



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 06 982 T2 2004.03.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 100 472 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 06 982.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/05753**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 948 741.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/07570**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.08.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **17.02.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.05.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.03.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 9/20**
A61K 31/445

(30) Unionspriorität:
9816899 05.08.1998 GB

(73) Patentinhaber:
**The Boots Co., PLC, Nottingham,
Nottinghamshire, GB**

(74) Vertreter:
Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

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

(72) Erfinder:
**DICKINSON, Jeffrey, Nottingham, GB; MAKWANA,
Vithal, Jayantilal, Nottingham, GB**

(54) Bezeichnung: **IBUPROFEN UND DOMPERIDONE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUN-
GEN**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die ein Ibuprofenmedikament und ein Domperidonmedikament enthalten.

[0002] Ibuprofen, d. h. 2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure, ist ein gut bekanntes Medikament mit analgetischen, entzündungshemmenden und fiebersenkenden Eigenschaften. Es wird gewöhnlich in Form von racemischem Ibuprofen (gleiche Mengen an S-(+)-Ibuprofen- und R-(-)-Ibuprofenenantiomeren) verkauft. Es kann auch in Form der gereinigten Form eines der Enantiomere vorliegen, insbesondere als S-(+)-Ibuprofen, das als wirksame Form von racemischem Ibuprofen anerkannt ist. Ibuprofen ist auch in Salzform verfügbar, beispielsweise das Natrium- oder Lysinsalz von Ibuprofen. Ibuprofen ist verschreibungspflichtig (z. B. Brufen (eingetragenes Warenzeichen)), primär zur Behandlung von schmerzhaften und entzündlichen Erkrankungen einschließlich rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew, Osteoarthritis, postoperativen Schmerzen, postpartalen Schmerzen und Weichteilverletzungen, im allgemeinen in Dosierungen von bis zu 3200 mg pro Tag. Ibuprofen ist auch als nichtverschreibungspflichtiges Arzneimittel verfügbar (z. B. Nurofen (eingetragenes Warenzeichen)), primär zur Behandlung von Schmerz- und Fiebersymptomen einschließlich Kopfschmerzen, Migräne, rheumatischen Schmerzen, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Neuralgie, Dysmenorrhoe, Zahnschmerzen und Erkältungen und Grippe, im allgemeinen in Dosierungen von bis zu 1200 mg pro Tag. Die im Handel erhältlichen Ibuprofentabletten enthalten Ibuprofen oder einen Enantiomer oder ein Salz davon in einer Menge, die 200 mg, 400 mg, 600 mg oder 800 mg racemischem Ibuprofen entsprechen. Im folgenden ist mit dem Ausdruck „Ibuprofen“ einer der Enantiomere von Ibuprofen oder eine Mischung von Enantiomeren einschließlich der racemischen Mischung gemeint.

[0003] Domperidon, d. h. 5-Chlor-1-[1-[3-(2,3-dihydro-2-oxo-1Hbenzimidazol-1-yl)propyl-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2Hbenzimidazol-2-on, ist ein gut bekanntes Medikament mit antiemetischen Eigenschaften. Domperidon ist verschreibungspflichtig verfügbar [z. B. Motilium (eingetragenes Warenzeichen)], als Tabletten zur Behandlung funktioneller Dyspepsie in Dosierungen von bis zu 80 mg pro Tag, und ist weiterhin verfügbar als Tabletten, Suspensionen oder Zäpfchen zur Behandlung von Emesis (bei Übelkeit oder Erbrechen) in Dosierungen von bis zu 120 mg pro Tag. Anstelle von Domperidon selbst kann man pharmazeutisch unbedenkliche Salze, z. B. das Maleatsalz von Domperidon, verwenden. In diesem Fall wird die Wirkstoffmenge so angeglichen, daß eine äquivalente Menge an Domperidonbase verabreicht wird.

[0004] Zur Verwendung bei der Behandlung von Migräne wurde die gemeinsame Verabreichung von analgetischen nichtsteroidalen antiinflammatorisch-wirkenden Medikamenten (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) (wie Ibuprofen) mit Domperidon vorgeschlagen, siehe beispielsweise GB 2313309 und CA 2020018. Werden die beiden Wirkstoffe als Kombinationsbehandlung verabreicht, so ist es vorteilhaft, sie zusammen in der gleichen Verabreichungsform zu verabreichen, statt sie nacheinander in verschiedenen Verabreichungsformen zu verabreichen. In den oben angegebenen Literaturstellen findet sich eine allgemeine Diskussion typischer Formulierungshilfsmittel, die sich zur Bereitstellung von Einheitsverabreichungsformen eignen, jedoch werden in diesen Patentanmeldungen Zusammensetzungen mit Ibuprofen und Domperidon nicht speziell erläutert.

[0005] Dies führt jedoch zu einem Problem, da gefunden wurde, daß, wenn man die Ibuprofen- und Domperidonwirkstoffe in der gleichen pharmazeutischen Formulierung verabreichen will, feste Formulierungen bei Lagerung möglicherweise nicht stabil sind.

[0006] Zur Formulierung fester Verabreichungsformen von Wirkstoffen kann man eine große Vielzahl verschiedener Hilfsmittel einsetzen. Diese lassen sich so auswählen, daß man eine Formulierung erhält, die ausreichend robust ist, um die Herstellungs-, Transport- und Lagerungsvorgänge zu überstehen. Es ist jedoch ebenfalls wichtig, sicherzustellen, daß die Zusammensetzung die Wirkstoffe nach der Verabreichung an den Patienten im Körper mit einer angemessenen Geschwindigkeit freisetzt, so daß die Wirkstoffe jeweils in genau vorherbestimmter Menge bereitgestellt werden und das gewünschte Freisetzungsprofil haben, das der therapeutischen Behandlung entspricht, für die sie verabreicht werden. Es sind daher Inhaltsstoffe auszuwählen, die beide Anforderungen erfüllen. Bei der Formulierung fester Zusammensetzungen sind Hilfsmittel wichtig, die kohäsive Eigenschaften haben, die die Kombination an Inhaltsstoffen binden. Weitere nützliche Hilfsmittel sind freisetzungsmodifizierende Mittel wie z. B. Sprengmittel für herkömmliche Tabletten mit sofortiger Freisetzung und Träger mit retardierter Freisetzung für Fälle, in denen die Freisetzung der Medikamente über einen längeren Zeitraum gewünscht ist. Wird die Verabreichungsform nach der Einnahme dem wäßrigen Medium ausgesetzt, so führen diese die Freisetzung modifizierenden Hilfsmittel dazu, daß die feste Zusammensetzung den Wirkstoff mit der gewünschten Geschwindigkeit freisetzt, beispielsweise im wesentlichen sofort oder mit einer gewünschten kontrollierten Geschwindigkeit. Weiterhin kann man Trägersubstanzen bereitstellen, die eine homogene Mischung der Wirkstoffe in der gesamten Verabreichungsform ermöglichen und die die Kompressierbarkeit der Tabletten verbessern. Solche Trägersubstanzen können bei der Verwendung in bestimmten Anteilen in der Verabreichungsform sprengende Eigenschaften und/oder kohäsive Eigenschaften haben. Je nach Bedarf können für bestimmte Arzneimittel auch andere Hilfsmittel Zugewetzt werden, die für eine geeignete

Freisetzung und Resorption im Körper sorgen.

[0007] Bei der Herstellung von festen Verabreichungsformen gibt es häufig eine Granulierungsstufe, in der der Wirkstoff mit einem inerten Hilfsmittel kombiniert und zu einer freifließenden, homogenen Granulatzusammensetzung geformt wird, die mit anderen Inhaltsstoffen gemischt und zu einer festen Verabreichungsform geformt werden kann. In dieser Granulierungsstufe werden meistens die gepulverten Inhaltsstoffe gemischt und dann mit einer Granulierungsflüssigkeit (z. B. Wasser oder einem pharmazeutisch unbedenklichen organischen Lösungsmittel wie z. B. einem alkoholischen Lösungsmittel) zur Bildung einer Granulatzusammensetzung granuliert. Dies kann in Gegenwart eines Granulierungsmittels geschehen, bei dem es sich um einen Feststoff handeln kann und das dem Granulat weitere kohäsive Eigenschaften verleiht, und das entweder in der Granulierungsflüssigkeit gelöst oder mit den gepulverten Inhaltsstoffen gemischt wird. Ein bevorzugtes Granulierungsmittel ist Povidon, da es sich leicht sowohl in Wasser als auch in alkoholischen Lösungsmitteln löst und dem so erhaltenen Granulat gute kohäsive Eigenschaften verleiht. Povidon wurde bereits bei der Bereitstellung sowohl von Granulatzusammensetzungen von Ibuprofen als auch von Granulatzusammensetzungen von Domperidon verwendet. Beim Herstellungsverfahren ist Povidon von besonderem Wert, da es Änderungen bei der Zusammensetzung der Granulierungsflüssigkeit zulässt (z. B. Ersetzen von Wasser durch das alkoholische Lösungsmittel oder Vereinigung von Wasser und Alkohol in gewünschten Anteilen), ohne daß die festen Inhaltsstoffe in der Zusammensetzung beeinträchtigt werden. Solche Änderungen bei der Granulierungsflüssigkeit können zur Optimierung der Qualität des Granulatproduktes erforderlich sein, wodurch sichergestellt wird, daß während der maßstäblichen Vergrößerung zwischen Labormaßstab und einer vollen Produktionsscharge die gewünschte feste Zusammensetzung erhalten wird. Eine Verwendung von Povidon in der Zusammensetzung ist weiterhin von Vorteil, da dessen gute Löslichkeit zum Zerfall der festen Verabreichungsform im Magen-Darm-Trakt beiträgt. Povidon ist somit ein anerkanntes bevorzugtes Material, insbesondere als Granulierungsmittel in Zusammensetzungen, die Ibuprofen enthalten, mit weitverbreiteter Verwendung.

