



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 00 317 T2** 2005.02.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 275 383 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 00 317.2**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 012 184.4**

(96) Europäischer Anmeldetag: **03.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **31.03.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.02.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/135**

A61K 31/137, A61K 9/20, A61K 9/22

(30) Unionspriorität:

MI20011457 09.07.2001 IT

(73) Patentinhaber:

Valpharma S.A., Serravalle, IT

(74) Vertreter:

**Patentanwälte Hauck, Graalfs, Wehnert, Döring,
Siemons, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**Valducci, Roberto, 47039 Savignano Sul Rubicone
(FC), IT; Alighieri, Tiziano, 47900 Rimini, IT;
Avanessian, Serozh, 47900 Rimini, IT**

(54) Bezeichnung: **Formulierung mit gesteuerter Wirkstoffabgabe enthaltend Bupropion-HCl als Wirkstoff**

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

STAND DER TECHNIK

- [0001] Bupropion HCl ist eine Substanz mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften ähnlich denen der dreiringigen Antidepressiva.
- [0002] Nichtsdestoweniger weist Bupropion HCl eine hohe Hygroskopizität und Zerfallsanfälligkeit auf.
- [0003] Aus diesem Grund wurden verschiedene Zusammensetzungen mit stabilisierender Wirkung untersucht.
- [0004] Beispielsweise sind in den Patenten Nr. WO 95/03781 und USP 5,541,231 Zusammensetzungen in fester Form beschrieben, bei denen durch das Vorhandensein von verschiedenen sauren Substanzen dem Bupropion HCl Stabilität verliehen wird.
- [0005] In den Patenten Nr. USP 5,427,798 und Nr. EP 656775 werden Tabletten mit gesteuerter Abgabe beschrieben, die durch das Verfahren mit hydrophilen Grundsubstanzen auf der Basis von Hydroxypropylmethylcellulose erhalten werden. Jedoch sind Stabilität und Auflösungsprofil unbefriedigend.
- [0006] Weitere modifizierte Abgabezusammensetzungen sind in dem Patent Nr. EP 0171457 beschrieben, in dem die Herstellung eines Bupropion-HCl-Kerns mit osmotischen Bestandteilen und danach das Beschichten des Kerns mit einer Membran vorgesehen ist, die wasserunlöslich, jedoch durchlässig ist. In dieser Membran sind lösliche Substanzen suspendiert, durch deren Solubilisierung die Membran "perforiert" werden kann und mithin die Abgabe von Bupropion HCl ermöglicht.
- [0007] Diese Verfahren weisen den Nachteil auf, sehr kompliziert und mühselig zu sein.

ZUSAMMENFASSUNG

- [0008] Wir haben nunmehr pharmazeutische Zusammensetzungen gefunden, die von Bupropion HCl als Wirkstoff enthalten, und mit denen die Nachteile nach dem Stand der Technik beseitigt werden können.
- [0009] Diese Zusammensetzungen sind in Tablettenform vorhanden und sind durch das gleichzeitige Vorhandensein von hydrophilen Substanzen und hydrophoben Substanzen gekennzeichnet.
- [0010] Insbesondere enthalten die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyethylenoxid, Stearinsäure und Karnaubawachs sowie einen Trägerstoff wie Laktose.
- [0011] Werden die verschiedenen Inhaltsstoffe in den richtigen Proportionen verwendet, kann das Auflösungsprofil von Bupropion HCl in der in dem Europäischen Arzneibuch geforderten Weise moduliert werden, und es können Tabletten erhalten werden, die sich für sämtliche gewöhnlich verwendeten Dosierungen eignen.
- [0012] Außerdem zeigen die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung eine erhöhte Reproduzierbarkeit der chemisch-physikalischen Eigenschaften und des Auflösungsprofils.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

- [0013] Die Eigenschaften und die Vorteile der pharmazeutischen Zusammensetzungen, die Bupropion HCl als Wirkstoff gemäß der Erfindung enthalten, werden besser durch die folgende ausführliche Beschreibung und durch die Herstellungs- und Kennzeichnungsbeispiele erläutert.
- [0014] Diese Zusammensetzungen werden in Tablettenform hergestellt und enthalten hydrophile Substanzen und hydrophobe Substanzen.
- [0015] Ein bevorzugtes Präparat enthält neben Bupropion HCl (BP) Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Stearinsäure (SA) und Karnaubawachs (W) sowie einen Trägerstoff wie Laktose (L). Bei einem anderen bevorzugten Präparat ist die Hydroxypropylmethylcellulose durch Polyethylenoxid ersetzt. Zur Herstellung der Tabletten werden die verschiedenen pulverförmigen Bestandteile sorgfältig gemischt. Die erhaltene Mischung wird bei einer Temperatur im Bereich von 45 °C bis 65 °C extrudiert, um ein Granulat zu erhalten.

[0016] Das Granulat wird mit Gleitmitteln gemischt, die gewöhnlich in der Pharmazietechnik verwendet werden, und dann in Tabletten umgewandelt.

[0017] Jede Tablette weist einen Gehalt an Bupropion HCl im Bereich von 50 mg bis 500 mg auf.

[0018] Bei der Herstellung der Zusammensetzung gemäß der Erfindung werden die verschiedenen Bestandteile in den folgenden Gewichtsanteilen verwendet:

- BP / (HPMC + SA + W) von 0,5 bis 2;
- HPMC / SA W von 1/1/1 bis 1/1/4;
- BP / L von 1 bis 2.

[0019] Wie oben dargelegt, ist zu erkennen, dass das Herstellungsverfahren den Vorteil aufweist, durch einfachere Vorgänge im Vergleich zu dem Stand der Technik ausgeführt zu werden.

[0020] Weiterhin kann damit eine stabile, nicht hygroskopische, modifizierte Abgabezusammensetzung erhalten werden, die reproduzierbare Eigenschaften aufweist und sich für sämtliche gewöhnlich verwendeten Dosierungen eignet.

[0021] Zur besseren Erläuterung der Erfindung sind die folgenden Beispiele angeführt.

BEISPIEL 1

[0022] In einem Viani-Granulator des Typs ST 25 wurden die folgenden pulverförmigen Inhaltsstoffe gemischt:

Bupropion HCl	9000 g
Hydroxypropylmethylcellulose	1800 g
Laktose	5900 g
Stearinsäure	1800 g
Karnaubawachs	1800 g

[0023] Die erhaltene Mischung wurde durch einen Kahl-Extruder, Modellpresse 14-175, mit einem Netz von 0,8 mm hindurch extrudiert, wobei die Granulierungstemperatur auf 50 °C aufrechterhalten wurde. Das auf diese Weise erhaltene Granulat wurde mit Gleitsubstanzen (Magnesiumstearat und wasserfreiem kolloidalem Siliciumdioxid in einer Menge von 2 bzw. 1 mg pro Tablette) gemischt und deshalb zu Tabletten gepresst. Jede Tablette mit dem durchschnittlichen Gewicht von 300 mg wies einen Bupropion-HCl-Gehalt von 150 mg auf. Die Tabletten zeichneten sich dadurch aus, dass die Abgabe des Bupropion-HCl unter Verwendung des Verfahrens gemäß dem Europäischen Arzneibuch (Paddelvorrichtung) erfolgte, und dass die folgenden Ergebnisse erzielt wurden:

Abgabe in Prozent				
1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.
30	45	67	94	100

[0024] Die oben genannten Tabletten wurden beschichtet und gefärbt, um ihr Aussehen und ihren Schutz zu verbessern: mit diesem Beschichten bleiben die Auflösungseigenschaften unverändert.

BEISPIEL 2

[0025] Mit dem gleichen, in Beispiel Nr. 1 beschriebenen Verfahren wurde ein Granulat mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Bupropion HCl	590 g
Hydroxypropylmethylcellulose K 100	96 g
Hydroxypropylmethylcellulose K4	100 g
Laktose	648 g
Stearinsäure	196 g
Karnaubawachs	196 g

[0026] Mit einem Teil des Granulats wurden Tabletten mit einem Gehalt von 100 mg Bupropion HCl hergestellt.

[0027] Unter Verwendung des gleichen Verfahrens wie in dem vorhergehenden Beispiel konnten folgende Ergebnisse erhalten werden:

Abgabe in Prozent				
1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.
34	51	72	96	103

[0028] Mit dem übrigen Granulat wurden Tabletten mit einem Gehalt von 150 mg Wirkstoff hergestellt; die auf diese Weise erhaltenen Tabletten wurden beschichtet und gefärbt. Bei der Bewertung der in-vitro-Abgabe wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Abgabe in Prozent				
1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.
30	43	62	85	101

BEISPIEL 3

[0029] In einem auf 60 °C erwärmten Z-Doppelmantelmischgranulator LLEL des Modells AM-5, wurde Granulat mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Bupropion HCl	300 g
Hydroxypropylmethylcellulose K 100	100 g
Laktose	200 g
Stearinsäure	200 g
Karnaubawachs	200 g

[0030] Das Granulat wurde durch e in Netz mit 1000 Mikrometern Öffnungsweite gepreßt. Das auf diese Weise gesiebte Granulat wurde mit Gleitmitteln gemischt und in Tabletten mit einem Gehalt von 100 mg Wirkstoff umgewandelt: die Tabletten wurden analysiert, und es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Abgabe in Prozent				
1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.
33	48	70	84	94

BEISPIEL 4 (Vergleich)

[0031] Es wurde Beispiel 3 mit dem Unterschied wiederholt, daß bei der Herstellung der Zusammensetzung keine Hydroxypropylmethylcellulose eingebracht wurde und das Beispiel deshalb ohne den hydrophilen Bestandteil ausgeführt wurde.

[0032] Die Tabletten wurden analysiert, und es wurden die folgende Ergebnisse erhalten:

Abgabe in Prozent							
1 Std.	2 Std.	4 Std.	6 Std.	8 Std.	12 Std.	16 Std.	20 Std.
23,0	31,4	42,5	50,4	56,5	65,6	72,1	76,7

[0033] Die Auflösungsmuster des Wirkstoffs erwiesen sich als sehr langsam und als nicht modulierbar.

BEISPIEL 5

[0034] Es wurden Tabletten mit dem gleichen Verfahren und der gleichen Zusammensetzung wie in Beispiel Nr. 3 hergestellt, wobei die Hydroxypropylrriethylcellulose durch Polyethylenoxid mit einem Molekulargewicht von 1000000 ersetzt wurde; die analysierten Tabletten erbrachten folgende Ergebnisse:

Abgabe in Prozent				
1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	
39	62	84	100,5	

BEISPIEL 4

[0035] Um eine dreischichtige Tablettenformulierung zu erhalten, wurde das folgenden Granulat hergestellt:

6.1 Bupropion HCl wurde mit den pulverförmigen Trägerstoffen in nassem Zustand mit der PVP-Lösung gemischt und in ein Netz mit 1000 Mikrometern Öffnungsweite gedrückt:

Bupropion HCl	1000 g
Laktose	400 g
Mikrokristalline Cellulose	200 g
20 %-iges PVP in Ethanol	320 g

Das Granulat wurde in einen Entfeuchter übergeführt und 24 Stunden lang bei 40 C getrocknet.

6.2 Unter Verwendung des in Beispiel Nr. 3 beschriebenen Verfahrens wurde Granulat mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Bupropion HCl	300 g
Hydroxypropylmethylcellulose K 100	50 g
Laktose	180 g
Stearinsäure	180 g
Karnaubawachs	180 g

6.3 Unter Verwendung des in Beispiel Nr. 3 beschriebenen Verfahrens wurde Granulat mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Bupropion HCl	300 g
Hydroxypropylrriethylcellulose K 100	80 g
Laktose	150 g
Stearinsäure	150 g
Karnaubawachs	180 g

Das oben beschriebene Granulat wurde in dreischichtige Tabletten umgewandelt, indem dieselben in der folgenden Reihenfolge tablettiert wurden:

1. Schicht mit Granulat 6.1	26 %
2. Schicht mit Granulat 6.2	37
3. Schicht mit Granulat 6.3	37

Jede Tablette wies einen Wirkstoffgehalt von 100 mg auf. Die Tabletten wurden nach dem Färben analysiert, und es wurde das folgende Auflösungsprofil erhalten:

Abgabe in Prozent				
1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.
38	55.7	75.4	90	95.5

BEISPIEL 7

[0036] Unter Verwendung des vorher in Beispiel Nr. 5 hergestellten Granulats wurden zweischichtige Tabletten mit einem Gehalt von jeweils 150 mg Wirkstoff hergestellt.

[0037] Die zwei Schichten wiesen die folgende Zusammensetzung auf

- Granulat 6.2 70 %
- Granulat 6.3 30 %

[0038] Die auf diese Weise erhaltenen Tabletten wurden gefärbt und auf in-vitro-Abgabe geprüft, und es wurden die folgenden Ergebnisse erhalten:

Abgabe in Prozent				
1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.
21	47	62	85	100

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung mit gesteuerter Wirkstoffabgabe in Tablettenform enthaltend Bupropion-HCl als Wirkstoff, **dadurch gekennzeichnet**, dass als Bestandteile Hydroxipropylmethylcellulose, Stearinsäure und Karnaubawachs gemischt mit einem Bindemittel enthalten sind.

2. Formulierung nach Anspruch 1, bei welcher das Bindemittel Laktose ist.

3. Formulierung nach Anspruch 1, bei welcher die Bestandteile in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von 0,5 bis 2 von Bupropion-HCl und der Summe aus Hydroxipropylmethylcellulose, Stearinsäure und Karnaubawachs vorliegen.

4. Formulierung nach Anspruch 1, bei welcher das Gewichtsverhältnis „Hydroxipropylmethylcellulose : Stearinsäure : Karnaubawachs“ im Bereich von „1:1:1“ bis „1:4:4“ liegt.

5. Formulierung nach Anspruch 2, bei welcher das Gewichtsverhältnis zwischen Bupropion-HCl und Laktose im Bereich von 1 bis 2 liegt.

6. Formulierung nach Anspruch 1, bei welcher der Bupropion-HCl-Gehalt für jede Tablette im Bereich von 50 mg bis 500 mg liegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen