

(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. Juni 2018 (21.06.2018)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2018/108939 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/082470

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Dezember 2017 (12.12.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
16203722.0 13. Dezember 2016 (13.12.2016) EP

(71) Anmelder: STADA ARZNEIMITTEL AG [DE/DE]; St-
adastraße 2-18, 61118 Bad Vilbel (DE).

(72) Erfinder: SCHÖNBORN, Jessica; Glossop-Ring 4a,
61118 Bad Vilbel (DE).

(74) Anwalt: KERNEBECK, Thomas; Stiftstraße 2, 60313
Frankfurt am Main (DE).

SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

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

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,

(54) Title: SOLID ORAL PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM WITH EXTENDED ACTIVE PRINCIPLE RELEASE COM-
PRISING MIRABEGRON

(54) Bezeichnung: FESTE PHARMAZEUTISCHE ORALE DARREICHUNGSFORM MIT VERLÄNGERTER
WIRKSTOFFFREISETZUNG UMFASSEND MIRABEGRON

(57) Abstract: The present invention relates to a solid oral pharmaceutical dosage form with extended active principle release compris-
ing mirabegron or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active principle, the active principle being contained distributed in an
extended release matrix. In order to provide a bioequivalent dosage form of the generic type which can be manufactured in a relatively
simple and thus inexpensive fashion, the matrix comprises a hydrogel-forming agent selected from the group consisting of a mixture
of at least two hydroxypropyl methylcelluloses that are different from each other, from alginate, alginic acid, poly(meth)acrylate-based
polymer and carrageenan, the dosage form having an in-vitro release rate of the active principle of 20% to 40% in 3hrs, of 44% to 64%
in 5hrs and of more than 80% in 8.5hrs, measured at 100 U/min in 900 ml phosphate buffer having a pH value of 6.8 at a temperature
of 37 °C by the rotary basket method according to Eur. Ph.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine feste pharmazeutische orale Darreichungsform mit verlängerter Wirk-
stoff frei Setzung, umfassend Mirabegron oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Wirkstoff, wobei der Wirkstoff in
einer verlängert freisetzenden Matrix verteilt enthalten ist. Um eine bioäquivalente Darreichungsform der gattungsgemäßen Art bereit-
zustellen, die verhältnismäßig einfach und damit kostengünstig hergestellt werden kann, wird vorgeschlagen, dass die Matrix einen
Hydrogelbildner umfasst ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Mischung von zumindest zwei voneinander verschiedenen
Hydroxypropylmethylcellulosen, aus Alginat, Alginsäure, auf Poly(meth)acrylat-basierendem Polymer und aus Carrageenan, wobei
die Darreichungsform eine in vitro- Freisetzungsrates des Wirkstoffs, gemessen unter Anwendung der Drehkörbchen-Apparatur gemäß
Eur. Ph. bei 100 U/min in 900 ml Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 bei einer Temperatur von 37 °C, von 20 % bis 40 % in
3h, von 44 % bis 64 % in 5h und von mehr als 80 % in 8,5h aufweist.

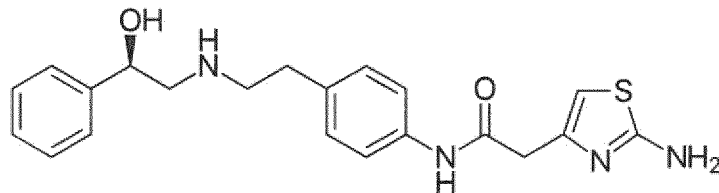


WO 2018/108939 A2

FESTE PHARMAZEUTISCHE ORALE DARREICHUNGSFORM MIT VERLÄNGERTER
WIRKSTOFFFREISETZUNG UMFASSEND MIRABEGRON

Die vorliegende Erfindung betrifft eine feste pharmazeutische orale Darreichungsform mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, umfassend Mirabegron oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Wirkstoff, wobei der Wirkstoff in einer verlängert freisetzenden Matrix verteilt enthalten ist.

Mirabegron ist der internationale Freiname (INN (International Nonproprietary Name)) für 2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[4-(2-[(2R)-2-hydroxy-2-phenylethyl]amino)ethyl]phenyl]acetamid und weist die folgende Strukturformel auf:



Mirabegron wird zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz eingesetzt, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase auftreten können.

Die Substanz Mirabegron wird originär in der WO 99/20607 A1 offenbart, Verfahren zu deren Herstellung werden beispielsweise in der CN 103304511 A, der CN 103387500 A und der WO 2015/044965 A1 beschrieben.

Mirabegron ist ein starker Beta-3-Adrenozeptoragonist. In Modellversuchen zeigte sich, dass der Wirkstoff eine Entspannung der glatten Harnblasenmuskulatur bewirkt und so eine harnblasenentspannende Wirkung aufweist. Mirabegron erhöht das mittlere Entleerungsvolumen je Miktion und verringert die Häufigkeit von nicht zur Blasenentleerung führenden Blasenkontraktionen.

Patienten, die unter imperativem Harndrang leiden, wünschen eine nachhaltige Entlastung, d.h. der Harndrang soll im Verlauf einer kontinuierlichen natürlichen Harnblasenfüllung bis zur annähernd vollen Harnblase verringert werden. Diese Entlastung soll aber auch dauerhaft über ständig wiederkehrende Zyklen von Füllung und Entleerung gegeben sein. Dafür müssen Patienten über einen unbegrenzten Zeitraum dauerhaft entsprechende Medikamente einnehmen, wobei lang ausgedehnte Einnahmeintervalle im Hinblick auf die Patienten-Akzeptanz bevorzugt sind.

Mirabegron ist unter dem Handelsnamen Betmiga® auf dem Markt. Dabei handelt es sich um Retardtabletten mit einer Dosierung von 25 mg bzw. 50 mg Mirabegron. Die retardierende Wirkung wird in besagten Tabletten im Wesentlichen mittels eines Gemisches von Polyethylenoxid und Hydroxypropylcellulose erreicht, zu dessen Stabilisierung Butylhydroxytoluol als Antioxidanz eingesetzt wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine feste pharmazeutische orale Darreichungsform mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, umfassend Mirabegron oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Wirkstoff, wobei der Wirkstoff in einer verlängert freisetzenden Matrix verteilt enthalten ist, bereitzustellen, die bioäquivalent zu Betmiga® ist und verhältnismäßig einfach und damit kostengünstig hergestellt werden kann.

Ausgehend von einer Darreichungsform der gattungsgemäßen Art wird diese Aufgabe dadurch gelöst, dass die Matrix einen Hydrogelbildner umfasst ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Mischung von zumindest zwei voneinander verschiedenen Hydroxypropylmethylcellulosen, aus Alginat, Alginsäure, auf Poly(meth)acrylat-basierendem Polymer und aus Carrageenan, wobei die Darreichungsform eine *in vitro*-Freisetzungsrates des Wirkstoffs, gemessen unter Anwendung der Drehkörbchen-Apparatur gemäß Eur. Ph. bei 100 U/min in 900 ml Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 bei einer Temperatur von 37 °C, von 20 % bis 40 % in 3 h, von 44 % bis 64 % in 5 h und von mehr als 80 % in 8,5 h aufweist.

Überraschenderweise wurde festgestellt, dass bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform in der Matrix beispielsweise auf den Zusatz von Antioxidanzien zur selben verzichtet werden kann, so dass die erfindungsgemäße Darreichungsform verfahrenstechnisch verhältnismäßig einfach und damit kostengünstig herstellbar ist.

Ferner, da bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform auf den Einsatz von Antioxidantien verzichtet werden kann, verfügt diese vorteilhafterweise auch über eine erhöhte Patientenakzeptanz.

Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass die erfindungsgemäße Darreichungsform unter Verwendung der spezifizierten Hydrogelbildner in der Matrix mittels trockener Verfahren - das heißt ohne den Einsatz von Lösungsmitteln - hergestellt werden kann, was abermals die Kosten für die Herstellung vermindert.

Feste pharmazeutische orale Darreichungsformen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung sind im Stand der Technik bekannt, so zum

Beispiel im Europäischen Arzneibuch, 8. Ausgabe, Grundwerk 2014, 8.0/0478 „Tabletten“, S. 1203-1207, wo unter dem Stichwort „Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung“ unter anderem von Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung (Retard-Tabletten) die Rede ist.

Hydrogele, Hydrogelbildner und entsprechende Matrixformulierungen sind ebenfalls im Stand der Technik bekannt (siehe „Die Tablette“, Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, A. Bauer-Brandl et al., Editio Cantor Verlag, 3. Auflage, 2012 (ISBN 978-3-87193-407-0)).

Die *in vitro*-Freisetzungsrates der erfindungsgemäßen Darreichungsform wird unter Anwendung der Drehkörbchen-Apparatur (Apparatur 1) und der entsprechenden Ausführungsvorschrift gemäß Eur.Ph. (Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, 7. Nachtrag, 2.9.3 „Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen“, S. 7367-7375) bei 100 U/min in 900 ml Phosphatpuffer (34,03 g Kaliumdihydrogenphosphat mit 112 ml 1,0 M NaOH mischen und mit demineralisiertem Wasser auffüllen auf 5000 ml) mit einem pH-Wert von 6,8 bei 37 °C bestimmt. Die Menge an freigesetztem Wirkstoff wird vorzugsweise mittels UV-Detektion bei einer Wellenlänge von 250 nm bestimmt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann die erfindungsgemäße Darreichungsform Mirabegron nicht nur in Form der freien Base, sondern auch in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon enthalten. Pharmazeutisch annehmbare Salze von Mirabegron sind beispielsweise Säure-Additionssalze von Mirabegron, die durch Umsetzen von Mirabegron mit anorganischen oder organischen Säuren hergestellt werden können, wie etwa Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass sich die voneinander verschiedenen Hydroxypropylmethylcellulosen hinsichtlich ihrer Viskosität voneinander unterscheiden. Erfindungsgemäß bevorzugt weisen die HPMC-Qualitäten eine (dynamische) Viskosität in einem Bereich von 6 bis 100000 mPa·s auf, weiter bevorzugt eine Viskosität in einem Bereich von 100 bis 100000 mPa·s, mehr bevorzugt eine Viskosität in einem Bereich von 100 bis 10000 mPa·s und noch mehr bevorzugt eine Viskosität in einem Bereich von 100 bis 4000 mPa·s. Die Viskosität wird erfindungsgemäß bevorzugt gemäß Eur.Ph. (Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe, 6. Nachtrag, 8.6/0348 „Hypromellose“, S. 7595-7597) bestimmt.

Nach einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass das Alginat ein Natriumalginat oder ein Calciumalginat ist, wobei es ebenfalls vorgesehen sein kann, dass das Alginat in Mischung mit zumindest einer Hydroxypropylmethylcellulose vorliegt.

Alginsäure (auch Algin) wird von Braunalgen und von einigen Bakterien (z. B. Azotobacter) gebildet. In den Algen stellt sie das strukturgebende Element der Zellwände dar. Sie eignet sich sowohl in behandelter als auch in unbehandelter Form als Hydrogelbildner.

Bei Carrageenan handelt es sich um langkettige Kohlenhydrate, die in Rotalgenzellen vorkommen. Dabei sind die Kohlenhydrate lineare anionische Hydrokolloide, die sich nach ihrer chemischen Struktur unterscheiden lassen.

Entsprechend einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass das auf Poly(meth)acrylat-basierende Polymer ein Copolymer von

Ethylacrylat und Methylmethacrylat ist oder ein Terpolymer von Ethylacrylat, Methylmethacrylat und einem Methacrylsäureester, insbesondere das Copolymer Polyethylacrylatmethylmethacrylat mit einem Ethylacrylat/Methylmethacrylat-Verhältnis von 2:1, beispielsweise Eudragit® NE 30 D.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass die Matrix frei ist von Polyethylenoxid, wobei es noch mehr bevorzugt ist, wenn die gesamte Darreichungsform frei von Polyethylenoxid ist. In Polyethylenoxid - gleichbedeutend mit Polyethylenglykol - können Rückstände enthalten sein, die im Verdacht stehen gesundheitsgefährdend zu sein. Darüber hinaus ist Polyethylenoxid oxidationsempfindlich, was zu einer nachteiligen Veränderung des Freisetzungsprofils der Darreichungsform im Laufe der Zeit führen kann.

Entsprechend einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass die Matrix frei von Antioxidantien ist, vorzugsweise die gesamte Darreichungsform. Unter Antioxidantien sollen chemische Verbindungen verstanden werden, die die Oxidation von chemischen Substanzen - beispielsweise Polyethylenoxid - verlangsamen oder verhindern. Der Verzicht von Antioxidantien erhöht die Medikamentenverträglichkeit und damit die Patientenakzeptanz. Beispiele für Antioxidantien, die ausgeschlossen sein sollen sind insbesondere Butylhydroxytoluol und Tocopherole.

Entsprechend einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu dem Hydrogelbildner in einem Bereich von 50:1 bis 1:50 liegt, weiter bevorzugt in einem Bereich von 20:1 bis 1:20 und besonders bevorzugt in einem

Bereich von 10:1 bis 1:10. Dadurch wird eine ausreichend verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes sichergestellt.

Nach einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu dem Hydrogelbildner in einem Bereich von 1:1 bis 1:50 liegt, weiter bevorzugt in einem Bereich von 1:2 bis 1:20 und besonders bevorzugt in einem Bereich von 1:3 bis 1:10. Dadurch wird ebenfalls eine ausreichend verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes sichergestellt.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass der Gehalt der Darreichungsform an Mirabegron bezogen auf die freie Base 1 bis 100 mg beträgt, mehr bevorzugt 25 mg bis 50 mg und noch mehr bevorzugt 25 mg oder 50 mg.

Entsprechend einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass die verlängert freisetzende Matrix zumindest zu 10 Gew.-% aus dem Hydrogelbildner besteht, mehr bevorzugt zumindest zu 20 Gew.-%, weiter bevorzugt zumindest zu 30 Gew.-%, noch mehr bevorzugt zumindest zu 50 Gew.-% und noch mehr bevorzugt zumindest zu 70 Gew.-%.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass die Darreichungsform frei von pharmazeutischen Hilfsstoffen ist, die in Wasser basisch reagieren. Basisch reagierende Hilfsstoffe sind Hilfsstoffe, die bei Zusammenführung mit demineralisiertem Wasser bei 20 °C basisch reagieren, d.h., dass das Wasser nach der Zusammenführung einen pH-Wert von größer als 7 aufweist. Durch diese Maßnahme wird eine verhältnismäßig gute Löslichkeit

des Wirkstoffes gewährleistet, insbesondere wenn Mirabegron in Form der freien Base eingesetzt wird.

In der erfindungsgemäßen Darreichungsform können pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe erforderlich sein. So sind beispielsweise Verarbeitungshilfsmittel oder Bindemittel vorteilhaft, um Eigenschaften wie die Verarbeitbarkeit oder die mechanische Stabilität zu verbessern. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Darreichungsform ein Füllmittel, ein Bindemittel, ein Sprengmittel, ein Schmiermittel und/oder ein Fließregulierungsmittel als pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff.

Entsprechend einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass die Darreichungsform eine Tablette ist, die optional mit einem Filmüberzug versehen ist. Tabletten besitzen im Gegensatz zu anderen Darreichungsformen eine verhältnismäßig hohe Patientenakzeptanz. Tabletten sind einzeldosierte feste Darreichungsformen, die unter Anwendung eines Pressdrucks aus Pulvern, Granulaten, oder Pulver/Granulat-Mischungen auf Tablettenpressen hergestellt werden können. Eine Tablette stellt in der Regel die Dosiseinheit dar, die für Patienten am leichtesten zu handhaben und darüber hinaus verhältnismäßig kostengünstig ist.

Nach einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass die Tablette direktkomprimiert ist. Dabei wird das die Tablettenbestandteile enthaltende Pulver ohne weitere Vorbehandlung zu einer Tablette verpresst. Der Vorteil einer direktkomprimierten Tablette liegt darin, dass sie verhältnismäßig einfach herstellbar und damit kostengünstig ist.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist es vorgesehen, dass die Tablette mittels eines den Wirkstoff enthaltenden Granulats hergestellt ist. Durch diese Maßnahme kann eine mechanisch verhältnismäßig stabile Tablette erhalten werden. Hierbei ist es insbesondere bevorzugt, wenn der Wirkstoff zusammen mit dem Hydrogelbildner im Granulat vorliegt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform, umfassend die Schritte des

- (a) Vermischens des Wirkstoffes mit dem Hydrogelbildner unter Erhalt eines Gemisches;
- (b) Verarbeitens des Gemisches aus Schritt (a) zu der Darreichungsform,

wobei das Verfahren unter Ausschluss des Einsatzes eines Lösungsmittels durchgeführt wird.

Das Merkmal, demgemäß das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform ohne den Einsatz von Lösungsmitteln durchgeführt wird, ist so zu verstehen, dass der bereitgestellte Wirkstoff und der bereitgestellte Hydrogelbildner zu keinem Zeitpunkt der Fertigung der Darreichungsform mit einer Flüssigkeit in Kontakt gebracht werden. Dies bezieht sich jedoch nur auf den absichtlichen gezielten Einsatz von Flüssigkeiten/Lösungsmitteln und nicht etwa auf eine etwaige Restfeuchte, die dem Wirkstoff, dem Hydrogelbildner oder etwaigen pharmazeutischen Hilfsstoffen anhaftet. Derartige Verfahren werden im Stand der Technik auch als trockene Verfahren bezeichnet.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, dass die resultierende Darreichungsform sowohl durch eine verhältnismäßig hohe morphologische Stabilität des darin enthaltenen Wirkstoffs als auch durch eine verhältnismäßig hohe chemische Stabilität desselben gekennzeichnet ist.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens umfasst das Verfahren die Schritte

- (a) Bereitstellen des Wirkstoffes und des Hydrogelbildners;
- (b) Vermischen des Wirkstoffes und des Hydrogelbildners; und
- (c) Direktverpressen des Gemisches aus Schritt (b) unter Erhalt eines Tablettenkerns.

Diese bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens führt zu einer erfindungsgemäßen Darreichungsform, die besonders kostengünstig ist.

Entsprechend einer anderen bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens umfasst das Verfahren die Schritte

- (a) Bereitstellen des Wirkstoffes und des Hydrogelbildners;
- (b) Vermischen des Wirkstoffes und des Hydrogelbildners unter Erhalt eines Gemisches;
- (c) Trockengranulieren des Gemisches aus Schritt (b) unter Erhalt eines Trockengranulats; und
- (d) Verpressen des Trockengranulats aus Schritt (c) unter Erhalt eines Tablettenkerns.

Diese bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens führt zu erfindungsgemäßen Darreichungsformen, die eine verhältnismäßig hohe mechanische Festigkeit aufweisen.

Gegebenenfalls werden die erhaltenen Tablettenkerne in üblicher Weise mit einem Filmüberzug versehen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner eine zweite feste pharmazeutische orale Darreichungsform mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, umfassend Mirabegron oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Wirkstoff, wobei der Wirkstoff in einer verlängert freisetzenden Matrix verteilt enthalten ist, die eine Mischung von Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon umfasst, wobei die Darreichungsform eine *in vitro*-Freisetzungsrate des Wirkstoffs, gemessen unter Anwendung der Drehkörbchen-Apparatur gemäß Eur. Ph. (gemäß oben genannter Vorschrift) bei 100 U/min in 900 ml Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 bei einer Temperatur von 37 °C, von 20 % bis 40 % in 3 h, von 44 % bis 64 % in 5 h und von mehr als 80 % in 8,5 h aufweist. Diese zweite erfindungsgemäße Darreichungsform löst ebenfalls die eingangs genannte Aufgabe.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen zweiten Darreichungsform ist es vorgesehen, dass die Mischung 50 Gew.-% bis 90 Gew.-% Polyvinylacetat und 10 Gew.-% bis 50 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon enthält. Eine erfindungsgemäß besonders bevorzugte Mischung ist im Handel unter der Bezeichnung Kollidon® SR erhältlich, die aus 80 Gew.-% Polyvinylacetat, 19 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon, etwa 0,8 Gew.-% Natriumlaurylsulfat und etwa 0,2 Gew.-% Siliciumdioxid besteht, wobei die beiden letzteren Stabilisierungsmittel sind.

Nach einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen zweiten Darreichungsform ist es vorgesehen,

dass das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu der Mischung in einem Bereich von 1:1 bis 1:50 liegt, weiter bevorzugt in einem Bereich von 1:2 bis 1:20 und besonders bevorzugt in einem Bereich von 1:3 bis 1:10. Dadurch wird ebenfalls eine ausreichend verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes sichergestellt.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen zweiten Darreichungsform ist es vorgesehen, dass der Gehalt der Darreichungsform an Mirabegron bezogen auf die freie Base 1 bis 100 mg beträgt, mehr bevorzugt 25 mg bis 50 mg und noch mehr bevorzugt 25 mg oder 50 mg.

Entsprechend einer weiter bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen zweiten Darreichungsform ist es vorgesehen, dass die verlängert freisetzende Matrix zumindest zu 10 Gew.-% aus der Mischung besteht, mehr bevorzugt zumindest zu 20 Gew.-%, weiter bevorzugt zumindest zu 30 Gew.-%, noch mehr bevorzugt zumindest zu 50 Gew.-% und noch mehr bevorzugt zumindest zu 70 Gew.-%.

Die erfindungsgemäße zweite Darreichungsform ist mit den erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der erstgenannten Darreichungsform herstellbar.

Die nachstehende Beschreibung bevorzugter Ausführungsbeispiele der erfindungsgemäßen Darreichungsform und des erfindungsgemäßen Verfahrens dienen der Erläuterung der Erfindung:

Ausführungsbeispiel 1

Es wurden Tabletten mit der in Tabelle 1 angegebenen Zusammensetzung hergestellt:

Tabelle 1:

Bestandteil	Menge pro Tablette	Funktion des Bestandteiles
Phase I		
Alginsäure	100 mg	Hydrogelbildner
Mirabegron	25 mg	Wirkstoff
Phase II		
Siliciumdioxid, hochdisperses Aerosil® 200	2 mg	Fließregulierungsmittel
Stearinsäure	1 mg	Schmiermittel
Endgewicht Tablettenkern	128 mg	
Filmüberzug (Hypromellose, TiO ₂)	3 mg	
Endgewicht Tablette	131 mg	

Die Herstellung der Tabletten erfolgte, indem zunächst die Alginsäure als Hydrogelbildner und Mirabegron als Wirkstoff miteinander vermischt wurden unter Erhalt eines Gemisches. Dieses Gemisch wurde mittels eines Walzenkompaktators komprimiert und anschließend gemahlen und gesiebt. Das so erhaltene Granulat wurde mit Siliciumdioxid als Fließregulierungsmittel und Stearinsäure als Schmiermittel vermischt und das so erhaltene Gemisch zu Tablettenkernen verpresst. Die so erhaltenen Tablettenkerne wurden mit einem handelsüblichen Filmüberzug auf Wasserbasis enthaltend Hypromellose und TiO₂ befilmt.

Die Filmtabletten weisen eine *in vitro*-Freisetzungsrates des Wirkstoffs von 20 % bis 40 % in 3 h, von 44 % bis 64 % in 5 h und von mehr als 80 % in 8,5 h auf.

Ausführungsbeispiel 2

Es wurden Tabletten mit der in Tabelle 2 angegebenen Zusammensetzung hergestellt:

Tabelle 2:

Bestandteil	Menge pro Tablette	Funktion des Bestandteiles
Phase I		
Carrageenan	100 mg	Hydrogelbildner
Mirabegron	25 mg	Wirkstoff
Phase II		
Siliciumdioxid, hochdisperses Aerosil® 200	2 mg	Fließregulierungsmittel
Stearinsäure	1 mg	Schmiermittel
Endgewicht Tablettenkern	128 mg	
Filmüberzug (Hypromellose, TiO ₂)	3 mg	
Endgewicht Tablette	131 mg	

Die Herstellung der Tabletten erfolgte analog Ausführungsbeispiel 1.

Die Filmtabletten weisen eine *in vitro*-Freisetzungsrates des Wirkstoffs von 20 % bis 40 % in 3 h, von 44 % bis 64 % in 5 h und von mehr als 80 % in 8,5 h auf.

Ausführungsbeispiel 3

Es wurden Tabletten mit der in Tabelle 3 angegebenen Zusammensetzung hergestellt:

Tabelle 3:

Bestandteil	Menge pro Tablette	Funktion des Bestandteiles
Phase I		
Ethylacrylat-methylmethacrylat-Copolymer Eudragit® NE 30 D	100 mg	Hydrogelbildner
Mirabegron	25 mg	Wirkstoff
Phase II		
Siliciumdioxid, hochdisperses Aerosil® 200	2 mg	Fließregulierungsmittel
Stearinsäure	1 mg	Schmiermittel
Endgewicht Tablettenkern	128 mg	
Filmüberzug (Hypromellose, TiO ₂)	3 mg	
Endgewicht Tablette	131 mg	

Die Herstellung der Tabletten erfolgte analog Ausführungsbeispiel 1.

Die Filmtabletten weisen eine *in vitro*-Freisetzungsrate des Wirkstoffs von 20 % bis 40 % in 3 h, von 44 % bis 64 % in 5 h und von mehr als 80 % in 8,5 h auf.

Ausführungsbeispiel 4

Es wurden Tabletten mit der in Tabelle 4 angegebenen Zusammensetzung hergestellt:

Tabelle 4:

Bestandteil	Menge pro Tablette	Funktion des Bestandteiles
Alginsäure	100 mg	Hydrogelbildner
Mirabegron	25 mg	Wirkstoff
Siliciumdioxid, hochdisperses Aerosil® 200	2 mg	Fließregulierungsmittel
Stearinsäure	1 mg	Schmiermittel
Endgewicht Tablettenkern	128 mg	
Filmüberzug (Hypromellose, TiO ₂)	3 mg	
Endgewicht Tablette	131 mg	

Die Herstellung der Tabletten erfolgte, indem zunächst die Alginsäure als Hydrogelbildner, Mirabegron als Wirkstoff, Siliciumdioxid als Fließregulierungsmittel und Stearinsäure als Schmiermittel miteinander vermischt wurden unter Erhalt eines Gemisches. Dieses Gemisch wurde mittels einer herkömmlichen Tablettenpresse zu Tablettenkernen verpresst. Die so erhaltenen Tablettenkerne wurden mit einem handelsüblichen Filmüberzug auf Wasserbasis enthaltend Hypromellose und TiO₂ befilmt.

Die Filmtabletten weisen eine *in vitro*-Freisetzungsrate des Wirkstoffs von 20 % bis 40 % in 3 h, von 44 % bis 64 % in 5 h und von mehr als 80 % in 8,5 h auf.

Ausführungsbeispiel 5

Es wurden Tabletten mit der in Tabelle 5 angegebenen Zusammensetzung hergestellt:

Tabelle 5:

Bestandteil	Menge pro Tablette	Funktion des Bestandteiles
Carrageenan	100 mg	Hydrogelbildner
Mirabegron	25 mg	Wirkstoff
Siliciumdioxid, hochdisperses Aerosil® 200	2 mg	Fließregulierungsmittel
Stearinsäure	1 mg	Schmiermittel
Endgewicht Tablettenkern	128 mg	
Filmüberzug (Hypromellose, TiO ₂)	3 mg	
Endgewicht Tablette	131 mg	

Die Tabletten wurden analog Ausführungsbeispiel 4 hergestellt.

Die Filmtabletten weisen eine *in vitro*-Freisetzungsrate des Wirkstoffs von 20 % bis 40 % in 3 h, von 44 % bis 64 % in 5 h und von mehr als 80 % in 8,5 h auf.

Ausführungsbeispiel 6

Es wurden Tabletten mit der in Tabelle 6 angegebenen Zusammensetzung hergestellt:

Tabelle 6:

Bestandteil	Menge pro Tablette	Funktion des Bestandteiles
Ethylacrylat- methylemethacrylat-Copolymer Eudragit® NE 30 D	100 mg	Hydrogelbildner
Mirabegron	25 mg	Wirkstoff
Siliciumdioxid, hochdisperses Aerosil® 200	2 mg	Fließregulierungsmittel
Stearinsäure	1 mg	Schmiermittel
Endgewicht Tablettenkern	128 mg	
Filmüberzug (Hypromellose, TiO ₂)	3 mg	
Endgewicht Tablette	131 mg	

Die Tabletten wurden analog Ausführungsbeispiel 4 hergestellt.

Die Filmtabletten weisen eine *in vitro*-Freisetzungsrate des Wirkstoffs von 20 % bis 40 % in 3 h, von 44 % bis 64 % in 5 h und von mehr als 80 % in 8,5 h auf.

Ausführungsbeispiel 7

Es wurden Tabletten mit der in Tabelle 7 angegebenen Zusammensetzung hergestellt:

Tabelle 7:

Bestandteil	Menge pro Tablette	Funktion des Bestandteiles
Hypromellose (Viskosität 100 mPa·s)	17.5 mg	Hydrogelbildner

Hypromellose (Viskosität 4000 mPa·s)	25 mg	Hydrogelbildner
Mirabegron	25 mg	Wirkstoff
Mikrokristalline Cellulose	57.5 mg	Füllmittel
Siliciumdioxid, hochdisperses Aerosil® 200	2 mg	Fließregulierungsmittel
Stearinsäure	1 mg	Schmiermittel
Endgewicht Tablettenkern	128 mg	
Filmüberzug (Hypromellose, TiO ₂)	3 mg	
Endgewicht Tablette	131 mg	

Die Herstellung der Tabletten erfolgte, indem zunächst die Hypromellosen als Hydrogelbildner, Mirabegron als Wirkstoff, mikrokristalline Cellulose als Füllmittel, Siliciumdioxid als Fließregulierungsmittel und Stearinsäure als Schmiermittel miteinander vermischt wurden unter Erhalt eines Gemisches. Dieses Gemisch wurde mittels einer herkömmlichen Tablettenpresse zu Tablettenkernen verpresst. Die so erhaltenen Tablettenkerne wurden mit einem handelsüblichen Filmüberzug auf Wasserbasis enthaltend Hypromellose und TiO₂ befilmt.

Die Filmtabletten weisen eine *in vitro*-Freisetzungsrate des Wirkstoffs von 20 % bis 40 % in 3 h, von 44 % bis 64 % in 5 h und von mehr als 80 % in 8,5 h auf.

Ausführungsbeispiel 8

Es wurden Tabletten mit der in Tabelle 8 angegebenen Zusammensetzung hergestellt:

Tabelle 8:

Bestandteil	Menge pro Tablette	Funktion des Bestandteiles
Hypromellose (Viskosität 100 mPa·s)	17.5 mg	Hydrogelbildner
Hypromellose (Viskosität 4000 mPa·s)	25 mg	Hydrogelbildner
Mirabegron	25 mg	Wirkstoff
Mikrokristalline Cellulose	57.5 mg	Füllmittel
Siliciumdioxid, hochdisperses Aerosil® 200	2 mg	Fließregulierungsmittel
Stearinsäure	1 mg	Schmiermittel
Endgewicht Tablettenkern	128 mg	
Filmüberzug (Hypromellose, TiO ₂)	3 mg	
Endgewicht Tablette	131 mg	

Die Herstellung der Tabletten erfolgte, indem zunächst die Hypromellosen als Hydrogelbildner, Mirabegron als Wirkstoff, mikrokristalline Cellulose als Füllmittel miteinander vermischt wurden unter Erhalt eines Gemisches. Dieses Gemisch wurde mittels eines Walzenkompaktators komprimiert und anschließend gemahlen und gesiebt. Das so erhaltene Granulat wurde mit Siliciumdioxid als Fließregulierungsmittel und Stearinsäure als Schmiermittel vermischt und das so erhaltene Gemisch zu Tablettenkernen verpresst. Die so erhaltenen Tablettenkerne wurden mit einem handelsüblichen Filmüberzug auf Wasserbasis enthaltend Hypromellose und TiO₂ befilmt.

Die Filmtabletten weisen eine *in vitro*-Freisetzungsrates des Wirkstoffs von 20 % bis 40 % in 3 h, von 44 % bis 64 % in 5 h und von mehr als 80 % in 8,5 h auf.

Ausführungsbeispiel 9

Es wurden Tabletten mit der in Tabelle 9 angegebenen Zusammensetzung hergestellt:

Tabelle 9:

Bestandteil	Menge pro Tablette	Funktion des Bestandteiles
Natriumalginat	90 mg	Hydrogelbildner
Hypromellose (Viskosität 4000 mPa·s)	30 mg	Hydrogelbildner
Mirabegron	50 mg	Wirkstoff
Dicalciumphosphat	28,5 mg	Stabilisierungsmittel
Calciumchlorid	1,5 mg	Stabilisierungsmittel
Mikrokristalline Cellulose	97,10 mg	Füllstoff
kolloidaies Siliciumdioxid	1,1 mg	Fließregulierungsmittel
Stearinsäure	1,8 mg	Schmiermittel
Endgewicht Tablettenkern	300 mg	
Filmüberzug (Hypromellose, TiO ₂)	10 mg	
Endgewicht Tablette	310 mg	

Die Tabletten wurden analog Ausführungsbeispiel 4 hergestellt.

Die Filmtabletten weisen eine *in vitro*-Freisetzungsrates des Wirkstoffs von 20 % bis 40 % in 3 h, von 44 % bis 64 % in 5 h und von mehr als 80 % in 8,5 h auf.

PATENTANSPRÜCHE

1. Feste pharmazeutische orale Darreichungsform mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, umfassend Mirabegron oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Wirkstoff, wobei der Wirkstoff in einer verlängert freisetzenden Matrix verteilt enthalten ist, die einen Hydrogelbildner umfasst ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Mischung von zumindest zwei voneinander verschiedenen Hydroxypropylmethylcellulosen, aus Alginat, Alginsäure, auf Poly(meth)acrylat-basierendem Polymer und aus Carrageenan, wobei die Darreichungsform eine *in vitro*-Freisetzungsrate des Wirkstoffs, gemessen unter Anwendung der Drehkörbchen-Apparatur gemäß Eur. Ph. bei 100 U/min in 900 ml Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 bei einer Temperatur von 37 °C, von 20 % bis 40 % in 3 h, von 44 % bis 64 % in 5 h und von mehr als 80 % in 8,5 h aufweist.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sich die voneinander verschiedenen Hydroxypropylmethylcellulosen hinsichtlich ihrer Viskosität voneinander unterscheiden.
3. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Alginat ein Natriumalginat oder ein Calciumalginat ist.
4. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das auf Poly(meth)acrylat-basierende Polymer ein Copolymer von Ethylacrylat und Methylmethacrylat ist oder ein Terpolymer von Ethylacrylat, Methylmethacrylat und einem Methacrylsäureester.
5. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix frei von

Polyethylenoxid ist, vorzugsweise die gesamte Darreichungsform.

6. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix frei von Antioxidantien ist, vorzugsweise die gesamte Darreichungsform.
7. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zu dem Hydrogelbildner in einem Bereich von 1:1 bis 1:50 liegt.
8. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Darreichungsform frei von pharmazeutischen Hilfsstoffen ist, die in Wasser basisch reagieren.
9. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Darreichungsform ferner ein Füllmittel, ein Bindemittel, ein Sprengmittel, ein Schmiermittel und/oder ein Fließregulierungsmittel als pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff umfasst.
10. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Darreichungsform eine Tablette ist, die optional mit einem Filmüberzug versehen ist.
11. Darreichungsform nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Tablette direktkomprimiert ist.
12. Darreichungsform nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Tablette ein den Wirkstoff enthaltendes Granulat beinhaltet.

13. Verfahren zur Herstellung einer festen pharmazeutischen oralen Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 12, umfassend die Schritte des

- (a) Vermischens des Wirkstoffes mit dem Hydrogelbildner unter Erhalt eines Gemisches;
- (b) Verarbeitens des Gemisches aus Schritt (a) zu der Darreichungsform,

wobei das Verfahren unter Ausschluss des Einsatzes eines Lösungsmittels durchgeführt wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren die Schritte umfasst

- (a) Bereitstellen des Wirkstoffes und des Hydrogelbildners;
- (b) Vermischen des Wirkstoffes und des Hydrogelbildners unter Erhalt eines Gemisches; und
- (c) Verpressen des Gemisches aus Schritt (b) unter Erhalt eines Tablettenkerns.

15. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren die Schritte umfasst

- (a) Bereitstellen des Wirkstoffes und des Hydrogelbildners;
- (b) Vermischen des Wirkstoffes und des Hydrogelbildners unter Erhalt eines Gemisches;
- (c) Trockengranulieren des Gemisches aus Schritt (b) unter Erhalt eines Trockengranulats; und

- (d) Verpressen des Trockengranulats aus Schritt (c) unter Erhalt eines Tablettenkerns.