

(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. Juli 2006 (06.07.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/069705 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/20 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(74) Anwälte: BEST, Michael usw.; Lederer & Keller, Prinzre-
gentenstr. 16, 80538 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/013796

(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, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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.

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Dezember 2005 (21.12.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102004062257.4
23. Dezember 2004 (23.12.2004) DE

(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).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MERCKLE GMBH [DE/DE]; Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm (DE).

(72) Erfinder; und

Veröffentlicht:

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): SWATSCHKEK, Dieter [DE/DE]; Baiergasse 2, 89143 Blaubeuren (DE). SIEVERT, Frank [DE/DE]; Lichseweg 27, 89604 Allmendingen (DE). STREIL, Frank [DE/DE]; Karlstrasse 45, 89143 Blaubeuren (DE).

— 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.

(54) Title: DIRECTLY PRESSED INDAPAMIDE TABLETS WITH DELAYED RELEASE OF THE ACTIVE SUBSTANCE

(54) Bezeichnung: DIREKT VERPRESSTE INDAPAMID-TABLETTEN MIT VERZÖGERTER WIRKSTOFFFREISETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical compositions which are suitable for directly pressing tablets with delayed release of the active substance, comprising the active substance indapamide or one of the pharmaceutically compatible solvates thereof or a salt of the active substance or a solvate of a salt in the free-flowing form. The content of the active substance is 5,0 wt.-% or less in relation to the total weight of the composition. The pharmaceutical composition also comprises a matrix former. The invention also relates to tablets which are obtained by directly pressing said type of pharmaceutical compositions.

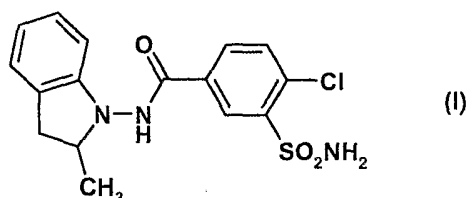
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die zur Direktverpressung von Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung geeignet sind, umfassend den Wirkstoff Indapamid oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Solvate oder ein Salz des Wirkstoffs oder ein Solvat eines Salzes in freifließender Form, wobei der Gehalt des Wirkstoffs 5,0 Gew.-% oder weniger bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung beträgt, und einen Matrixbildner. Ferner betrifft die Erfindung Tabletten, welche durch Direktverpressung derartiger pharmazeutischer Zusammensetzungen erhältlich sind.

WO 2006/069705 A1

Direkt verpresste Indapamid-Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, welche den Wirkstoff Indapamid enthalten und zur Herstellung von Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung durch Direktverpressung geeignet sind, so dass auf eine vorhergehende Granulierung verzichtet werden kann. Ferner betrifft die Erfindung Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, welche durch Direktverpressung dieser pharmazeutischen Zusammensetzungen erhältlich sind.

Indapamid, 4-Chlor-N-(2-methylindolin-1-yl)-3-sulfamoyl-benzamid, hat die chemische Strukturformel (I)



und ist ein Sulfamidderivat mit antihypertensiver Wirkung. Es wird insbesondere zur Behandlung essentieller Hypertonie eingesetzt.

Im Stand der Technik sind Darreichungsformen von Indapamid bekannt, welche den Wirkstoff im wesentlichen ohne zeitliche Verzögerung freisetzen. EP-A 1 057 479 offenbart Arzneimittelformulierungen, die zur Herstellung von direktverpressten Tabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung geeignet sein sollen. Neben mehreren weiteren Wirkstoffen wird in einem Beispiel auch Indapamidhemihydrat als Wirkstoff eingesetzt. Gemäß der EP-A 1 057 479 muss in solchen Formulierungen ein Inhibitor vorhanden sein, der eine Wechselwirkung zwischen dem pharmazeutischen Inhaltsstoff und den Hilfsstoffen zur Direktverpressung verhindert. Formulierungen, die zur Herstellung von Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung geeignet sind, sind in der EP-A 1 057 479 nicht offenbart.

Eine Verabreichung von Indapamid mit sofortiger Freisetzung hat jedoch Nachteile, da sie bei bestimmten Patienten zu kurzfristig sehr hohen Plasmakonzentrationen führen kann.

Im allgemeinen bewirken nichtretardierte perorale oder parenterale Darreichungsformen nach einmaliger Verabreichung den schnellen Aufbau von Plasmaspiegeln. Nach beendeter Resorption kommt es jedoch je nach Größe der Eliminationskonstante zu einem mehr oder weniger schnellen Abfall der Plasmakonzentration des Wirkstoffs. Dies führt bei Stoffen mit schneller Eliminationskonstante bei mehrfacher Verabreichung zu erheblichen Schwankungen der Plasmaspiegel und kann ein eventuelles temporäres Nachlassen der Wirkung und bei erforderlicher höherer Dosierung auch das eventuelle Auftreten von Nebenwirkungen verursachen.

Eine Verabreichungsform mit verzögerter Freisetzung kann diese Spitzenwerte der Plasmakonzentration vermeiden und eine gleichmäßige Konzentration des Wirkstoffs im Blut gewährleisten. Dies ermöglicht die Verringerung von unerwünschten Effekten, wie z.B. hydroelektronische und stoffwechselartige Störungen, die durch Änderungen des Plasmaspiegels des Wirkstoffs hervorgerufen werden können. Retardierte Darreichungsformen haben den Vorteil, dass sie subtherapeutische und toxische Plasma- bzw. Gewebkonzentrationen vermeiden und stattdessen verbesserte Plasma- bzw. Gewebkonzentrationen über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten. Auf diese Weise kann die Gesamtdosis bei Erzielung einer vergleichbaren Wirkung reduziert werden. Ferner ist meist die Patienten-Compliance verbessert und die Einnahmehäufigkeit kann verringert werden.

Die verzögerte Freisetzung von Indapamid ermöglicht somit einen verbesserten therapeutischen Index. Hierzu ist es erforderlich, eine über die Zeit verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs in gesteuerter Form sicherzustellen. Die Freisetzungsrates des Wirkstoffs aus der pharmazeutischen Darreichungsform sollte dabei reproduzierbar sein und mit der Plasmakonzentration korrelieren. Besonders bevorzugt ist eine Freisetzung nullter Ordnung, d.h. eine möglichst linearer Verlauf des Freisetzungsprofils (gesamte Freisetzung gegen Zeit).

Eine Möglichkeit, die gesteuerte, zeitlich verzögerte Wirkstofffreisetzung zu erzielen, beruht auf der Einbettung des Wirkstoffs in einer Matrix, welche aus einem Polymer gebildet wird.

Es ist eine Vielzahl von Polymeren beschrieben worden, die zur Bildung einer solchen Matrix eingesetzt werden können, wie z.B. Cellulosederivate, insbesondere Celluloseether wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Methylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose.

Tabletten, welche Indapamid zeitlich verzögert freisetzen, sind im Stand der Technik bekannt. Retardtabletten werden beispielsweise in der Bundesrepublik Deutschland unter der Bezeichnung "Natrilix® SR 1,5 mg" vermarktet.

Die Herstellung von Tabletten erfolgt in der Regel entweder durch Verpressen vorbehandelter granulierter Stoffe oder durch Direktverpressung (Direkttablettierung) der Ausgangsstoffe.

Voraussetzung für eine Direkttablettierung, welche ohne vorhergehende Granulation erfolgt, sind eine ausreichende plastische Verformbarkeit der Tablettiermischung, gute Fließeigenschaften und keine Entmischungstendenzen. Diese drei Voraussetzungen zu beherrschen, kann je nach Wirkstoff und Dosis außerordentlich schwierig sein. So können kristalline Substanzen aufgrund ihrer Kristallstruktur einen großen Elastizitätsbereich aufweisen, der erst bei hohen Materialspannungen in eine irreversible Verformung, plastisches Fließen oder Bruch übergeht. Außerdem kann die Anisotropie der Kristalle auf den ganzen Pressling übertragen werden. Bereits geringe Abweichungen bei den Mischungsbestandteilen in Partikelgröße oder Partikelform können zu Tabletten führen, die mechanisch nicht ausreichend fest sind.

Das größte Hindernis für die Direktverpressung stellen damit im allgemeinen die Wirkstoffe dar. Die meisten Arzneistoffe sind nicht direkt tablettierbar. Sie müssen entweder mit direkt komprimierbaren Hilfsstoffen vermischt und auf diese Weise verdünnt werden oder in spezielle, direkt tablettierbare Formen überführt werden. Eine gute Zusammenfassung der Probleme bei der Direkttablettierung kann der Druckschrift Pharma International, 1982, 151-153 entnommen werden. Die Druckschrift erläutert, dass insbesondere bei der Herstellung von Tabletten mit niedrig dosierten Arzneistoffen (d.h. bei Wirkstoffkonzentrationen von weniger als 5 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Tabletten) Probleme bei der Direktverpressung auftreten können, wie z.B. die irreversible Adsorption an direkt tablettierbare Trägersubstanzen und als Folge davon eine schlechtere Bioverfügbarkeit und Mehrkosten für eine ggf. erforderliche Mikronisierung der Wirkstoffe. Eine weitere

Problematik besteht insbesondere darin, eine Wirkstoffgleichverteilung (Content Uniformity) der niedrig dosierten Wirkstoffe zu erreichen. In diesem Fall treten nämlich häufig Entmischungserscheinungen nachteilig in Erscheinung. Diese führen u.a. dazu, dass der Wirkstoff innerhalb der Tablette nicht mehr gleichmäßig verteilt ist, was sich bei Matrixsystemen hinsichtlich der zeitlich verzögerten Freisetzung des Wirkstoffs besonders nachteilig auswirkt. Ferner können die Entmischungserscheinungen dazu führen, dass die einzelnen Tabletten innerhalb einer Charge variierende Wirkstoffgehalte aufweisen. Bei niedrig dosierten Wirkstoffen wird daher in der Regel keine Direkttablettierung durchgeführt, sondern auf Granulierungsverfahren zurückgegriffen, bei denen auch niedrig dosierte Wirkstoffe gleichmäßig verteilt werden.

Entsprechend offenbart EP-A 519 820 ein Granulierungsverfahren zur Herstellung von Tabletten, welche etwa 1 % Indapamid enthalten. Der Wirkstoff wird aus den Tabletten verzögert freigesetzt. Das beschriebene Herstellungsverfahren beruht auf einer Feuchtgranulierung. Zunächst wird eine Mischung aus Indapamid, Polyvidon und Laktose hergestellt, mit einer wässrig-alkoholischen Lösung benetzt und die so erhaltene feuchte Masse anschließend granuliert. Nach der Trocknung und Kalibrierung erfolgt Vermischung des Granulats mit Methylhydroxypropylcellulose, Gleitmittelbehandlung mit kolloidalem Siliziumdioxid und Magnesiumstearat und Verpressung der Mischung auf einer Rotationspressvorrichtung. EP-A 519 820 offenbart, dass bei diesem Verfahren gleichzeitig eine Technik der Feuchtgranulierung und der Direktverpressung angewendet werde, jedoch entspricht die Bedeutung des Begriffs "Direktverpressung" in diesem Sinne nicht der allgemein anerkannten Bedeutung dieses Fachbegriffs. Da nämlich gemäß EP-A 519 820 die Tablette nicht in einem einzigen Kompressionsschritt direkt aus einer pulverförmigen (freifließenden) Mischung aller Ausgangsstoffe hergestellt wird, sondern zunächst die Zwischenstufe der Granulierung durchlaufen wird, handelt es sich bei dem Verfahren um keine Direktverpressung. Bei dem Tablettierverfahren der EP-A 519 820 wird das Indapamid nicht in frei fließender Form sondern als Granulat eingesetzt.

Der mehrstufige Prozess der Feuchtgranulierung, Trocknung und anschließenden Verpressung zu Tabletten, von dem auch EP-A 519 820 Gebrauch macht, ist im Regelfall hinsichtlich seiner Durchführbarkeit relativ unproblematisch. So lassen sich im allgemeinen Feuchtgranulate am sichersten und am komplikationslosesten tablettieren, insbesondere auch bei niedrigdosierten Darreichungsformen. Deshalb ist die Feuchtgranulierung

normalerweise das Mittel der Wahl, und Feuchtgranulate sind das übliche Zwischenprodukt bei der Herstellung von Tabletten mit niedrigem Wirkstoffgehalt von weniger als 5%.

Auch G. Damien et al. (Clin. Pharmacokinet. 1999, Vol. 37, Suppl. 1, S. 13-19) offenbart Retard-Präparate mit Indapamid. Im Einklang mit dem allgemeinen Fachwissen offenbart diese Druckschrift, dass es bei der Direktverpressung schwierig ist, eine gute Homogenität der pharmazeutischen Zusammensetzung zu erhalten, wenn ein geringer Wirkstoffgehalt, wie bei Indapamid, verwendet werden soll. Daher wurden die Indapamid-Retardformulierungen, die in dieser Druckschrift beschrieben sind, nicht durch Direktverpressung sondern durch ein übliches Granulationsverfahren hergestellt, und Formulierungen, die zur Direktverpressung geeignet sind, sind dieser Druckschrift nicht zu entnehmen.

GB-A 2 173 399 offenbart Arzneimittel mit einer Kombination von zwei Wirkstoffen mit unterschiedlichen zeitlichen Wirkungsprofilen. Durch eine geeignete Wahl des Wirkstoffverhältnisses kann eine pharmazeutische Zusammensetzung erzeugt werden, die eine gewünschte Plasmakonzentration über einen langen Zeitraum ermöglicht. Bei den Formulierungen der GB-A 2 173 399 handelt es sich ausdrücklich nicht um Retardformulierungen. Die verlängerte Wirkdauer wird nicht durch eine verzögerte Wirkstofffreisetzung verursacht, sondern durch die Kombination zweier Wirkstoffe mit unterschiedlichen zeitlichen Wirkungsprofilen in einer schnell freisetzenden Tablette. Arzneimittelformulierungen zur Direktverpressung werden in der GB-A 2 173 399 nicht offenbart.

Nachteilig bei der Feuchtgranulierung ist, dass besondere Maschinen zur Granulierung eingesetzt werden müssen, Lösungsmittel zur Herstellung der feuchten Masse erforderlich sind und der sich an die Granulierung anschließende Trocknungsschritt zusätzliche Energie erfordert, wodurch auch der Wirkstoff thermischen Einflüssen ausgesetzt wird. Insgesamt ist das Verfahren der Feuchtgranulierung vergleichsweise aufwendig und kostenintensiv. Es besteht auch die Gefahr der Verunreinigung der Tablette durch Lösemittel.

Es besteht daher ein Bedarf an pharmazeutischen Darreichungsformen, welche den Wirkstoff Indapamid verzögert freisetzen und Vorteile gegenüber den Darreichungsformen des Standes der Technik aufweisen. Die pharmazeutischen Darreichungsformen sollten insbesondere einfach und ökonomisch herstellbar sein und dennoch gute Eigenschaften bei

der Verabreichung aufweisen. Dazu sollte der Wirkstoff möglichst gleichmäßig innerhalb der pharmazeutischen Darreichungsform verteilt sein, obwohl der Wirkstoffgehalt vergleichsweise gering ist, z.B. 5,0 Gew.-% oder weniger bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform beträgt. Vor allem soll der Wirkstoff auch bei größeren Chargen in den Tabletten gleich verteilt sein, d.h. der Wirkstoffgehalt soll in allen Tabletten möglichst gleich sein, wobei geringe Schwankungen zwischen einzelnen Tabletten nicht vermieden werden können. Diese Schwankungen sollen aber so gering wie möglich sein und auf jeden Fall innerhalb der durch die Arzneibücher (insbesondere die europäische und die US-Pharmakopoe) vorgegebenen entsprechenden Grenzwerte für den Wirkstoff liegen, bevorzugt nicht mehr als $\pm 10\%$ betragen, insbesondere im Bereich von 95% bis 108%, stärker bevorzugt im Bereich von 96% bis 106% liegen.

Diese Aufgabe wird durch den Gegenstand der Patentansprüche gelöst. Die Erfindung betrifft damit eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zur Direktverpressung von Tabletten geeignet ist, umfassend den Wirkstoff Indapamid oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Solvate oder ein Salz des Wirkstoffs oder ein Solvat eines Salzes in freifließender Form, wobei der Gehalt des Wirkstoffs 5,0 Gew.-% oder weniger bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung beträgt, und einen Matrixbildner.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die aus diesen pharmazeutischen Zusammensetzungen durch Direktverpressung erhältlichen Tabletten und das Verfahren, mit dem die Zusammensetzungen zu Tabletten verpresst werden.

Es wurde gefunden, dass eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche den freifließenden Wirkstoff Indapamid in einer Menge von 5,0 Gew.-% oder weniger und einen Matrixbildner enthält, direkt zu Tabletten verpresst werden kann, ohne dass zuvor eine Feucht- oder Trockengranulierung erforderlich ist. Überraschenderweise kann der Wirkstoff Indapamid auch in den geforderten sehr niedrigen Konzentrationen von 5% oder weniger in frei fließender Form durch Direktverpressung zu Tabletten verarbeitet werden, die eine ausgezeichnete Freisetzungseigenschaft aufweisen. Die im Stand der Technik beschriebenen Probleme der unzureichenden Wirkstoffgleichverteilung und schlechteren Bioverfügbarkeit treten bei der Direktverpressung von Indapamid überraschenderweise nicht auf. Auf das aufwendige Verfahren der Feuchtgranulierung, wie es beispielsweise aus EP-A 519 820 bekannt ist, kann somit verzichtet werden, ohne dabei Nachteile,

insbesondere hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung und -verteilung, in Kauf nehmen zu müssen.

Unter Direktverpressung im Sinne dieser Beschreibung ist die Komprimierung einer Mischung zu verstehen, die neben dem freifließenden Wirkstoff noch weitere Hilfsstoffe, wie z.B. Füll-, Binde-, Schmier- sowie ggf. Sprengmittel enthält. Falls erforderlich, können auch Fließregulierungsmittel, Aromastoffe, Süßstoffe, Matrixbildner, etc. hinzukommen. Ein Verfahren, bei dem der freifließende Wirkstoff zunächst granuliert und anschließend verpresst wird, ist keine Direktverpressung im Sinne dieser Beschreibung, eine Definition, die auch der Verwendung des Begriffes Direktverpressung oder Direkttablettierung in der einschlägigen Fachliteratur entspricht.

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die zur Direktverpressung von Tabletten geeignet ist. Die Zusammensetzung umfasst den Wirkstoff Indapamid oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Solvate oder Salze oder das Solvat eines Salzes in freifließender Form und einen Matrixbildner. Der Gehalt des freifließenden Wirkstoffs in der pharmazeutischen Zusammensetzung beträgt 5,0 Gew.-% oder weniger, bevorzugter 4,0 Gew.-% oder weniger und insbesondere 3,0 Gew.-% oder weniger, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung. Liegt der Wirkstoff nicht in freier Form, sondern als Solvat oder Salz oder Solvat eines Salzes vor, so bezieht sich die Prozentangabe auf das Gewicht der Wirksubstanz als solche, also nicht auf das Gewicht des Solvates oder Salzes oder des Solvats des Salzes. Der Wirkstoffgehalt beträgt bevorzugt 0,001 bis 5,0 Gew.-%, bevorzugter 0,01 bis 2,5 Gew.-%, noch bevorzugter 0,1 bis 1,5 Gew.-%, am bevorzugtesten 0,5 bis 1,0 Gew.-% und insbesondere 0,65 bis 0,85 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Erfindungsgemäß ist die pharmazeutische Zusammensetzung dazu geeignet, direkt ausgehend von der Pulverform des Wirkstoffs, d.h. nicht über den Umweg der Granulierung, zu Tabletten verpresst zu werden.

Der Wirkstoff Indapamid oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Solvate oder eines Salzes oder eines Solvats des Salzes liegt erfindungsgemäß in freifließender Form vor. Es versteht sich von selbst, dass erfindungsgemäß Salze des Wirkstoffs pharmazeutisch verträgliche Salze sind.

Als Wirkstoffe sind erfindungsgemäß neben wasserfreiem Indapamid dessen pharmazeutisch verträglichen Solvate, insbesondere Hydrate bevorzugt, wobei Indapamid-Hemihydrat besonders bevorzugt ist.

In einer Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel keinen weiteren Wirkstoff, außer Indapamid, insbesondere kein 3-Aminopropoxyindol.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten einen oder mehrere Matrixbildner. Der Matrixbildner dient dazu, den darin eingebetteten Wirkstoff zeitlich verzögert freizusetzen, so dass Tabletten, welche aus den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen hergestellt werden, eine zeitlich verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs gewährleisten.

Geeignete Matrixbildner sind dem Fachmann bekannt. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst der Matrixbildner ein Cellulosederivat, bevorzugter einen Celluloseether, am bevorzugtesten einen Celluloseether ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Methylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose, wobei Hydroxypropylmethylcellulose insbesondere bevorzugt ist. Geeignete Hydroxypropylmethylcellulosen sind beispielsweise unter der Bezeichnung "Methocel" bei der Fa. Colorcon erhältlich, wobei die Produkte Methocel K15M, Methocel K4M und Methocel K100LV bzw. deren Kombinationen besonders vorteilhaft sind. Es wird ferner auf *Fiedler - Lexikon der Hilfsstoffe*, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 5. Auflage 2002 verwiesen. Bevorzugt ist auch eine hochviskose Methylhydroxypropylcellulose, gegebenenfalls im Gemisch mit einem niederviskosen Cellulosederivat wie vorstehend definiert.

Über Menge und Art des verwendeten Matrixbildners kann die Freisetzungsrates des Wirkstoffs aus einer Tablette, welche aus der pharmazeutischen Zusammensetzung hergestellt wird, gesteuert werden. Eine vorgegebene Freisetzungsrates kann so durch einfache Routineversuche vom Fachmann durch die Wahl eines geeigneten Matrixbildners und Variation der Menge des Matrixbildners eingestellt werden. Beispielsweise können Hydroxypropylmethylcellulosen unterschiedlicher Viskosität gemischt werden, und in einer bevorzugten Ausführungsform weisen die erfindungsgemäßen Arzneimittel zumindest zwei Hydroxypropylmethylcellulosen unterschiedlicher Viskosität auf.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthält einen oder mehrere Matrixbildner. Der Gehalt an Matrixbildner(n) beträgt bevorzugt 5 bis 95 Gew.-%, bevorzugter 10 bis 80 Gew.-%, noch bevorzugter 20 bis 55 Gew.-%, am bevorzugtesten 30 bis 45 Gew.-% und insbesondere 35 bis 40 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

In einer erfindungsgemäß bevorzugten Ausführungsform enthält die pharmazeutische Zusammensetzung kein Polyvinylpyrrolidon, insbesondere kein quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Polyvidon).

Erfindungsgemäß bevorzugt enthält die pharmazeutische Zusammensetzung ein oder mehrere Füllmittel wie sie für Direkttablettierverfahren bekannt sind. Geeignete Füllmittel sind beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, insbesondere Laktose, die für die Direkttablettierung modifiziert wurde, z.B. durch Agglomeration oder Sprühtrocknung (d.h. frei fließende Laktose), insbesondere agglomerierte Laktose, Hydroxypropylcellulose, insbesondere niedrig-substituierte Hydroxypropylcellulose, vorgelatinierte Stärke, trockene frei fließende Stärke und Gemische davon. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Füllmittel ausgewählt aus mikrokristalliner Cellulose, agglomerierter Laktose und Gemischen davon. Mikrokristalline Cellulose ist z.B. unter der Bezeichnung "Avicel" und agglomerierte Laktose unter der Bezeichnung "Tablettose" kommerziell erhältlich. Neben der Tablettose sind insbesondere die mikrokristallinen Cellulosen mit mittlerem Teilchendurchmesser bevorzugt, der im Bereich von 50 µm bis 190 µm liegt, z.B. die Produkte Avicel PH101, Avicel PH102 und Avicel PH103. Am stärksten bevorzugt ist Avicel PH102. Bei Tablettose und Avicel handelt es sich zwar um Handelsprodukte, deren chemische Identität ist aber einem Fachmann geläufig, und eine genaue Beschreibung dieser Produkte ist z.B. in *Fiedler - Lexikon der Hilfsstoffe*, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 5. Auflage 2002 offenbart, und auf diese Druckschrift wird insoweit ausdrücklich Bezug genommen.

Der Gehalt an Füllmittel(n) in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung beträgt bevorzugt 35 bis 85 Gew.-%, bevorzugter 40 bis 80 Gew.-%, noch bevorzugter 45 bis 75 Gew.-%, am bevorzugtesten 50 bis 70 Gew.-% und insbesondere 55 bis 65 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die pharmazeutische Zusammensetzung ein oder mehrere Adsorptionsmittel. Geeignete Adsorptionsmittel sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise hochdisperses Siliziumdioxid, Stärke, Laktose, Kaolin, Bolus, Bentonit und kolloidale Kieselsäure. Hochdisperses Siliziumdioxid ist besonders bevorzugt und beispielsweise unter der Bezeichnung Aerosil kommerziell erhältlich. Es wird wiederum auf *Fiedler - Lexikon der Hilfsstoffe*, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 5. Auflage 2002 verwiesen.

Der Gehalt an Adsorptionsmittel(n) in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung beträgt bevorzugt 0,001 bis 10,0 Gew.-%, bevorzugter 0,01 bis 5,0 Gew.-%, noch bevorzugter 0,1 bis 2,5 Gew.-%, am bevorzugtesten 0,25 bis 1,0 Gew.-% und insbesondere 0,4 bis 0,6 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die pharmazeutische Zusammensetzung ein oder mehrere Gleitmittel (Fließregulierungsmittel). Geeignete Gleitmittel sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise Talkum, Magnesiumstearat, Calciumstearat, feste Polyethylenglykole oder Natriumstearylformurat.

Der Gehalt an Gleitmittel(n) in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung beträgt bevorzugt 0,001 bis 10,0 Gew.-%, bevorzugter 0,01 bis 5,0 Gew.-%, noch bevorzugter 0,1 bis 2,5 Gew.-%, am bevorzugtesten 0,25 bis 1,0 Gew.-% und insbesondere 0,4 bis 0,6 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Darüber hinaus hat beispielsweise vorgelatinierte Stärke, die als Füllmittel verwendet wird, auch die Eigenschaften eines Gleitmittels, und bei Verwendung von vorgelatiniertes Stärke als Füllmittel kann teilweise oder vollständig auf den Einsatz weiterer Gleitmittel verzichtet werden.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ferner weitere übliche Hilfsstoffe in üblichen Mengen enthalten, beispielsweise Sprengmittel, Feuchthaltemittel, Gegensprengmittel, Resorptionsbeschleuniger, Hydrophilisierungsmittel, Farbstoffe, Süßungsmittel, Aromastoffe, etc. Geeignete Hilfsstoffe und deren geeigneten Gehalte sind

dem Fachmann bekannt. Diesbezüglich kann beispielsweise auf *Fiedler - Lexikon der Hilfsstoffe*, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 5. Auflage 2002 verwiesen werden.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann weitere Wirkstoffe enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung jedoch als Wirkstoff ausschließlich Indapamid bzw. eines seiner pharmazeutisch verträglichen Solvate oder Salze oder ein Solvat eines Salzes.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die pharmazeutische Zusammensetzung Indapamid und/oder ein Indapamid-Solvat, insbesondere Indapamid-Hemihydrat als Wirkstoff, Hydroxypropylmethylcellulose als Matrixbildner und ein Füllmittel. Besonders bevorzugt ist das Füllmittel ausgewählt aus mikrokristalliner Cellulose und Laktose, insbesondere ausgewählt aus mikrokristalliner Cellulose (besonders bevorzugt mit einem mittleren Teilchendurchmesser von etwa 50 bis 150 µm, z.B. 100 µm, wie Avicel 102) und agglomerierter Laktose (insbesondere Tablettose). Am bevorzugtesten enthält die pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich ein Adsorptionsmittel und/oder ein Gleitmittel, wobei das Adsorptionsmittel bevorzugt hochdisperses Siliziumdioxid und das Gleitmittel bevorzugt Magnesiumstearat ist.

In einer bevorzugteren Ausführungsform enthält die pharmazeutische Zusammensetzung Indapamid oder ein Indapamid-Solvat, insbesondere Indapamid-Hemihydrat, eine oder mehrere verschiedene Hydroxypropylmethylcellulosen (HPMC), ein Füllmittel ausgewählt aus mikrokristalliner Cellulose und agglomerierter Laktose, und optional hochdisperses Siliziumdioxid und/oder Magnesiumstearat, wobei die bevorzugten relativen Mengenverhältnisse in folgender Tabelle zusammengestellt sind:

Inhaltsstoff	[Gew.-%]		
	bevorzugt	bevorzugter	insbesondere
Indapamid oder Indapamid-Solvat, insbesondere Indapamid-Hemihydrat	0,1 bis 2,5	0,2 bis 1,5	0,5 bis 1,0
HPMC	30,0 bis 70,0	40,0 bis 60,0	30,0 bis 50,0
Füllmittel (mikrokristalline Cellulose oder Laktose wie vorstehend definiert)	30,0 bis 90,0	40,0 bis 80,0	50,0 bis 70,0
hochdisperses Siliziumdioxid	0,01 bis 10,0	0,01 bis 5,0	0,01 bis 1,0
Magnesiumstearat	0,01 bis 10,0	0,01 bis 5,0	0,01 bis 1,0

Die Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Darreichungsform, welche durch Direktverpressung der oben beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzung erhältlich

sind. Die pharmazeutische Darreichungsform ist bevorzugt eine Tablette, welche eine verzögerte Freisetzung des darin enthaltenen Wirkstoffs Indapamid (bzw. eines seiner pharmazeutisch verträglichen Solvate oder Salze oder ein Solvat eines derartigen Salzes) gewährleistet.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer Tablette mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, wobei das Verfahren den Schritt der Direktverpressung der oben beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzung umfasst.

Direktverpresste Tabletten können z.B. hergestellt werden, indem geeignete Mengen der verschiedenen Bestandteile gesiebt, anschließend in einem üblichen Mischer zu einem homogenen frei fließenden Pulver gemischt werden und dann mittels einer üblichen Tablettiermaschine verpresst werden.

Vorrichtungen zur Direktverpressung von pharmazeutischen Zusammensetzungen sind im Handel erhältlich. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen in Form von Tabletten lassen sich beispielsweise durch Direktverpressung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf einer Fette 1200 Rundläuferpresse herstellen.

Die erfindungsgemäßen Tabletten können mit einem Überzug beschichtet sein. Geeignete Filmbildner sind dem Fachmann bekannt. Es wird ferner auf *Fiedler - Lexikon der Hilfsstoffe*, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 5. Auflage 2002 verwiesen. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Tabletten auf übliche Art und Weise beschichtet, z. B. mit einem Film überzogen, der sie vor Feuchtigkeit schützen und/oder die Einnahme erleichtern soll.

Bevorzugt beträgt das Gesamtgewicht der erfindungsgemäßen Tabletten 25 bis 500 mg, bevorzugter 50 bis 400 mg, noch bevorzugter 100 bis 300 mg, am bevorzugtesten 125 bis 275 mg und insbesondere 150 bis 250 mg. Bevorzugt sind die Tabletten zur einmaligen täglichen Verabreichung bestimmt.

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten Indapamid bzw. eines seiner pharmazeutisch verträglichen Solvate oder Salze oder ein Solvat eines Salzes in einer Gesamtmenge von 0,1 bis 3,0 mg, bevorzugter 0,5 bis 2,5 mg, am bevorzugtesten 1,0 bis 2,0 mg und insbesondere 1,4 bis 1,6 mg.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Freisetzung in etwa nullter Ordnung, d.h. es gibt bis zur vollständigen Freisetzung einen in etwa linearen Zusammenhang zwischen der prozentualen Freisetzung und der Zeit, wie in den Figuren 1 und 2 gezeigt wird. Bevorzugt weisen die erfindungsgemäßen Tabletten eine Freisetzungskarakteristik auf, bei der die Freisetzung während mehr als 8 Stunden linear verläuft. Bevorzugt werden etwa 50% der Gesamtmenge des Indapamids zwischen 5 und 24 Stunden, stärker bevorzugt zwischen 5 und 18 Stunden, freigesetzt. Bevorzugt erfolgt die Freisetzung ferner so, dass sie beim Menschen zu Blutspiegeln zwischen 20 und 80 ng/ml höchstens 24 Stunden nach der Verabreichung der Tablette führt. Die Einheitsdosierung kann dabei in Abhängigkeit von dem Alter und dem Gewicht des Patienten und der Art und der Schwere der Erkrankung variieren. Bevorzugt erstreckt sie sich zwischen 1 und 2,5 mg täglich. Die Bestimmung der Freisetzung erfolgt, wie auch in der EP-A 519 820, auf übliche Art und Weise. Beispielhaft ist die Bestimmung der Freisetzung des Wirkstoffs auch in den nachstehenden Beispielen näher beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Tabletten weisen bevorzugt eine durch diametrale Zerstörung gemessene Härte von 40 bis 180 N, bevorzugter 100 bis 160 N und insbesondere von 120 bis 150 N auf. Die Härte der erfindungsgemäßen Tabletten kann mit herkömmlichen Methoden gemessen werden. Diesbezüglich kann beispielsweise auf das Europäische Arzneibuch, 4. Ausgabe, Grundwerk 2002, Abschnitt 2.9.8 "Bruchfestigkeit von Tabletten" verwiesen werden. Die Bruchfestigkeit wurde im Rahmen dieser Anmeldung mit einem ERWEKA TBH20 bestimmt, sofern nichts anderes angegeben oder offensichtlich ist.

Sofern im Rahmen dieser Beschreibung nichts anderes angegeben oder offensichtlich ist, beziehen sich Prozentangaben immer auf Gewichtsprozent auf Grundlage des Gesamtgewichts der angesprochenen Darreichungsform.

Figur 1 zeigt die *in vitro* Freisetzung verschiedener erfindungsgemäßer pharmazeutischer Zusammensetzungen, welche als Füllmittel Avicel PH102 enthalten. Zum Vergleich sind die entsprechenden Daten für kommerziell erhältliche Natrilix Präparate dargestellt.

Figur 2 zeigt die *in vitro* Freisetzung verschiedener erfindungsgemäßer pharmazeutischer Zusammensetzungen, welche als Füllmittel Tablettose enthalten. Zum Vergleich sind die entsprechenden Daten für kommerziell erhältliche Natrilix Präparate dargestellt.

Figur 3 zeigt die Gleichförmigkeit des Gehalts (Content Uniformity, CUT) erfindungsgemäßer Chargen, welche als Scale-up-Chargen untersucht wurden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung.

Alle nachfolgenden Rezepturen enthalten HPMC der Fa. Colorcon (Methocel). Hierbei wurden verschiedene Qualitäten mit verschiedenen Viskositäten kombiniert, um die Freisetzung zu beeinflussen. Als Füllmittel wurden Avicel PH102 (mikrokristalline Cellulose) oder Tablettose (agglomerierte Laktose) verwendet. Alle nachfolgend aufgeführten Chargen wurden durch Direkttablettierung hergestellt:

Beispiel 1:

Rezepturen mit Avicel als Füllmittel:

Substanz	F40503	F04304	F04404	F04504	F04604
Indapamid-Hemihydrat	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Methocel K15M	77,36	38,68	-	-	-
Methocel K4M	-	38,68	77,36	38,68	-
Methocel K100LV	-	-	-	38,68	77,36
Avicel PH102	119,14	119,14	119,14	119,14	119,14
Aerosil	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Magnesiumstearat	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Masse Tablette [mg]	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00

Beispiel 2:

Rezepturen mit Tablettose 80 (α -Laktose-Monohydrat; agglomeriert, zur Direkttablettierung, Firma Meggle, Wasserburg, Deutschland) als Füllmittel:

Substanz	F40703 F16904	F03904	F04004	F04104 F08204	F04204 F17004
Indapamid-Hemihydrat	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Methocel K15M	77,36	38,68	-	-	-
Methocel K4M	-	38,68	77,36	38,68	-
Methocel K100LV	-	-	-	38,68	77,36
Tablettose	119,14	119,14	119,14	119,14	119,14
Aerosil	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Magnesiumstearat	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Masse Tablette [mg]	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00

Die in Beispielen 1 und 2 angegebenen Formulierungen wurden nach folgendem Verfahren hergestellt:

Die Gesamtmenge des Indapamid-Hemihydrats wird zunächst mit ca. 4% des Füllmittels (Tablettose oder Avicel) im Beutel oder per Freifall gemischt. Anschließend werden nochmals ca. 20% des Füllmittels (Tablettose oder Avicel) durch 10-minütige Freifallmischung untergemischt. Über ein 1,1 mm Lochsieb werden separat dieses Gemisch, weitere ca. 25% des Füllmittels zusammen mit dem Methocel und der restliche Anteil an Füllmittel gesiebt. Die gesiebten Bestandteile werden 10 Minuten bei 80 U/min in einem Zwangsmischer (bzw. einem Schnell- oder Intensivmischer) gemischt. Anschließend wird gesiebttes Aerosil zugesetzt und gemischt (Freifall, 10 Minuten) und gesiebttes Magnesiumstearat zugesetzt und gemischt (Freifall, 2 Minuten). Es wird auf einer Fette 1200 Rundläufertablettenpresse verpresst.

Beispiel 3:

In vitro Freisetzung der Füllmittel-Varianten:

Die Freisetzung des Wirkstoffs wurde in einer USP 23 Paddle Apparatur bei einer Temperatur von $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ und einer Rührgeschwindigkeit von 75 U/min bestimmt. Als Prüfmedium wurde ein Phosphatpuffer pH 6,8 nach USP verwendet, der durch Auflösen von 6,8 g Kaliumdihydrogenphosphat und 0,89 g Natriumhydroxid in 1 l demineralisiertem Wasser hergestellt wurde. Der pH-Wert wurde, falls erforderlich, mit 27%-iger Natronlauge auf 6,8 eingestellt. Zur Überprüfung der Freisetzung wurde eine Tablette in 500 ml Prüfmedium vermessen, und es wurden Proben nach 1, 4, 8, 12, 16 und 24 Stunden gezogen. Die Auswertung erfolgte über HPLC unter Verwendung einer Referenzstammlösung aus Indapamid-Hemihydrat in Methanol. Alle verwendeten Reagenzien waren von der Qualität PA oder besser. Die Ergebnisse der Freisetzungsmessungen sind in Figur 1 und Figur 2 gezeigt.

Beispiel 4:

Gleichförmigkeit der Wirkstoffverteilung:

Die Chargen F08204, F16904 und F17004 stellen Scale-up-Chargen dar. Diese Chargen umfassten jeweils 75.000 Tabletten und wurden auf einer Fette 1200 Rundläuferpresse hergestellt. Von den Endmischungen sowie während der Tablettierung wurden Proben genommen und unter dem Aspekt CUT (Content Uniformity) untersucht.

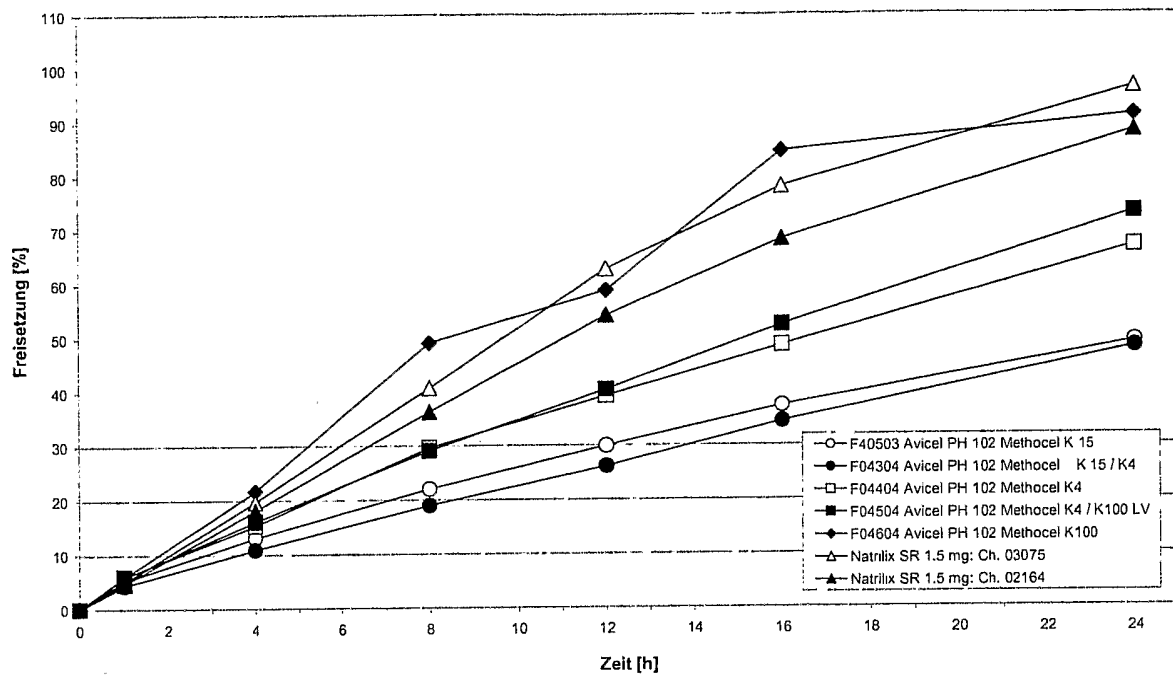
Der Gehalt an Indapamid wurde über HPLC bestimmt. Hierzu wurde ein ganze Tablette genau gewogen und in einem 50 ml Braunglasmesskolben mit ca. 40 ml Acetonitril/demin. Wasser 8/2 (V/V) versetzt und 10 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Nach dem Temperieren auf 20°C wird mit dem Lösemittel bis zur 50 ml Marke aufgefüllt. Nach dem Durchmischen wird die Suspension zentrifugiert. Das klare Zentrifugat wird als Probelösung verwendet. Es wird gegen eine Referenzlösung von Indapamid-Hemihydrat gemessen.

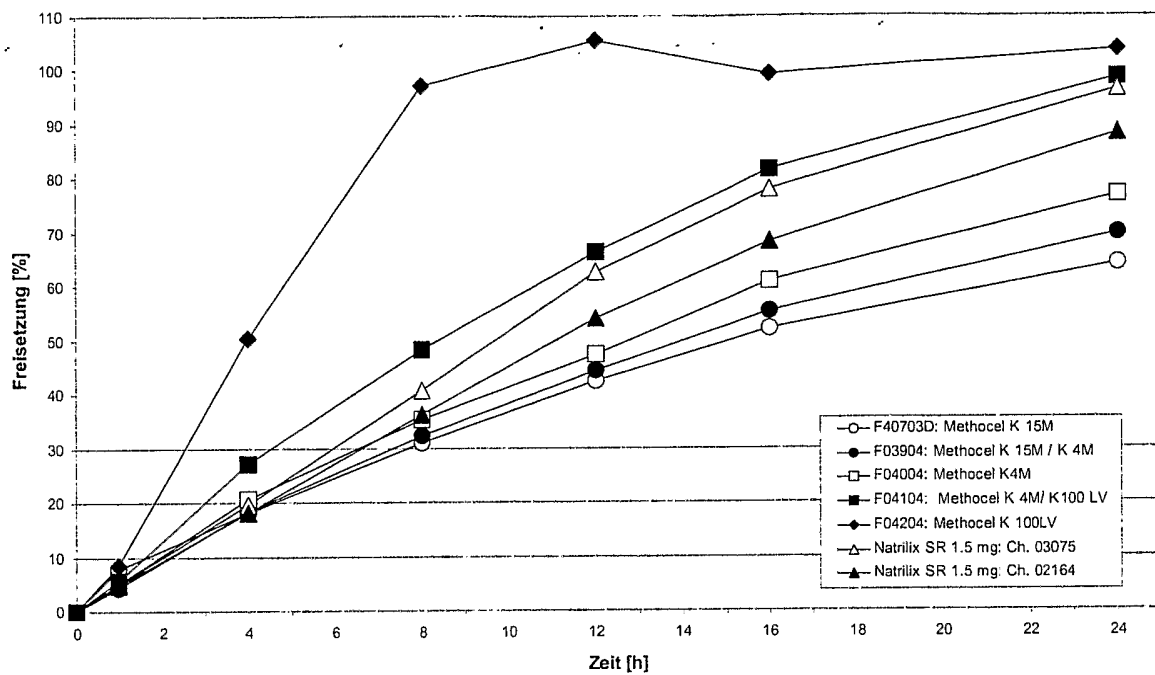
Die Ergebnisse sind in Figur 3 zusammengefasst.

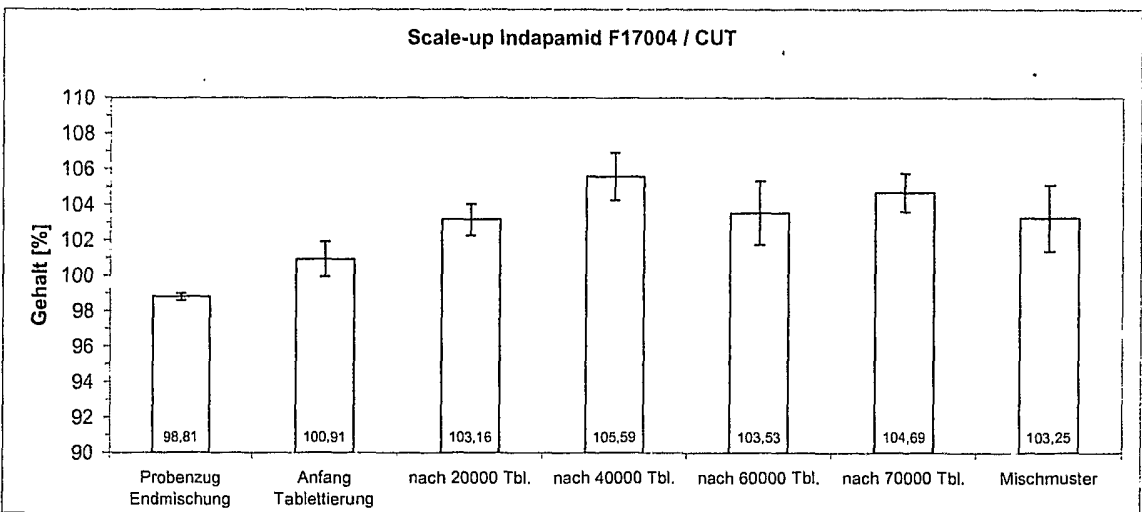
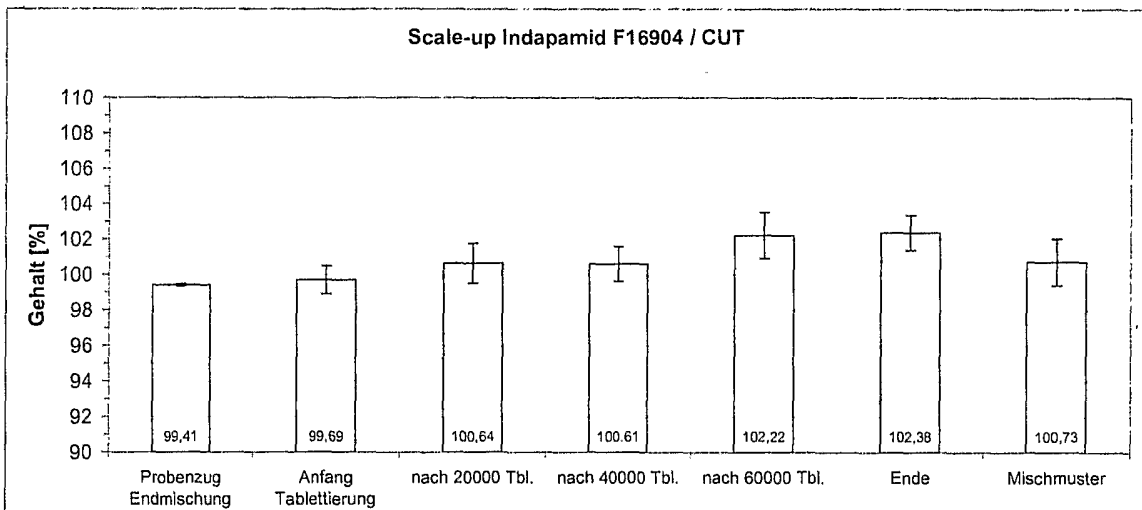
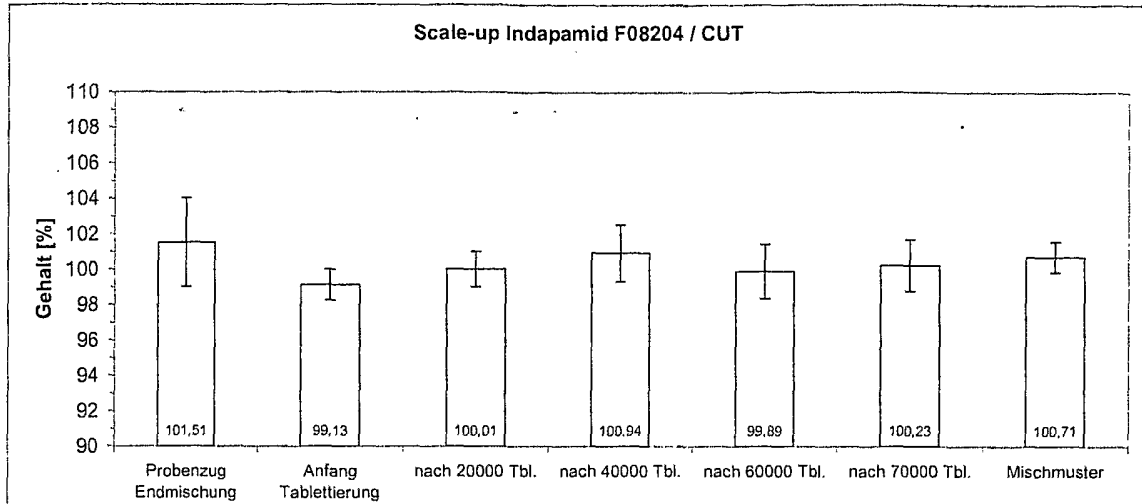
Patentansprüche:

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, die zur Direktverpressung von Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung geeignet ist, umfassend den Wirkstoff Indapamid oder eines seiner pharmazeutisch verträglichen Solvate oder Salze oder ein Solvat eines Salzes in freifließender Form, wobei der Gehalt des Wirkstoffs 5,0 Gew.-% oder weniger bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung beträgt, und einen oder mehrere Matrixbildner.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Matrixbildner Hydroxypropylmethylcellulose umfasst.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung als Matrixbildner zwei oder mehrere Hydroxypropylmethylcellulosen unterschiedlicher Viskosität enthält.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Füllmittel in einer Menge von 35 bis 85 Gew.-% und ein Adsorptionsmittel in einer Menge von 0,001 bis 10,0 Gew.-% enthält.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt des Wirkstoffs 0,1 bis 1,5 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung beträgt.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Füllmittel ausgewählt aus mikrokristalliner Cellulose und agglomerierter Laktose enthält.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie hochdisperses Siliziumdioxid enthält.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie Magnesiumstearat enthält.
9. Verfahren zur Herstellung einer Tablette mit verzögerter Wirkstofffreisetzung umfassend die Direktverpressung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8.
10. Tablette erhältlich nach dem Verfahren nach Anspruch 9.
11. Tablette nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Freisetzung des Wirkstoffs nach 12 h weniger als 100 % beträgt.







INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/013796

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K9/20 A61K31/404 A61P9/12

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, EMBASE, BIOSIS, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 057 479 A (ENBALT TRADING LIMITED; BIOGLAN IRELAND LIMITED) 6 December 2000 (2000-12-06) cited in the application column 2, line 35 - line 43 example 9 column 2, line 9 - line 11	1, 4, 8-11
X	EP 0 519 820 A (ADIR ET COMPAGNIE) 23 December 1992 (1992-12-23) cited in the application page 3, line 10 - line 29 page 3; example 1	1-5, 7, 8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *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

4 April 2006

Date of mailing of the international search report

13/04/2006

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

Schüle, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/013796

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/002475 A (PLIVA KRAKOW, ZAKLADY FARMACEUTYCZNE S.A; JURECZEK, KATARZYNA) 8 January 2004 (2004-01-08) page 2, line 16 - line 21 page 3; example 1	1-5,7,8
X	DAMIEN G ET AL: "GALENIC DEVELOPMENT AND PHARMACOKINETIC PROFILE OF INDAPAMIDE SUSTAINED RELEASE 1.5MG" CLINICAL PHARMACOKINETICS, LEA & FEBIGER, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 37, no. SUPPL 1, 1999, pages 13-19, XP009004369 cited in the application page 14, paragraph 1.1 page 18; figure 3 page 16; figure 1 page 17; table 1	1-5,7-11
X	US 6 653 336 B1 (GUEZ DAVID ET AL) 25 November 2003 (2003-11-25) column 3, line 47 - line 64 column 4; example 1	1,4,6-8
X	GUEZ, D.: "L'indapamide LP 1,5mg: apport d'un diurétique de nouvelle génération pour le traitement de l'hypertension répondant aux recommandations internationales" DISEASE MANAGEMENT AND HEALTH OUTCOMES, vol. 5, 1999, pages 21-30, XP008062197 page 24, paragraph 1.	1,2
P,X	WO 2005/074884 A (KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D. NOVO MESTO; KRAMAR, ANDREJKA; VRE&CCARON;) 18 August 2005 (2005-08-18) page 10; examples 3,4 page 5, line 15 - line 27 page 6, line 6 - line 17 page 6, line 18 - line 24 page 7, line 5 - line 8 page 6, line 9 - line 16 page 7, line 27 - line 32	1,2,4-11
A	SCHIAVI, PIERRE: "Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers" FUNDAM. CLIN.PHARMACOL., vol. 14, 2000, pages 139-146, XP008062198 the whole document	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/013796

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1057479	A	06-12-2000	NONE
EP 0519820	A	23-12-1992	AT 131050 T 15-12-1995 AU 651894 B2 04-08-1994 AU 1834392 A 24-12-1992 CA 2071408 A1 19-12-1992 DE 69206495 D1 18-01-1996 DE 69206495 T2 25-07-1996 DK 519820 T3 22-04-1996 ES 2083119 T3 01-04-1996 FR 2677886 A1 24-12-1992 GR 3019017 T3 31-05-1996 HK 56397 A 09-05-1997 IE 921952 A1 30-12-1992 JP 2638389 B2 06-08-1997 JP 5186346 A 27-07-1993 US 5334392 A 02-08-1994 ZA 9204482 A 18-08-1993
WO 2004002475	A	08-01-2004	EP 1517683 A1 30-03-2005 PL 354823 A1 12-01-2004 US 2005202086 A1 15-09-2005
US 6653336	B1	25-11-2003	AT 239500 T 15-05-2003 AU 740748 B2 15-11-2001 AU 6837798 A 07-06-1999 BR 9814885 A 03-10-2000 CA 2310136 A1 27-05-1999 CN 1279615 A 10-01-2001 DE 69814444 D1 12-06-2003 DE 69814444 T2 18-03-2004 DK 1032414 T3 01-09-2003 EA 2968 B1 26-12-2002 EP 1032414 A1 06-09-2000 ES 2198708 T3 01-02-2004 FR 2771010 A1 21-05-1999 WO 9925374 A1 27-05-1999 HU 0004544 A2 28-06-2001 JP 2001523646 T 27-11-2001 NO 20002479 A 12-05-2000 NZ 504220 A 30-05-2003 PL 340561 A1 12-02-2001 PT 1032414 T 29-08-2003 ZA 9806673 A 04-02-1999
WO 2005074884	A	18-08-2005	DE 102004005009 A1 01-09-2005

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
A61K9/20 A61K31/404 A61P9/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter 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, EMBASE, BIOSIS, FSTA

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 057 479 A (ENBALT TRADING LIMITED; BIOGLAN IRELAND LIMITED) 6. Dezember 2000 (2000-12-06) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 35 - Zeile 43 Beispiel 9 Spalte 2, Zeile 9 - Zeile 11	1, 4, 8-11
X	EP 0 519 820 A (ADIR ET COMPAGNIE) 23. Dezember 1992 (1992-12-23) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 10 - Zeile 29 Seite 3; Beispiel 1	1-5, 7, 8

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen 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
 - *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 4. April 2006	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 13/04/2006
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Schüle, S

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/002475 A (PLIVA KRAKOW, ZAKLADY FARMACEUTYCZNE S.A; JURECZEK, KATARZYNA) 8. Januar 2004 (2004-01-08) Seite 2, Zeile 16 - Zeile 21 Seite 3; Beispiel 1 -----	1-5,7,8
X	DAMIEN G ET AL: "GALENIC DEVELOPMENT AND PHARMACOKINETIC PROFILE OF INDAPAMIDE SUSTAINED RELEASE 1.5MG" CLINICAL PHARMACOKINETICS, LEA & FEBIGER, PHILADELPHIA, PA, US, Bd. 37, Nr. SUPPL 1, 1999, Seiten 13-19, XP009004369 in der Anmeldung erwähnt Seite 14, Absatz 1.1 Seite 18; Abbildung 3 Seite 16; Abbildung 1 Seite 17; Tabelle 1 -----	1-5,7-11
X	US 6 653 336 B1 (GUEZ DAVID ET AL) 25. November 2003 (2003-11-25) Spalte 3, Zeile 47 - Zeile 64 Spalte 4; Beispiel 1 -----	1,4,6-8
X	GUEZ, D.: "L'indapamide LP 1,5mg: apport d'un diurétique de nouvelle génération pour le traitement de l'hypertension répondant aux recommandations internationales" DISEASE MANAGEMENT AND HEALTH OUTCOMES, Bd. 5, 1999, Seiten 21-30, XP008062197 Seite 24, Absatz 1. -----	1,2
P,X	WO 2005/074884 A (KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D. NOVO MESTO; KRAMAR, ANDREJKA; VRE&CCARON;) 18. August 2005 (2005-08-18) Seite 10; Beispiele 3,4 Seite 5, Zeile 15 - Zeile 27 Seite 6, Zeile 6 - Zeile 17 Seite 6, Zeile 18 - Zeile 24 Seite 7, Zeile 5 - Zeile 8 Seite 6, Zeile 9 - Zeile 16 Seite 7, Zeile 27 - Zeile 32 -----	1,2,4-11
A	SCHIAVI, PIERRE: "Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers" FUNDAM. CLIN.PHARMACOL., Bd. 14, 2000, Seiten 139-146, XP008062198 das ganze Dokument -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/013796

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1057479	A	06-12-2000	KEINE	
EP 0519820	A	23-12-1992	AT 131050 T	15-12-1995
			AU 651894 B2	04-08-1994
			AU 1834392 A	24-12-1992
			CA 2071408 A1	19-12-1992
			DE 69206495 D1	18-01-1996
			DE 69206495 T2	25-07-1996
			DK 519820 T3	22-04-1996
			ES 2083119 T3	01-04-1996
			FR 2677886 A1	24-12-1992
			GR 3019017 T3	31-05-1996
			HK 56397 A	09-05-1997
			IE 921952 A1	30-12-1992
			JP 2638389 B2	06-08-1997
			JP 5186346 A	27-07-1993
			US 5334392 A	02-08-1994
			ZA 9204482 A	18-08-1993
WO 2004002475	A	08-01-2004	EP 1517683 A1	30-03-2005
			PL 354823 A1	12-01-2004
			US 2005202086 A1	15-09-2005
US 6653336	B1	25-11-2003	AT 239500 T	15-05-2003
			AU 740748 B2	15-11-2001
			AU 6837798 A	07-06-1999
			BR 9814885 A	03-10-2000
			CA 2310136 A1	27-05-1999
			CN 1279615 A	10-01-2001
			DE 69814444 D1	12-06-2003
			DE 69814444 T2	18-03-2004
			DK 1032414 T3	01-09-2003
			EA 2968 B1	26-12-2002
			EP 1032414 A1	06-09-2000
			ES 2198708 T3	01-02-2004
			FR 2771010 A1	21-05-1999
			WO 9925374 A1	27-05-1999
			HU 0004544 A2	28-06-2001
			JP 2001523646 T	27-11-2001
			NO 20002479 A	12-05-2000
			NZ 504220 A	30-05-2003
			PL 340561 A1	12-02-2001
			PT 1032414 T	29-08-2003
			ZA 9806673 A	04-02-1999
WO 2005074884	A	18-08-2005	DE 102004005009 A1	01-09-2005