molar (M), 0,17 M und 0,34 M, hergestellt aus Dinatriumhydrogenphosphat.2aq und Zitronensäure.1aq (kodiert als F, G bzw. H) gemessen, oder in einem Halb-Wechsel Lösungsmedium, hergestellt aus 0,1 M wässriger Hydrochloridlösung im ersten Teil des Tests (90 Minuten), gefolgt von 0,2 M pH 6,8 durch Anpassen mit Trinatriumphosphat.12aq im zweiten Teil des Tests. Um die Ionenstärke der wässrigen Lösung während des Tests zu erhöhen, wird Natriumchlorid zur Lösung zugegeben. 1 Liter Lösungsmedium aus Teil zwei enthält eine Menge an Natriumchlorid von jeweils 0 Gramm (Lösungsmedium A), 10 Gramm (Lösungsmedium B), 15 Gramm (Lösungsmedium C), 30 Gramm (Lösungsmedium D1 und D2) und 50 Gramm (Lösungsmedium E1 und E2). In den Lösungsmedien B, C, D1 und E1 wird das Natriumchlorid nur im zweiten Teil des Tests zugegeben. In den Lösungsmedien D2 und E2 werden 75% des Natriumchlorids im ersten Teil des Tests und 25% im zweiten Teil zugegeben. Die Abgabe des Wirkstoffs wird über 16 Stunden mit Probenintervallen von einer Stunde während der ersten beiden Stunden, gefolgt von Probenintervallen von zwei Stunden über den verbleibenden Testzeitraum gemessen. Proben können online mit einem HPLC-System oder durch UV-Spektroskopie analysiert werden.

[0036] Die Abgabe der unterschiedlichen wirksamen Verbindungen aus der Formulierung wird in den Tabellen 4a-4c angegeben.

[0037] Von den Abgabedaten wie in den Tabellen 4a-4c angegeben kann geschlossen werden, dass die Abgabe von Wirkstoff aus der Formulierung gemäß der vorliegenden Erfindung im Wesentlichen vom pH und der Ionenstärke unabhängig ist, da Unterschiede in Abgabewerten geringer als 20% sind. Ferner kann geschlossen werden, dass es keinen wesentlichen Unterschied zwischen dem Abgabeprofil gibt, wenn die Ionenstärke bei niedrigem pH (pH 1,2) und bei höherem pH (pH 6,8) erhöht wird.

Tabelle 3. Übersicht der Lösungsmedien

Lösungsverfahren		Lösungsmedium						
		A	B	C	D1	D2	E1	E2
1) pH 1,2	1,5 Stunden	750 ml 0,1 M HCl						
	NaCl zugegeben (g)					22,5		37,5
2) pH 6,8	14,5 Stunden	250 ml 0,2 M Na ₃ PO ₄ .12aq						
	NaCl zugegeben (g)	0	10	15	30	7,5	50	12,5
Ionenstärke (mol/l) in Endlösungsmedium		0,14	0,31	0,40	0,65	0,65	1,00	1,00

Lösungsverfahren		Lösungsmedium		
		F	G	H
pH 6,8	Na ₂ HPO ₄ .2aq + Zitronensäure.1aq	0,05 M	0,17 M	0,34 M
Ionenstärke (mol/l)		0,11	0,38	0,77

Tabelle 4a. Abgabe von mehreren nicht-überzogenen Tablettenzusammensetzungen als Funktion von Zeit

Menge an Wirkstoff (%) Abgegeben nach	Flesinoxan Label-Claim: 2 mg/T				Acetaminophen Label-Claim 2,2 mg/T			Fluvoxaminmaleat Label-Claim: 100 mg/T		
Lösungsmedium	A	B	D1	E1	F	G	H	A	B	C
0 Stunden	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 Stunde	20	18	20	18	21	15	25	22	22	22
2 Stunden	32	28	31	30	34	29	38	36	36	35
6 Stunden	59	52	53	50	70	63	70	67	66	64
16 Stunden	91	84	83	79	107	105	103	99	99	99

Tabelle 4b. Abgabe von mehreren nicht-überzogenen Tablettenzusammensetzungen als Funktion von Zeit

Menge an Wirkstoff (%) Abgegeben nach	Tedisamil di HCl Label-Claim: 100 mg/T			Tedisamilsesquifumarat Label-Claim: 150 mg/T				
Lösungsmedium	A	B	C	A	D1	D2	E1	E2
0 Stunden	0	0	0	2	0	0	2	0
1 Stunde	32	32	33	20	18	20	20	21
2 Stunden	50	51	52	32	24	32	32	33
6 Stunden	84	85	84	47	45	49	47	52
16 Stunden	92	94	93	79	75	76	75	81

Tabelle 4c. Abgabe von Tedisamilsesquifumarat nicht-überzogenen Tabletten in einem einzelnen Lösungsmedium als Funktion von Zeit

Menge an Wirkstoff (%) Abgegeben nach	Tedisamilsesquifumarat Label-Claim: 150 mg/T	
Lösungsmedium	750 ml 0,1 M HCl (pH 1,2)	750 ml 0,1 M HCl + 250 ml 0,2 M Na ₃ PO ₄ ·12aq (pH 6,8)
0 Stunden	0	0
1 Stunde	20	13
2 Stunden	33	22
6 Stunden	64	48
16 Stunden	97	89

Patentansprüche

1. Pharmazeutische hydrophile Gel-bildende Matrixformulierung, welche einen oder mehrere Wirkstoffe umfasst und eine verlängerte Abgabe von besagtem einen oder mehreren Wirkstoffen hat, wenn sie gastrointestinalen Flüssigkeiten ausgesetzt ist, dadurch gekennzeichnet, dass besagte pharmazeutische Formulierung eine Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) von hoher oder mittlerer Viskosität und eine Hydroxyethylcellulose (MEC) von hoher oder mittlerer Viskosität in einem Verhältnis von HPMC/HEC = 1/0,85 – 1/1,2 und gegebenenfalls eine HPMC von niedriger Viskosität in einem Verhältnis von HPMC von hoher oder mittlerer Viskosität/HPMC von niedriger Viskosität = 1/0,01 – 1/0,2 umfasst.

2. Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass besagte Formulierung überzogen ist.

3. Formulierung gemäß Ansprüchen 1-2, dadurch gekennzeichnet, dass besagter einer oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Wirkstoffen für die Behandlung von CNS-Störungen, einschließlich Schizophrenie, episodischen paroxysmalen Angst-(EPA)-Störungen wie Zwangsstörung (OCD), posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD), Phobie und Panik, Major Depression, bipolarer Störung, Parkinson-Krankheit, genereller Angststörung, Autismus, Delirium, Multiple Sklerose, Alzheimer-Krankheit/Demenz und anderen neurodegenerativen Krankheiten, schwerer mentaler Retardation und Dyskinesien wie Huntington-Krankheit oder Gilles de la Tourette-Syndrom, Anorexie, Bulimie, Schlaganfall, Sucht/Abhängigkeit/Begierde, Schlafstörung, Epilepsie, Migräne; Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD); kardiovaskulären Krankheiten einschließlich Herzversagen, Angina pectoris, Arrhythmien, Myokardinfarkt, kardialer Hypertrophie, Hypotonie, Hypertonie – z.B. essentieller Hypertonie, renaler Hypertonie oder pulmonaler Hypertonie, Thrombose, Arteriosklerose, zerebralem Vasospasmus, subarachnoidaler Hämorrhagie, zerebraler Ischämie, zerebralem Infarkt, peripher-vaskulärer Erkrankung, Raynaud-Krankheit, Nierenerkrankung – z.B. Nierenversagen; Dyslipidämien; Fettsucht; Emesis; gastrointestinalen Störungen einschließlich Reizdarm-Syndrom (IBS), entzündlicher Darmerkrankung (IBD), gastro-ösophagealer Refluxerkrankung (GERD), Motilitätsstörungen und Zuständen von verzögerter Magenentleerung, wie postoperativer oder diabetischer Gastroparese und Diabetes, Geschwüren – z.B. Magengeschwür; Diarrhö, anderen Erkrankungen einschließlich gynäkologischen Störungen, Osteoporose; Entzündungen; Infektionen wie Bakterien-, Pilz- Protozoen- und Virusinfektionen, insbesondere durch HIV-1 oder HIV-2 verursachte Infektionen; Schmerz; Krebsen; durch Chemotherapie hervorgerufener Verletzung; Tumordinvasion; Immunstörungen; Harnretention; Asthma; Allergien; Arthritis; gutartiger Prostatahypertrophie; Endotoxin-Schock; Sepsis; Komplikation von Diabetes mellitus.

4. Formulierung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass besagter Wirkstoff ein Wirkstoff für die Behandlung von CNS-Störungen ist.

5. Formulierung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass besagter Wirkstoff Fluvoxamin oder Flesinoxan oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

6. Formulierung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass besagter Wirkstoff Flesinoxan-mono-hydrochlorid ((+)-Benzamid, N-[2-[4-[(2R)-2,3-Dihydro-2-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl]-1-piperazinyl]ethyl]-4-fluor-mono-hydro-chlorid) ist.

7. Formulierung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass besagter Wirkstoff ein Wirkstoff für die Behandlung von kardiovaskulären Störungen ist.
8. Formulierung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass besagter Wirkstoff Tedisamil oder Propranolol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.
9. Formulierung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass besagter Wirkstoff Tedisamil-sesquifumarat (N,N'-Dicyclopropylmethyl-9,9-tetramethylen-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-hydrogen-fumarat) ist.
10. Formulierung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass besagter Wirkstoff ein Wirkstoff in Hormonerzatztherapie ist.
11. Formulierung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass besagter Wirkstoff Dydrogesteron, Estradiol oder konjugierte Estrogene ist.
12. Verfahren zum Herstellen einer Formulierung gemäß Anspruch 1-11, dadurch gekennzeichnet, dass (1) ein Kern aus einem Gemisch gepresst wird, umfassend einen oder mehrere Wirkstoffe, eine Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) von hoher oder mittlerer Viskosität und eine Hydroxyethylcellulose (HEC) von hoher oder mittlerer Viskosität in einem Verhältnis von HPMC/HEC = 1/0,85 – 1/1,2 und gegebenenfalls eine HPMC von niedriger Viskosität in einem Verhältnis von HPMC von hoher oder mittlerer Viskosität/HPMC von niedriger Viskosität = 1/0,01 – 1/0,2, was eine verlängerte Abgabe von im Wesentlichen nullter Ordnung von Wirkstoffen ergibt; und (2) der Kern gegebenenfalls überzogen wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen