

(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
21. Dezember 2007 (21.12.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/144080 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/004936

(22) Internationales Anmeldedatum:

4. Juni 2007 (04.06.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 027 792.9 16. Juni 2006 (16.06.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG** [DE/DE]; Lohmanstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HOFFMANN, Hans-Rainer** [DE/DE]; Burghofstrasse 123, 56566 Neuwied (DE). **BRÄNDLI, Reto** [CH/US]; Apartment 20, 501 Beale Street, San Francisco, LA 94105 (US). **THEOBALD, Frank** [DE/DE]; Im Wiesengrund 28, 56653 Wehr (DE).

(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, 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, MT, 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).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

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

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

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: COMBINATION ANTIDEPRESSANTS WAFER

(54) Bezeichnung: ANTIDEPRESSIVA-KOMBINATIONS-WAFER

(57) Abstract: The present invention relates to a planar-shaped medication preparation that quickly decomposes on contact with moisture, based on hydrophilic polymers for the release of at least one active ingredient, wherein the medication preparation contains at least one active ingredient combination for treating depression, and with at least one active ingredient selected from the antidepressant group of drugs. The invention also relates to the use of such a combination of active ingredients for the production of an oral medication preparation for the treatment of depression and the therapeutic treatment of depression by means of oral administration of one of the named medication preparations.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft flächenförmige, bei Kontakt mit Feuchtigkeit schnell zerfallende, Arzneimittelzubereitung auf Basis hydrophiler Polymere zur Freisetzung mindestens eines Wirkstoffs, wobei die Darreichungsform eine Wirkstoffkombination zur Depressionstherapie enthält und mindestens einer der Wirkstoffe aus der Gruppe der Antidepressiva ausgewählt ist. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer solchen Wirkstoffkombination zur Herstellung eines oral verabreichbaren Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen, sowie die therapeutische Behandlung von Depressionen durch orale Verabreichung einer der genannten Arzneimittelzubereitungen.



WO 2007/144080 A2

Antidepressiva-Kombinations-Wafer

Die vorliegende Erfindung betrifft Flächenförmige, bei Kontakt mit Feuchtigkeit schnell zerfallende, Arzneimittelzubereitung auf Basis hydrophiler Polymere zur Freisetzung
5 mindestens eines Wirkstoffs in einer Körperöffnung oder Körperhöhle, wobei die Darreichungsform eine Wirkstoffkombination zur Depressionstherapie enthält und mindestens einer der Wirkstoffe aus der Gruppe der Antidepressiva ausgewählt ist.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer solchen Wirkstoffkombination zur Herstellung eines oral verabreichbaren Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen, sowie die therapeutische Behandlung von Depressionen durch orale
15 Verabreichung einer der genannten Arzneimittelzubereitungen.

In Deutschland leiden ca. 5 % der Bevölkerung unter behandlungsbedürftigen Depressionen. wobei besonders auffällig
20 ist, daß nach WHO-Angaben Frauen ca. 2-3 mal häufiger als Männer erkranken.

Depressionen werden in der Literatur als Erkrankungen definiert, die mit Niedergeschlagenheit und zusätzlichen körperlichen und psychischen Störungen einhergehen und durch
25 die folgenden wesentlichen Symptome charakterisiert sind:

- gedrückte Stimmung, Antriebsschwäche, Müdigkeit;
- geringer Appetit und Gewichtsverlust;
- Schlafstörungen;

- Unruhe, Verschlossenheit, Konzentrationsschwierigkeiten, langsame Gedankengänge und Handlungen, Unentschlossenheit;
- Suicidgefährdung.

5

Infolge ihrer weiten Verbreitung und insbesondere aufgrund der Suicidgefahr stellen Depressionen eine ernstzunehmende, lebensbedrohliche Erkrankung dar, die einer Behandlung bedarf.

10

Neurophysiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß die Ursache für depressive Erkrankungen in einer Störung des Hirnstoffwechsels zu sehen ist.

Das Gleichgewicht der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin ist gestört und sie liegen entweder in zu geringer Konzentration vor, oder aber die Signalübertragung durch diese Botenstoffe selbst ist in ihrer Funktion gestört.

Aufgrund dieser nachgewiesenen physiologischen Störungen sind depressive Erkrankungen einer medikamentösen Therapie zugänglich, wobei der Therapieansatz darin besteht, das gestörte Gleichgewicht wieder herzustellen. Dies kann entweder durch eine Erhöhung der Konzentration der Neurotransmitter oder aber eine Verbesserung der neurologischen Signalübertragung erreicht werden.

Bei leichten Depressionen oder normalen Krankheitsbildern ist oft eine Therapie mit einem entsprechend ausgewählten und auf den Zustand des Patienten abgestimmten Antidepressivums ausreichend. Allerdings kann es bei behandlungsresistenten depressiven Erkrankungen erforderlich sein,

30

unterschiedliche Antidepressiva einzusetzen, um einen optimalen Therapieerfolg für den Patienten zu erzielen.

Andererseits treten gerade durch die Kombination verschiedener Antidepressiva und anderen psychotropen Wirkstoffen oft-
5 oftmals durch das Zusammenwirken hervorgerufene schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf. Aus diesem Grund ist nicht nur die genaue Dosierung der Wirkstoffe, sondern auch eine exakt Einhaltung des Einnahmeplans uner-
10 läßlich.

Ein weiteres Problem der Therapie ist es, die Einnahme der verordneten Medikamente sicherzustellen, da die psychische Verfassung der Patienten oft so schlecht ist, daß sie die
15 Einnahme vergessen, die Patienten sich oftmals Gesund fühlen und nach eigener Auffassung die Medikamente nicht benötigen, oder aber die Patienten den Medikamenten mißtrauen und die Einnahme verweigern, z.B. dadurch, daß Tabletten im Mund gesammelt und ausgespuckt werden.

20 Übliche Darreichungsformen zur Verabreichung von Wirkstoffen in bei Therapie sind Tabletten oder Kapseln.

Tabletten oder Kapseln können zwar leicht eingenommen werden, jedoch ist die Überprüfung der tatsächlichen Einnahme
25 erschwert und die Wirkstoffe unterliegen bei Resorption über den Gastrointestinaltrakt dem "First-Pass-Effekt", so daß hohe initiale Wirkstoffkonzentrationen in der Tablette oder Kapsel erforderlich sind. Gerade in anbetracht des bereits erwähnten Spektrums der durch die Wirkstoffkombina-
30 tionen hervorgerufenen UAW sollte aber die Dosierung der

Wirkstoffe möglichst gering gehalten werden, um schwerwiegende Nebenwirkungen nach Möglichkeit auszuschließen. Zudem ist die Größe des First-Pass-Effekts stark von unterschiedlichen Faktoren, z.B. der Menge des Mageninhalts und somit einer "Verdünnung" der Wirkstoffe", abhängig, so daß abhängig vom Zeitpunkt der Einnahme und Stoffwechselbedingungen stark unterschiedliche Plasmakonzentrationen der hochpotenten Wirkstoffe erreicht werden. Hierdurch schwanken sowohl die Wirksamkeit als auch die Nebenwirkungen.

10

Darüber hinaus ist die Anwendung von Buccal- oder Sublingualtabletten bekannt, die den Wirkstoff im Mundraum freisetzen, so daß dieser direkt über die Mundschleimhaut resorbiert werden kann.

15

Der Nachteil dieser Tabletten besteht in einem oft unangenehmen Mundgefühl und aufgrund der kompakten Form einem nur langsamen Zerfall der Tablette und einer daraus resultierenden langsamen Freisetzung der Wirkstoffe.

20

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand daher darin, Arzneimittelzubereitungen bereitzustellen, mit denen eine Kombinationstherapie zur Behandlung depressiver Erkrankungen auf einfache und sichere Weise durchführbar ist, und die es ermöglichen, die oben genannten Nachteile zu vermeiden oder zu vermindern. Der Erfindung lag ferner die Aufgabe zugrunde, Verfahren für die medikamentöse Kombinationstherapie depressiver Erkrankungen aufzuzeigen.

30

Der verbesserte Therapieerfolg einer Wirkstoffkombination bei der Behandlung von Depressionen ist darauf zurückzuführen.

ren, daß unterschiedliche Wirkstoffe über unterschiedliche Mechanismen wirken, wodurch oftmals auch die Dosis - und somit die UAW - des einzelnen Wirkstoffs reduziert werden können.

5 Darüber hinaus können über die Kombinationstherapie auch unterschiedlichen Symptome der Depression oder mit dieser einhergehender psychischer Störungen behandelt werden, die ein Wirkstoff allein nicht abdeckt.

10 Wie bereits erwähnt, hat sich aber gezeigt, daß bei Patienten in der Kombinationstherapie die Häufigkeit der UAW, insbesondere schwerer UAW wie Grand-Mal-Anfällen und Suiciden, stark ansteigt. Aus diesem Grund ist nicht nur die genaue Dosierung der Wirkstoffe, sondern auch eine exakt
15 Einhaltung des Einnahmeplans unerlässlich.

Im Kompromiß zwischen der Überprüfung der Einnahme der Medikation, die bei Injektionen oder Infusionen am einfachsten, und einer praktikablen Lösung, stellen dabei oral
20 Applizierbare Arzneiformen ein geeignetes Mittel dar.

Es hat sich gezeigt, daß diese Aufgaben durch die flächenförmigen Arzneimittelzubereitungen in Form oblatenartiger Darreichungsformen, die als „Wafer“ bezeichnet werden, gelöst werden, wobei die Wafer auf Basis hydrophiler Polymere
25 bei Kontakt mit Feuchtigkeit schnell zerfallen und mindestens einen Wirkstoff einer Wirkstoffkombination sofort freisetzen, der zumindest teilweise transmukosal resorbiert wird, wobei mindestens einer der Wirkstoffe der Wirkstoff-
30 kombination aus der Gruppe der Antidepressiva ausgewählt ist.

Ferner hat sich gezeigt, daß die Verwendung einer Wirkstoffkombination mit mindestens einem Antidepressivum und einem weiteren psychotropen Wirkstoff zur Herstellung eines Wafers zur Behandlung von Depressionen geeignet ist.

5

Auch bei einer Kombination von Wirkstoffen ist eine konsequente Einnahme und gute Compliance des Medikaments Voraussetzung, um eine optimale Wirksamkeit zu gewährleisten.

10 Die Verabreichung dieser Wirkstoffkombinationen in flächenförmigen Darreichungsformen (Wafern) ermöglicht dabei nicht nur eine einfache Einnahme, sondern auch eine exakte Abstimmung der Wirkstoffkomponenten untereinander, so daß Fehldosierungen durch vergessene oder doppelte Einnahme nur
15 eines Wirkstoffs, und somit eine unzureichende Therapie der Depression, unterbleiben.

Durch die oral applizierbare Darreichungsform als Wafer aus einem schnell zerfallenden hydrophilen Polymer wird die
20 Einnahme der Medikamente durch den Patienten gewährleistet, da dieser sofort im Mund zerfällt.

Zudem liegt in der erfindungsgemäßen Darreichungsform bereits eine an die Therapie angepaßte Wirkstoffkombination vor, so daß die Gabe der Medikamente nur einmalig überwacht
25 werden muß.

Für Patienten, die selbst für ihre Medikation verantwortlich sind, wird die Einnahme durch den Wafer mit einer Wirkstoffkombination deutlich erleichtert, so daß die notwendige konsequente Einnahme gemäß dem Einnahmeplan gewährleistet ist. Sowohl Compliance als auch der Therapieerfolg
30

werden verbessert und das Risiko fehlerhafter Anwendungen minimiert.

Die zumindest teilweise Resorption der Wirkstoffe über die Mundschleimhaut bietet gegenüber anderen peroralen Darreichungsformen weiterhin die Vorteile, daß auch Patienten mit Schluckbeschwerden oder Patienten, die die Einnahme von Tabletten verweigern, Medikamente oral verabreicht bekommen können.

10

Infolge der parenteralen Gabe, d.h. der direkten Resorption des Wirkstoffes über die Schleimhaut, unterliegen die Wirkstoffe auch nicht dem First-Pass-Effekt. Da auf diese Weise kein Wirkstoff vor Erreichen des Wirkortes verstoffwechselt wird, kann die initiale Dosierung so gering wie möglich gehalten werden. Weiterhin werden Schwankungen der Wirkstoffkonzentration durch unvollständige oder verzögerte Resorption und Wirkungsverzögerungen in Abhängigkeit von der zuvor aufgenommenen Nahrungsmenge unterdrückt bzw. minimiert. Die Einstellung des Patienten kann somit zuverlässiger erfolgen und die Notwendigkeit beispielsweise einer Einnahme auf nüchternen Magen kann entfallen.

15
20

Ferner können in einer Wirkstoffkombination Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen vorhanden sein, die synergistisch wirken, so daß infolge der unterschiedlichen physiologischen Wirkung und Behandlung verschiedener Symptome der Depression geringere Mengen der Wirkstoffe dosiert werden können, als dieses bei Einkomponentenzusammensetzungen der Fall wäre.

25
30

Hierbei können sowohl Kombinationen verschiedener Antidepressiva als auch Kombinationen aus einem oder mehreren Antidepressiva und Anxiolytika, Tranquilizer, Nootropika, Neuroleptika, Sympathomimetika mit psychoanaleptischer Wirkung, Antiarrhythmika, Sedativa und/oder Benzodiazepinen Anwendung finden.

Da die Wirkstoffkombinationen z.T. neue und starke UAW aufweisen, sollte die Anzahl der Wirkstoffe so gering wie möglich gehalten werden. Die Wafer können daher bis zu fünf, bevorzugt bis zu drei, und besonders bevorzugt zwei Wirkstoffe enthalten, wobei mindestens einer dieser Wirkstoffe ein Antidepressivum ist.

Durch die Variation des Verhältnisses der Wirkstoffe zueinander können die Dosierungen an die jeweiligen Bedürfnisse angepaßt werden. So kann in Abhängigkeit von den Symptomen der Depression z.B. nur ein leichtes oder gering dosiertes Antidepressivum verabreicht werden, während zur Bekämpfung einer starken Unruhe ein entsprechendes Sedativum oder Benzodiazepin gegeben wird.

Je nach Bedarf können so Wirkstoffe in einem geeigneten Verhältnis zueinander kombiniert werden, so daß verschiedene Symptome der Depression vorrangig behandelt werden.

Verändert sich der psychische Zustand des Patienten, so kann dieser leicht auf eine Darreichungsform mit geänderter Wirkstoffkombination eingestellt werden.

Aufgrund der einfachen und kostengünstigen Herstellung der Wafer ist es möglich, eine große Anzahl von Arzneimitteln

mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen bereitzustellen.

Ist der Wafer aus einem Laminat aufgebaut, so kann bei der Herstellung z.B. nur die Schichtdicke einer wirkstoffhaltigen Schicht oder die Konzentration des Wirkstoffes verändert werden.

Andererseits können Arzneimittel mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt aber gleichem Wirkstoffverhältnis einfach über unterschiedliche Flächenzuschnitte der Darreichungsform hergestellt werden.

In einer weiteren Ausführungsform kann auch einer der Wirkstoffe sofort wirksam sein, während ein zweiter Wirkstoff, der beispielsweise eine kürzere Halbwertszeit besitzt, eine Retardwirkung aufweist. Durch die verzögerte kontinuierliche Freisetzung bleiben so die Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum konstant.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Wafer mit den Wirkstoffkombinationen aufgrund ihrer flachen Form leicht mitgeführt werden, z.B. in der Brieftasche, und sind auch unterwegs sofort verfügbar, einfach einzunehmen und schnell wirksam, sowohl in der regelmäßigen Therapie, als auch bei plötzlich einsetzenden Schüben, z.B. Panikattacken, Angst- anfällen und dergleichen.

Als wasserlösliche oder quellfähige Polymere für den hydrophilen wasserlöslichen und/oder quellfähigen Polymerfilm eignen sich als Grundpolymer Polymere aus der Gruppe, die Dextran, Polysaccharide, einschließlich der Stärke und Stärkederivate, Cellulosederivate, wie Carboxymethylcellu-

lose, Ethyl- oder Propylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose (z. B. Walocel), Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose, Polyvinylalkohole, Polyethylenglykole, Polyacrylsäuren, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidone, Alginate, Pektine, Gelatine, Alginsäure, Kollagen, Chitosan, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageen natürliche Gumen, Tragant, hochdisperses Siliziumdioxid, Bentonit, sowie Derivate der vorgenannten hydrophilen Polymere bzw. Kombinationen aus zwei oder mehreren dieser Polymere umfaßt. Alternativ kann der Polymerfilm auch aus einem Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Pfropfcopolymer hergestellt sein.

Der Polymeranteil an einer erfindungsgemäßen Darreichungsform beträgt vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 75 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse der Darreichungsform.

Geeignete Antidepressiva zur Verwendung in einem Kombinationswafer umfassen dabei die tricyclischen, tetracyclischen und nicht cyclischen Antidepressiva sowie die allgemeinen Wirkstoffgruppen der Phenothiazine, Azaphenothiazine, Thioxanthene, Butyrophenone, Diphenylbutylpiperidine, Iminodibenzyllderivate, Iminostilbenderivate, Dibenzocycloheptadienderivate, Dibenzodiazepinderivate, Dibenzoxepinderivate, Benzodiazepine, Indolderivate, Phenylethylaminderivate und Hypericinderivate sowie pharmazeutisch akzeptable Salze oder Derivate dieser Verbindungen. Ferner können als Antidepressiva auch die selek-

tiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) Anwendung finden.

Ausgewählte Wirkstoffe dieser Gruppen von Antidepressiva
5 sind z.B. Amitryptilin, Amitryptilinoxid, Buspiron, Citalopram, Clomipramin, Desipramin, Dibenzepin, Dosulepin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Lofepramin, Maprotilin, Mianserin, Mirtazapin, Moclobemid, Nefazodon, Nortryptilin, Opipramol, Oxitriptan, Paroxetin, Reboxetin,
10 Sertralin, Tranylcypromin, Trimipramin, Venlafaxin und Viloxazin sowie pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Wirkstoffe.

Für die Therapie von Depressionen geeignet sind ferner die
15 bereits oben genannten Gruppen von Wirkstoffen der Anxiolytika, Tranquilizer, Nootropika, Neuroleptika, Sympathomimetika mit psychoanaleptischer Wirkung, Antiarrhythmika, Sedativa und Benzodiazepine sowie die aus diesen Gruppen ausgewählten Wirkstoffe wie Coffein, Meprobramat, Reserpin,
20 Prolintan, Hydroxyzin, Lorazepam, Chlorpromazin, Clozapin, Perphenazin, Risperidon, Sulpirid, Meclofenoxat, Nicergolin, Piracetam, Pyritinol, Fenetyllin und Methylphenidat sowie die pharmazeutisch akzeptablen Salze dieser Wirkstoffe.

25

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen enthalten dabei mindestens ein Antidepressivum und wahlweise einen oder mehrere weitere Wirkstoffe der anderen Wirkstoffgruppen.

In einer besonderen Ausführungsform ist mindestens ein Wirkstoff ein selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) wie Fluoxetin oder Paroxetin.

5 In einer erfindungsgemäßen Ausführung besteht die Wirkstoffkombination aus Mirtazapin und Lorazepam oder deren pharmakologisch akzeptablen Salzen, wobei das Verhältnis von Mirtazapin zu Lorazepam 95 % - 80 % zu 5 % - 20 %, bevorzugt 88 % zu 12 % beträgt.

10

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfaßt die Wirkstoffkombination drei Wirkstoffe, Mirtazapin, Lorazepam und Risperidon oder deren pharmakologisch akzeptablen Salze, wobei Verhältnis von Mirtazapin zu Lorazepam zu Risperidon bevorzugt 75 % zu 10 % zu 15 % ist, aber auch andere Zusammensetzungen möglich sind.

15

Eine weitere bevorzugte Wirkstoffkombination besteht aus dem Anxiolytikum Buspiron und Trancylpromin, Reboxetin oder

20 Mirtazapin.

In einer besonderen Ausführungsform umfaßt die Wirkstoffkombination das Anxiolytikum Buspiron und Lorazepam, wobei das Verhältnis von Buspiron zu Lorazepam 95 % - 80 % zu 5 %

25 - 20 %, bevorzugt 88 % zu 12 % beträgt.

Das Verhältnis der Wirkstoffe untereinander ist frei variable und richtet sich nach Potenz des Wirkstoffs, auftretenden UAW und der Stärke der zu behandelnden Symptome.

30

Zur Verbesserung der physiko-chemischen Eigenschaften, z.B. Verringerung der Brüchigkeit oder Versprödung, können dem Film Feuchthaltemittel zugesetzt sein, wie z.B. Glycerin, Propylenglycol, Sorbitol, Mannitol, Polyethylenglycol, Polyglycerinester und dergleichen.

In einer weiteren Ausführungsform können dem Wafer zur Stabilisierung des Films und der Wirkstoffe Antioxidantien zugesetzt sein, z.B. Vitamin C (Ascorbinsäure), Ascorbylpalmitat, Vitamin E (Tocopherolacetat), Hydroxybenzoesäurederivate. Weiterhin können auch saure und basische Ionentauscher als Stabilisatoren verwendet werden.

In weiteren Ausführungsformen können dem Film weitere Inhaltsstoffe wie Farbstoffe, Pigmente, Geschmacksstoffe, natürliche und/oder synthetische Aromastoffe, Süßstoffe, puffernde Systeme zugesetzt sein. Insbesondere Geschmacks- und Aromastoffe können dabei den oft schlechten Eigengeschmack oder Geruch der Wirkstoffe überdecken und/oder der Darreichungsform einen angenehmen Geschmack verleihen, so daß die Bereitschaft zur Einnahme der Medikation durch den Patienten deutlich verbessert wird. Der oder die Wirkstoff(e) der Zubereitung können zur Geschmacksmaskierung auch an einen sauren oder basischen Ionentauscher gebunden sein.

Der Zusatz von puffernden Systemen dient zum einen der Stabilisierung des Films und der Wirkstoffe gegen äußere Einflüsse und bei der Lagerung, zum anderen kann so der pH-Wert der Darreichungsform auf einen physiologisch akzeptablen pH-Wert eingestellt werden, so daß Schleimhautreizun-

gen vermieden werden. Durch ein Puffersystem kann auch die Löslichkeit von aciden oder basischen Wirkstoffen in der Matrix verbessert werden.

5 Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen sind dünn, beispielsweise in Form einer Oblate gestaltet. Die Dicke der Darreichungsform beträgt vorzugsweise 0,1 bis 5 mm, besonders bevorzugt 0,5 bis 1 mm. Die untere Grenze für die Dicke der Darreichungsformen liegt bei etwa 50 μm . Die Fläche
10 der Darreichungsform beträgt dabei zwischen 0,09 cm^2 und 12 cm^2 , bevorzugt zwischen 1 cm^2 und 8 cm^2 , und besonders bevorzugt zwischen 3 cm^2 und 6 cm^2 .

In einer weiteren Ausführungsform enthalten die Wafer der
15 vorliegenden Erfindung ein Sprengmittel oder ein Dochtmittel, z.B. ein Bicarbonat-Säure-Gemisch oder ein Aerosil, das durch Kontakt mit Flüssigkeit aktiviert wird und den Zerfall des Wafers nach Applikation und somit auch die Wirkstofffreisetzung beschleunigt.

20 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform liegt der Wafer als Schaum vor, so daß die Wirkstoffabgabe aufgrund der vergrößerten Oberfläche noch schneller erfolgt. Hierbei können in den Hohlräumen des Schaums auch einer oder mehrere
25 der Wirkstoffe oder Hilfsmittel in flüssiger Form vorliegen.

Zur Verbesserung der Resorption der Wirkstoffe durch die Schleimhaut können in dem Film auch Permeationsförderer,
30 z.B. Stoffe aus den Gruppen der Fettalkohole, Fettsäuren, Polyoxyethylenfettalkoholether, Polyoxyethylenfettsäuree-

ster, Fettalkoholester und Fettsäureester, insbesondere Sorbitanmonolaurat oder Ester von langkettigen Fettsäuren mit Methyl-, Ethyl- oder Isopropylalkohol, oder Ester von Fettalkoholen mit Essigsäure oder Milchsäure, oder auch
5 Stoffe wie DMSO (Dimethylsulfoxid) und Ölsäurediethanolamin zugesetzt sein. Der Mengenanteil dieser Stoffe beträgt, sofern vorhanden, 0,1 Gew.-% bis 25 Gew.-%, vorzugsweise von 1 Gew.-% bis 10 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffmatrix.

10

Darüber hinaus können in der Zusammensetzung des Wafers Verbindungen enthalten sein, die die Wirkstofffreisetzung verzögern (z.B. Mikroverkapselung).

15 In einer weiteren Ausführungsform besitzt der Wafer mukoadhäsive Eigenschaften, so daß dieser an der Schleimhaut bis zur vollständigen Auflösung haftet. Diese Ausführungsform erleichtert zusätzlich die Überwachung der Gabe der Medikamente, da der an der Schleimhaut haftende Wafer nicht ausgespuckt werden kann.
20

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist mindestens einer der Wirkstoffe an einen Ionentauscher gebunden, so daß das hydrophile Polymer schnell im Mundraum zerfällt,
25 die Freisetzung des Wirkstoffes aber erst verzögert oder bei verändertem pH-Wert, z.B. im Gastrointestinaltrakt, erfolgt. Auf diese Weise können Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirk- und Resorptionsmechanismus in einer Darreichungsform verabreicht werden, d.h. mindestens einer
30 der freigesetzten Wirkstoffe wird am Applikationsort resor-

biert, z. B. über die Mundschleimhaut, und der andere wird weitertransportiert und an einem anderen Ort resorbiert.

Der Wafer kann auch als Laminat mit unterschiedlichen
5 Schichten aufgebaut sein, wobei die Wirkstoffe in diskreten Schichten enthalten sind, die räumlich voneinander getrennt sind und sich in ihrem Aufbau voneinander unterscheiden. Die Wirkstoffe können so an unterschiedlichen Wirkorten oder aber auch verzögert freigesetzt werden, wenn sich die
10 Zerfallszeit der unterschiedlichen Schichten des Wafers unterscheidet.

Ebenso können die Wirkstoffe in Schichten angeordnet sein, die unterschiedlich schnell zerfallen, so daß die gesamte
15 Zubereitung einen Retardeffekt aufweist.

In einer weiteren Ausführungsform kann nur eine der äußeren Schichten mukoadhäsiv sein, um das Anhaften der Darreichungsform auf der Schleimhaut zu begünstigen und die Wirkstoffresorption über die Schleimhaut durch den direkten
20 Kontakt zu vereinfachen.

Der Zerfall in wässrigem Medium der erfindungsgemäßen Darreichungsform erfolgt vorzugsweise im Bereich von 1 s
25 bis 5 min, stärker bevorzugt im Bereich von 5 s bis 1 min, und am meisten bevorzugt im Bereich von 10 s bis 30 s.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen eignen sich in vorteilhafter Weise für die Verabreichung von Medikamenten
30 in der Mundhöhle oder zur rektalen, vaginalen oder intra-

nasalen Verabreichung. Sie können in der Humanmedizin wie auch in der Veterinärmedizin eingesetzt werden.

Die vorliegende Erfindung ist weiterhin auf die Verwendung
5 einer der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination zur Herstellung einer oralen Darreichungsform zur Behandlung depressiver Erkrankungen gerichtet, wobei die Darreichungsform bevorzugt als Wafer formuliert wird.

10 Weiterhin ist die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur therapeutischen Behandlung einer an Depressionen leidenden Person gerichtet, wobei die Verabreichung einer zuvor beschriebenen Wirkstoffkombination von Antidepressiva mittels einer oral applizierbaren Darreichungsform mit zu-
15 mindest teilweiser transmukosaler Resorption mindestens eines Wirkstoffs erfolgt.

Schließlich ist die vorliegende Erfindung auch auf ein Verfahren zur Herstellung einer flächenförmigen Darreichungs-
20 form gerichtet, das die folgenden Schritte umfaßt:

- Herstellen einer Lösung, die zumindest ein Polymer und mindestens zwei Wirkstoffe aus der Gruppe der Antidepressiva enthält;
- Ausstreichen der Lösung auf eine Beschichtungsunterla-
25 ge und
- Verfestigen der ausgestrichenen Lösung durch Trocknen und Entzug des Lösemittels.

Ansprüche

1. Flächenförmige, bei Kontakt mit Feuchtigkeit schnell
5 zerfallende, Arzneimittelzubereitung zur Freisetzung mindestens eines Wirkstoffs in einer Körperöffnung oder Körperhöhle auf Basis hydrophiler Polymere, dadurch gekennzeichnet, daß die Darreichungsform eine Wirkstoffkombination zur Depressionstherapie enthält, wobei mindestens einer
10 der Wirkstoffe aus der Gruppe der Antidepressiva ausgewählt ist.
2. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß weitere Wirkstoffe in der Wirkstoffkombi-
15 nation ausgewählt sind aus der Gruppe, die Antidepressiva, Anxiolytika, Tranquilizer, Nootropika, Neuroleptika, Sympathomimetika mit psychoanaleptischer Wirkung, Antiarrhythmika, Sedativa und Benzodiazepine umfaßt.
- 20 3. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffkombination aus 2 bis 5, Wirkstoffen besteht, wobei 2 Wirkstoffe bevorzugt sind.
- 25 4. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus der Gruppe ausgewählt sind, die Phenothiazine, Azaphe-
nothiazine, Thioxanthene, Butyrophenone, Diphenylbutylpiperidine, Iminodibenzyllderivate, Iminostilbenderivate,
30 Dibenzocycloheptadienderivate, Dibenzodiazepinderivate, Dibenzoxepinderivate, Benzodiazepine, Indolderivate, Pheny-

lethylaminderivate und Hypericinderivate sowie pharmazeutisch akzeptable Salze oder Derivate dieser Wirkstoffe umfaßt.

- 5 5. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Antidepressivum ausgewählt ist aus der Gruppe, die die tricyclischen, tetracyclischen und nicht cyclischen Antidepressiva umfaßt.
- 10 6. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Antidepressivum ausgewählt ist aus der Gruppe, die selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren umfaßt.
- 15 7. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff des Antidepressivum aus der Gruppe ausgewählt ist, die Amitryptilin, Amitryptilinoxid, Buspiron, Citalopram, Clomipramin, Desipramin, Dibenzepin, Dosulepin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Lofepramin, Maprotilin, Mianserin, Mir-
20 tazapin, Moclobemid, Nefazodon, Nortryptilin, Opipramol, Oxitriptan, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin, Tranylcypromin, Trimipramin, Venlafaxin und Viloxazin sowie pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Wirkstoffe umfaßt.
- 25 8. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß weitere Wirkstoffe der Wirkstoffkombination aus der Gruppe ausgewählt sind, die die Antidepressiva sowie Coffein, Meprobramat, Reserpin, Prolintan, Hydroxyzin, Lorazepam, Chlorpromazin, Clozapin, Perphenazin, Risperidon, Sulpirid, Meclofenoxat, Nicergo-
- 30

lin, Piracetam, Pyritinol, Fenetyllin und Methylphenidat sowie pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Wirkstoffe umfaßt.

- 5 9. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffkombination aus Mirtazapin und Lorazepam oder deren pharmakologisch akzeptablen Salzen besteht.
- 10 10. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffkombination aus Mirtazapin, Lorazepam und Risperidon oder deren pharmakologisch akzeptablen Salzen besteht.
- 15 11. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff der Wirkstoffkombination Trancylpromin, Reboxetin oder Mirtazapin ist und der zweite Wirkstoff Buspiron ist.
- 20 12. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff der Wirkstoffkombination Lorazepam und der zweite Wirkstoff Buspiron ist.
- 25 13. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe, die Dextran, Polysaccharide, einschließlich der Stärke und Stärkederivate, Cellulosederivate, wie Carboxymethylcellulose, Ethyl- oder
30 Propylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose (z. B. Walo-

cel), Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose, Polyvinylalkohole, Polyethylenglykole, Polyacrylsäuren, Polyacrylate, Polyvinylpyrrolidone, Alginate, Pektine, Gelatine, Alginsäure, Kollagen, Chitosan, Arabinogalactan, Galactomannan, Agar-Agar, Agarose, Carrageen natürliche Gummen, Tragant, hochdisperses Siliziumdioxid, Bentonit, sowie Derivate der vorgenannten hydrophilen Polymere bzw. Kombinationen aus zwei oder mehreren dieser Polymere umfaßt.

10

14. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Polymerfilm aus einem Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Pfropfcopolymer hergestellt ist.

15

15. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein Feuchthaltemittel, ausgewählt aus der Gruppe, die Glycerin, Propylenglycol, Sorbitol, Mannitol, Polyethylenglycol und Polyglycerinester umfaßt, enthält.

20

16. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein Antioxidans, ausgewählt aus der Gruppe, die Vitamin C (Ascorbinsäure), Ascorbylpalmitat, Vitamin E (Tocopherolacetat), Hydroxybenzoesäurederivate umfaßt, enthält.

25

17. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff der Zubereitung zur Geschmacksmaskierung an einen sauren oder basischen Ionentauscher gebunden ist.

30

18. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Farbstoffe und/oder Pigmente enthält.

5

19. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung natürliche und/oder synthetische Aromastoffe enthält.

10 20. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein Sprengmittel oder Dochtmittel enthält.

15 21. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der Zubereitung über ein Puffersystem eingestellt ist.

22. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer in weniger als 5 min, bevorzugt in weniger als 3 min, weiter bevorzugt in weniger als 1 min und besonders bevorzugt in weniger als 30 s nach Applikation im Mundraum zerfällt.

25 23. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer schnell im Mundraum zerfällt, der Wirkstoff aber an einen Ionentauscher gebunden bleibt, der den Wirkstoff erst im Gastrointestinaltrakt freisetzt.

30

24. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in diskreten Schichten enthalten sind, die räumlich voneinander getrennt sind und sich in ihrem Aufbau voneinander unterscheiden.

25. Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Schaum vorliegt und mindestens einer der Wirkstoffe in flüssiger Form in den Hohlräumen des Schaums vorliegt.

26. Verwendung einer in den Ansprüchen 1 bis 12 definierten Wirkstoffkombination zur Herstellung eines oral verabreichbaren Arzneimittels in Form eines Wafers zur Behandlung von Depressionen.

27. Verfahren zur therapeutischen Behandlung einer Depressionen erkrankten Person, wobei dieser Person eine in den Ansprüchen 1 bis 12 definierte Wirkstoffkombination auf oralem Wege verabreicht wird.

28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichung der Wirkstoffkombination mittels eines schnell zerfallenden Wafers, welcher diese Kombination enthält, erfolgt.