[0008] Es wurde jedoch gefunden, daß Zusammensetzungen, die Ibuprofen, Domperidon und Povidon enthalten, nicht lagerungsstabil sind, was beispielsweise dazu führt, daß die für die Resorption zur Verfügung stehende Menge an Wirkstoff, insbesondere an Domperidon, vermindert wird.

[0009] Für die obige Kombination an Wirkstoffen ist dies eine sehr wesentliche Feststellung, da Povidon ein so weitverbreitetes pharmazeutisches Hilfsmittel ist, insbesondere bei der Herstellung von Tabletten. Abgesehen von der Beeinträchtigung von Zusammensetzungen, die granuliertes Ibuprofen zusammen mit Domperidon enthalten, beeinträchtigt das Vorhandensein von Povidon auch andere feste Formulierungen, die diese Kombination an Wirkstoffen enthalten, und weiterhin alle anderen Zusammensetzungen, in denen Ibuprofen, Domperidon und Povidon kombiniert sind, beispielsweise Flüssigkeiten und Halbfeststoffe.

[0010] Erfindungsgemäß wurde nun ein Trägersystem gefunden, das stabilisierte Formulierungen von Ibuprofen und Domperidon bereitstellt.

[0011] Gemäß der Erfindung wird eine stabile pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die eine Mischung aus folgendem umfaßt:

- (i) einem Ibuprofen-Medikament;
- (ii) einem Domperidon-Medikament; und
- (iii) einer Trägersubstanz,

dadurch gekennzeichnet, daß die Trägersubstanz frei von Povidon ist und mindestens ein Verdünnungsmittel kombiniert mit mindestens einem Disintegrationsmittel und ein Granulierungsmittel, umfaßt, wobei folgendes ausgeschlossen wird:

- (a) eine gepreßte Tablette, die granuliertes Ibuprofen und eine Trägersubstanz umfaßt, im wesentlichen bestehend aus entweder Maisstärke zu 35–38% des Tablettengesamtgewichts in Kombination mit getrockneter Maisstärke zu 3–4% des Tablettengesamtgewichts, oder mikrokristalliner Cellulose zu 10–11% des Tablettengesamtgewichts in Kombination mit Croscarmellosematrium zu 14–16% des Tablettengesamtgewichts und vorgelatinisierter Stärke zu 10% des Tablettengesamtgewichts.
- (b) eine Direktpreßtablette, die eine Trägersubstanz, im wesentlichen bestehend aus mikrokristalliner Cellulose zu 8–11% des Tablettengesamtgewichts und Laktose zu 5–6% des Tablettengesamtgewichts, umfaßt;
- (c) eine harte Gelatine kapsel, die einen Träger, im wesentlichen bestehend aus Maisstärke zu 15–20% des gesamten Kapselgewichts in Kombination mit vorgelatinisierter Stärke zu 5–6% des gesamten Kapselgewichts, umfaßt.

[0012] Die WO 98/34612 wurde am 13. August 1998 veröffentlicht. Diese Offenbarung betrifft eine Arzneimittelkombinationsbehandlung mit einem Ibuprofen-Medikament und einem Domperidon-Medikament. Die in dieser Offenbarung angesprochenen pharmazeutischen

[0013] Zusammensetzungen enthalten die beiden für eine Verabreichung an Patienten geeigneten Wirkstoffe und schließen feste Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung, Zusammensetzungen mit einer flüssigen Füllung und orale flüssige Zusammensetzungen, Zusammensetzungen zur topischen Verabreichung, zur rektalen Verabreichung und zur parenteralen Verabreichung und auch Sprayformulierungen ein. Es werden einige

festen Zusammensetzungen offenbart, die ein Verdünnungsmittel, ein Gleitmittel, ein Sprengmittel und gegebenenfalls ein Bindemittel und/oder ein Fließmittel enthalten können. Als bevorzugtes Bindemittel (was den oben erläuterten Stand der Technik wiedergibt) wird Polyvinylpyrrolidon angeführt, und dies spiegelt sich in dessen Verwendung als Hilfsmittel bei einer Reihe von zur Erläuterung aufgeführter fester Zusammensetzungen wieder. In der Reihe der erläuternden Beispiele wird jedoch bei einer gewissen Anzahl kein Polyvinylpyrrolidon verwendet (siehe Beispiele 6 und 7, in denen die Ibuprofen- und Domperidonwirkstoffe mit einer Trägersubstanz granuliert werden, die im wesentlichen aus Maisstärke (35–38% des Tablettengesamtgewichts) und getrockneter Maisstärke (3–4% des Tablettengesamtgewichts) besteht; in Beispielen 8 und 9 werden Hartgelatinekapselzusammensetzungen offenbart, die einen Träger enthalten, der im wesentlichen aus Maisstärke (15–20 Gew.-% des Kapselgesamtgehalts) und vorgelatinisierter Stärke (5–6 Gew.-% des Kapselgesamtgehalts) besteht; in Beispielen 10 und 11 werden weiterhin Tabletten offenbart, die granuliertes Ibuprofen mit einem Träger enthalten, der im wesentlichen aus mikrokristalliner Cellulose (10–11% des Tablettengesamtgewichts) in Kombination mit Croscamellose-Natrium (14–16% des Tablettengesamtgewichts) und vorgelatinierter Stärke (10% des Tablettengesamtgewichts) besteht; in Beispielen 15 und 16 werden alle Inhaltsstoffe direkt ohne Granulierungsstufe verpreßt, wobei eine Trägersubstanz enthalten ist, die im wesentlichen aus mikrokristalliner Cellulose (8–11% des Tablettengesamtgewichts) und Laktose (5–6% des Tablettengesamtgewichts) besteht.

[0014] Nirgendwo in WO 98/134612 wird jedoch nahegelegt, daß sich Stabilitätsvorteile mit einer ein Ibuprofen-Medikament und ein Domperidon-Medikament enthaltenden Einzelverabreichungsform erzielen lassen, indem man einen polyvinylpyrrolidonfreien Träger bereitstellt. Die in den oben angegebenen Beispielen von WO 98/34612 speziell offenbarten Zusammensetzungen sind vom Umfang der vorliegenden Patentanmeldung ausgenommen.

[0015] Povidon ist der international anerkannte Fachausdruck für 1-Ethenyl-2-pyrrolidon-homopolymer, das auch als Polyvinylpyrrolidon bekannt ist. Die Worte „Povidon“ und „Polyvinylpyrrolidon“ werden hier austauschbar verwendet. Povidon ist wasserlöslich. Der Ausdruck „Povidon“ schließt, wie er hier verwendet wird, auch „Crosopovidon“ ein, bei dem es sich um ein quervernetztes Homopolymer von N-Vinyl-2-pyrrolidon handelt. Die chemische Bezeichnung von Crosopovidon ist 1-Ethenyl-2-pyrrolidinon-homopolymer. Crosopovidon ist wasserunlöslich. Es wurde gefunden, daß Zusammensetzungen, die Crosopovidon enthalten, weniger stabil sind als Zusammensetzungen, die Povidon enthalten.

