

(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
6. September 2013 (06.09.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/127539 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/28 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/000615

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. März 2013 (01.03.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2012 004 065.2 2. März 2012 (02.03.2012) DE

(71) Anmelder: **MEDA PHARMA GMBH & CO. KG**
[DE/DE]; Benzstr. 1, 61352 Bad Homburg (DE).

(72) Erfinder; und

(71) Anmelder (*nur für US*): **MOSCHNER, Katrin** [DE/DE];
Waldstr. 7, 01129 Dresden (DE). **HOFFMANN, Torsten**
[DE/DE]; Kottenleite 1a, 01445 Radebeul (DE).
WEINGART, Mario [DE/DE]; Am Pressgrund 16, 01328
Dresden (DE). **HILDEBRAND-CYRENER, Annegret**
[DE/DE]; Altwahnsdorf 36, 01445 Radebeul (DE).

(74) Anwalt: **MEDA PHARMA GMBH & CO. KG**; Corp.
Patent- und Markenabteilung, Benzstr. 1, 61352 Bad
Homburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

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

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz
2 Buchstabe g)

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

(54) Bezeichnung : PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to drug preparations with controlled active ingredient released in the form of microtablets which contain, as active ingredient, flupirtin or one of its physiologically compatible salts, and to processes for their production.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung in Form von Mikrotablets, die als Wirkstoff Flupirtin oder eines seiner physiologisch verträglichen Salze enthalten sowie Verfahren zu deren Herstellung.



WO 2013/127539 A2

Pharmazeutische Formulierungen

Die Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung in Form von Mikrotabletten, die als Wirkstoff Flupirtin oder eines seiner physiologisch verträglichen Salze enthalten sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Flupirtin (Katadolon TM) ist ein zentral wirksames, nicht-opiates Analgetikum. (Jakoviev, V. Sofia, R. D., Achterrath-Tuckermann, U., von Schlichtegroll, A., Thiemer, K., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 35 (I), 30 (1985); Nickel, B., Herz, A., Jakoviev, V., Tibes, U., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 35 (II), 1402 (1985). Seine zentralanalgetischen Wirkungen entfaltet Flupirtin über andere Wirkmechanismen als die Opiat/Opioid-Analgetika. (Nickel, B., *Postgrad. Med. J.* 63 (Suppl. 3), 19 (1987); Szelenyi, I., Nickel, B., Borbe, H.O., Brune K., *Br. J. Pharmacol.* 143, 89 (1989)). In elektrophysiologischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass Flupirtin sowohl auf der supraspinalen als auch auf der spinalen Ebene in das nozizeptive Geschehen einzugreifen vermag. (Carisson, K. H. Jurna, I., *Eur. J. Pharmacol.* 143, 89 (1987); Bleyer, H., Carlsson K. H., Erkel H. J., Jurna, I., *Eur. J. Pharmacol.* 151, 259 (1988); Nickel, B., Aledter, A., *Postgrad Med. J.* 63 (Suppl. 3) 41 (1987)).

Präparate mit einem Gehalt an Flupirtin gehören zum Stand der Technik. Bisher wurde Flupirtin auch bei akuten Schmerzzuständen, die durch Erkrankung des Bewegungsapparates verursacht wurden, zur Therapie eingesetzt. Weiterhin wurde Flupirtin zur Behandlung von Tinnitus (WO02/15907), der Batten-Krankheit (WO01/39760), von Fibromyalgie (WO00/59487), gegen Zellzerstörung durch Apoptose und Necrose (WO97/49398), einer Beeinträchtigung des haemopoietischen Zellsystems (WO97/17072), als Analgetikum (WO97/14415), gegen neurodegenerative Erkrankungen (WO95/05175), gegen die Creutzfeldt-Jacob-Krankheit (Molecule of the Month, May 2001) oder als Antiphlogistikum (DE 1795858) beschrieben. Kombinationsarzneimittel von Flupirtin mit nicht-steroidalen Antiphlogistika beschreibt EP 189 788. Bei einigen Indikationen ist es von Vorteil, dass Flupirtin nicht nur über eine analgetische, sondern auch noch über eine muskelrelaxierende Eigenschaft verfügt, wie sie in der DE-OS 41 22 166.4 beschrieben ist.

Flupirtin wird in der Regel oral, rektal oder parenteral verabreicht. Die täglichen Dosierungen liegen bei oraler Gabe üblicherweise bei 300 – 600 mg. Um eine optimale Schmerzbehandlung zu gewährleisten ist es wünschenswert, den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum gleichmäßig freizusetzen, um die täglichen Dosen zu reduzieren.

Dabei bestehen im Stand der Technik keine zufrieden stellenden Arzneiformen, die eine gute Ausbeute bei der Herstellung zu niedrigen Herstellkosten gewährleisten, gleichmäßige Freisetzung, gute Bioverfügbarkeit, gute Dosisvariabilität, gute Verarbeitbarkeit der Partikel durch reproduzierbare Befilmung, und ein möglichst geringes Volumen der fertigen Arzneiform bieten.

Häufig bestehen multipartikuläre Arzneiformen aus mit einem Retardfilm überzogenen Einzelpartikeln, Granulaten oder Pellets, die zu Tabletten verpresst wurden. Werden diese mit einem Film überzogenen Partikel, Granulate oder Pellets mit oder ohne weitere Hilfsstoffe zu einer Tablette verpresst, ist es möglich, dass der Film durch die Verformung beschädigt wird.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Flupirtin enthaltende multiple unit - Arzneiform mit retardierter Wirkstofffreisetzung bereitzustellen, die eine bessere Bioverfügbarkeit, sowie eine gleichmäßigere Freisetzung haben.

Diese Aufgabe wird gelöst durch die Herstellung von sehr kleinen Tabletten, sogenannten Mikrotabletten auf der Basis eines durch Granulierung, bevorzugt Trockengranulierung, gewonnen Granulates, welches einen hohen Wirkstoffanteil aufweist. Mindestens ein Teil der Mikrotabletten werden im Anschluss mit einem retardierenden Film überzogen und gegebenenfalls in eine Kapsel, ein Sachet, einen Stick, einen Beutel oder einen Einzeldosierspender abgefüllt. Durch die hohe Ausbeute, sowie ein einfaches Herstellungsverfahren sind sie kostengünstiger herzustellen. Durch den geringen Anteil an Hilfsstoffen haben die Mikrotabletten bei gleicher Wirkstoffmenge ein kleineres Volumen, und somit ist die Compliance deutlich erhöht. Außerdem sind sie variabel in der Dosierung und somit auch als Kinderarzneiform herstellbar.

Überraschend wurde gefunden, dass das Trockengranulat problemlos zu Mikrotabletten verpressbar ist, auch wenn der Wirkstoffgehalt sehr hoch ist und auf die konventionell notwendigen Hilfsstoffe verzichtet wird. Somit ist eine Mikrotablettenherstellung mit mehr als 80 %, mehr als 90 %, bevorzugt mehr als 95% besonders bevorzugt fast 100 % Flupirtinmaleat möglich. Zudem weisen die so erhaltenen Mikrotabletten im Vergleich zu Granulaten, Wirkstoffpartikeln und Pellets eine einheitlichere Geometrie, einheitlicheres Gewicht und niedrigere Porosität (definierte Oberfläche) auf. Somit ist ein reproduzierbarer Befilmungsprozeß möglich. Granulate oder auch Pellets sind hingegen häufig ungleichmäßig in ihrer Form und haben eine raue und unebene Oberfläche, was das anschließende Befilmen schwierig macht.

Zudem ist eine nahezu vollständige Verarbeitung zu Mikrotabletten möglich, währenddessen bei herkömmlicher Befilmung von Pellets und Granulaten eine Korngrößenauswahl (Sichtung) vorgenommen werden muss. Anderenfalls sind die Schwankungen der zu befilmenden Oberfläche zu groß, bei gleichem Mengenauftrag sind Freisetzungsschwankungen die Folge. Durch die genormte Oberfläche der Mikrotabletten ist die Filmauftragsmenge einheitlich dosierbar, es resultiert eine einheitlichere Schichtdicke des Films, die Wirkstofffreisetzung ist reproduzierbarer.

Werden die befilmten Mikrotabletten in eine Kapsel, ein Sachet, einen Stick, einen Beutel oder einen Einzeldosierspender gefüllt, wird der retardierende Überzug beim Dosiervorgang kaum beschädigt. Dadurch ist eine einheitlichere Wirkstofffreisetzung gewährleistet, Wirkstofffreisetzungsspitzen werden vermieden (dose dumping).

Ein großer Vorteil gegenüber Multiple unit-Tabletten ist, dass die Wirkstofffreisetzung der Mikrotabletten unabhängig von der Zerfallszeit einer Tablette im Magen in die Einzelretardpartikel ist. Damit sind die Nahrungsmiteleinflüsse geringer, d.h. die Geschwindigkeit der Magen- und Pyroluspassage der Mikrotabletten zum Absorptionsort (Dünndarm) ist unabhängig vom Füllungszustand des Magens.

Die so herzustellenden Mikrotabletten ermöglichen eine große Variabilität bei der Gestaltung der Einzeldosis-Einheit, z.B. die Kombination von Mikrotabletten mit unterschiedlichen Wirkstofffreisetzungprofilen (schnell und verzögert freisetzend)

oder auch die Kombination von Mikrotabletten mit verschiedenen, auch untereinander chemisch inkompatiblen, Wirkstoffen in einer Kapsel, einem Sachet, einem Stick, einem Beutel oder einem Einzeldosierspender ist möglich.

Darüber hinaus haben die Mikrotabletten den Vorteil, dass sie bei Schluckbeschwerden besser applizierbar sind als große Tabletten. Das Ausfüllen der Mikrotabletten aus einer Kapsel, einem Sachet, einem Stick, einem Beutel oder einem Einzeldosierspender und die Einnahme mit Nahrungsmitteln ist problemlos möglich, auch die Verabreichung mit einer Magensonde ist möglich. Die Retardwirkung wird dadurch nicht beeinflusst.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneiformen erfolgt, indem der Wirkstoff Flupirtin oder eines seiner pharmazeutisch einsetzbaren Salze, bevorzugt Flupirtinmaleat gegebenenfalls unter Zusatz von Magnesiumstearat in einem Trockengranulator (Walzenkompaktierer) granuliert wird. Das gesamte Granulat wird weiterverarbeitet.

Das so erhaltene Granulat wird fakultativ mit weiteren Hilfsstoffen, bevorzugt mit Magnesiumstearat, hochdispersem Siliciumdioxid, Crosscarmellose Natrium und gegebenenfalls mikrokristalliner Cellulose versetzt und in einem Containermischer gemischt.

Diese tablettierfähige Mischung wird auf einer Rundläufertablettenpresse zu Mikrotabletten mit einem Durchmesser von 1-5 mm, 1-3 mm, bevorzugt 1,5 - 2,5 mm, besonders bevorzugt 2 mm verpresst.

Zur Herstellung der Mikrotabletten mit verzögerter Freisetzung werden die Mikrotabletten in einer Befilmungsapparatur (Trommelcoater, Wirbelschichtgerät) mit einer wässrigen Suspension aus Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D), Talkum, Eisenoxid gelb, Polysorbat 80 und Hydroxypropylmethylcellulose befilmt. Das benötigte Wirkstofffreisetzungsprofil wird durch Mischen der entsprechenden Anteile von Mikrotabletten mit verzögerter und mit sofortiger Wirkstofffreisetzung erzielt. Die Einzeldosis an Mikrotabletten wird in eine Kapsel, ein Sachet, einen Stick, einen Beutel oder einen Einzeldosierspender abgefüllt.

Der Anteil an Hilfsstoffen in den Mikrotabletten liegt zwischen 0,1 und 25 % (w/w), bevorzugt zwischen 1 und 20 % (w/w), besonders bevorzugt zwischen 3,5 und 5,5 % (w/w) oder zwischen 11 und 16 % (w/w).

Der Retardüberzug liegt zwischen 0,01 und 25 % (w/w), zwischen 1 und 15 % (w/w), bevorzugt zwischen 4 und 9 % (w/w), besonders bevorzugt zwischen 5,5 % (w/w) und 7,5 % (w/w) der verzögert freisetzenden Mikrotabletten.

In weiteren Ausführungsformen liegt der Retardüberzug zwischen 1 und 25 % (w/w), zwischen 5 und 10 % (w/w), zwischen 10 und 15 % (w/w), zwischen 15 und 20 % (w/w), zwischen 20 und 25 % (w/w), zwischen 5 und 6 % (w/w), zwischen 6 und 7 % (w/w), zwischen 7 und 8 % (w/w), zwischen 8 und 9 % (w/w), zwischen 9 und 10 % (w/w), zwischen 10 und 11 % (w/w), zwischen 11 und 12 % (w/w), zwischen 12 und 13 % (w/w), zwischen 13 und 14 % (w/w), zwischen 14 und 15 % (w/w), zwischen 15 und 16 % (w/w), zwischen 16 und 17 % (w/w), zwischen 17 und 18 % (w/w), zwischen 18 und 19 % (w/w), zwischen 19 und 20 % (w/w), zwischen 20 und 21 % (w/w), zwischen 21 und 22 % (w/w), zwischen 22 und 23 % (w/w), zwischen 23 und 24 % (w/w), zwischen 24 und 25 % (w/w), besonders bevorzugt bei 9,2 % (w/w), bei 14,2 % (w/w), bei 19,8 % (w/w), bei 24,7 % (w/w).

Durch den Retardüberzug wird eine gleichmäßige in vitro Wirkstofffreisetzung aus der erfindungsgemäßen Arzneiform von zwischen 30 und 80 % innerhalb von 4 Stunden erreicht. Je nach Zusammensetzung der Ausführungsform, d.h. durch Variation des Anteils an Flupirtin Mikrotabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, bei der die Wirkstofffreisetzungsrates bei mindestens 80 % in 45 Minuten liegt, kann eine Freisetzung innerhalb von 30 Minuten zwischen 15 und 35 %, oder auch in einer anderen Ausführungsform innerhalb von 4 Stunden zwischen 50 und 75 % erreicht werden. Nach einem Zeitraum von 10 Stunden beträgt die Freisetzung des Wirkstoffs mindestens 75 % des Flupirtins oder seiner physiologisch verträglichen Salze. So wird gleichmäßiger Wirkstoffspiegel in vivo erreicht. Die in vitro - Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus der Arzneimittelzubereitung wird dabei mit Hilfe der Ph. Eur. „Paddle“ Methode bei 100 U/min in einem Puffer entsprechend Ph. Eur. bei einem pH-Wert von 6,8 bei 37 °C durch Messung mit einem UV-Spektrophotometer bestimmt.

Weitere Bestandteile können alle dem Fachmann bekannten Hilfsstoffe sein.

Als Quellstoffe und Bindemittel können alle pharmazeutisch gebräuchlichen Bindemittel, bevorzugt Cellulosederivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose und deren Salze, Alginsäure und ihre Salze, Propylenglycolalginat, Xanthane, Stärke, Carboxymethylstärke, eingesetzt werden. Dabei können auch gleichzeitig verschiedene Bindemittel, zum Beispiel unterschiedliche Cellulosederivate nebeneinander, eingesetzt werden.

Als Fließregulierungsmittel können bevorzugt Siliciumdioxide, silifizierte mikrokristalline Cellulose eingesetzt werden.

Als Sprengmittel werden bevorzugt Croscarmellose, Stärke, Cellulose, Pectine, Alginate, Carboxymethylcellulose, Natriumcarboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Ultraamylopektin eingesetzt.

Als Form-/ Trennmittel werden bevorzugt Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Calciumstearat, Glycerylbehenat, Glycerylmonostearat, Glycerylpalmitostearat, Natriumstearyl fumarat, Polyethylenglycole eingesetzt.

Als Füllstoffe werden bevorzugt Stärke (z.B. Kartoffelstärke, Maisstärke, modifizierte Stärke), Cellulose (z.B. mikrokristalline, silifizierte mikrokristalline), Calciumhydrogenphosphat und – dihydrat, Calciumphosphat, Lactose, Glucose, Mannit, Saccharose eingesetzt.

Bevorzugte Hüllstoffe für die Retardierung sind:

Reine Stoffe oder Mischungen von Hydroxypropylmethylcellulosephtalat oder -acetatsuccinat, Cellulose-, Stärke- sowie Polyvinylacetatphtalat, Carboxymethylcellulose, Polyvinylacetat, Methylcellulosephtalat, Methylcellulosesuccinat, Methylcellulose-phtalatsuccinat sowie Methylcellulosephtalsäurehalbester, Zein, Ethylcellulose sowie Ethylcellulosesuccinat, Schellack, Gluten, Ethylcarboxyethylcellulose, Ethacrylat- Maleinsäureanhydrit-Copolymer, Maleinsäureanhydrit- Vinylmethylether- Copolymer, Styrol- Maleinsäure-Copolymerisate, 2- Ethyl-hexyl-acrylat-maleinsäureanhydrit, Crotonsäure-Vinylacetat-

Copolymer, Glutaminsäure/Glutaminsäureester- Copolymer, Carboxymethylethylcelluloseglycerinmonooctanoat, Celluloseacetatsuccinat, Polyarginin, Fett, Öle, Wachse, Fettalkohole, Anionische Polymerisate aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern (Eudragit® L, Eudragit® S), Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an Trimethylammoniummethacrylat (Eudragit® RL; Eudragit® RS), Copolymerisat aus Acrylsäure, Methacrylsäure sowie deren Estern (Verhältnis der freien Carboxylgruppen zu den Estergruppen z.B. 1:1) (Eudragit® L30 D, Eudragit® L100), Copolymerisate aus Acrylsäureethyl- und Methacrylsäuremethylester (Eudragit® NE 30D, Eudragit NM 30 D), Polyvinylacetat- Dispersion (Kollicoat® SR 30D), Methacrylsäure Ethylacrylat Copolymer (Kollicoat® MAE 30 DP, Kollicoat® MAE 100 P).

Bevorzugte Weichmacher sind z.B. Dibutylsebacat, Citronen- und Weinsäureester, Glycerin und Glycerinester, Phtalsäureester.

Weiterhin ist ein Zusatz weiterer funktionaler Stoffe möglich wie Polyethylenglycole, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Polysorbat 80, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Siliciumdioxid, Farbstoffe.

Bevorzugte Trennmittel und Pigmente sind Talkum, Magnesiumstearat, Eisenoxide, Glycerolmonostearat, Calciumarachinat, Glycerolpalmitostearat, Stearinsäure und Triglyceride.

Die täglichen Dosierungen liegen zwischen 20 und 800 mg, zwischen 50 und 600 mg, zwischen 100 und 600 mg, bevorzugt zwischen 300 und 600 mg, besonders bevorzugt bei 400 mg, bzw. bei 200 – 300 mg bei Kindern. Eine Einzeldosis liegt zwischen 20 und 600 mg, bevorzugt bei 400 mg oder 75 mg bei Kindern.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen sind beispielsweise zur Behandlung von akuten und chronischen Schmerzzuständen, neuropathischem Schmerz, Diabetes, ophtalmologischen Erkrankungen, Tinnitus, der Batten-Krankheit, von Fibromyalgie, gegen Zellzerstörung durch Apoptose und Necrose, einer Beeinträchtigung des haemopoietischen Zellsystems, als Analgetikum, gegen

neurodegenerative Erkrankungen, gegen die Creutzfeldt-Jacob-Krankheit, als Antiphlogistikum oder als Muskelrelaxans einsetzbar.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen können in einer Kombination mit weiteren Wirkstoffen, insbesondere aus der Gruppe der Opiode, wie beispielsweise Sufentanil, Remifentanil, Fentanyl, Alfentanil, Buprenorphin, Hydromorphon, Levomethadon, Oxycodon, Diacetylmorphin, Methadon, Hydrocodon, Morphin, Piritramid, Nalbuphin, Pentazocin, Codein, Dihydrocodein, Pethidin, Tramadol, Tilidin, Naloxon, Naltrexon, Loperamid, Apomorphin oder deren pharmazeutisch einsetzbaren Salzen hergestellt werden. In einer Dosiereinheit ist dabei bei allen Wirkstoffkombinationen eine beliebige Kombination von schnell freisetzenden und verzögert freisetzenden Mikrotabletten möglich.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Flupirtinmaleat enthaltende Mikrotabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

Der Wirkstoff Flupirtinmaleat wird in einem Trockengranulator (Walzenkompaktierer) granuliert. Das resultierende gesamte Granulat wird weiterverarbeitet.

0,96 kg des so erhaltenen Granulates werden mit 0,012 kg Magnesiumstearat, 0,01 kg hochdisperses Siliciumdioxid und 0,02 kg Crosscarmellose Natrium versetzt und in einem Containermischer gemischt.

Diese tablettierfähige Mischung wird auf einer Rundläufertablettenpresse zu Mikrotabletten mit 2 mm Durchmesser verpresst.

Beispiel 2

Flupirtinmaleat enthaltende Mikrotabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

600 g der Mikrotabletten wie unter Beispiel 1 hergestellt werden in einer Befilmungsapparatur (Trommelcoater, Wirbelschichtgerät) mit 58 g einer wässrigen Suspension aus Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D), 17 g Talkum, 1,8 g Eisenoxid gelb, 1,7 g Polysorbat 80 und 1,7 g Hydroxypropylmethylcellulose befilmt.

Beispiel 3Flupirtinmaleat enthaltende Mikrotabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

Der Wirkstoff Flupirtinmaleat wird in einem Trockengranulator (Walzenkompaktierer) granuliert. Das resultierende gesamte Granulat wird weiterverarbeitet.

0,87 kg des so erhaltenen Granulates werden mit 0,10 kg mikrokristalliner Cellulose, 0,012 kg Magnesiumstearat, 0,01 kg hochdispersem Siliciumdioxid und 0,01 kg Crosscarmellose Natrium versetzt und in einem Containermischer gemischt.

Diese tablettierfähige Mischung wird auf einer Rundläufertablettenpresse zu Mikrotabletten mit 2 mm Durchmesser verpresst.

Beispiel 4Flupirtinmaleat enthaltende Mikrotabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

600 g der Mikrotabletten wie unter Beispiel 3 hergestellt werden in einer Befilmungsapparatur (Trommelcoater, Wirbelschichtgerät) mit 58 g einer wässrigen Suspension aus Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D), 17 g Talkum, 1,8 g Eisenoxid gelb, 1,7 g Polysorbat 80 und 1,7 g Hydroxypropylmethylcellulose befilmt.

Beispiel 5Tramadol enthaltende Mikrotabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

Der Wirkstoff Tramadolhydrochlorid wird in einem Trockengranulator (Walzenkompaktierer) granuliert. Das resultierende gesamte Granulat wird weiterverarbeitet.

0,96 kg des so erhaltenen Granulates werden mit 0,012 kg Magnesiumstearat, 0,01 kg hochdispersem Siliciumdioxid und 0,02 kg Crosscarmellose Natrium versetzt und in einem Containermischer gemischt.

Diese tablettierfähige Mischung wird auf einer Rundläufertablettenpresse zu Mikrotabletten mit 2 mm Durchmesser verpresst.

Beispiel 6Tramadol enthaltende Mikrotabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

600 g der Mikrotabletten wie unter Beispiel 5 hergestellt werden in einer Befilmungsapparatur (Trommelcoater, Wirbelschichtgerät) mit 58 g einer wässrigen Suspension aus Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D), 17 g Talkum, 1,7 g Polysorbat 80 und 1,7 g Hydroxypropylmethylcellulose befilmt.

Beispiel 7Kombination Flupirtinmaleat enthaltender Mikrotabletten mit sofortiger und modifizierter Wirkstofffreisetzung

Das benötigte Wirkstofffreisetzungsprofil wird durch Mischen bzw. Dosieren der entsprechenden Anteile von Mikrotabletten aus den Beispielen 1 und 2, 1 und 4, 1 und 9, 1 und 11, 1 und 13, 1 und 15, 2 und 3, 3 und 4, 3 und 10, 3 und 12, 3 und 14, 3 und 16 erzielt. Die jeweilige Einzeldosis an Mikrotabletten wird in eine Kapsel, ein Sachet, einen Stick, einen Beutel oder einen Einzeldosierspender abgefüllt.

Beispiel 8Kombination Flupirtinmaleat und Tramadol HCl enthaltender Mikrotabletten mit sofortiger und modifizierter Wirkstofffreisetzung

Das benötigte Wirkstofffreisetzungsprofil wird durch Mischen bzw. Dosieren der entsprechenden Anteile von Mikrotabletten aus den Beispielen 1 und 5, 1 und 6, 2 und 5 oder 2 und 6 erzielt. Die jeweilige Einzeldosis an Mikrotabletten wird in eine Kapsel, ein Sachet, einen Stick, einen Beutel oder einen Einzeldosierspender abgefüllt.

Beispiel 9Flupirtinmaleat enthaltende Mikrotabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

600 g der Mikrotabletten wie unter Beispiel 1 hergestellt werden in einer Befilmungsapparatur (Trommelcoater, Wirbelschichtgerät) mit 116 g einer wässrigen Suspension aus Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D), 17 g Talkum, 1,8 g Eisenoxid gelb, 3,5 g Polysorbat 80 und 3,5 g Siliciumdioxid befilmt.

Beispiel 10Flupirtinmaleat enthaltende Mikrotabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

600 g der Mikrotabletten wie unter Beispiel 3 hergestellt werden in einer Befilmungsapparatur (Trommelcoater, Wirbelschichtgerät) mit 116 g einer wässrigen Suspension aus Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D), 17 g Talkum, 1,8 g Eisenoxid gelb, 3,5 g Polysorbat 80 und 3,5 g Siliciumdioxid befilmt.

Beispiel 11Flupirtinmaleat enthaltende Mikrotabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

600 g der Mikrotabletten wie unter Beispiel 1 hergestellt werden in einer Befilmungsapparatur (Trommelcoater, Wirbelschichtgerät) mit 232 g einer wässrigen Suspension aus Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D), 1,8 g Eisenoxid gelb, 7 g Polysorbat 80 und 20,9 g Siliciumdioxid befilmt.

Beispiel 12

Flupirtinmaleat enthaltende Mikrotabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

600 g der Mikrotabletten wie unter Beispiel 3 hergestellt werden in einer Befilmungsapparatur (Trommelcoater, Wirbelschichtgerät) mit 232 g einer wässrigen Suspension aus Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D), 1,8 g Eisenoxid gelb, 7 g Polysorbat 80 und 20,9 g Siliciumdioxid befilmt.

Beispiel 13

Flupirtinmaleat enthaltende Mikrotabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

600 g der Mikrotabletten wie unter Beispiel 1 hergestellt werden in einer Befilmungsapparatur (Trommelcoater, Wirbelschichtgerät) mit 348 g einer wässrigen Suspension aus Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D), 1,8 g Eisenoxid gelb, 10,5 g Polysorbat 80 und 31,3 g Siliciumdioxid befilmt.

Beispiel 14

Flupirtinmaleat enthaltende Mikrotabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

600 g der Mikrotabletten wie unter Beispiel 3 hergestellt werden in einer Befilmungsapparatur (Trommelcoater, Wirbelschichtgerät) mit 348 g einer wässrigen Suspension aus Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D), 1,8 g Eisenoxid gelb, 10,5 g Polysorbat 80 und 31,3 g Siliciumdioxid befilmt.

Beispiel 15

Flupirtinmaleat enthaltende Mikrotabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

600 g der Mikrotabletten wie unter Beispiel 1 hergestellt werden in einer Befilmungsapparatur (Trommelcoater, Wirbelschichtgerät) mit 464 g einer wässrigen Suspension aus Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D), 1,8 g Eisenoxid gelb, 14 g Polysorbat 80 und 41,8 g Siliciumdioxid befilmt.

Beispiel 16Flupirtinmaleat enthaltende Mikrotabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung

600 g der Mikrotabletten wie unter Beispiel 3 hergestellt werden in einer Befilmungsapparatur (Trommelcoater, Wirbelschichtgerät) mit 464 g einer wässrigen Suspension aus Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D), 1,8 g Eisenoxid gelb, 14 g Polysorbat 80 und 41,8 g Siliciumdioxid befilmt.

Patentansprüche

1. Feste Arzneimittelzubereitung zur oralen Anwendung enthaltend Flupirtin oder eines seiner pharmazeutisch einsetzbaren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in Form von Mikrotabletten vorliegt.
2. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Teil der Mikrotabletten in einer Formulierung mit verzögerter Freisetzung vorliegt.
3. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikrotabletten in der Formulierung mit verzögerter Freisetzung mit mindestens einer Retardkomponente überzogen sind.
4. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Überzug in Form eines Films enthaltend Polyacrylat Dispersion 30 % (Eudragit NM 30 D) vorliegt.
5. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Überzug zusätzlich einen oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe enthaltend Talkum, Eisenoxid, Polysorbat 80, Siliciumdioxid und Hydroxypropylmethylcellulose enthält.
6. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Retardüberzug zwischen 0,01 und 25 % (w/w) liegt.
7. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass ein Teil der Mikrotabletten als Formulierung mit sofortiger Freisetzung vorliegt.
8. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikrotabletten einen Durchmesser von 1-5 mm, 1-3 mm, bevorzugt 1,5 - 2,5 mm, besonders bevorzugt 2 mm aufweisen.

9. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikrotabletten in eine Form, geeignet zur Verabreichung einer Einzeldosis, abgefüllt werden.
10. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Form der Einzeldosis um eine Kapsel, ein Sachet, einen Stick, einen Beutel oder einen Einzeldosierspender handelt.
11. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält.
12. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der weitere Wirkstoff aus der Gruppe der Opioide ausgewählt ist.
13. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der zusätzliche Wirkstoff ein oder mehrere Stoffe aus der Gruppe bestehend aus Sufentanil, Remifentanil, Fentanyl, Alfentanil, Buprenorphin, Hydromorphon, Levomethadon, Oxycodon, Diacetylmorphin, Methadon, Hydrocodon, Morphin, Piritramid, Nalbuphin, Pentazocin, Codein, Dihydrocodein, Pethidin, Tramadol, Tilidin, Naloxon, Naltrexon, Loperamid, Apomorphin, ist.
14. Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelformulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass
 - i) der Wirkstoff, gegebenenfalls unter Zusatz geeigneter Hilfsstoffe, granuliert wird
 - ii) das Granulat, gegebenenfalls unter Zusatz geeigneter Hilfsstoffe, zu Mikrotabletten verpresst wird
 - iii) gegebenenfalls die erhaltenen Mikrotabletten gleichmäßig mit einer retardierenden Schicht umhüllt werden
15. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von akuten und chronischen Schmerzzuständen, neuropathischem Schmerz, Diabetes, ophtalmologischen Erkrankungen, Tinnitus, der Batten-Krankheit, Fibromyalgie, Erkrankungen, die mit

Zellzerstörung durch Apoptose und Necrose einhergehen, Erkrankungen mit einer Beeinträchtigung des haemopoietischen Zellsystems, neurodegenerativen Erkrankungen, Creutzfeldt-Jacob-Krankheit, entzündlichen Erkrankungen oder Muskelverspannungen