[0016] Die Verabreichungsformen der vorliegenden Form können in fester Form vorliegen. In einem bevorzugten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine gepreßte Tablettenzusammensetzung bereit, die ein Ibuprofen-Medikament, ein Domperidon-Medikament und eine Trägersubstanz enthält, wobei die Trägersubstanz eine gepreßte Mischung aus folgendem umfaßt:

- (a) einer Granulatkomponente, die das Ibuprofen-Medikament und wenigstens einen Teil der Trägersubstanz umfaßt; und
- (b) einer Pulverkomponente, die ein Gleitmittel und gegebenenfalls einen weiteren Teil der Trägersubstanz umfaßt,

[0017] wobei das Domperidon-Medikament in einer der Komponenten (a) und (b) vorliegt, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägersubstanz frei von Povidon ist und mindestens ein Verdünnungsmittel kombiniert mit mindestens einem Sprengmittel und ein Granulierungsmittel umfaßt.

[0018] In einem weiteren bevorzugten Aspekt stellt die Erfindung eine direkt gepreßte Tablettenzusammensetzung bereit, die

- (i) ein Ibuprofen-Medikament;
- (ii) ein Domperidon-Medikament; und
- (iii) eine Trägersubstanz umfaßt,

dadurch gekennzeichnet, daß die Trägersubstanz frei von Povidon ist und mindestens ein Verdünnungsmittel kombiniert mit mindestens einem Disintegrationsmittel und ein Gleitmittel und ein Granulierungsmittel umfaßt.

[0019] Das Ibuprofenmolekül liegt in zwei enantiomeren Formen vor, und der Ausdruck "Ibuprofen-Medikament" soll, wie er hier verwendet wird, die einzelnen Enantiomere, insbesondere S-(+)-Ibuprofen, und deren Mischungen in allen Verhältnissen einschließlich einer 1 : 1-Mischung, die hier als racemisches Ibuprofen bezeichnet wird, umfassen. Das Ibuprofen-Medikament kann auch in Form eines beliebigen Salzes oder eines anderen Derivats von Ibuprofen oder seinen Enantiomeren vorliegen. Falls erforderlich kann das Ibuprofen-Medikament einen Ibuprofenwirkstoff oder eine Kombination mehrerer Ibuprofenwirkstoffe wie z. B. racemisches Ibuprofen und S-(+)-Ibuprofen enthalten. Vorzugsweise besteht das Ibuprofen-Medikament jedoch aus einem einzelnen Ibuprofenwirkstoff. Repräsentative Beispiele für Salze von racemischem Ibuprofen oder S-(+)-Ibuprofen sind beispielsweise Alkalisalze, z. B. die Natrium- oder Kaliumsalze von Ibuprofen; Erdalkalisalze, z. B. die Calcium- oder Magnesiumsalze von Ibuprofen; Metallsalze, z. B. das Aluminiumsalz von Ibuprofen; Aminosäuresalze, z. B. die Lysin- oder Argininsalze von Ibuprofen; oder Aminsäuresalze, z. B. das Meglu-

minsals von Ibuprofen. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Ibuprofen-Medikament um racemisches Ibuprofen, S-(+)-Ibuprofen oder dem Natrium- oder Lysinsalz davon, ganz besonders bevorzugt um racemisches Ibuprofen.

[0020] Im allgemeinen ist es wünschenswert, daß die Verabreichungsform einen möglichst hohen Anteil an Ibuprofen-Medikament enthält, um so die Größe der festen Verabreichungsform zu reduzieren. Repräsentative Verabreichungsformen enthalten das Ibuprofen-Medikament im allgemeinen in einer solchen Menge, daß 35–90 Gew.-%, vorzugsweise 35–75 Gew.-%, besonders bevorzugt 40–70 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 50–65 Gew.-% vom Gewicht der Formulierung als Ibuprofen-Medikament vorliegen. Einheitsdosen können das Ibuprofen-Medikament in einer Menge von 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg und 800 mg enthalten. Werden Salze oder andere Derivate verwendet, so sind die genauen Einheitsdosen gewöhnlich so gewählt, daß man ein Äquivalent der oben ausgeführten Ibuprofendosen erhält; 256 mg des Natriumsalzdihydrats oder 342 mg des dl-Lysinsalzes beispielsweise entsprechend einer Dosis von 200 mg Ibuprofen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden geeigneterweise in Teildosen über den Tag verteilt verabreicht, so daß die Menge an Ibuprofen (bzw. die entsprechende Menge eines Salzes davon), die zum jeweiligen Dosierungszeitpunkt zu verabreichen ist, im Bereich von 50 bis 800 mg (vorzugsweise 50 bis 400 mg, besonders bevorzugt 200 bis 400 mg) liegt. Sind also zum jeweiligen Zeitpunkt zwei Verabreichungsformen zu verabreichen, so sollte die Verabreichungsform 25 bis 400 mg (vorzugsweise 50 bis 300 mg, besonders bevorzugt 100 bis 200 mg) Ibuprofen-Medikament enthalten.

[0021] Das Domperidon-Medikament kann in Form von Domperidon oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Salzes davon, insbesondere als Säureadditionssalz wie z. B. als Maleat, vorliegen. Vorzugsweise liegt das Domperidon-Medikament in Form von Domperidon oder des Maleatsalzes vor.

[0022] Repräsentative Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können das Domperidon-Medikament in einer Menge von 0,1–20 Gew.-%, geeigneterweise 0,5–15 Gew.-%, vorzugsweise 1–10 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 1–5 Gew.-% der Zusammensetzung enthalten. Einheitsdosen können das Domperidon-Medikament in einer Menge von 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg und 50 mg enthalten. Geeigneterweise verabreicht man die pharmazeutischen Zusammensetzungen in Teildosen über den Tag verteilt, so daß die zum jeweiligen Dosierungszeitpunkt zu verabreichende Menge an Domperidon (bzw. die entsprechende Menge eines Salzes davon) 5 bis 50 mg (vorzugsweise 5 bis 25 mg, besonders bevorzugt 5 bis 20 mg) beträgt. Sind also zum jeweiligen Zeitpunkt zwei Verabreichungsformen zu verabreichen, so sollten die Verabreichungsformen 2,5 bis 25 mg (vorzugsweise 2,5 bis 12,5 mg, besonders bevorzugt 2,5 bis 10 mg) Domperidon-Medikament enthalten.

[0023] Bevorzugte Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung liegen in Form einer Einheitsdosis vor, die 50–400 mg Ibuprofen-Medikament und 5–20 mg Domperidon-Medikament enthält. Besonders bevorzugte Zusammensetzungen enthalten 100–400 mg oder 100–200 mg Ibuprofen-Medikament und 5–10 mg Domperidon-Medikament.

[0024] Die feste Verabreichungsform kann in Form einer Tablette mit kontrollierter Freisetzung, eines Zäpfchens, eines Brausegranulats, einer Kautablette und einer sich auflösenden bukkalen Verabreichungsform oder einer beliebigen anderen geeigneten Form vorliegen. Vorzugsweise werden die Ibuprofen- und Domperidon-Medikamente als gepreßte feste Verabreichungsform verabreicht, besonders bevorzugt oral.

[0025] Bevorzugte feste Verabreichungsformen liegen in Form von oral verabreichten Tabletten (mit herkömmlichen, retardierten und gemischten Freisetzungsprofilen), Gelatinekapseln (harte und weiche), dispergierbaren Tabletten, Kautabletten, Brausepulvern und Granulaten vor. Besonders bevorzugt handelt es sich bei der festen Verabreichungsform um eine Tablette, die entweder durch direktes Verpressen der gepulverten Inhaltsstoffe oder durch Granulieren des Ibuprofen-Medikaments gebildet wird, wobei das Domperidon-Medikament in diesem Fall in der Granulatkomponente oder in einer mit der Granulatkomponente kombinierten Pulverkomponente vorliegen kann.

[0026] Eine Einheitsverabreichungsform enthält vorzugsweise eine oder zwei Verabreichungsformen, vorzugsweise Tabletten.

[0027] Die Kompositionen gemäß der vorliegenden Erfindung können so eingestellt sein, daß die Freisetzung im wesentlichen sofort erfolgt, daß eine kontrollierte Freisetzung erfolgt oder daß die einzelnen Wirkstoffe mit unterschiedlichen Freisetzungsraten freigesetzt werden. Die Zusammensetzung kann somit eine Reihe von Freisetzungsprofilen zeigen. So kann beispielsweise die Zeitspanne, während der das jeweilige Arzneimittel freigesetzt wird, kurz nach der Einnahme beginnen oder, wenn es die Verabreichungsform zuläßt, nach einer gewissen Zeit eine kontrollierte Freisetzung einsetzen. Das gewünschte Freisetzungsprofil hängt im allgemeinen von einer Reihe von Faktoren einschließlich der Beschaffenheit des Wirkstoffs, der Art von Therapie und den Eigenschaften des für eine kontrollierte Freisetzung sorgenden Hilfsmittels ab. Die Zusammensetzung kann gegebenenfalls mit einem oder mehreren Überzügen versehen werden, die im wesentlichen eine Freisetzung verhindern, bis die Verabreichungsform einen bestimmten Punkt im Magen-Darm-Trakt erreicht hat (der z. B. durch den pH-Wert bestimmt wird), oder die als Barriere wirken und somit die Freisetzungsrates absenken. Weiterhin können gegebenenfalls Überzüge vorhanden sein, die auch zum Freisetzungsprofil der

Wirkstoffe beitragen.

[0028] Der Träger macht vorzugsweise bis zu 65 Gew.-% der Verabreichungsform aus. Bevorzugte Verabreichungsformen enthalten 20–60 Gew.-% Träger, besonders bevorzugt 25–60 Gew.% und ganz besonders bevorzugt 30–50 Gew.-%. Der Träger ist so ausgelegt, daß die Komponenten unter Bildung einer stabilen festen Zusammensetzung kombiniert werden. Ibuprofen und Domperidon können somit in einer einzelnen Einheitsdosis kombiniert werden, vorzugsweise als eine innige Mischung zusammen mit dem Träger.

[0029] Der Träger besteht aus nicht-povidonhaltigen Inhaltsstoffen. Die Trägersubstanz umfaßt wenigstens ein inertes Verdünnungsmittel, beispielsweise einen oder mehrere Zuckerverdünnungsmittel, Salze und Oxide von Erdalkalimetallen, Celluloseverdünnungsmittel, Methacrylatverdünnungsmittel, Stärkeverdünnungsmittel, Glyceril- und Pflanzenölverdünnungsmittel. Zu den inerten Verdünnungsmaterialien gehören beispielsweise ein oder mehrere der folgenden Verbindungen: ein Zuckermaterial, einschließlich Zuckeralkohole (z. B. Dextrose, Laktose, Saccharose, komprimierbare Zucker, Mannit und Sorbit), Dextrate, Dextrin, Maltodextrin, Calciumcarbonat, Calciumsulfat, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Glycerilpalmitostearat, hydriertes Pflanzenöl (Typ I), Kaolin, Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid, mikrokristalline Cellulose, Polymethacrylate, Kaliumchlorid, pulverisierte Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, vorgelatinisierte Stärke, Natriumchlorid, Stärken (z. B. Weizenstärke, Maisstärke, Kartoffelstärke, Reisstärke, Tapiokastärke) und modifizierte Stärken. Bevorzugte Verdünnungsmittel haben gute kohäsive Eigenschaften und dienen dazu, die Materialien miteinander zu verbinden. Weitere bevorzugte Verdünnungsmittel sind komprimierbar und umfassen eine Cellulosekomponente, eine Phosphatkomponente, eine Stärkekomponente oder eine Zuckerkomponente oder Mischungen davon. Bevorzugte Beispiele für solche Verdünnungsmittel sind mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, Maltodextrin und lösliche Zucker wie z. B. Laktose, Saccharose und Dextrin, insbesondere mikrokristalline Cellulose, Tricalciumphosphat und Laktose. Bei einer besonders bevorzugten Zusammensetzung besteht die Trägersubstanz im wesentlichen aus einem oder mehreren der folgenden Verdünnungsmittel: mikrokristalline Cellulose, Tricalciumphosphat und Laktose. In den am meisten bevorzugten Verdünnungsmitteln sind gute Kohäsion (bzw. Bindung) und gute Kompressibilität kombiniert. Diese Eigenschaften können durch mehr als ein Hilfsmittel bereitgestellt werden. Diese Inhaltsstoffe werden in der Zusammensetzung in einer Menge eingesetzt, wie sie der Fachmann verwenden würde. Dies wird allgemein im Bereich von 10–50 Gew.-% der Zusammensetzung, vorzugsweise 20–50 Gew.-% der Zusammensetzung, besonders bevorzugt 20–45 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 20–35 Gew.-% der Zusammensetzung sein.

[0030] Einige inerte Verdünnungsmittel haben auch sprengende Eigenschaften, beispielsweise mikrokristalline Cellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose, und daher ist es nicht immer notwendig, ein separates Sprengmittel zuzusetzen, da das Verdünnungsmittel so mit einem Sprengmittel kombiniert ist. Bei herkömmlichen Tabletten bzw. Tabletten mit schneller Freisetzung wird jedoch die Verwendung einer separaten sprengenden Komponente zusätzlich zum Verdünnungsmittel bevorzugt, unabhängig davon, ob das Verdünnungsmittel sprengende Eigenschaften hat oder nicht. Andere Verdünnungsmittel haben im wesentlichen keine sprengenden Wirkungen, z. B. einige lösliche Verdünnungsmittel. Dies ist dem Fachmann bekannt. Weiterhin sei auf das Handbook of Pharmaceutical Excipients (2. Auflage, Hrsg. Wade & Weller) verwiesen.

[0031] Zu den Sprengmitteln gehören beispielsweise eine oder mehrere der folgenden Verbindungen: Algin säure, Calciumcarboxymethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, kolloidales Kieselgel, Croscarmellose-Natrium, Guar Gum, Magnesiumaluminiumsilicat, Methylcellulose, mikrokristalline Cellulose, gepulverte Cellulose, Stärke (z. B. Weizenstärke, Maisstärke, Kartoffelstärke, Reisstärke, Tapiokastärke), vorgelatinisierte Stärke, Natriumalginat, Natriumstärkeglykolat, niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose oder Mischungen davon. Vorzugsweise enthält die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung wenigstens ein Sprengmittel. Bevorzugte Sprengmittel umfassen eine oder mehrere der folgenden Verbindungen: Croscarmellose-Natrium und Natriumstärkeglykolat. Diese Inhaltsstoffe werden in der Zusammensetzung in einer Menge eingesetzt, wie sie der Fachmann einsetzen würde. Dies wird allgemein im Bereich von bis zu 15 Gew.-% der Zusammensetzung sein, beispielsweise 1–10 Gew.-%, vorzugsweise 2–8 Gew.-% der Verabreichungsform.

[0032] Bevorzugte Zusammensetzungen enthalten 20–60 Gew.-% Trägersubstanz, einschließlich bis zu 15 Gew.-% eines separaten Sprengmittels. Weiter bevorzugte Zusammensetzungen enthalten eine Trägersubstanz, die im wesentlichen aus einem Verdünnungsmittel im wesentlichen ohne sprengende Eigenschaften (beispielsweise Tricalciumphosphat), einem Verdünnungsmittel mit sprengenden Eigenschaften (beispielsweise mikrokristalliner Cellulose), einem separaten Sprengmittel (beispielsweise Croscarmellose-Natrium) und einem Gleitmittel (beispielsweise Magnesiumstearat oder Stearinsäure) besteht.

[0033] Die Zusammensetzung kann auch weitere Inhaltsstoffe enthalten. Diese Inhaltsstoffe werden in der Zusammensetzung in einer Menge verwendet, wie sie der Fachmann verwenden würde. Hierzu kann ein Fließmittel wie z. B. Talkum oder kolloidales Kieselgel gehören, das vorzugsweise in einer Menge von bis zu 4 Gew.-% der Zusammensetzung, beispielsweise 0,5–2,0 Gew.-% der Zusammensetzung, eingesetzt wird. Weiterhin können Gleitmittel wie Stearinsäure, Natriumlaurylsulfat, Polyethylenglykol, hydriertes Pflanzenöl, hy-

driertes Baumwollsaamenöl, Calciumstearat, Natriumstearyl fumarat oder Magnesiumstearat oder Mischungen davon in die Zusammensetzung aufgenommen werden. Diese können in einer Menge von bis zu 4 Gew.-% der Verabreichungsform, beispielsweise 0,5–2 Gew.-% der Zusammensetzung, eingesetzt werden. Darüber hinaus können Antihafmittel wie Talkum in einer Menge von bis zu 4 Gew.-% der Zusammensetzung, beispielsweise 0,5–2 Gew.-% der Zusammensetzung, zugesetzt werden.

[0034] Im Normalfall werden die Komponenten in einer festen Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung zu Tabletten verpreßt. Der Träger kann somit mit den Wirkstoffen zu einer robusten Tablette mit kohäsiven Eigenschaften verpreßt werden. Das Tablettierungsverfahren kann eine Granulierungsstufe umfassen, bei der man wenigstens einen der Wirkstoffe und wenigstens einen Teil des Verdünnungsmittel mit einer Granulierflüssigkeit in Gegenwart eines Granulierungsmittels mischt und zu einer Granulatzusammensetzung formt, die so freifließend und kohäsiv ist, daß sie mit anderen Hilfsmitteln weiterverarbeitet und zu einer Tablette verpreßt werden kann. Die Granulierungsstufe kann auch unter trockenen Bedingungen durchgeführt werden, d. h. in Abwesenheit einer Granulierflüssigkeit.

[0035] Gemäß einem bevorzugten Aspekt der vorliegenden-Erfindung wird somit eine feste pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die eine komprimierte Mischung von

(i) einem Granulat, enthaltend das Ibuprofen-Medikament und gegebenenfalls das Domperidon-Medikament, eine Trägersubstanz einschließlich eines die Freisetzung modifizierenden Hilfsmittels;

und

(ii) ein Gleitmittel und gegebenenfalls ein Fließmittel enthält.

[0036] Die Zusammensetzung kann gebildet werden, indem man die granulare Zusammensetzung mit dem Gleitmittel und gegebenenfalls dem Fließmittel zusammen mit anderen fakultativen Inhaltsstoffen komprimiert, und ist dadurch gekennzeichnet, daß die Granulatzusammensetzung durch ein Granulierungsverfahren in Abwesenheit von wasserlöslichem Polyvinylpyrrolidon durchgeführt wird.

[0037] Der Granulierungsschritt kann unter trockenen Bedingungen unter Anwendung von Verfahren wie dem Einsatz einer stoßenden Wirbelschicht, der Walzenkompaktierung oder durch Schmelzextrusion durchgeführt werden. Vorzugsweise verwendet man beim Granulierungsverfahren eine Flüssigkeit. Dies wird als „Feuchtgranulations“-Verfahren bezeichnet. Bei einem bevorzugten Feuchtgranulationsverfahren verwendet man eine Granulierflüssigkeit, in der das Ibuprofen löslich ist. Das gelöste Ibuprofen trägt dann beim Trocknen zur Kohäsion der Granulatzusammensetzung bei. Eine bevorzugte Granulierflüssigkeit ist Isopropylalkohol. Bei einem anderen bevorzugten Verfahren wird eine Granulierflüssigkeit gewählt, in der das Ibuprofen im wesentlichen unlöslich oder leuglich teilweise löslich ist (z. B. in Wasser).

[0038] In einem weiteren bevorzugten Aspekt der Erfindung wird eine feste pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die als Inhaltsstoffe:

(a) ein Ibuprofen-Medikament;

(b) ein Domperidon-Medikament;

(c) einen Träger, enthaltend eine Mischung von einem inerten Verdünnungsmittel, einer sprengenden Komponente, wenigstens einem Verdünnungsmittel mit sprengenden Eigenschaften und einem Granulierungsmittel, wobei der Träger so ausgelegt ist, daß die Inhaltsstoffe in einer stabilen Zusammensetzung kombiniert werden, enthält.

[0039] Die Ausdrücke „Granulierungsmittel“ und „Bindemittel“ werden hier austauschbar verwendet. Besonders bevorzugt ist ein Feuchtgranulationsverfahren, bei dem die Granulierungsmittel den gepulverten Materialien kohäsive Eigenschaften verleihen. Dies läßt sich in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels (vorzugsweise Wasser) erzielen, das das Granulierungsmittel dazu bringt, sich an das umgebende Granulat- bzw. Pulvermaterial anzuheften, wobei beim Trocknen die Kohäsion zwischen den Partikeln erhalten bleibt. Vorzugsweise stellt man die festen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung durch ein Verfahren her, das einen Feuchtgranulationsschritt in Gegenwart einer Granulierflüssigkeit und eines Granulierungsmittels umfaßt. Das Granulierungsmittel kann ein Feststoff sein; es kann als festes Pulvermaterial vorliegen oder in der Granulierflüssigkeit gelöst sein. Das Granulierungsmittel wird vorzugsweise aus polymeren Materialien, z. B. natürlichen und synthetischen Gummis, oder Cellulosematerialien, Zuckergranulierungsmitteln und Stärkegranulierungsmitteln ausgewählt. Zu den Granulierungsmitteln bzw. Bindemitteln gehören beispielsweise, als polymere Materialien, Gummi arabicum, Alginsäure, Carbomer, Carboxymethylcellulose-Natrium, Alkylcellulosen (wie z. B. Methylcellulose und Ethylcellulose), Gelatine, Guar Gum, Hydroxyalkylcellulosen (wie z. B. Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose), Polymethylacrylate, Natriumalginat; als Zuckergranulierungsmittel (einschließlich Zuckeralkoholen), flüssige Glucose, Maltodextrin, Saccharose und Sorbit; als Stärkegranulierungsmittel Dextrin, vorgelatinisierte Stärke, Stärke (z. B. Weizenstärke, Maisstärke, Kartoffelstärke, Reisstärke, Tapiokastärke) und modifizierte Stärke; und weiterhin Magnesiumaluminiumsilicat und Zein; oder Mischungen davon. Bevorzugte polymere Materialien sind Hydroxypropy-

lcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose. Diese Inhaltsstoffe werden in der Zusammensetzung in einer Menge verwendet, wie sie der Fachmann verwenden würde. Dies ist allgemein im Bereich von bis zu 10 Gew.-% (z. B. 0,1–10 Gew.-%), oder vorzugsweise 0,5–5 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 2–4 Gew.-%.

[0040] Bei einem besonders bevorzugten Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt die pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Granulats vor, d. h. hat Granulatform. Bei einem weiteren bevorzugten Aspekt liegt die pharmazeutische Zusammensetzung als feste Verabreichungsform, vorzugsweise als Tablette, vor.

[0041] Eine Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung kann beschichtet sein, z. B. mit einem Zucker- oder Filmüberzug, die eine minimale Auswirkung auf die Zerfallszeit haben. Eine bevorzugte feste Verabreichungsform der vorliegenden Erfindung, d. h. eine Tablette, kann durch herkömmliche Beschichtungsverfahren mit einem Film- oder Zuckerüberzug versehen sein.

[0042] Die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung werden durch Vereinigen der Inhaltsstoffe gebildet, beispielsweise indem man das Ibuprofen-Medikament und das Domperidon-Medikament mit der Trägersubstanz zu einer homogenen Mischung verarbeitet und sie als geeignete Einheitsverabreichungsform bereitstellt, z. B. durch Komprimieren, durch ein Sprühverfahren oder durch Abfüllen in Kapseln. Bevorzugte Verabreichungsformen werden durch Verpressen hergestellt, z. B. Tabletten (einschließlich Tabletten zur oralen Verabreichung, Brausetabletten und Tabletten, die so ausgelegt sind, daß sie vor der Einnahme in einer Flüssigkeit dispergiert werden), Zäpfchen oder Einsätzen und Bukkal- oder Sublingualtabletten. In Kompressionsverfahren werden die Tabletten im allgemeinen durch eine Feuchtgranulation, eine Trockengranulation oder durch ein direktes Kompressionsverfahren gebildet. In diesem Verfahren werden die Inhaltsstoffe wie gewünscht kombiniert, wodurch entweder eine homogene Mischung gebildet wird, die dann zu einer Tablette verpreßt wird, oder verschiedene Mischungen hergestellt werden, die dann beim Verpressen verschiedene Schichten in einer Tablette ausbilden. Bei dem Feuchtgranulationsverfahren werden einer oder beide der Wirkstoffe homogen mit wenigstens einem Teil des Trägers vermischt und durch Zusatz einer Granulierungsflüssigkeit in Gegenwart eines Granulierungsmittels zu Granulat geformt. Vorzugsweise umfaßt das Granulatprodukt sowohl das Ibuprofen-Medikament als auch das Domperidon-Medikament. Das Granulierungsmittel kann man der Granulierungsflüssigkeit vor der Zugabe zur Mischung von Wirkstoff und Träger zusetzen (und vorzugsweise darin lösen), oder man kann das Granulierungsmittel vor der Zugabe der Granulierungsflüssigkeit mit dem Wirkstoff und dem Träger vermischen. Bei der Granulierungsflüssigkeit kann es sich um Wasser oder ein organisches Lösungsmittel, z. B. einen C₁₋₆-Alkanol wie Ethanol, Propan-1-ol oder Propan-2-ol oder eine Mischung davon handeln. Das granuliert Material wird dann vor dem Verpressen zu Tabletten getrocknet, gesiebt, falls erforderlich anderen Inhaltsstoffen zugesetzt und gemischt, so daß sich eine homogene Mischung bildet. Bei dem Trockengranulationsverfahren werden die Inhaltsstoffe in Abwesenheit einer Flüssigkeit zu Granulat geformt, beispielsweise durch Walzenkompaktierung oder mit einer stoßenden Wirbelschicht. Das Granulat wird dann mit den verbliebenen Inhaltsstoffen gemischt und zu einer festen Verabreichungsform verpreßt. Die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können auch gebildet werden, indem man gepulverte Inhaltsstoffe in ein Behältnis siebt und dann unter Bildung einer homogenen Mischung vermischt. Die Mischung kann direkt zu Tabletten verpreßt werden. Das „Direktverpressungs“-Verfahren umfaßt keinen vorgeschalteten Granulierungsschritt. Die Inhaltsstoffe werden unter Bildung einer homogenen Mischung kombiniert und dann zur Komprimierung zu Tabletten einer Tablettierung zugeführt.

[0043] Bei einem bevorzugten Verfahren wird die Zusammensetzung durch ein Verfahren gebildet, das eine wie oben beschriebene Feuchtgranulationsstufe umfaßt. Wünschenswerterweise liegen im Granulatprodukt die beiden Wirkstoffe zusammen mit einem inerten Verdünnungsmittel und einem Sprengmittel vor. In einer Zusammensetzung, die durch ein stärker bevorzugtes Verfahren hergestellt wurde, umfaßt das Granulierungsmittel ein Cellulosematerial (besonders bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose). Bei der Granulierungsflüssigkeit handelt es sich vorzugsweise um Wasser. Bei einem weiteren bevorzugten Verfahren mischt man das Granulierungsmittel bzw. Bindemittel mit den gepulverten Hilfsmitteln und gibt hierzu die Granulierungsflüssigkeit (vorzugsweise Wasser). Das Granulatprodukt wird vorzugsweise mit einem Gleitmittel kombiniert und zu Tabletten verpreßt.

[0044] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung somit ein Verfahren zur Herstellung einer komprimierten Zusammensetzung bereit, bei dem man (a) das Ibuprofen-Medikament, gegebenenfalls mit dem Domperidon-Medikament, mit wenigstens einem ersten Teil der Trägersubstanz und Granulierungsflüssigkeit granuliert; (b) das Granulat trocknet; (c) mit einem Gleitmittel und gegebenenfalls einem Fließmittel zur Bildung einer homogenen Mischung mischt und (d) zu Tabletten verpreßt. Bei einem solchen Verfahren ist ein Cellulosematerial das bevorzugte Granulierungsmittel.

[0045] Die Verabreichungsformen der vorliegenden Erfindung können gewünschtenfalls andere kompatible pharmakologische Wirkstoffe, z. B. Codein, Caffein oder Vitaminprodukte, enthalten.

[0046] Die Behandlung mit dem Ibuprofen/Domperidon-Kombinationsarzneimittel ist vor allem zur Behandlung von Migräne und anderen Krankheiten, bei denen die Eigenschaften von Ibuprofen (insbesondere die entzündungshemmenden, analgetischen und fiebersenkenden Eigenschaften) in Kombination mit den Eigenschaften von Domperidon (insbesondere zur Behandlung von Übelkeit und Dyspepsie) von Nutzen sind, be-

stimmt.

[0047] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird weiterhin die Verwendung einer Trägersubstanz bereitgestellt, die povidonfrei ist und wenigstens ein Verdünnungsmittel in Kombination mit wenigstens einem die Freisetzung modifizierenden Mittel in einer stabilen pharmazeutischen Zusammensetzung, die ein Ibuprofen-Medikament und ein Domperidon-Medikament umfaßt, enthält. Vorzugsweise handelt es sich bei dem die Freisetzung modifizierenden Mittel um ein Sprengmittel.

[0048] Weitere allgemeine -Informationen zu den Hilfsstoffen finden sich in The Handbook of Pharmaceutical Excipients (2. Auflage: Hrsg. Wade und Weller) und Remington: Science and Practice of Pharmacy (19. Aufl.: Hrsg. Gennaro).

[0049] Die Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele, die lediglich zur Veranschaulichung dienen, näher erläutert. Die in diesen Beispielen verwendeten Inhaltsstoffe werden von den unten aufgeführten Quellen erhalten:

Sowohl mikrokristalline Cellulose als auch kolloidale Cellulose sind unter dem Handelsnamen Avicel von FMC Corporation erhältlich; Croscarmellose-Natrium ist von FMC Corporation unter dem Handelsnamen Ac-Di-Sol erhältlich; hydriertes Baumwollsaamenöl ist von Edward Mendell unter dem Handelsnamen Lubritab erhältlich; Hydroxypropylmethylcellulose ist von Dow Corporation unter dem Handelsnamen Methocel E 50 erhältlich; Hydroxypropylcellulose ist von Dow Corporation unter dem Handelsnamen Klucel LF erhältlich; kolloidales Kiesegel ist von Degussa unter dem Handelsnamen Aerosil erhältlich; Xanthan ist von Monsanto unter dem Handelsnamen Keltrol erhältlich; bei Polysorbat 80 handelt es sich um ein Polyoxyethylen-20-oleat; bei Polysorbat 60 handelt es sich um Polyoxyethylen-20-stearat.

Beispiele 1 bis 3

<u>Inhaltsstoff</u>	<u>Beispiel 1</u>	<u>Beispiel 2</u>	<u>Beispiel 3</u>
Ibuprofen	60,5%	60,5%	60,3%
Domperidonmaleat	1,9%	1,9%	1,9%
Mikrokristalline			
Cellulose	6,1%	6,1%	-
Croscarmellose-Natrium	9,7%	9,7%	3,0%
Magnesiumstearat	0,6%	-	0,6%
Hydriertes Baumwoll-			
samenöl	-	0,6%	-
Tricalciumphosphat	18,2%	18,2%	-
Hydroxypropylcellulose	3,0%	-	-
Hydroxypropylmethyl-			
cellulose	-	3,0%	-
Sorbit	-	-	34,2%

[0050] Die Zusammensetzung von Beispiel 1 wurde gemäß den folgenden Schritten hergestellt:

- Ibuprofen, Domperidonmaleat, Tricalciumphosphat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose-Natrium und mikrokristalline Cellulose wurden gesiebt und vermischt, so daß eine homogene Mischung entstand;
- die Mischung wurde bis zu einem geeigneten Endpunkt mit Wasser granuliert und getrocknet;
- das getrocknete Granulat wurde mit Magnesiumstearat vermischt;
- das mit dem Gleitmittel vermischte Granulat wurde zu Tablettenkernen geformt, die jeweils 200 mg Ibuprofen und 5 mg Domperidon oder jeweils 400 mg Ibuprofen und 10 mg Domperidon enthalten;
- die Tablettenkerne wurden mit einem herkömmlichen Filmüberzug beschichtet.

[0051] Beispiel 2 wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt, jedoch wurde das Granulierungsmittel Hydroxypropylcellulose in Schritt (a) durch Hydroxypropylmethylcellulose und das Gleitmittel

Magnesiumstearat in Schritt (c) durch hydriertes Baumwollsaamenöl ersetzt.

[0052] Beispiel 3 wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt, jedoch wurden mikrokristalline Cellulose und Tricalciumphosphat durch Sorbit ersetzt, und Schritt (a) wurde ohne Granulierungsmittel durchgeführt.

Beispiele 4 bis 6

<u>Inhaltsstoff</u>	<u>Beispiel 4</u>	<u>Beispiel 5</u>	<u>Beispiel 6</u>
Ibuprofen	60,5%	62,4%	60,5%
Domperidonmaleat	1,9%	2,0%	1,9%
Mikrokristalline			
Cellulose	6,1%	6,3%	6,1%
Croscarmellose-Natrium	9,7%	10,0%	9,7%
Stearinsäure	0,6%	0,6%	-
Magnesiumstearat	-	-	0,6%
Tricalciumphosphat	18,2%	18,7%	18,2%
Hydroxypropylmethyl- cellulose	3,0%	-	3,0%

[0053] Die Tablettenkerne enthielten 200 mg bzw. 400 mg Ibuprofen.

[0054] Beispiel 4 wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt, jedoch wurde das Granulierungsmittel Hydroxypropylcellulose in Schritt (a) durch Hydroxypropylmethylcellulose und das i Gleitmittel Magnesiumstearat in Schritt (c) durch Stearinsäure ersetzt.

[0055] Beispiel 5 wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt, jedoch wurde Schritt (a) ohne Granulierungsmittel durchgeführt, in Schritt (b) wurde Isopropanol als Granulierungsflüssigkeit verwendet und in Schritt (c) wurde das Gleitmittel Magnesiumstearat durch Stearinsäure ersetzt.

[0056] Beispiel 6 wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt, jedoch wurde das Granulierungsmittel Hydroxypropylcellulose in Schritt (a) durch Hydroxypropylmethylcellulose ersetzt.

Beispiel 7

Inhaltsstoff	Gew.-%
Ibuprofen	59,8%
Domperidon	1,9%
Kolloidales Kieselgel	0,2%
Magnesiumstearat	0,6%
Laktose	9,2%
Mikrokristalline	
Cellulose	22,2%
Natriumlaurylsulfat	1,9%
Natriumstärkeglykolat	3,5%

[0057] Die Zusammensetzung von Beispiel 7 wurde durch Sieben und Vermischen aller oben aufgeführten, gepulverten Inhaltsstoffe zu einer homogenen Mischung und Verpressen der Mischung zu Tablettenkernen mit 200 mg Ibuprofen und 5 mg Domperidonäquivalent oder jeweils 400 mg Ibuprofen und 10 mg Domperidonäquivalent hergestellt.

[0058] Es ist weiterhin möglich, Tabletten herzustellen, die 200 mg Ibuprofen und 10 mg Domperidonäquivalent oder 400 mg Ibuprofen und 20 mg Domperidonäquivalent enthalten, wobei die Herstellung wie in einem der Beispiele 1–7 erfolgt. Das in den obigen Beispielen verwendete racemische Ibuprofen kann durch eine therapeutisch äquivalente Gewichtsmenge an S-(+)-Ibuprofen oder des Natrium- oder Lysinsalzes von racemischem Ibuprofen oder S-(+)-Ibuprofen ersetzt werden.

Beispiele 8–35

[0059] Die folgenden Zusammensetzungen (Beispiele 8–35) wurden zubereitet und zur Bestimmung ihrer Stabilität wie unten beschrieben getestet. Die Inhaltsstoffe für jedes einzelne Beispiel sind in den Tabellen 1, 2 und 3 aufgeführt.

[0060] Beispiele 8–31 wurden durch Kombinieren der pulverförmigen Inhaltsstoffe zu einer homogenen Pulvermischung zubereitet.

[0061] Beispiele 32–35 wurden durch Kombinieren der pulverförmigen Inhaltsstoffe zu einer homogenen Pulvermischung und deren Verpressen zu Tabletten zubereitet.

[0062] Die Beispiele wurden nach einwöchiger Lagerung der Beispielzusammensetzungen unter kontrollierten Bedingungen bei 50–60°C auf nachweisbare Konzentrationen der Verunreinigung cis-5-Chlor-1-[1-[3-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)propyl]piperidin-4-yl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-on-1-oxid (hier als Domperidon-N-Oxid bezeichnet) als Maßstab für den Zerfall des Domperidons analysiert. Die Messung erfolgte durch HPLC-Analyse. Beispiele, bei denen keine nachweisbare Menge an Domperidon-N-Oxid gefunden wurde, (<0,1%) wurden als zufriedenstellend angesehen.

Tabelle 1

Beispiel	Menge an Inhaltsstoff (mg)					
	8	9	10	11	12	13
Ibuprofen	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Domperidon	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Mikrokristalline Cellulose	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Hydroxypropyl-methylcellulose	-	10,0	-	-	-	-
Natriumlaurylsulfat	-	-	10,0	-	-	-
Talkum	-	-	-	10,0	-	-
Magnesiumstearat	-	-	-	-	10,0	-
Stearinsäure	-	-	-	-	-	10,0

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel	Menge an Inhaltsstoff (mg)			
	14	15	16	17
Ibuprofen	200,0	200,0	200,0	200,0
Domperidon	2,5	2,5	2,5	2,5
Mikristalline Cellulose	100,0	100,0	100,0	100,0
Hydroxypropyl-methylcellulose	10,0	-	-	-
Natriumstärke-glykolat	-	10,0	-	-
Hydroxypropyl-cellulose	-	-	10,0	-
Hydriertes Pflanzenöl	-	-	-	10,0

Tabelle 2

Beispiel	Menge an Inhaltsstoff (mg)					
	18	19	20	21	22	23
Ibuprofen	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Domperidon	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Laktose	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Hydroxypropyl-methylcellulose	-	10,0	-	-	-	-
Natriumlauryl-sulfat	-	-	10,0	-	-	-
Talkum	-	-	-	10,0	-	-
Magnesiumstearat	-	-	-	-	10,0	-
Stearinsäure	-	-	-	-	-	10,0

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Beispiel	Menge an Inhaltsstoff (mg)							
	24	15	26	27	28	29	30	31
Ibuprofen	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Domperidon	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Kolloidales Kieselgel	100,0	-	-	-	-	-	-	-
Tricalcium- phosphat	-	100,0	-	-	-	-	-	-
Maisstärke	-	-	100,0	-	-	-	-	-
Pulveri- sierter Zucker	-	-	-	100,0	-	-	-	-
Sorbit	-	-	-	-	100,0	-	-	-
Calciumcar- boxymethyl- cellulose	-	-	-	-	-	100,0	-	-
Dicalcium- phosphat	-	-	-	-	-	-	100,0	-
Malto- dextrin	-	-	-	-	-	-	-	100,0

Tabelle 3

Beispiel	Menge an Inhaltsstoff (mg)			
	32	33	34	35
Ibuprofen	200,0	200,0	200,0	200,0
Domperidon	2,5	2,5	2,5	2,5
Mikrokristalline Cellulose	100,0	100,0	-	-
Laktose	-	-	100,0	100,0
Magnesiumstearat	10,0	-	10,0	-
Stearinsäure	-	10,0	-	10,0

[0063] Bei der Analyse von Beispielen wurden keine 5 nachweisbaren Konzentrationen an Domperidon-N-Oxid als Verunreinigung (d. h. <0,1 Gew.-%) gefunden.

[0064] Die Inhaltsstoffe von Beispielen 8–31 können mit einem Sprengmittel (z. B. Croscarmellose-Natrium), einem Fließmittel (z. B. kolloidalem Kieselgel) und weiterhin mit einem Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat) (wie hier beschrieben) versetzt und anschließend zu Tabletten verpreßt werden.

Beispiel 36

Inhaltsstoff	Gew.-%
Ibuprofen	59,9 (200 mg)
Domperidon	0,6
Mikrokristalline Cellulose	18,0
Laktose	12,0
Magnesiumstearat	0,5
Stärke	9,0

[0065] Eine die oben aufgeführten Inhaltsstoffe enthaltende Tablettenformulierung wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 3 beschrieben oder durch direktes Verpressen in ähnlicher Weise wie in Beispiel 7 beschrieben hergestellt. Weiterhin kann man die folgenden Beispielformulierungen herstellen:

Beispiel 37: Retard-Tablette

Inhaltsstoff	Gew.-%
Domperidonmaleat	3,7
Ibuprofen	74,1
Xanthan	18,5
Hydroxypropylmethylcellulose	2,2
Stearinsäure	1,1
Kolloidales Kieselgel	0,4

[0066] Eine Retard-Tablette läßt sich herstellen, indem man 0 die Hydroxypropylmethylcellulose und das Ibuprofen mit ungefähr 20% des Gesamtgehalts an Xanthan unter Verwendung von Wasser als Granulierungsmittel granuliert. Das Ibuprofengranulat wird mit dem restlichen Xanthan und den anderen Inhaltsstoffen 5 kombiniert und zu Tabletten verpreßt, die 400 mg Ibuprofen und 20 mg Domperidon enthalten.

Beispiel 38: Kapsel

Inhaltsstoff	Gew.-%
Ibuprofen	60,6
Domperidon	3,0
Laktose	30,3
Croscarmellose-Natrium	6,1

[0067] Die Inhaltsstoffe wurden zu einer homogenen Mischung geformt und in eine herkömmliche Hartgelatinekapsel abgefüllt, die 200 mg Ibuprofen und 10 mg Domperidon enthält.

Beispiel 39: Brausegranulat

Inhaltsstoff	Gew.-%
Domperidonmaleat-	0,3
Ibuprofen	10,2
Mikrokristalline Cellulose	2,5
Pulverisierter Zucker	51,2
Äpfelsäure	25,5
Natriumhydrogencarbonat	7,7
Wasserfreies Natriumcarbonat	2,6
Natriumlaurylsulfat	0,1

[0068] Domperidon, Ibuprofen, mikrokristalline Cellulose und 5 Zucker werden mit Wasser granuliert und dann gründlich getrocknet. Die restlichen Inhaltsstoffe werden zugesetzt, wodurch eine Pulvermischung gebildet wird, die in Beutel abgefüllt wird, die jeweils 400 mg Ibuprofen und 20 mg Domperidonmaleat enthalten.

Vergleichsbeispiel 1

[0069] Ibuprofen (200 mg) und Domperidonmaleat (2,5 mg) wurden durch ein Standardgranulationsverfahren mit Wasser und 5 Isopropylalkohol als Granulierungsflüssigkeit zu einem Granulat geformt. Nach einwöchiger Lagerung bei 50–60°C wurden keine nachweisbaren Konzentrationen an Domperidon-N-Oxid als Verunreinigung (wie im oben beschriebenen Test beschrieben) gefunden (d. h. <0,1%). Wurde in das Granulat zusätzlich Povidon (10 mg) eingearbeitet, so fand man nach einwöchiger Lagerung bei 50–60°C eine Verunreinigungskonzentration von mehr als 1,5% (wie oben definiert).

Vergleichsbeispiel 2

[0070] Ibuprofen wurde in einem herkömmlichen Mixer mit Domperidonmaleat zu einer homogenen Pulvermischung kombiniert, die 200 mg Ibuprofen und 2,5 mg Domperidonmaleat enthält. Das Produkt wurde eine Woche lang bei 50–60°C gelagert. Bei der Analyse des Produkts nach der Lagerung wurde; keine nachweisbaren Konzentrationen an Verunreinigung (wie oben definiert) gefunden.

[0071] Im Gegensatz dazu wurde, wenn man Povidon (20 mg) in die Pulvermischung einarbeitete, nach einwöchiger Lagerung bei 50–60°C eine Verunreinigungskonzentration von etwa 0,7 Gew.% gefunden. Arbeitete man anstelle 0 von Povidon Crospovidon (Kollidon CL) in die Tablette ein, so fand man nach einwöchiger Lagerung bei 50–50°C eine Verunreinigungskonzentration (wie oben definiert) von etwa 7,9 Gew.%.

Vergleichsbeispiele 3 und 4

[0072] Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 2 beschrieben, wurde Povidon (10 mg) in die Pulvermischung von Beispiel 8 (Vergleichsbeispiel 3) und weiterhin in die 0 Pulvermischung von Beispiel 19 (Vergleichsbeispiel 4) eingearbeitet, und nach einwöchiger Lagerung bei 50–60°C wurde eine Verunreinigungskonzentration (wie oben definiert) von ungefähr 0,5 Gew.% gefunden. Die Ergebnisse mit und ohne Povidon (Pvp) sind unten in 5 Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4

Vergleichs- beispiel	% Verunreinigung (1 Woche) ohne pvp	% Verunreinigung (1 Woche) mit pvp
3	<0,1%	~0,5%
4	<0,1%	~0,5%

Patentansprüche

1. Eine stabile pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Mischung aus Folgendem umfasst:

- (i) einem Ibuprofen-Medikament;
- (ii) einem Domperidon-Medikament; und
- (iii) einer Trägersubstanz,

dadurch gekennzeichnet, dass die Trägersubstanz frei von Polyvinylpyrrolidon ist und mindestens ein Verdünnungsmittel, kombiniert mit mindestens einem Disintegrationsagens und ein Granulieragens, umfasst, wobei Folgendes ausgeschlossen wird:

- (a) eine gepresste Tablette, die granuliertes Ibuprofen und eine Trägersubstanz umfasst, im Wesentlichen bestehend aus entweder Maisstärke zu 35–38 % des gesamten Tablettengewichts in Kombination mit getrockneter Maisstärke zu 3–4 % des gesamten Tablettengewichts, oder mikrokristalliner Zellulose zu 10–11 des gesamten Tablettengewichts in Kombination mit Croscarmellose-Natrium zu 14–16 des gesamten Tablettengewichts und vorgelatinisierter Stärke zu 10% des gesamten Tablettengewichts;
- (b) eine Direktpresstablette, die eine Trägersubstanz, im Wesentlichen bestehend aus mikrokristalliner Zellulose zu 8–11 % des gesamten Tablettengewichts und Laktose zu 5–6 des gesamten Tablettengewichts, umfasst;
- (c) eine harte Gelatine kapsel, die einen Träger, im Wesentlichen bestehend aus Maisstärke zu 15–20 des gesamten Kapselgewichts in Kombination mit vorgelatinisierter Stärke zu 5–6 % des gesamten Kapselgewichts, umfasst.

2. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulieragens anwesend

ist, das in einem Ausmaß von bis zu 10% des gesamten Tablettengewichts präsent ist.

3. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, die ein Granulieragens, im Wesentlichen bestehend aus einem oder mehreren folgender Stoffe, umfasst: Polymerische Granulieragenzien, ausgewählt aus natürlichen Gummis, synthetischen Gummis und Zellulosesubstanzen; ein Zuckergranulieragens; ein Stärkegranulieragens.

4. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulieragens ein Zellulosederivat ist.

5. Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulieragens Hydroxypropylzellulose oder Hydroxypropylmethylzellulose ist.

6. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche in Form einer direkt gepressten Tablettenzusammensetzung, die Folgendes umfasst

(i) ein Ibuprofen-Medikament;

(ii) ein Domperidon-Medikament; und

(iii) eine Trägersubstanz, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägersubstanz frei von Polyvinylpyrrolidon ist und mindestens ein Verdünnungsmittel, kombiniert mit mindestens einem Disintegrationsagens und einem Schmiermittel und ein Granulieragens umfasst.

7. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, die 20–60 Gew.% Trägersubstanz, einschließlich bis zu 15 Gew.% einer diskreten Disintegrationssubstanz umfasst.

8. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Trägersubstanz im Wesentlichen aus einem oder mehreren der folgenden Verdünnner besteht: mikrokristalline Zellulose, Tricalciumphosphat und Laktose.

9. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, die einen oder mehrere diskrete Disintegrationsmittel, einschließlich Croscarmellose-Natrium und Natriumstärkeglykolat umfasst.

10. Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, in der das Ibuprofen-Medikament razemisches Ibuprofen oder S(+)-Ibuprofen oder die Natrium- oder Lysinsalze davon ist und in einem Ausmaß von 50–65 Gew.-% der Zusammensetzung präsent ist, und in der das Domperidon-Medikament Domperidon oder dessen Maleatsalz ist und in einem Ausmaß von 1–5 % der Zusammensetzung präsent ist.

11. Ein Verfahren zur Vorbereitung einer gepressten Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1–5, das (a) das Granulieren des Ibuprofen-Medikaments, optional mit dem Domperidon-Medikament, mit mindestens einem ersten Teil der Trägersubstanz und einer Granulierflüssigkeit; (b) das Trocknen des Granulats; (c) das Mischen mit einem Schmiermittel und optional einer Fließhilfe zur Formung einer homogenen Mischung, und (d) das Pressen zu Tabletten, umfasst.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, das ferner eine Zellulosesubstanz als Granulieragens umfasst.

13. Die Verwendung einer Mischung aus

(i) einem Ibuprofen-Medikament;

(ii) einem Domperidon-Medikament; und

(iii) einer Trägersubstanz,

dadurch gekennzeichnet, dass die Trägersubstanz frei von Polyvinylpyrrolidon ist und mindestens ein Verdünnungsmittel, kombiniert mit mindestens einem Disintegrationsagens und ein Granulieragens, umfasst, wobei Folgendes ausgeschlossen wird:

(a) eine gepresste Tablette, die granuliertes Ibuprofen und eine Trägersubstanz umfasst, im Wesentlichen bestehend aus entweder Maisstärke zu 35–38 des gesamten Tablettengewichts in Kombination mit getrockneter Maisstärke zu 3–4 % des gesamten Tablettengewichts, oder mikrokristalliner Zellulose zu 10–11 % des gesamten Tablettengewichts in Kombination mit Croscarmellose-Natrium zu 14–16 des gesamten Tablettengewichts und vorgelatinisierter Stärke zu 10 des gesamten Tablettengewichts;

(b) eine Direktpresstablette, die eine Trägersubstanz, im Wesentlichen bestehend aus mikrokristalliner Zellulose zu 8–11 % des gesamten Tablettengewichts und Laktose zu 5–6 des gesamten Tablettengewichts, umfasst;

(c) eine hart Gelatine kapsel, die einen Träger, im Wesentlichen bestehend aus Maisstärke zu 1–20 des gesam-

ten Kapselgewichts in Kombination mit vorgelatinisierter Stärke zu 5–6 des gesamten Kapselgewichts, umfasst, bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Migräne.

14. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 in Form einer gepressten Tablette, wobei die Trägersubstanz eine gepresste Mischung aus Folgendem umfasst:

(a) einer granulierten Komponente, die das Ibuprofen-Medikament und mindestens einen ersten Teil der Trägersubstanz umfasst; und

(b) einer Puderkomponente, die ein Schmiermittel und einen optionalen weiteren Teil der Trägersubstanz umfasst,

wobei das Domperidon-Medikament in einer der Komponenten (a) und (b) präsent ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägersubstanz frei von Polyvinylpyrrolidon ist und mindestens ein Verdünnungsmittel, kombiniert mit mindestens einem Disintegrationsagens, und ein Granulieragens, umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen