

(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
27. Dezember 2012 (27.12.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/175737 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/062235

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juni 2012 (25.06.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2011 051 304.3 24. Juni 2011 (24.06.2011) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH & CO.
KG** [DE/DE]; Liebigstraße 1-2, 65439 Flörsheim am Main
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FRANCAS, Gernot**
[DE/DE]; Am Burgweg 35 B, 67551 Worms (DE).
PRZYKLENK, Karl-Heinz [DE/DE]; Sanddeich 2,
64521 Groß-Gerau (DE).

(74) Anwalt: **HROVAT, Andrea**; Fuchs Patentanwälte,
Westhafenplatz 1, 60327 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, 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, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- mit geänderten Ansprüchen und Erklärung gemäss Artikel 19 Absatz 1

(54) Title: ACTIVE INGREDIENT MATRIX

(54) Bezeichnung : WIRKSTOFFMATRIX

(57) Abstract: The invention relates to an active ingredient matrix, which comprises an active ingredient dispersed in a carrier substance. Although the active ingredient is present in the matrix in a fine dispersion, the active ingredient hardly tends toward oxidation, and dosage forms produced by using the matrix have a long shelf life. The invention further relates to a production method for the active ingredient matrix and to uses of the active ingredient matrix.

(57) Zusammenfassung: Es wird eine Wirkstoffmatrix vorgestellt, welche einen Wirkstoff in einem Trägerstoff dispergiert umfasst. Trotzdem der Wirkstoff in feiner Dispersion in der Matrix vorliegt, neigt er kaum zu Oxidation und unter Verwendung der Matrix hergestellte Arzneiformen weisen gute Lagerfähigkeit auf. Erfindungsgemäß sind auch ein Herstellungsverfahren für die Wirkstoffmatrix sowie deren Verwendungen.



WO 2012/175737 A1

Wirkstoffmatrix

Diese Erfindung betrifft eine Matrix zur Freisetzung von Wirkstoffen (Wirkstoffmatrix) sowie eine Arzneiform, die diese Wirkstoffmatrix enthält, und ein Herstellungsverfahren.

5 Viele pharmazeutische Wirkstoffe haben schlechte Wasserlöslichkeiten. Dies führt dazu, dass diese Wirkstoffe bei peroraler Anwendung schlechte Bioverfügbarkeiten zeigen. Damit ein Wirkstoff nämlich aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert werden kann, muss er sich zunächst auflösen.

Besonders schwierig gestaltet sich die Wirkstoffauflösung im Darm. Während im Magen noch verhältnismäßig große Flüssigkeitsmengen zur Auflösung bereitstehen, ist das Flüssigkeitsangebot im Darm sehr stark begrenzt.

10 Um die Auflösung der Wirkstoffe zu verbessern, wird für gewöhnlich die Partikelgröße des wirksamen Bestandteils einer Arzneiform verringert. Dadurch vergrößert sich die Oberfläche der Wirkstoffpartikel und deren Auflösungsgeschwindigkeit wird erhöht.

Bedingt durch die größere Oberfläche der Wirkstoffpartikel wird aber auch die Oxidation oxidationsempfindlicher Wirkstoffe beschleunigt. Dadurch wird einerseits die Wirkstoffmenge in der Arzneiform während
15 der Lagerung schnell verringert und andererseits sammeln sich Oxidationsprodukte des Wirkstoffes an, die schlimmstenfalls sogar gesundheitsschädlich sein können. Dies ist ein gravierender Nachteil solcher Arzneiformen. Dieser Effekt verstärkter Oxidation tritt nicht nur bei Wirkstoffen auf, die in kleinen Partikeln fein verteilt sind, sondern auch bei Wirkstoffen, die beispielsweise in einer Matrix gelöst vorliegen.

Ferner treten durch die Verringerung der Partikelgrößen von Wirkstoffen zunehmend Agglomerate auf, die
20 wiederum eine geringere Oberfläche haben und damit sowohl die Weiterverarbeitung als auch die Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes negativ beeinflussen. Außerdem kann es vorkommen, dass in einer Matrix gelöste Wirkstoffe gerade bei längerer Lagerung agglomerieren oder kristallisieren. Auch das führt zu Problemen bei der Resorption.

Vor dem Hintergrund der geschilderten Probleme ist es die Aufgabe dieser Erfindung, eine Wirkstoffmatrix
25 bereitzustellen, welche die Auflösung von Wirkstoffen sowohl im Magen als auch im Darm verbessert und gegenüber herkömmlichen Wirkstoffmatrices eine deutlich verbesserte Oxidationsbeständigkeit aufweist. Es ist weiterhin die Aufgabe der Erfindung, eine Arzneiform bereit zu stellen, die sich die Vorteile der Wirkstoffmatrix zu Nutze macht, sowie ein Herstellungsverfahren zugänglich zu machen, mit dem die Wirkstoffmatrix herstellbar ist. Um die erfindungsgemäße Aufgabe zu lösen, wurden die einzelnen Inhalts-
30 stoffe der Wirkstoffmatrix hinsichtlich ihrer Art und Menge aufeinander abgestimmt und mit einem vorteilhaften Herstellungsverfahren eine Matrix hergestellt, die in eine geeignete Arzneiform weiterverarbeitet werden kann. Die Aufgabe wird durch die Gegenstände der Patentansprüche gelöst.

Die Wirkstoffmatrix dieser Erfindung umfasst wenigstens einen Trägerstoff, wenigstens einen Wirkstoff, wenigstens ein Antioxidans und optional wenigstens einen Komplexbildner. Erfindungsgemäß ist der Wirkstoff in die Matrix eingebettet. Dadurch wird unter anderem die Agglomeratbildung und Kristallisation der Wirkstoffpartikel unterdrückt. Die Wirkstoffmatrix ist vorzugsweise eine feste Dispersion des Wirkstoffes, was die Auflösung des Wirkstoffes ebenfalls positiv beeinflusst. Der Wirkstoff liegt in der Matrix also entweder suspendiert und/oder gelöst vor. In bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff in der Matrix gelöst.

Durch die Kombination von Antioxidans, Trägerstoff und vorteilhafter Weise vorhandenem Komplexbildner wird eine einzigartige Verbesserung der Haltbarkeit des Wirkstoffes in der Matrix erzielt. Besonders stark ausgeprägt ist die antioxidative Wirkung dieser Kombination in einer Wirkstoffmatrix, die folgende Inhaltsstoffe in den angegebenen Mengen enthält:

Wirkstoff	0,01 Gew.-%	bis	50 Gew.-%
Trägerstoff	20 Gew.-%	bis	99 Gew.-%
Antioxidans	0,1 Gew.-%	bis	5 Gew.-%
Komplexbildner (optional)	0,1 Gew.-%	bis	5 Gew.-%

Es hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Effekte, insbesondere die Verbesserung der Haltbarkeit, besonders hervortreten, wenn als Antioxidans ein Phenoether und optional als Komplexbildner ein Essigsäurederivat eingesetzt wird. Dabei sollte das Stoffmengenverhältnis von Antioxidans zu Komplexbildner wenigstens 0,5 zu 1 und höchstens 10 zu 1 betragen. Wirkstoffe, die bei der Verwendung in einer festen Dispersion sehr zu unerwünschter Oxidation neigen, sind Cinnarizin und seine Salze. Daher profitieren diese Wirkstoffe besonders von der erfindungsgemäßen Matrix.

Die Wirkstoffmatrix kann neben den Komponenten Trägerstoff, Wirkstoff, Antioxidans und optionalem Komplexbildner auch weitere Inhaltsstoffe, insbesondere wenigstens einen Emulgator, enthalten. Diese weiteren Inhaltsstoffe können einen Lösungsvermittler umfassen. Bevorzugte Lösungsvermittler sind Cyclodextrine, Zuckerester und andere Tenside. Besonders bevorzugt sind Sucrose-Fettsäureester und/oder Natriumlaurylsulfat. Diese weiteren Inhaltsstoffe können in einem Anteil von wenigstens 1 Gew.-% und bevorzugt in Mengen von höchstens 20 Gew.-%, weiter bevorzugt höchstens 10 Gew.-% eingesetzt werden.

Die weiteren Inhaltsstoffe können auch weitere Trägerstoffe, weitere Wirkstoffe und verschiedene Hilfsstoffe umfassen.

Der vorzugsweise enthaltene Emulgator unterstützt die Freisetzung des Wirkstoffes. Dies ist besonders wichtig, damit sich wenigstens ein Teil des Wirkstoffs möglichst zügig und gleichmäßig nach der Einnahme

me einer die Matrix enthaltenen Arzneiform bereits im Magen auflöst. Tatsächlich sinkt der pH-Wert des Magens nach Einnahme einer Mahlzeit nur langsam wieder. Es ist aber erforderlich, dass sich der Wirkstoff bereits jetzt im Magen löst, damit er mit dem Speisebrei vermischt wird. Das Vermischen erfolgt durch die Magenbewegung.

- 5 Damit die Verbesserung der Freisetzung besonders gut ausgeprägt ist, soll der Emulgator vorzugsweise einen HLB-Wert von wenigstens 1 und höchstens 16, insbesondere wenigstens 9 und höchstens 14 aufweisen. Der Emulgator ist vorzugsweise nichtionisch.

Es hat sich gezeigt, dass solche Emulgatoren besonders vorteilhafte Ergebnisse erzielen, die ein bestimmtes Strukturmotiv aufweisen. Dieses Strukturmotiv ist eine Polyethylenglykolkette. Es wurde gefun-
10 den, dass Emulgatoren mit diesem Strukturmotiv eine Doppelfunktion besitzen. Einerseits führen sie bei hohen pH-Werten ab etwa pH 4 zu einer Verbesserung der Löslichkeit des Wirkstoffes. Andererseits führen sie bei niedrigen pH-Werten, nämlich dann, wenn der erste Wirkstoff sehr gut löslich ist, zu einer Verzögerung der Freisetzung.

Die Polyethylenglykolkette stellt den hydrophilen Teil des Emulgators dar und ist mit einem lipophilen Teil
15 verbunden. Der lipophile Teil kann vorteilhafterweise ein Glyceridrest oder eine andere Polyalkylenoxidskette sein.

Als Glyceridreste kommen Mono- und Diglyceridreste in Frage, wobei Diglyceridreste bevorzugt sind. Monoglyceridreste sind unter Umständen, je nach Kettenlänge der beteiligten Fettsäurereste nicht lipophil genug.

20 Als Polyalkylenoxidsketten kommen insbesondere Polyalkylenoxide in Frage, die ununterbrochene Kohlenstoffketten von wenigstens 3 Kohlenstoffatomen aufweisen. Ein bevorzugtes Beispiel für eine Polyalkylenoxidskette im Emulgator dieser Erfindung ist Polypropylenoxid.

Diese Emulgatoren können mit dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden. Polyethylenglykolyglyceride können beispielsweise durch Reaktion von den entsprechenden Glyceriden mit
25 Polyethylenglykol hergestellt werden. Kommerziell erhältliche Polyethylenglykolyglyceride sind beispielsweise Gelucire® 43/01 und Gelucire® 50/13.

Mit anderen Worten: die Emulgatoren, die in der erfindungsgemäßen Matrix vorzugsweise eingesetzt werden, weisen folgendes Strukturelement auf:



30 Darin sind R^1 und R^2 gleich oder verschieden. R^1 und R^2 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Glycerid oder Polyalkylenoxid. Alkyl ist bevorzugt kurzkettig, d.h. es weist eine Kettenlänge von höchstens

6 Kohlenstoffatomen auf. Bevorzugt sind R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Glycerid oder Polyalkylenoxid.

Wenn ein Rest R^1 oder R^2 Wasserstoff ist, sind die Reste R^1 und R^2 verschieden, d.h. der jeweils andere Rest ist nicht Wasserstoff; und wenn R^1 oder R^2 Alkyl ist, sind die Reste R^1 und R^2 verschieden, d.h. der jeweils andere Rest ist nicht Alkyl. Andernfalls hätte das Molekül nicht die erforderliche emulgierende Wirkung. Vorzugsweise sind R^1 und R^2 weder Wasserstoff noch Alkyl, wenn der jeweils andere Rest Wasserstoff oder Alkyl ist.

n ist die Anzahl der Kettenglieder in der Polyethylenoxidskette. n ist vorzugsweise eine ganze Zahl von wenigstens 4, weiter bevorzugt wenigstens 10 und besonders bevorzugt wenigstens 20. Ist n kleiner, so ist der erfindungsgemäß erwünschte Effekt nicht sehr stark ausgeprägt, weil der lipophile Teil des Emulgators zu klein ist. In bevorzugten Ausführungsformen ist n nicht größer als 100, insbesondere nicht größer als 50 oder 40. Es hat sich gezeigt, dass größere Kettenlängen dazu führen, dass der Emulgator von Pankreatin und Lipasen langsamer abgebaut wird. Dadurch lässt sich die verlängerte Freisetzung steuern. Ist die Kette aber zu lang, setzt die Arzneiform den Wirkstoff nicht schnell genug frei.

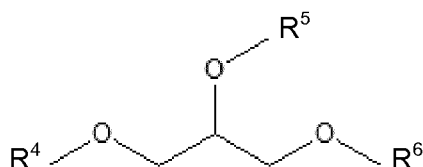
Wenn R^1 und/oder R^2 ein Polyalkylenoxidrest sind, so hat der Rest folgende allgemeine Formel:



Darin ist R^3 Wasserstoff oder Alkyl, insbesondere kurzkettiges Alkyl (bis C_6). Y ist eine Alkylengruppe mit einer Kohlenstoffkettenlänge von wenigstens C_3 und vorzugsweise höchstens C_6 , weiter bevorzugt höchstens C_4 .

m bezeichnet die Anzahl der Kettenglieder in der Polyalkylenoxidskette. m ist vorzugsweise eine ganze Zahl von wenigstens 3, insbesondere wenigstens 5 und besonders bevorzugt wenigstens 10. m soll vorzugsweise eine ganze Zahl von 50, insbesondere 40 und besonders bevorzugt 30 nicht überschreiten. In bevorzugten Ausführungsformen sind R^1 und R^2 Polyalkylenoxidreste.

Wenn R^1 und/oder R^2 Glyceridreste sind, so hat der Rest folgende allgemeine Formel:



(Formel III)

Dabei ist die Formel III an einer der Stellen R^4 , R^5 oder R^6 mit dem Strukturelement der Formel I verknüpft. Es ist erfindungsgemäß unerheblich, an welcher der Stellen die Struktur der Formel III mit der

Struktur der Formel I verknüpft ist. Es ist also einer der Reste R^4 , R^5 oder R^6 die Struktur der Formel I. Für die übrigen beiden Reste gilt dann folgendes:

R^4 ist vorzugsweise Wasserstoff oder ein Fettsäurerest. Der Fettsäurerest R^4 weist eine Kettenlänge von vorzugsweise wenigstens C_6 , weiter bevorzugt wenigstens C_8 und besonders bevorzugt wenigstens C_{10} auf. Eine Mindestkettenlänge sollte eingehalten werden damit der Glyceridrest hinreichend lipophil ist. Die Anzahl der Kohlenstoffatome in den Fettsäuren ist vorzugsweise gradzahlig. Die Kettenlänge soll vorzugsweise einen Wert von C_{22} , weiter bevorzugt C_{18} und besonders bevorzugt C_{16} nicht überschreiten, weil andernfalls die Löslichkeit des Emulgators beeinträchtigt werden könnte.

R^5 ist vorzugsweise Wasserstoff oder ein Fettsäurerest. Der Fettsäurerest R^5 weist eine Kettenlänge von vorzugsweise wenigstens C_6 , weiter bevorzugt wenigstens C_8 und besonders bevorzugt wenigstens C_{10} auf. Eine Mindestkettenlänge sollte eingehalten werden damit der Glyceridrest hinreichend lipophil ist. Die Anzahl der Kohlenstoffatome in den Fettsäuren ist vorzugsweise gradzahlig. Die Kettenlänge soll vorzugsweise einen Wert von C_{22} , weiter bevorzugt C_{18} und besonders bevorzugt C_{16} nicht überschreiten, weil andernfalls die Löslichkeit des Emulgators beeinträchtigt werden könnte.

R^6 ist vorzugsweise Wasserstoff oder ein Fettsäurerest. Der Fettsäurerest R^6 weist eine Kettenlänge von vorzugsweise wenigstens C_6 , weiter bevorzugt wenigstens C_8 und besonders bevorzugt wenigstens C_{10} auf. Eine Mindestkettenlänge sollte eingehalten werden damit der Glyceridrest hinreichend lipophil ist. Die Anzahl der Kohlenstoffatome in den Fettsäuren ist vorzugsweise gradzahlig. Die Kettenlänge soll vorzugsweise einen Wert von C_{22} , weiter bevorzugt C_{18} und besonders bevorzugt C_{16} nicht überschreiten, weil andernfalls die Löslichkeit des Emulgators beeinträchtigt werden könnte.

Vorzugsweise sind zwei der Reste R^4 , R^5 und R^6 Fettsäurereste. Entsprechend handelt es sich dann um eine Diglyceridgruppe.

Es ist zu beachten, dass die richtige Kettenlänge der Fettsäurereste stark mit der Anzahl der Kettenglieder in der Polyethylenoxidskette (n) korrespondiert. Ist die Polyethylenoxidskette länger, kann auch die Fettsäurekette länger sein.

Die hier beschriebenen Emulgatoren lassen sich durch Reaktion von entsprechenden Mono-, Di- und/oder Triglyceriden mit entsprechenden Polyalkylenoxiden herstellen. Diese Edukte sind kommerziell erhältlich. Die Emulgatoren sind vorzugsweise Mischungen der genannten Substanzen.

In bevorzugten Ausführungsformen ist der Emulgator ausgewählt aus Gelucire® 50/13, Gelucire® 43/01, Poloxamer 407 und Mischungen daraus.

Eine gute Lösungsvermittlung wird erzielt, wenn das Verhältnis der Massen von Wirkstoff zu Emulgator wenigstens 1 zu 30, weiter bevorzugt wenigstens 1 zu 20 und besonders bevorzugt 1 zu 10 beträgt. Das genannte Verhältnis beträgt höchstens 1 zu 1, weiter bevorzugt höchstens 1 zu 4 und besonders bevor-

zugt höchstens 1 zu 6. Grundsätzlich gilt, dass eine größere Menge an Emulgator eine bessere Lösungsvermittlung ermöglicht. Es muss aber berücksichtigt werden, dass eine Arzneiform bestimmte Höchstvolumina nicht überschreiten sollte, damit die Einnahme nicht unnötig unangenehm ist. Außerdem kann eine zu große Menge an Emulgator auch dazu führen, dass die Freisetzung des Wirkstoffes behindert wird.

- 5 Die Wirkstoffmatrix enthält den Emulgator vorzugsweise in einem Anteil von wenigstens 10 Gew.-%, weiter bevorzugt wenigstens 15 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 20 Gew.-%. Der Anteil des Emulgators soll vorzugsweise einen Anteil von 50 Gew.-%, weiter bevorzugt 40 Gew.-% und besonders bevorzugt 32 Gew.-% nicht überschreiten. Beim Versuch, das optimale Verhältnis von Lösungsvermittlung und Volumen der Wirkstoffmatrix zu ermitteln, haben sich diese Mengen als vorteilhaft erwiesen.
- 10 In besonders bevorzugten Ausführungsformen wird anstelle der oben genannten Substanzen oder zusätzlich zu den oben genannten Substanzen mindestens ein Phospholipid eingesetzt. Das Phospholipid ist vorzugsweise ausgewählt aus Phosphatidylcholinen (Lecithine), Phosphatidylethanolaminen (Kephalline), Phosphatidylserinen, Sphingomyelinen und Mischungen davon. Besonders bevorzugt sind Phosphatidylcholine (Lecithine). Es wurde überraschend gefunden, dass Phospholipide ebenfalls die oben
- 15 beschriebenen vorteilhaften Wirkungen hervorrufen, wie die anderen oben genannten Emulgatoren.

Der Emulgator kann also ein Phospholipid sein. Vorzugsweise umfasst der Emulgator das Phospholipid zusätzlich zu mindestens einer der oben genannten Substanzen. Das Phospholipid verstärkt dabei die vorteilhaften Wirkungen der oben genannten Substanzen.

- Der erfindungsgemäß verwendete Trägerstoff muss in der Wirkstoffmatrix in einem ausreichenden Anteil
- 20 vorhanden sein, denn er trägt wesentlich dazu bei, dass schlecht lösliche Wirkstoffe zur Resorption gebracht werden können. Wird der Trägerstoff in einem zu geringen Anteil an der Wirkstoffmatrix eingesetzt, kann er die Auflösung des Wirkstoffes nicht hinreichend unterstützen. Die Obergrenze des Anteils an Trägerstoff in der Wirkstoffmatrix wird üblicherweise durch das begrenzte Volumen entsprechender Arzneiformen vorgegeben. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, den Trägerstoff in einem Anteil von
- 25 wenigstens 20 Gew.-% in der Wirkstoffmatrix zu verwenden. Besonders bevorzugt soll der Gehalt an Trägerstoff in der Wirkstoffmatrix wenigstens 30 Gew.-%, weiter bevorzugt wenigstens 40 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 45 Gew.-% betragen. In besonderen Ausführungsformen beträgt der Gehalt an Trägerstoff an der Wirkstoffmatrix wenigstens 50 Gew.-%, weiter bevorzugt wenigstens 60 Gew.-%. Üblicherweise wird der Trägerstoff in Mengen von höchstens 99 Gew.-%, weiter bevorzugt
- 30 höchstens 95 Gew.-% und besonders bevorzugt höchstens 90 Gew.-% in der Wirkstoffmatrix eingesetzt. Besonders bevorzugte Ausführungsformen enthalten den Trägerstoff in Anteilen von höchstens 80 Gew.-%, weiter bevorzugt höchstens 70 Gew.-% und besonders bevorzugt höchstens 68 Gew.-% bezogen auf die Wirkstoffmatrix.

Der Trägerstoff ist vorzugsweise ein Polymer. Polymere erlauben es, die Eigenschaften des Trägerstoffes auf den durch den Wirkstoff vorgegebenen Bedarf anzupassen. Dies kann etwa durch geeignete Wahl des mittleren Molekulargewichtes oder des Verzweigungsgrades des Polymers geschehen.

5 Der Trägerstoff ist vorzugsweise wasserlöslich. Dadurch wird erreicht, dass sich die Wirkstoffmatrix nach Eintritt in den Magen-Darm-Trakt zügig auflöst und es dem Wirkstoff erlaubt, sich bei Kontakt mit der im Magen-Darm-Trakt enthaltenen Flüssigkeit zu lösen. Die Wasserlöslichkeit des Trägerstoffs beträgt vorzugsweise wenigstens 1 g/100 ml, weiter bevorzugt wenigstens 5 g/100 ml und besonders bevorzugt wenigstens 10 g/100 ml.

10 Bevorzugte Trägerstoffe haben eine Glasübergangstemperatur von wenigstens 85°C und weiter bevorzugt wenigstens 100°C. Liegt die Glasübergangstemperatur der Trägerstoffe unterhalb dieser Werte, so ist die Verarbeitbarkeit der Trägerstoffe im Rahmen des Herstellungsverfahrens der Wirkstoffmatrix erschwert. Erfindungsgemäß einsetzbare Trägerstoffe haben insbesondere eine Glasübergangstemperatur von höchstens 225°C, weiter bevorzugt höchstens 190°C. Es hat sich gezeigt, dass die Verwendung solcher Polymere die Agglomeration der Wirkstoffpartikel in der Matrix während des Herstellungsverfahrens unterdrückt.

Die als Trägerstoffe bevorzugt eingesetzten Substanzen sind überwiegend amorph. Insbesondere weisen die Trägerstoffe kristalline Anteile von höchstens 20 Vol.-% auf. Kristallinität verzögert die Auflösungs-
geschwindigkeit des Trägerstoffs, was wiederum die Auflösung des Wirkstoffes behindert und damit seine Resorption beeinträchtigt.

20 Wenn ein Polymer als Trägerstoff verwendet wird, hat dieses vorzugsweise ein mittleres Molekulargewicht (Zahlenmittel M_N) von wenigstens 5.000, weiter bevorzugt wenigstens 12.000 und besonders bevorzugt wenigstens 20.000. Polymere mit kleineren mittleren Molekulargewichten weisen oft nicht die nötigen Festigkeiten auf, um stabile und abriebfeste Arzneiformen mit der Wirkstoffmatrix herstellen zu können. Polymere mit zu hohen mittleren Molekulargewichten hingegen lösen sich oft schlechter auf, so dass die
25 Trägerstoffe dieser Erfindung vorzugsweise mittlere Molekulargewichte von höchstens 200.000, weiter bevorzugt höchstens 100.000 und am meisten bevorzugt höchstens 50.000 aufweisen. Überzeugende Ergebnisse wurden mit Polyvinylpyrrolidon mit einem mittleren Molekulargewicht von 35.000 bis 45.000 als Trägerstoff erzielt. Es ist zu berücksichtigen, dass die mittleren Molekulargewichte der Trägerstoffe einen Einfluss auf die Löslichkeit des Wirkstoffes im Trägerstoff haben. Erfindungsgemäß ist es bevor-
30 zugt, dass die Wirkstoffmatrix eine feste Dispersion des Wirkstoffes darstellt. Daher soll sich der Wirkstoff nicht im Trägerstoff lösen. Werden die oben angegebenen Werte des mittleren Molekulargewichtes des Trägerstoffes eingehalten, werden die bevorzugten festen Dispersionen erhältlich. Dies trifft besonders dann zu, wenn Wirkstoffe eingesetzt werden, deren Lipophilie - ausgedrückt durch den n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log P_{OW}$) bei 20 °C - im erfindungsgemäßen Rahmen liegt.

Die Trägerstoffe sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyvinylpyrrolidon, Cellulosederivaten, Polyethern, Poloxameren, Harnstoff, Zuckern, Zuckeralkoholen, Zuckerderivaten, Bernsteinsäure und Mischungen daraus.

Unter den Zuckeralkoholen ist Mannit besonders bevorzugt, unter den Zuckerderivaten Dextrin.

- 5 Der Trägerstoff kann ein Polymer umfassen oder daraus bestehen. Der Trägerstoff ist vorzugsweise wasserlöslich und insbesondere ein wasserlösliches Polymer. Bevorzugte wasserlösliche Polymere sind Polyvinylpyrrolidon, wasserlösliche Cellulosen, Polyethylenglykole und Poloxamere. Bevorzugte Polymere sind Hydroxypropylmethylcellulose und Polyethylenglykole mit mittleren Molekülmassen von 6000 bis 20000.

- 10 Besonders bevorzugte Polymere sind Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykole und Poloxamere.

Unter den Cellulosederivaten sind solche besonders bevorzugt, die Hydroxylgruppen aufweisen. Besonders bevorzugt ist Hydroxypropylmethylcellulose. Unter den Polyethern sind Poloxamere und Polyethylenglykole besonders bevorzugt. Ein besonders bevorzugter Trägerstoff ist Polyvinylpyrrolidon. Polyether umfassen auch Veresterungsprodukte von Polyethern, insbesondere mit Glyceriden und/oder

15 Fettsäuren.

Der Trägerstoff in der Wirkstoffmatrix dieser Erfindung ist vorzugsweise bei Raumtemperatur fest. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn die Matrix einen relativ großen Anteil an Emulgator und/oder Triglycerid aufweist. Denn dann wird der Trägerstoff als strukturgebender Bestandteil benötigt.

- 20 Um eine hinreichende Wasserlöslichkeit und Förderung der Auflösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes zu ermöglichen, weist der Trägerstoff eine Wasserspeicherkapazität von vorzugsweise wenigstens 10 Gew.-%, weiter bevorzugt wenigstens 20 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 30 Gew.-% auf. Damit ist die Wasserspeicherkapazität bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 75 % und einer Temperatur von 23 °C gemeint. Die Wasserspeicherkapazität sollte gleichwohl vorzugsweise einen Wert von höchstens 50 Gew.-% und insbesondere höchstens 45 Gew.-% nicht überschreiten, um die Stabilität der Wirkstoffmatrix
- 25 und insbesondere des Wirkstoffes nicht zu gefährden.

Für besonders bevorzugte Trägerstoffe gilt:

- Bevorzugte Trägerstoffe sind ausgewählt aus polymeren organischen Substanzen, insbesondere solchen, die quellfähig sind. Bevorzugte Trägerstoffe sind Acrylatpolymere, Methacrylatpolymere und deren Copolymere sowie Mischungen daraus. Andere bevorzugte Trägerstoffe sind Cellulosen, insbesondere
- 30 hochviskose Cellulosen. Der Trägerstoff der Wirkstoffmatrix dieser Erfindung ist vorzugsweise ein Polymer, insbesondere ein Polysaccharid. Bevorzugt sind Cellulose, Cellulosederivate, Alginate und Mischungen daraus sowie deren Hydrate, es kommen aber auch Polyacrylate, Polymethacrylate und deren

Copolymere und Mischungen in Frage. Besonders bevorzugte Cellulosederivate sind Methylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose.

5 Bevorzugt wird ein Trägerstoff verwendet, der in einer wässrigen Lösung in einem Anteil von 2 Gew.-% bei einer Temperatur von 20°C und einem Druck von 101,325 kPa eine Viskosität von wenigstens 1500 mPas aufweist. Die Viskosität wird mit einem Kugelfallviskosimeter (DIN 53015) gemessen. Je nach
gewünschter Verlängerung der Freisetzung des ersten Wirkstoffes kann es erwünscht sein, auch höhere Viskositäten zu wählen. Je höher die Viskosität des Trägerstoffs, desto stärker wird die Verlängerung der Freisetzung ausfallen. In besonders bevorzugten Ausführungsformen beträgt die Viskosität des Trägerstoffs sogar wenigstens 2500 mPas und besonders bevorzugt wenigstens 3500 mPas. Ist die Viskosität
10 allerdings zu hoch, wird der Wirkstoff zu langsam freigesetzt. Dies würde dazu führen, dass der Wirkstoff während seiner Passage durch den Magen-Darm-Trakt unter Umständen nicht vollständig freigesetzt wird. Daher soll die Viskosität auf höchstens 200 000 mPas, weiter bevorzugt höchstens 120 000 mPas beschränkt sein.

Der Anteil dieses Trägerstoffs an der Wirkstoffmatrix soll vorzugsweise wenigstens 10 Gew.-%, weiter
15 bevorzugt wenigstens 20 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 30 Gew.-% betragen. Wird eine zu geringe Menge des Trägerstoffs eingesetzt, wird der erfindungsgemäße Effekt nicht erreicht. Bei zu großen Mengen wird der Wirkstoff nicht schnell genug freigesetzt. Daher soll der Anteil an Trägerstoff an der Wirkstoffmatrix einen Wert von 60 Gew.-%, weiter bevorzugt 50 Gew.-% und besonders bevorzugt 40 Gew.-% nicht übersteigen. Im Masseverhältnis zum Wirkstoff soll der Gehalt an Trägerstoff vorzugsweise
20 wenigstens 3 zu 1, weiter bevorzugt wenigstens 5 zu 1 und besonders bevorzugt wenigstens 7 zu 1 betragen. Allerdings sollte dieses Verhältnis einen Wert von 20 zu 1, weiter bevorzugt 15 zu 1 und besonders bevorzugt 10 zu 1 nicht überschreiten.

In alternativen Ausführungsformen ist der Trägerstoff ein Polyol, insbesondere Mannitol oder Lactose. Besonders in Kombination mit einem Emulgator hat sich der Einsatz von Zuckern, Zuckeralkoholen und
25 Zuckerderivaten bewährt.

Also ist der Trägerstoff oder sind die Trägerstoffe vorzugsweise ausgewählt aus: Polyvinylpyrrolidon, Cellulosederivaten, Polyethern, Poloxameren, Harnstoff, Zuckern, Zuckeralkoholen, Zuckerderivaten, Bernsteinsäure, Polyacrylaten, Polymethacrylaten und deren Copolymeren, sowie Mischungen der hier aufgezählten Substanzen. Eine besonders bevorzugte Gruppe von Trägerstoffen besteht aus
30 Polyvinylpyrrolidon, Polyethern, Poloxameren, Polyacrylaten, Polymethacrylaten und deren Copolymeren, sowie Mischungen der aufgezählten Substanzen. Der Fachmann wird zweckmäßigerweise solche Trägerstoffe einsetzen, die physiologisch unbedenklich und inert gegenüber den Wirkstoffen sind.

Ferner kann der Wirkstoffmatrix ein Fettalkohol zugesetzt werden. Der Fettalkohol ist dabei vorzugsweise ein Alkohol mit einer Kettenlänge von wenigstens 10 Kohlenstoffatomen, weiter bevorzugt wenigstens 12

Kohlenstoffatomen und besonders bevorzugt wenigstens 14 Kohlenstoffatomen. Die Kettenlänge soll allerdings einen Wert von vorzugsweise 20 Kohlenstoffatomen, weiter bevorzugt 18 und insbesondere 16 Kohlenstoffatomen nicht überschreiten. Es hat sich gezeigt, dass die Zugabe eines Fettalkohols geeignet ist, die Freisetzung des Wirkstoffes zu verzögern.

- 5 Durch die Verzögerung der Freisetzung ist es möglich, die Wirkstoffabgabe zu steuern. Damit kann einerseits die Freisetzung des Wirkstoffes unterstützt werden und andererseits die Freigabe verlängert werden. Dies ist besonders bei Arzneiformen mit modifizierter Freisetzung von Vorteil.

- Der Gewichtsanteil des langkettigen Alkohols an der Wirkstoffmatrix beträgt vorzugsweise wenigstens 5 Gew.-%, weiter bevorzugt wenigstens 10 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 18 Gew.-%. Bei einem zu geringen Anteil des langkettigen Alkohols an der Matrix wird die erfindungsgemäße Wirkung nicht erzielt. Bei einem zu hohen Gehalt kann die strukturelle Identität der Matrix beeinträchtigt werden. Daher beträgt der Gehalt des langkettigen Alkohols an der Matrix vorzugsweise höchstens 40 Gew.-%, weiter bevorzugt höchstens 35 Gew.-% und besonders bevorzugt höchstens 30 Gew.-%.
- 10

- Grundsätzlich kann erfindungsgemäß nahezu jeder Wirkstoff in die Wirkstoffmatrix eingearbeitet werden. Es ist vorzugsweise darauf zu achten, dass sich der Wirkstoff in der Trägermatrix nicht oder nur sehr eingeschränkt löst.
- 15

- Der bevorzugte Wirkstoffgehalt der Wirkstoffmatrix hängt stark von der geplanten Indikation einer entsprechenden Arzneiform und somit vom eingesetzten Wirkstoff ab. Versuche haben gezeigt, dass sich erfindungsgemäße Wirkstoffmatrices mit den nachfolgend genannten Wirkstoffanteilen herstellen lassen.
- 20 Es ist erfindungsgemäß bevorzugt, dass der Wirkstoffgehalt wenigstens 0,01 Gew.-%, weiter bevorzugt wenigstens 0,25 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 1 Gew.-% bezogen auf die Wirkstoffmatrix beträgt. In besonders bevorzugten Ausführungsformen kann die Wirkstoffmatrix sogar wenigstens 4 Gew.-%, weiter bevorzugt wenigstens 5 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 7 Gew.-% Wirkstoff enthalten. Damit die Förderung der Auflösung des Wirkstoffes allerdings ausreichend stattfinden kann, sollte der Wirkstoffanteil vorzugsweise nicht höher als 40 Gew.-% bezogen auf die Wirkstoffmatrix betragen. Besonders bevorzugt ist der Wirkstoffanteil höchstens 30 Gew.-%, weiter bevorzugt höchstens 20 Gew.-% und besonders bevorzugt höchstens 10 Gew.-%. In besonderen Ausführungsformen kann der Anteil des Wirkstoffes an der Wirkstoffmatrix bis zu 50 Gew.-% betragen.
- 25

- Entscheidend für die Auflösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes ist das Masseverhältnis von Wirkstoff zu Trägerstoff. Dieses beträgt vorzugsweise wenigstens 1 zu 1000, weiter bevorzugt wenigstens 1 zu 100, besonders bevorzugt wenigstens 1 zu 50 und insbesondere wenigstens 1 zu 30. In besonders bevorzugten Ausführungsformen beträgt dieses Masseverhältnis wenigstens 1 zu 15 und insbesondere wenigstens 1 zu 10. Ein zu geringer Wirkstoffanteil an der Wirkstoffmatrix kann dazu führen, dass eine Arzneiform, welche die Wirkstoffmatrix enthält, bei ausreichender Wirkstoffmenge ein zu großes Volumen einnehmen
- 30

würde und dadurch die Einnahme durch den Patienten beeinträchtigt wird. Daher beträgt das Masseverhältnis von Wirkstoff zu Trägerstoff in der erfindungsgemäßen Wirkstoffmatrix vorzugsweise höchstens 1 zu 1, insbesondere 1 zu 2, besonders bevorzugt höchstens 1 zu 4, weiter bevorzugt höchstens 1 zu 5 und besonders bevorzugt höchstens 1 zu 6.

- 5 In bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff, der in der Wirkstoffmatrix enthalten ist, schlecht wasserlöslich. Schlecht wasserlösliche Wirkstoffe profitieren besonders von den vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen Wirkstoffmatrix. Dies trifft ganz besonders auf Wirkstoffe zu, die zwar im Magen bei genügendem Flüssigkeitsangebot noch ausreichend löslich sind, aber im Darm aufgrund der dort vorhandenen geringen Flüssigkeitsmenge nicht ausreichend resorbiert werden.
- 10 Der Wirkstoff weist vorzugsweise wenigstens eine Aminogruppe auf. Dadurch ist der Wirkstoff im Magen üblicherweise protoniert und somit in diesem sauren Milieu wasserlöslich. Bei höheren pH-Werten im Darm hingegen kann sich der Wirkstoff nicht auflösen. Die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe haben bei einem pH von 1,1 eine Löslichkeit von vorzugsweise weniger als 10 mg/ml. Diese Wirkstoffe brauchen zur ausreichenden Resorption, insbesondere bei Arzneiformen mit verlängerter Freisetzung, die
- 15 technologische Unterstützung durch die erfindungsgemäße Matrix. Vorzugsweise weist der Wirkstoff daher keine Carboxylgruppe auf. Carboxylgruppen sind im alkalischen Milieu deprotoniert und damit geladen. Sie profitieren daher nicht in dem Ausmaß von den lösungsverbessernden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Matrix.

- Der erfindungsgemäß eingesetzte Wirkstoff hat vorzugsweise einen n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log P_{OW}$) bei 20 °C von mehr als 1, vorzugsweise mehr als 2, mehr bevorzugt mehr als 3 und besonders bevorzugt mehr als 4, insbesondere mehr als 5. Dieser Verteilungskoeffizient ist ein Maß für die Lipophilie einer Substanz. Wie zuvor erwähnt, profitieren besonders lipophile Wirkstoffe von der Wirkstoffmatrix dieser Erfindung. Der Vorteil für solche Wirkstoffe ist auch deswegen besonders hoch, weil üblicherweise die Resorption lipophiler Wirkstoffe sehr gut funktioniert, sobald diese Substanzen gelöst sind. Mit anderen Worten ist die Auflösung dieser Wirkstoffe aus einer Arzneiform der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Aufnahme des Wirkstoffes in den Körper. Trotzdem gibt es auch Wirkstoffe, deren Lipophilie so ausgeprägt ist, dass die hier vorgeschlagene Wirkstoffmatrix nicht
- 20
- 25
- 30
- ausreicht, um eine ausreichende Bioverfügbarkeit sicher zu stellen. Daher weisen die Wirkstoffe, die erfindungsgemäß eingesetzt werden, n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log P_{OW}$) bei 20 °C von vorzugsweise höchstens 100, weiter bevorzugt höchstens 50, insbesondere höchstens 30, besonders bevorzugt höchstens 15 und insbesondere höchstens 7 auf.

Beispiele für Wirkstoffe und Wirkstoffklassen, welche vorteilhaft als Wirkstoff im Rahmen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, sind:

Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und zur Schmerztherapie mit peripher wirkenden Analgetika, zentral wirkenden Analgetika und adjuvante Nicht-Analgetika. Es handelt sich hier um folgende Analgetika und adjuvante Stoffe:

5 Arzneistoffe zur Behandlung von Schwindel verschiedener Genese, wie insbesondere Cinnarizin, Scopolamin, Promethazin, Dimenhydrinat, Betahistin, Flunarizin, Sulpirid und Kombinationen dieser Wirkstoffe, insbesondere Kombinationen von Cinnarizin mit Dimenhydrinat.

10 Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Indomethacin, Naproxen, Piroxicam, Paracetamol, Metamizol, Celecoxib, Parecoxib, Tramadol, Pethidin, Codein, Dihydrocodein, Piritramid, Tilidin, Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Levomethadon, Fentanyl, Sufentanil, Buprenorphin, Pentazocin, Naloxon, Flupirtin, Carbamazepin, Metoprolol, Metoclopramid, Amitriptylin, Doxepin, Clomipramin, Mianserin, Maprotilin, Triptane wie z.B. Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan, Kalziumantagonisten wie: Flunarizin, Topiramat, Valproinsäure, Phenytoin, Baclofen, sonstige Mittel wie: Botulinum Toxin, Ergotamine, Lisurid, Methysergid, Pizotifen, Oxcarbazepin, Gabapentin und Lamotrigin, Dexamethaon, Methylprednisolon, Prednisolon, Triamcinolon, Diazepam, Tetrazepam, Tizanidin, Butylscopolamin, 15 Kombination von Tilidin und Naloxon.

Arzneistoffe zur Behandlung des Nervensystems, allein oder in Kombination, z.B. Anfallsleiden (Clonazepam, Diazepam, Lorazepam, Midazolam, Clobazam, Phenytoin, Clomethiazol, Valproinsäure, Phenobarbital, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramat, Ethosuximid, Levetrazetam, Mesuximid, Primidon, Nitrazepam, Vigabatrin), Parkinson-Syndrom (Levodopa, mit 20 Benserazid/Carbidopa, Bromocriptin, Cabergolin, Dihydroergocriptin, Lisurid, Pergolidmesilat, Pramipexol, Ropinirol, Apomorphin, Biperiden, Metixenhydrochlorid, Trihexphenidyl, Entacapon, Amantadin, Bupidin, Selegilin, Apomorphin), Schlaganfall (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Dipyridamol, Ticlopidin, Heparin, Phenprocoumon, Warfarin, Protamin, Phytomenadion, Nimodipin, Paracetamol, Tramadol, Buprenorphin), Hirndruck (Furosemid), Tremor (Propranolol, Clozapin, Alprazolam, Primidon).

25 Arzneistoffe zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen (Alprazolam, Diazepam, Fluoxetin, Paroxetin, Chlorprothixen, Levomepromazin, Thi-oridazin, Flupentixol, Fluspirilen, etc.), Depressionen (Imipramin, Amitriptylin, Desipramin, Maprotilin, Mianserin, Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Trazodon, Moclobemid, Miratazepam etc.), Psychosen und Schizophrenien (Sulpirid, Promazin, Melperon, Thioridazin, Chlorprothixen, Perazin, Pimozid, Fluphenazin, Olanzapin, Risperidon, 30 etc.), Schlafstörungen (Triazolam, Brotizolam, Oxazepam, Flurazepam, Nitrazepam, Temazepam, Zolpidemtartrat, Zopiclon, Promethazin, Chlorprothixen, Pipamperon, Thioridazin, Chloralhydrat, etc.) Unruhezustände und Verwirrtheit (Alprazolam, Oxazepam, Doxepin, Clomipramin, Imipramin, Thioridazin, Perazin, etc.), Demenz vom Alzheimer-Typ (Donepezil, Rivastigmin, Tacrin, Memantin, Nimodipin, Selegilin etc.).

Arzneistoffe zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Krankheiten, wie koronare Herzkrankheit/Angina Pectoris (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin, Isosorbiddinitrat, Iso-sorbidmononitrat, Nitroglycerin, Molsidomin, Trepidil, Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol, Acebutolol, Carvedilol, Nitrendipin, Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Benazepril, Lisinopril, Ramipril, Fosinopril, Enalapril, etc.), Herzinfarkt und Herzinsuffizienz (Isosorbidmono- und dinitrat, Clopidogrel, Ticlopidin, Captopril, Ramipril, Lisinopril, Candesartan, Eprosartan, Irbesatan, Losartan, Chlortalidon, Xipamid, Hydrochlorothiazid, Furosemid, Piretanid, Triamteren, Digitalisglycoside, Carvedilol, Metoprolol, Prazosin, etc.), Herzrhythmusstörungen (Ajmalin, Chinidin, Disopyramid, Flecainid, Propafenon, Propranolol, Carvedilol, Amiodaron, Verapamil, Diltiazem, etc.), Hypertonie (Metoprolol, Atenolol, Urapidil, Clonidin, Dihydralazin, Chlortalidon, Hydrochlorothiazid, Furosemid, Felodipin, Isradipin, Lacidipin, Diltiazem, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Ramipril, Verapamil, Candesartan, Eprosartan, Irbesatan, Losartan, Doxazosin, Bunazosin, Prazosin, Terazosin, Moxonidin, Dihydralazin, Minoxidil).

Arzneistoffe, allein oder in Kombination, zur Behandlung der Atemwege und der Lunge (Theophyllin, Methylprednisolon, Flucorton, Dexamethason, Montelukast, Roxithromycin, Erythromycin, Azithromycin, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Levofloxacin, Ofloxacin, Doxycyclin, Ampicillin und Sulbactam, Amoxicillin, Cefuroxim, Clindamycin, Cefotiam, Cefuroxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Piperacillin, Moxifloxacin, etc.).

Arzneistoffe zur Behandlung des Magen-Darm-Traktes und der Bauchspeicheldrüse (Fluconazol, Mesalazin, Sulfasalazin, Budesonid, Azathioprin, Prednison, Metronidazol, Infliximab, Loperamid, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Metronidazol, Vancomycin, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Cimetidin, Famotidin, Ranitidin, Nizatidin, Sucralfat, Misoprostol, Metoclopramid, Pirenzepin, Bisacodyl, Domperidon, Sulpirid, Alizaprid, Dimenhydrinat, Cinnarizin, Flunarizin, Levomeprazin, Ondansetron, Betahistin, Aprepitant, etc.).

Arzneistoffe zur Infektabwehr mit Antibiotika oder antiviral wirksamen Substanzen (Acyclovir, Amantadin, Azithromycin, Bacampicillin, Cefaclor, Cefazolin, Cefixim, Cefprozil, Ceftriaxon, Chloroquin, Ciprofloxacin, Clotrimazol, Dicloxacillin, Doxycyclin, Econazol, Erythromycin, Ethambutol, Fosfomycin, Flucloxacillin, Fluconazol, Fusidinsäure, Gramicidin, Idoxuridin, Indinavir, Interferon, Itraconazol, Isoniazid, Josamycin, Ketoconazol, Lamivudin, Lomefloxacin, Mafenid, Mebendazol, Mesalazin, Mezlozillin, Mupirocin, Miconazol, Naftifin, Nalidixinsäure, Norfloxacin, Ofloxacin, Oxacillin, Oxytetracyclin, Piperacillin, Praziquantel, Primaquin, Proguanil, Ribavirin, Rifabutin, Rimantadin, Roxithromycin, Saquinavir, Spectinomycin, Spiramycin, Stavudin, Sulbactam, Teicoplanin, Terbinafin, Tetracyclin, Tetroxoprim, Ticarcillin, Tinidazol, Tromantadin, Tolnaftat, Vancomycin, Zidovudin, Zalcitabin, etc.).

Arzneistoffe zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Theobromin, Koffein, Theophyllin, etc.).

In bevorzugten Ausführungsformen umfasst die erfindungsgemäße Wirkstoffmatrix keine Antibiotika in pharmazeutisch wirksamer Menge, insbesondere keinen Vertreter der Wirkstoffklasse der Tetracycline. Antibiotika beeinträchtigen die Darmflora, in dem sie wichtige Bakterien im Darm abtöten. In der Wirkstoffmatrix dieser Erfindung würde dieser Effekt zu starken Nebenwirkungen führen.

- 5 In bevorzugten Ausführungsformen umfasst die erfindungsgemäße Wirkstoffmatrix keine Protonenpumpenhemmer. Protonenpumpenhemmer erhöhen den pH-Wert im Magen und stören somit die Auflösung vieler Arzneistoffe aus der Wirkstoffmatrix, insbesondere der schwach basischen Wirkstoffe.

In ganz besonders bevorzugten Ausführungsformen ist der Wirkstoff Cinnarizin und/oder ein Cinnarizinsalz. Die Wirkstoffmatrix kann neben diesem Wirkstoff einen weiteren Wirkstoff aufweisen. Der
10 weitere Wirkstoff ist vorzugsweise Dimenhydrinat.

Der Wirkstoff liegt, um die Auflösung zu vereinfachen, vorzugsweise in kleinen Partikelgrößen von höchstens 1000 nm, insbesondere höchstens 800 nm, besonders bevorzugt höchstens 500 nm und insbesondere höchstens 300 nm vor. Dadurch wird die spezifische Oberfläche des Wirkstoffes vergrößert und die Auflösung erleichtert. Um die Oxidationsgefahr für den Wirkstoff allerdings nicht zu sehr zu erhöhen und
15 die Agglomeration der Wirkstoffpartikel zu größeren Agglomeraten zu unterdrücken, sollte die Partikelgröße vorzugsweise wenigstens 50 nm, weiter bevorzugt wenigstens 100 nm und besonders bevorzugt wenigstens 150 nm betragen. Der Wirkstoff kann auch in gelöster Form vorliegen. In gelöster Form hat der Wirkstoff eine Partikelgröße von kleiner 50 nm.

Die mittlere Partikelgröße des Wirkstoffes in der Wirkstoffmatrix wird wie folgt bestimmt: der Trägerstoff
20 wird in einem Medium aufgelöst, in dem die Wirkstoffpartikel unlöslich sind. Aus dieser Suspension wird mittels Laserdiffraktion die Partikelgrößenverteilung bestimmt. Alle anderen Partikelgrößen und mittleren Partikelgrößen, die in dieser Beschreibung erwähnt werden, werden auf analoge Weise bestimmt, sofern nichts Anderes beschrieben wird.

Das Antioxidans in der Wirkstoffmatrix dieser Erfindung dient der Eindämmung der Oxidation des Wirkstoffes. Dies ist besonders wichtig, wenn der Wirkstoff in kleinen Partikeln vorliegt. Zu diesem Zweck beträgt der Anteil an Antioxidans an der Wirkstoffmatrix vorzugsweise wenigstens 0,1 Gew.-%, weiter bevorzugt wenigstens 0,2 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 0,3 Gew.-%. Die Menge an Antioxidans ist gesetzlichen Grenzen unterworfen. Deshalb sollte die Menge nicht zu hoch sein. Es ist ein Verdienst dieser Erfindung, dass der Gehalt des Antioxidans' gering gehalten werden kann. Vorzugsweise
25 ist der Gehalt des Antioxidans' an der Wirkstoffmatrix höchstens 5 Gew.-%, weiter bevorzugt höchstens 3 Gew.-%, insbesondere höchstens 2 Gew.-% und besonders bevorzugt höchstens 1,1 Gew.-%.

Das Antioxidans dient in erster Linie dazu, die Oxidation des Wirkstoffes zu verhindern. Da der Wirkstoff in kleinen Partikelgrößen eingesetzt wird, ist die Oberfläche der Wirkstoffpartikel sehr groß und den Angriffen oxidativ wirksamer Stoffe ausgesetzt. Daher orientiert sich die Menge des Antioxidans' an der

Wirkstoffmenge. Das Stoffmengenverhältnis von Antioxidans zu Wirkstoff soll vorzugsweise wenigstens 1 zu 50, weiter bevorzugt wenigstens 1 zu 30 und besonders bevorzugt wenigstens 1 zu 15 betragen. Dadurch wird gewährleistet, dass die antioxidative Aktivität zur effektiven Verhinderung der Oxidation ausreicht. Dieses Stoffmengenverhältnis soll dabei vorzugsweise höchstens 1 zu 5, weiter bevorzugt
5 höchstens 1 zu 7 und besonders bevorzugt höchstens 1 zu 10 betragen.

Das Antioxidans wirkt synergistisch mit dem erfindungsgemäß eingesetzten Komplexbildner. Daher orientiert sich die Menge des Antioxidans' auch an der Menge an eingesetztem Komplexbildner in der Wirkstoffmatrix. Das Stoffmengenverhältnis von Antioxidans zu Komplexbildner soll vorzugsweise wenigstens 0,5 zu 1, weiter bevorzugt wenigstens 1 zu 1, besonders bevorzugt wenigstens 1,15 zu 1 und
10 insbesondere wenigstens 1,18 zu 1 betragen. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, eine Obergrenze dieses Stoffmengenverhältnisses von vorzugsweise höchstens 10 zu 1, weiter bevorzugt höchstens 5 zu 1, besonders bevorzugt höchstens 3 zu 1 und insbesondere höchstens 2 zu 1 einzuhalten. Werden diese Verhältnisse eingehalten, kommt der synergistische Effekt dieser beiden Inhaltsstoffe der Wirkstoffmatrix besonders ausgeprägt zum Tragen. Es muss dabei beachtet werden, dass der synergistische Effekt
15 besonders bei längerer Lagerung von Nutzen ist. Bei kurzer Lagerdauer von nur wenigen Tagen ist die Kombination von Antioxidans und Komplexbildner dem Antioxidans als einzigem Agens nur leicht überlegen, erst nach einigen Wochen tritt die ausgeprägte Synergie auf.

Bevorzugte Antioxidantien sind Ascorbinsäure, Hydrogensulfite, Sulfite, Disulfit, Cystein, Butylhydroxyanisol (BHA), Tocopherole, Nordihydroguajaretsäure (NDGA), Coniferylbenzoat, Isoascorbinsäure, Gallate (Ester der Gallussäure), *t*-Butylhydrochinon (TBHQ), Butylhydroxytoluol (BHT)
20 und Mischungen daraus.

Das Antioxidans ist vorzugsweise ein Radikalfänger oder eine leicht oxidierbare Substanz, wobei auch Kombinationen mehrerer Antioxidantien und auch Kombinationen von Radikalfänger mit leicht oxidierbarer Substanz eingesetzt werden können.

Zu den leicht oxidierbaren Substanzen zählen Hydrogensulfite, Sulfite, Disulfit, Ascorbinsäure und Isoascorbinsäure.
25

Zu den Radikalfängern zählen BHA, BHT, NDGA, TBHQ, Tocopherole, Coniferylbenzoat und Gallate.

Das Antioxidans ist vorzugsweise ein Radikalfänger. Insbesondere ist das Antioxidans ausgewählt aus Phenolderivaten. Phenolderivate sind insbesondere substituierte und unsubstituierte Phenoether sowie substituierte Phenole. Bevorzugt sind alkylsubstituierte Phenolderivate wie BHA, BHT und TBHQ. In
30 besonders bevorzugten Ausführungsformen ist das Antioxidans Butylhydroxyanisol.

Der optionale Komplexbildner in der Wirkstoffmatrix dieser Erfindung wirkt synergistisch mit dem Antioxidans, insbesondere dann, wenn er in den Verhältnissen eingesetzt wird, die weiter oben beschrieben

wurden. Um sicherzustellen, dass die Wirkung des Komplexbildners ausreichend ist, soll sein Gehalt vorzugsweise wenigstens 0,1 Gew.-%, weiter bevorzugt wenigstens 0,2 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 0,3 Gew.-% bezogen auf die Wirkstoffmatrix betragen. Besonders gute Wirkung wird erzielt, wenn der Gehalt an Komplexbildner einen Wert von höchstens 5 Gew.-%, insbesondere höchstens 3 Gew.-%, weiter bevorzugt höchstens 2 Gew.-% und besonders bevorzugt höchstens 1 Gew.-% beträgt.

Die synergistische Wirkung von Antioxidans und Komplexbildner ist am stärksten ausgeprägt, wenn Komplexbildner verwendet werden, die stabile Komplexe mit zweiwertigen Metallionen, insbesondere Eisen und/oder Kupfer, bilden. Besonders geeignet sind Chelatbildner. Bevorzugt ist der Komplexbildner in der Wirkstoffmatrix ein organisches Molekül. Der Komplexbildner weist vorzugsweise wenigstens 2 Carboxylgruppen und besonders bevorzugt wenigstens 3 Carboxylgruppen pro Molekül auf. Der bevorzugte Komplexbildner ist ein Essigsäurederivat. Besonders bevorzugte Substanzen sind Nitrilotriessigsäure (NTA), Ethylenglykol-bis(aminoethylether)-N,N'-tetraessigsäure (EGTA), Ethylendiamindibbernsteinsäure (EDDS), Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Zitronensäure, Polycarboxylate und Mischungen daraus. Die besten Ergebnisse wurden mit EDTA erzielt.

In bevorzugten Ausführungsformen enthält die Wirkstoffmatrix ferner wenigstens ein Tensid. Das Tensid dient dazu, die durch den Emulgator und/oder den Trägerstoff vermittelte Lösungsvermittlung zu verstärken. Wird nämlich eine Mischung von Emulgator und/oder Trägerstoff und Tensid eingesetzt, so wirken diese beiden Stoffe synergistisch. Dadurch kann die Gesamtmasse von Emulgator, Trägerstoff und Tensid im Verhältnis zum Wirkstoff verringert werden. Wie oben erwähnt kann es zur optimalen Lösungsvermittlung notwendig sein, eine sehr große Menge an Emulgator im Verhältnis zum Wirkstoff zu wählen. Diese große Menge kann durch den Einsatz eines Tensids verringert werden.

Bevorzugte Tenside sind ionische Tenside, insbesondere anionische Tenside. Metallseifen haben sich als besonders vorteilhaft erwiesen. Unter Metallseifen werden vorzugsweise Substanzen verstanden, die als anionische Komponente eine organische Säure und als kationische Komponente ein Metallkation umfassen. Das Metallkation ist vorzugsweise ausgewählt aus Alkali- und Erdalkalimetallionen. Besonders bevorzugt sind Alkalimetallionen und insbesondere Natrium und Kalium. Unter den Erdalkalimetallionen sind Magnesium und Calcium besonders bevorzugt.

Bevorzugte organische Säuren, die als anionische Komponente in den Tensiden vorkommen können, sind Säuren mit wenigstens 6 Kohlenstoffatomen. Organische Säuren mit kürzeren Kohlenstoffkettenlängen haben sich als weniger wirksam erwiesen. Die organischen Säuren sollen allerdings vorzugsweise Kettenlängen von 22 Kohlenstoffatomen nicht überschreiten. Bei längeren Kohlenstoffketten ist der synergistische Effekt im Zusammenspiel mit dem Emulgator nicht stark genug ausgeprägt. Besonders bevorzugt weisen die organischen Säuren in den Tensiden Kettenlängen von wenigstens 10 und höchstens 18, weiter bevorzugt wenigstens 12 und höchstens 16 Kohlenstoffatomen auf.

Die organischen Säuren können verzweigte oder unverzweigte Kohlenstoffketten aufweisen, bevorzugt sind die Kohlenstoffketten unverzweigt. Ein besonders bevorzugtes Tensid ist Natriummyristat.

Die erfindungsgemäßen Tenside haben ferner die Aufgabe, die Magen-Darm-Passage des Speisebreis und damit die Resorption des ersten Wirkstoffes zu verlangsamen. Es wurde interessanterweise gefunden, dass dies besonders durch die hier beschriebenen Metallseifen erzielt werden kann.

Der Anteil des Tensids an der erfindungsgemäßen Wirkstoffmatrix soll vorzugsweise wenigstens 2 Gew.-%, bevorzugt wenigstens 7 Gew.-%, weiter bevorzugt wenigstens 12 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 17 Gew.-% betragen. Es hat sich gezeigt, dass die Effekte des Tensids so besonders ausgeprägt zutage treten. Eine Menge von vorzugsweise 35 Gew.-%, weiter bevorzugt 25 Gew.-% und besonders bevorzugt 20 Gew.-% sollte aber nicht überschritten werden. Dadurch würde die Freisetzung des Wirkstoffes zu stark behindert. Die absolute Masse des Tensids in der Wirkstoffmatrix soll einen Wert von 300 mg, weiter bevorzugt 250 mg und besonders bevorzugt 200 mg nicht überschreiten. Die Mindestmenge des Tensids soll vorzugsweise einen Wert von 10 mg, weiter bevorzugt 50 mg und besonders bevorzugt 100 mg nicht unterschreiten.

Der Gehalt an Tensid sollte im Masseverhältnis zum Wirkstoff einen Anteil von 1 zu 1, weiter bevorzugt 1,5 zu 1 und besonders bevorzugt 2 zu 1 nicht unterschreiten. Bevorzugt soll dieses Verhältnis einen Wert von 5 zu 1, weiter bevorzugt 4 zu 1 und insbesondere 3 zu 1 nicht überschreiten. Werden diese Werte berücksichtigt, kann die oben skizzierte vorteilhafte Wirkung optimal genutzt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Wirkstoffmatrix dieser Erfindung wenigstens ein Triglycerid auf. Das Triglycerid dient dazu, die Magen-Darm-Passage der Arzneiform zu verlangsamen. Das Triglycerid kann auch in Kombination mit dem Tensid eingesetzt werden, um die Freisetzung des Wirkstoffes weiter zu verlangsamen.

Das Triglycerid umfasst vorzugsweise einen Fettsäurerest mit wenigstens 10 Kohlenstoffatomen, weiter bevorzugt wenigstens 12 Kohlenstoffatomen und besonders bevorzugt wenigstens 16 Kohlenstoffatomen.

Diese Mindestkettenlänge ist wünschenswert, weil damit die Verlängerung der Verweildauer der Wirkstoffmatrix im Magen als Teil einer Arzneiform besonders ausgeprägt ist und die Freisetzung des Wirkstoffes so besonders effizient unterstützt werden kann. Allerdings sollte die Kettenlänge vorzugsweise einen Wert von 22 Kohlenstoffatomen, weiter bevorzugt 20 Kohlenstoffatomen nicht überschreiten. In besonders bevorzugten Ausführungsformen erfüllen alle Fettsäurereste in dem Triglycerid diese Voraussetzungen.

Das Triglycerid kann vorzugsweise in einem Anteil von wenigstens 10 Gew.-%, weiter bevorzugt wenigstens 15 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 20 Gew.-% in der erfindungsgemäßen Wirkstoffmatrix zum Einsatz kommen. Ein Höchstanteil von vorzugsweise 40 Gew.-%, weiter bevorzugt 30 Gew.-%

und besonders bevorzugt 25 Gew.-% sollte aber nicht überschritten werden, weil andernfalls die Freisetzung des Wirkstoffes zu stark eingeschränkt würde.

Die absolute Masse des Triglycerids in der Wirkstoffmatrix soll einen Wert von 500 mg, weiter bevorzugt 400 mg und besonders bevorzugt 300 mg nicht überschreiten. Die Mindestmenge des Triglycerids soll vorzugsweise einen Wert von 50 mg, weiter bevorzugt 100 mg und besonders bevorzugt 150 mg nicht unterschreiten.

Der Gehalt an Triglycerid sollte im Masseverhältnis zum Wirkstoff einen Anteil von 2 zu 1, weiter bevorzugt 3 zu 1 und besonders bevorzugt 3,5 zu 1 nicht unterschreiten. Bevorzugt soll dieses Verhältnis einen Wert von 20 zu 1, weiter bevorzugt 10 zu 1 und insbesondere 7 zu 1 nicht überschreiten. Werden diese Werte berücksichtigt, kann die oben skizzierte vorteilhafte Wirkung optimal genutzt werden.

Erfindungsgemäß ist auch eine Arzneiform, welche die erfindungsgemäße Wirkstoffmatrix umfasst. Die Arzneiform ist für die orale Anwendung bestimmt. Bevorzugt ist die Arzneiform eine feste Form, insbesondere eine Kapsel, eine Tablette, eine überzogene Tablette, Pellets, ein Granulat, ein Pulver oder ein Multi Unit Pellet System (MUPS). Auch die Verwendung der Wirkstoffmatrix in einer Arzneiform zur oralen Anwendung ist erfindungsgemäß. Bevorzugt handelt es bei den Arzneiformen nicht um oral dispersible Formen, insbesondere nicht um Bukkaltabletten, Sublingualtabletten oder Wafer. In bevorzugten Ausführungsformen handelt es sich bei der Arzneiform um eine Schichttablette oder eine Mantel-Kern-Tablette. Der Wirkstoff, der in der Wirkstoffmatrix angeordnet ist, ist vorzugsweise in einem Anteil von wenigstens 30 mg und besonders bevorzugt wenigstens 50 mg in der erfindungsgemäßen Arzneiform vorhanden. Die Höchstmenge dieses Wirkstoffes in der erfindungsgemäßen Arzneiform beträgt vorzugsweise höchstens 100 mg und insbesondere höchstens 75 mg.

Wenn die Arzneiform nicht in monolithischer Form (Kapsel, Tablette, überzogene Tablette, MUPS) vorliegt, so sind die hier angegebenen Mengen in der Arzneiform auf eine Einzeldosis bezogen.

Die Arzneiform kann weitere Hilfsstoffe wie Gleitmittel, Sprengmittel, Trennmittel, Fließmittel und/oder Bindemittel enthalten.

Durch die Verwendung der Wirkstoffmatrix kann die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe in der oralen Arzneiform wesentlich verbessert werden. Zu diesem Zweck ist es bevorzugt, dass die Arzneiform die Wirkstoffmatrix in einem Anteil von wenigstens 40 Gew.-% und weiter bevorzugt wenigstens 50 Gew.-% aufweist. Bevorzugt sollte der Anteil der Wirkstoffmatrix an der Arzneiform höchstens 90 Gew.-%, weiter bevorzugt höchstens 75 Gew.-% und besonders bevorzugt höchstens 60 Gew.-% betragen. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Arzneiform, wie erfindungsgemäß bevorzugt, neben dem Wirkstoff in der Wirkstoffmatrix wenigstens einen zusätzlichen Wirkstoff umfasst, der sich in der Wirkstoffmatrix und/oder außerhalb befinden kann. Dieser Wirkstoff wird nachfolgend mit „zusätzlicher Wirkstoff“ bezeichnet.

Der zusätzliche Wirkstoff kann vorzugsweise in Anteilen von wenigstens 50 mg und weiter bevorzugt wenigstens 100 mg in der Arzneiform enthalten sein. Die Höchstmenge des zusätzlichen Wirkstoffes in der Arzneiform beträgt vorzugsweise höchstens 200 mg und insbesondere höchstens 150 mg.

Beispiele für Wirkstoffe und Wirkstoffklassen, welche vorteilhaft als zusätzlicher Wirkstoff in der Arzneiform der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, sind:

5

Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und zur Schmerztherapie mit peripher wirkenden Analgetika, zentral wirkenden Analgetika und adjuvante Nicht-Analgetika. Es handelt sich hier um folgende Analgetika und adjuvante Stoffe:

10

Arzneistoffe zur Behandlung von Schwindel verschiedener Genese, wie insbesondere Cinnarizin, Scopolamin, Promethazin, Dimenhydrinat, Betahistin, Flunarizin, Sulpirid und Kombinationen dieser Wirkstoffe, insbesondere Kombinationen von Cinnarizin mit Dimenhydrinat.

15

Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Indomethacin, Naproxen, Piroxicam, Paracetamol, Metamizol, Celecoxib, Parecoxib, Tramadol, Pethidin, Codein, Dihydrocodein, Pirtramid, Tilidin, Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Levomethadon, Fentanyl, Sufentanil, Buprenorphin, Pentazocin, Naloxon, Flupirtin, Carbamazepin, Metoprolol, Metoclopramid, Amitryptilin, Doxepin, Clomipramin, Mianserin, Maprotilin, Triptane wie z.B. Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan, Kalziumantagonisten wie: Flunarizin, Topiramat, Valproinsäure, Phenytoin, Baclofen, sonstige Mittel wie: Botulinum Toxin, Ergotamine, Lisurid, Methysergid, Pizotifen, Oxcarbazepin, Gabapentin und Lamotrigin, Dexamethaon, Methylprednisolon, Prednisolon, Triamcinolon, Diazepam, Tetrazepam, Tizanidin, Butylscopolamin, Kombination von Tilidin und Naloxon.

20

Arzneistoffe zur Behandlung des Nervensystems, allein oder in Kombination, z.B. Anfallsleiden (Clonazepam, Diazepam, Lorazepam, Midazolam, Clobazam, Phenytoin, Clomethiazol, Valproinsäure, Phenobarbital, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramat, Ethosuximid, Levetrazetam, Mesuximid, Primidon, Nitrazepam, Vigabatrin), Parkinson-Syndrom (Levodopa, mit Benserazid/Carbidopa, Bromocriptin, Cabergolin, Dihydroergocriptin, Lisurid, Pergolidmesilat, Pramipexol, Ropinirol, Apomorphin, Biperiden, Metixenhydrochlorid, Trihexphenidyl, Entacapon, Amantadin, Bupidin, Selegilin, Apomorphin), Schlaganfall (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Dipyridamol, Ticlopidin, Heparin, Phenprocoumon, Warfarin, Protamin, Phytomenadion, Nimodipin, Paracetamol, Tramadol, Buprenorphin), Hirndruck (Furosemid), Tremor (Propranolol, Clozapin, Alprazolam, Primidon).

25

30

Arzneistoffe zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen (Alprazolam, Diazepam, Fluoxetin, Paroxetin, Chlorprothixen, Levomepromazin, Thi-oridazin, Flupentixol, Fluspirilen, etc.), Depressionen (Imipramin, Amitriptylin, Desipramin, Maprotilin, Mianserin, Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Trazodon, Moclobemid, Miratazepam etc.), Psychosen und Schizophrenien (Sulpirid, Promazin, Melperon, Thioridazin, Chlorprothixen, Perazin, Pimozid, Fluphenazin, Olanzapin, Risperidon,

etc.), Schlafstörungen (Triazolam, Brotizolam, Oxazepam, Flurazepam, Nitrazepam, Temazepam, Zolpidemtartrat, Zopiclon, Promethazin, Chlorprothixen, Pipamperon, Thioridazin, Chloralhydrat, etc.)
Unruhezustände und Verwirrtheit (Alprazolam, Oxazepam, Doxepin, Clomipramin, Imipramin, Thioridazin, Perazin, etc.), Demenz vom Alzheimer-Typ (Donepezil, Rivastigmin, Tacrin, Memantin, Nimodipin,
5 Selegilin etc.).

Arzneistoffe zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Krankheiten, wie koronare Herzkrankheit/Angina Pectoris (Acetylsalicylsäure, Clopidrogel, Ticlopidin, Isosorbiddinitrat, Iso-sorbidmononitrat, Nitroglycerin, Molsidomin, Trepidil, Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol, Acebutolol, Carvedilol, Nitrendipin, Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Benazepril, Lisinopril, Ramipril, Fosinopril, Enalapril, etc.), Herzinfarkt und Herzinsuffizienz (Isosorbidmono- und dinitrat, Clopidogrel, Ticlopidin, Captopril, Ramipril, Lisinopril,
10 Candesartan, Eprosartan, Irbesatan, Losartan, Chlortalidon, Xipamid, Hydrochlorothiazid, Furosemid, Piretanid, Triamteren, Digitalisglycoside, Carvedilol, Metoprolol, Prazosin, etc.), Herzrhythmusstörungen (Ajmalin, Chinidin, Disopyramid, Flecainid, Propafenon, Propranolol, Carvedilol, Amiodaron, Verapamil, Diltiazem, etc.), Hypertonie (Metoprolol, Atenolol, Urapidil, Clonidin, Dihydralazin, Chlortalidon,
15 Hydrochlorothiazid, Furosemid, Felodipin, Isradipin, Lacidipin, Diltiazem, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Ramipril, Verapamil, Candesartan, Eprosartan, Irbesatan, Losartan, Doxazosin, Bunazosin, Prazosin, Terazosin, Moxonidin, Dihydralazin, Minoxidil).

Arzneistoffe, allein oder in Kombination, zur Behandlung der Atemwege und der Lunge (Theophyllin, Methylprednisolon, Flucorton, Dexamethason, Montelukast, Roxithromycin, Erythromycin, Azithromycin,
20 Ciprofloxacin, Clarithromycin, Levofloxacin, Ofloxacin, Doxycyclin, Ampicillin und Sulbactam, Amoxicillin, Cefuroxim, Clindamycin, Cefotiam, Cefuroxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Piperacillin, Moxifloxacin, etc.).

Arzneistoffe zur Behandlung des Magen-Darm-Traktes und der Bauchspeicheldrüse (Fluconazol, Mesalazin, Sulfasalazin, Budesonid, Azathioprin, Prednison, Metronidazol, Infliximab, Loperamid, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Metronidazol, Vancomycin, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol,
25 Rabeprazol, Cimetidin, Famotidin, Ranitidin, Nizatidin, Sucralfat, Misoprostol, Metoclopramid, Pirenzepin, Bisacodyl, Domperidon, Sulpirid, Alizaprid, Dimenhydrinat, Cinnarizin, Flunarizin, Levomeprazin, Ondansetron, Betahistin, Aprepitant, etc.).

Arzneistoffe zur Infektabwehr mit Antibiotika oder antiviral wirksamen Substanzen (Acyclovir, Amantadin, Azithromycin, Bacampicillin, Cefaclor, Cefazolin, Cefixim, Cefprozil, Ceftriaxon, Chloroquin,
30 Ciprofloxacin, Clotrimazol, Dicloxacillin, Doxycyclin, Econazol, Erythromycin, Ethambutol, Fosfomycin, Flucloxacillin, Fluconazol, Fusidinsäure, Gramicidin, Idoxuridin, Indinavir, Interferon, Itraconazol, Isoniazid, Josamycin, Ketoconazol, Lamivudin, Lomefloxacin, Mafenid, Mebendazol, Mesalazin, Mezlozillin, Mupirocin, Miconazol, Naftifin, Nalidixinsäure, Norfloxacin, Ofloxacin, Oxacillin, Oxytetracyclin, Piperacillin, Praziquantel, Primaquin, Proguanil, Ribavirin, Rifabutin, Rimantadin, Roxithromycin,

Saquinavir, Spectinomycin, Spiramycin, Stavudin, Sulbactam, Teicoplanin, Terbinafin, Tetracyclin, Tetroxoprim, Ticarcillin, Tinidazol, Tromantadin, Tolnaftat, Vancomycin, Zidovudin, Zalcitabin, etc.).

Arzneistoffe zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Theobromin, Koffein, Theophyllin, etc.).

- 5 Es ist besonders bevorzugt, dass die Arzneiform als zusätzlichen Wirkstoff Dimenhydrinat umfasst. Eine besonders bevorzugte Arzneiform umfasst den Wirkstoff Cinnarizin oder ein Cinnarizinsalz in der Wirkstoffmatrix und als zusätzlichen Wirkstoff Dimenhydrinat, letzterer kann vorzugsweise außerhalb der Wirkstoffmatrix vorliegen. Dabei kann das Cinnarizin oder das Salz des Cinnarizins zusätzlich außerhalb der Wirkstoffmatrix aber innerhalb der Arzneiform vorliegen. Dadurch kann der schwer lösliche Wirkstoff
- 10 Cinnarizin hervorragend zur Resorption gebracht werden.

Es sind solche Arzneiformen besonders bevorzugt, in denen die Wirkstoffmatrix in Pellets oder Mikrotabletten innerhalb der Arzneiform angeordnet ist. Dabei kann die Arzneiform selbst vorzugsweise in Form einer Kapsel oder eines MUPS vorliegen, welche mehrere Pellets oder Mikrotabletten enthält, die jeweils die erfindungsgemäße Wirkstoffmatrix umfassen.

- 15 Die Arzneiform umfasst vorzugsweise zusätzlich zur Wirkstoffmatrix wenigstens ein Sprengmittel. Dieses Sprengmittel ist vorzugsweise ausgewählt aus Stärke und Stärkederivaten sowie Cellulose und Cellulosederivaten. Das Sprengmittel wird vorzugsweise in Anteilen von wenigstens 1 Gew.-%, insbesondere wenigstens 2 Gew.-% bezogen auf die Masse der Arzneiform eingesetzt. Das Sprengmittel gewährleistet den rechtzeitigen und schnellen Zerfall der Arzneiform, so dass die Wirkstoffmatrix zügig freigesetzt werden kann und schwer lösliche Wirkstoffe zur Resorption gelangen. Das Sprengmittel wird üblicherweise bevorzugt in einem Gehalt von höchstens 30 Gew.-% und besonders bevorzugt höchstens 15 Gew.-% eingesetzt.
- 20

- Besonders bevorzugt ist eine Arzneiform, welche den Wirkstoff in mindestens zwei Portionen umfasst, welche den Wirkstoff jeweils an unterschiedlichen Orten freisetzen. Zu diesem Zweck enthält die Arzneiform eine erste Wirkstoffportion, die außerhalb der erfindungsgemäßen Matrix angeordnet ist, und eine
- 25 zweite Wirkstoffportion, die innerhalb der Matrix angeordnet ist.

- Die Matrix liegt vorzugsweise in Pellets oder Tabletten, insbesondere Mikrotabletten, vor, die mit einem magensaftunlöslichen Überzug versehen sind. Der magensaftunlösliche Überzug kann ein Polymer umfassen, welches Acrylsäure- und Alkylacrylatmonomere umfasst. Dabei wird das Polymer vorzugsweise so gewählt, dass es sich bei ca. pH 6 auflöst. Dem Fachmann sind solche Polymere bekannt, ein
- 30 Beispiel ist Eudragit® L100-55; dies entspricht Poly(methacrylsäure-co-ethylacrylat) 1:1 (CAS 25212-88-8).

Erfindungsgemäß ist also eine Arzneiform, welche die erfindungsgemäße Wirkstoffmatrix in Form überzogener Pellets oder Tabletten enthält und zusätzlich eine Portion des Wirkstoffs außerhalb der Wirkstoffmatrix umfasst, wobei der Überzug der Tabletten oder Pellets so ausgewählt ist, dass er magensaftunlöslich ist und sich bei ca. pH 6 auflöst. Die Tabletten sind vorzugsweise Mikrotabletten. In bevorzugten Ausführungsformen liegt der zusätzliche Wirkstoff oder ein Anteil des zusätzlichen Wirkstoffes zwar außerhalb der Wirkstoffmatrix aber innerhalb der Pellets oder Tabletten vor.

Ferner kann die Arzneiform eine dritte Wirkstoffportion enthalten, die ebenfalls in einer erfindungsgemäßen Wirkstoffmatrix angeordnet ist. Auch diese Matrix liegt in Form von Pellets oder Tabletten vor, die mit einem magensaftunlöslichen Überzug versehen ist. Dieser magensaftunlösliche Überzug kann ein Polymer umfassen, welches Acrylsäure- und Alkylmethacrylatmonomere umfasst. Dabei wird das Polymer vorzugsweise so gewählt, dass es sich bei ca. pH 7 auflöst. Dem Fachmann sind solche Polymere bekannt, ein Beispiel ist eine Mischung von Eudragit® L100 und Eudragit® S100 in einem Massenverhältnis von wenigstens 1 zu 6 und höchstens 1 zu 3. Eudragit® L100 entspricht Poly(methacrylsäure-co-methyl methacrylat) 1:1 (CAS 25086–15–1). Eudragit® S100 entspricht Poly(methacrylsäure-co-methylmethacrylat) 1:2 (CAS 25086–15–1).

Durch eine solche Ausgestaltung der Arzneiform kann auch ein schlecht löslicher Arzneistoff in mehreren Phasen freigesetzt werden. Dies wurde bisher dadurch vereitelt, dass sich schwerlösliche Arzneistoffe im Darm kaum aufgelöst haben und somit auch bei Auflösung eines entsprechenden Überzuges im Darm nicht resorbiert wurden.

Die Herstellung der Wirkstoffmatrix umfasst folgende Schritte:

- Mischen von Wirkstoff, Trägerstoff, Antioxidans und Komplexbildner und optional weiteren Inhaltsstoffen in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und
- Trocknen der Mischung.

Die Verfahrensschritte des Mischens der einzelnen Matrixbestandteile gliedert sich vorzugsweise in

- Mischen des Trägerstoffs mit einem ersten Lösungsmittel (Mischung I),
- Mischen des Antioxidans mit einem zweiten Lösungsmittel (Mischung II),
- Mischen des Komplexbildners mit einem dritten Lösungsmittel (Mischung III),
- Zusammenführen der so erhaltenen Mischungen zu einer vereinigten Mischung (Mischung IV),
- Hinzufügen des Wirkstoffes zu dieser Mischung IV.

Die Mischungen können jeweils unabhängig voneinander Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen sein. Vorzugsweise ist jedenfalls Mischung IV eine Lösung, vorzugsweise sind alle Mischungen Lösungen.

Die weiteren Inhaltsstoffe können je nach Löslichkeit in einem der Mischungsschritte hinzugefügt werden.

Die Lösungen werden vorzugsweise unter Ausschluss von Licht hergestellt.

Die verwendeten Lösungsmittel können gleich oder unterschiedlich sein. In bevorzugten Ausführungsformen ist das erste Lösungsmittel ein Alkanol. Bevorzugt ist auch das zweite Lösungsmittel ein Alkanol.

5 Das dritte Lösungsmittel ist bevorzugt Wasser.

Dem Herstellen der Mischung IV schließt sich wie oben erwähnt an:

- Trocknen der Mischung IV

Getrocknet wird vorzugsweise mittels Sprühtrocknung, Wirbelschichttrocknung, Vakuumtrocknung, Walzentrocknung oder Hordentrocknung.

10 Sprühtrocknung ist besonders bevorzugt, weil dadurch die Auflösung des Wirkstoffes überraschend weiter verbessert wird. Die Sprühtrocknung findet vorzugsweise mit einer Einlasstemperatur von zwischen 110°C und 175°C, besonders bevorzugt zwischen 125°C und 155°C statt. Die Auslasstemperatur beträgt vorzugsweise zwischen 80°C und 98°C, besonders bevorzugt zwischen 85°C und 95°C.

15 Das getrocknete Produkt ist die Wirkstoffmatrix dieser Erfindung. Dabei sind die Mengenverhältnisse der Bestandteile wie oben beschrieben einzuhalten.

Die oben beschriebene Mischung I des Trägerstoffs mit dem ersten Lösungsmittel weist vorzugsweise eine Polymerkonzentration von wenigstens 3 Gew.-%, insbesondere wenigstens 5 Gew.-% und besonders bevorzugt wenigstens 6 Gew.-% auf. Die Polymerkonzentration soll vorzugsweise 10 Gew.-%, insbesondere 8 Gew.-%, nicht übersteigen. Das erste Lösungsmittel ist vorzugsweise Methanol. Durch die hohen
20 Polymerkonzentrationen in der Mischung I wird der Lösungsmittelverbrauch gering gehalten. Die oben genannte Trocknungsmethode gewährleistet, dass der Gehalt dieses Lösungsmittels in der fertigen Matrix nicht mehr als 5000 ppm, insbesondere nicht mehr als 3000 ppm beträgt.

Die Mischung II des Antioxidans mit dem zweiten Lösungsmittel weist vorzugsweise eine Konzentration an Antioxidans von wenigstens 4 Gew.-%, vorzugsweise wenigstens 7 Gew.-%, auf. Die Höchstkonzentration soll 12 Gew.-% und vorzugsweise 9 Gew.-% nicht übersteigen. Das zweite Lösungsmittel ist
25 vorzugsweise Methanol.

Die Mischung III des Komplexbildners mit dem dritten Lösungsmittel weist vorzugsweise eine Konzentration an Komplexbildner von wenigstens 3 Gew.-%, insbesondere wenigstens 6,8 Gew.-%, auf. Die Mischung III soll bevorzugt höchstens 11 Gew.-% und besonders bevorzugt höchstens 9,5 Gew.-% Komplexbildner enthalten. Das dritte Lösungsmittel ist vorzugsweise Wasser.
30

Durch die gezielte Auswahl von Lösungsmitteln und Konzentrationen der einzelnen Inhaltsstoffe im Lösungsmittel wird der Lösungsmittelverbrauch gering gehalten.

Zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Arzneiform kann die Wirkstoffmatrix beispielsweise in eine Kapsel gefüllt oder zu Tabletten oder Pellets weiter verarbeitet werden. Die Wirkstoffmatrix kann auch erst zu Tabletten, überzogenen Tabletten oder Pellets verarbeitet und danach mit weiteren Inhaltsstoffen zu einer Arzneiform verarbeitet werden.

Vor der Weiterverarbeitung zu einer Arzneiform können die Tabletten oder Pellets, welche die Wirkstoffmatrix enthalten, mit Überzügen versehen werden. Die Überzüge sind oben beschrieben. Es kann also eine Arzneiform hergestellt werden, die den Wirkstoff in drei Portionen umfasst, von denen zwei die erfindungsgemäße Wirkstoffmatrix umfassen und mit magensaftunlöslichen Überzügen wie oben beschrieben versehen sind. Dabei ist eine Wirkstoffportion vorzugsweise außerhalb der Wirkstoffmatrix angeordnet. Damit wird erreicht, dass der Wirkstoff in drei Phasen freigesetzt wird, womit eine dreimal tägliche Einnahme simuliert wird.

Der magensaftunlösliche Überzug kann in gängigen Verfahren, insbesondere mit Flugschichtüberzugsgelätern (Wurster-Coater) und Trommelcoatern aufgebracht werden.

Beispiele

1. Herstellung einer erfindungsgemäßen Wirkstoffmatrix

Es wurde eine erfindungsgemäße Arzneiform mit dem Wirkstoff Cinnarizin und dem Wirkstoff Dimenhydrinat hergestellt. Cinnarizin ist eine schwache Base, die bei einem pH-Wert von 1,1 eine Wasserlöslichkeit von 1,55 mg/ml aufweist. Bei pH 3,0 beträgt die Löslichkeit nur noch etwa 0,05 mg/ml, bei pH 6,5 noch etwa 0,00025 mg/ml. Damit ist Cinnarizin der ideale Wirkstoff, um die Vorteile der Wirkstoffmatrix dieser Erfindung zu zeigen.

Zunächst wurde eine molekulardisperse Mischung von Cinnarizin mit dem Trägerstoff Polyvinylpyrrolidon (PVP) hergestellt. Das Cinnarizin wurde also in einer Matrix aus einem wasserlöslichen Polymer dispergiert. In dieser Dispersion lag der Wirkstoff in Partikeln unterhalb der sichtbaren Grenze (< 150 nm) vor. Die Dispersion wurde wie folgt hergestellt: Cinnarizin wurde mit PVP, Butylhydroxyanisol und EDTA mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 40.000 in Aceton versetzt und in einer Sprühtrockenanlage versprüht. Das erhaltene Produkt (Granulat) hatte eine durchschnittliche Korngröße von 10-25 µm und einen Cinnarizingehalt von 12,38 Gew.-% in einer PVP-Matrix.

Sodann wurden Mikrotabletten mit einem Durchmesser von 1,7 mm und einer durchschnittlichen Höhe von 1,7 mm hergestellt. Diese Mikrotabletten lassen sich sehr gut auf einer Rundlaufpresse mit Mehrfachwerkzeug herstellen, insbesondere wenn die oben Zusammensetzungen von Matrix und Arzneiform

eingehalten werden. Es wird dabei das erhaltene Granulat mit den oben genannten Hilfsstoffen zu einer Tablette verpresst.

Die Mikrotabletten wurden wie folgt hergestellt: 161,6 mg des in PVP-Matrix dispergierten Cinnarizins wurden mit 40 mg Dimenhydrinat und einigen Hilfsstoffen zur Fließregulierung sowie zur Verhinderung des Klebens gemischt und auf einer Rundlaufpresse mit Mehrfachwerkzeugen zu Mikrotabletten mit 1,7 mm Durchmesser und 1,7 mm Höhe verpresst.

In einer Wirbelschichtanlage mit Wursterinsatz wurden Überzüge auf die Mikrotab-letten aufgebracht.

Zur Herstellung überzogener Einheiten wurden die Mikrotabletten mit einem Überzug aus Eudragit® L100-55 mit entsprechender Menge an Weichmacher (Glycerintriacetat) überzogen. Der Überzug ist mindestens 60 Minuten bei einem pH-Wert von 1,2 stabil. Der Überzug wird bei einem pH-Wert von 6,0 bis 6,5 aufgelöst, die Mikrotabletten zerfallen und setzen die Wirkstoffe frei.

Zur Herstellung weiterer überzogener Einheiten wurden die Mikrotabletten mit einem Überzug aus Eudragit® L100 und S100 in einem Massenverhältnis von 2 zu 8 und Glycerintriacetat als Weichmacher überzogen. Die Mikrotabletten haben eine Resistenz von mindestens 60 Minuten im Magen, zerfallen aber noch nicht bei einem pH-Wert von 6,0 bis 6,5 sondern der Überzug löst sich ab einem pH-Wert von 7,0 auf. Auch hier zerfallen anschließend die Multikompartimente und setzen die Wirkstoffe frei.

Außerdem wurde ein Pulver vorbereitet. Dieses Pulver enthielt 20 mg Cinnarizin und 40 mg Dimenhydrinat und Hilfsstoffe.

Darauf wurde eine Kapselmaschine (Zanasi 48E) mit einer Pulverdosiervstation und zwei Füllstationen für Mikrotabletten eingerüstet, um die wirkstoffhaltigen Einheiten in Kapseln der Größe 00eL einzufüllen. Diese Kapseln wurden mit jeweils 246 mg der verschiedenen Mikrotabletten und 80 mg des Pulvers befüllt.

Somit wurden Arzneiformen in Form von Kapseln erhalten.

Die Arzneiform gibt 25-45% beider Wirkstoffe innerhalb von 60 Minuten in 0,1 N HCl frei. Innerhalb weiterer 60 Minuten bei pH 6,5 werden insgesamt 60-80% freigegeben werden und nach weiteren 120 Minuten sind mehr als 80% freigesetzt.

Oxidationsversuche

Die folgenden Beispiele sollen den erfindungsgemäßen Effekt der Oxidationsunterdrückung in der Wirkstoffmatrix durch die Kombination von Antioxidans und Komplexbildner zeigen. Zu diesem Zweck wurden mehrere Textmatrices hergestellt und bei Raumtemperatur über einen längeren Zeitraum gelagert.

Die Tabelle zeigt, dass ein synergistischer Effekt hinsichtlich der Lagerstabilität auftritt, der umso größer wird, je länger die Proben gelagert werden. Am stärksten ausgeprägt ist dieser Effekt bei der Kombination

EDTA + BHA, aber auch Disulfit und Cystein in Kombination mit EDTA zeigen den Effekt deutlich. Diese Verbesserung lässt sich noch steigern, indem höhere Anteile an Antioxidans verwendet werden.

	Gesamtverunreinigung in Stoffmengen-% relativ zum Wirkstoff nach Tagen											
	3 d	7 d	10 d	14 d	17 d	21 d	24 d	28 d	56 d	90 d		
BHA 0,5%	0,06	0,04	0,08	0,08	0,05	0,15	0,14	0,16	0,37	0,37		
EDTA 0,5%	0,33	0,30	0,46	0,58	0,62	0,88	1,12	1,09	2,28	2,66		
Disulfit 0,5%	0,43	0,61	0,59	0,58	0,64	0,95	1,02	1,06	1,66	2,31		
EDTA 0,5% Disulfit 0,5%	0,44	0,54	0,54	0,56	0,61	0,84	0,98	0,99	1,49	1,89		
EDTA 0,5% Cystein 1,0%	0,15	0,27	0,27	0,33	0,36	0,50	0,48	0,60	1,16	1,56		
EDTA 0,5% BHA 0,5%	0,04	0,03	0,07	0,06	0,04	0,07	0,08	0,08	0,24	0,22		

2. Wirkstoffmatrix mit Emulgator

Beispiel A

Es wurden Arzneiformen der folgenden Zusammensetzungen hergestellt:

1. Kompartiment	Ex.1	Ex.2	Ex.3	Zweck
Cinnarizin	60	60	60	Wirkstoff
Gelucire® 50/13	120	240	480	Emulgator
Pharmatose	480	480	480	Trägerstoff

5 Dabei wurden die angegebenen Inhaltsstoffe vermengt und dann im Wege einer üblichen Schmelzgranulation zu einem Granulat verarbeitet und anschließend zu Tabletten verpresst.

Beispiel B

Das folgende Beispiel zeigt den Einfluss eines Triglycerids auf die Wirkstofffreisetzung des Wirkstoffes. Der Versuch wurde bei einem pH-Wert von 5,5 in einer Paddle-Apparatur vorgenommen.

1. Kompartiment	Ex.4	Ex.5	Zweck
Cinnarizin	60	60	Wirkstoff
Gelucire® 50/13	240	240	Emulgator
Dynasan 118	0	240	Triglycerid
Pharmatose	480	480	Trägerstoff

Beschreibung der Abbildungen

Abbildung 1 zeigt ein theoretisches Freisetzungsprofil einer handelsüblichen Arzneiform, die einen Wirkstoff über einen verlängerten Zeitraum freisetzt. Es wäre wünschenswert, ein solches Freisetzungsprofil auch mit schlecht löslichen Wirkstoffen *in vivo* zu erzielen.

- 5 Abbildung 2 zeigt die Plasmaspiegel eines schlecht löslichen Wirkstoffes, die mit einem solchen herkömmlichen Präparat *in vivo* erzielt werden am Beispiel des Cinnarizins. Wie oben diskutiert, ist diese herkömmliche Arzneiform nicht geeignet, eine dreimal tägliche Gabe eines schwach basischen, schlecht wasserlöslichen Arzneistoffes zu simulieren.

- 10 Abbildung 3 zeigt den Freisetzungsverlauf aus einer erfindungsgemäßen Arzneiform mit Wirkstoffmatrix und auf drei Portionen verteiltem Wirkstoff. Die erfindungsgemäße Form setzt den Wirkstoff stufenweise frei, so dass die dreimal tägliche Einnahme simuliert wird. Durch die besondere Ausgestaltung der Wirkstoffmatrix wird ein gutes Freisetzungsprofil erzielt. Es ist zu erwarten, dass sich dies auch *in vivo* bestätigen wird.

- 15 Die Abbildung 4 zeigt, welchen Einfluss die relative Menge an Emulgator an der Wirkstoffmatrix auf das Lösungsverhalten hat. Die Ordinate zeigt die freigesetzte Wirkstoffmenge in %, die Abszisse die vergangenen Minuten. Es ist erkennbar, dass die Menge an Emulgator auch die freigesetzte Wirkstoffmenge erhöht.

- 20 Die Abbildung 5 zeigt, welchen Einfluss das Triglycerid in der Wirkstoffmatrix auf das Lösungsverhalten des ersten Wirkstoffes hat. Die Ordinate zeigt die freigesetzte Wirkstoffmenge in %, die Abszisse die vergangenen Minuten. Es ist erkennbar, dass die Menge an Emulgator auch die freigesetzte Wirkstoffmenge erhöht.

Ansprüche

1. Wirkstoffmatrix enthaltend
 - a. wenigstens einen Trägerstoff in einem Anteil von wenigstens 20 Gew.-% und höchstens 95 Gew.-%,
 - 5 b. wenigstens einen Wirkstoff in einem Anteil von wenigstens 1 Gew.-% und höchstens 40 Gew.-% und
 - c. wenigstens ein Antioxidans;

wobei der Wirkstoff einen n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log P_{ow}$) bei 20 °C von mehr als 1 aufweist.
- 10 2. Wirkstoffmatrix nach Anspruch 1, wobei der Trägerstoff ein wasserlösliches Polymer ist.
3. Wirkstoffmatrix nach Anspruch 1, wobei der Trägerstoff ausgewählt ist aus Polyvinylpyrrolidon, Cellulosederivaten, Polyethern, Poloxameren, Harnstoff, Zuckern, Zuckeralkoholen, Zuckerderivaten, Bernsteinsäure und Mischungen daraus.
- 15 4. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff in einer Partikelgröße von höchstens 1000 nm vorliegt.
5. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Wirkstoffmatrix wenigstens einen Komplexbildner aufweist, wobei das Stoffmengenverhältnis von Antioxidans zu Komplexbildner wenigstens 0,5 zu 1 und höchstens 10 zu 1 beträgt.
- 20 6. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff in einem Anteil von wenigstens 1 zu 1000 und höchstens 1 zu 1 im Masseverhältnis zum Trägerstoff enthalten ist.
7. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei diese wenigstens einen Emulgator aufweist, der ein Strukturmotiv folgender Formel aufweist

$$R^1-O-[CH_2-CH_2-O]_n-R^2$$

25 wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Glycerid oder Polyalkylenoxid sind und n eine ganze Zahl von wenigstens 4 ist und wobei das Massenverhältnis von Wirkstoff zu Emulgator wenigstens 1 zu 30 und höchstens 1 zu 1 beträgt.

8. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff in einer mittleren Partikelgröße von höchstens 1000 nm vorliegt.
9. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Antioxidans in einem Stoffmengenverhältnis zum Wirkstoff von wenigstens 1 zu 50 und höchstens 1 zu 5 enthalten ist.
10. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Antioxidans ein Radikalfänger ist.
11. Arzneiform zur oralen Einnahme umfassend eine Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche in einem Anteil von wenigstens 40 Gew.-%.
12. Verfahren zur Herstellung einer Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 9 mit den Schritten
- Mischen von Wirkstoff, Trägerstoff, Antioxidans und Komplexbildner sowie optionalen weiteren Inhaltsstoffen in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und
 - Trocknen der Mischung.

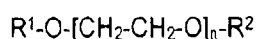
GEÄNDERTE ANSPRÜCHE
beim Internationalen Büro eingegangen am 11. Oktober 2012 (11.10.2012)

1. Wirkstoffmatrix enthaltend

- a. wenigstens einen Trägerstoff in einem Anteil von wenigstens 20 Gew.-% und höchstens 80 Gew.-%,
- b. wenigstens einen Wirkstoff, der wenigstens eine Aminogruppe enthält in einem Anteil von wenigstens 1 Gew.-% und höchstens 40 Gew.-% und
- c. wenigstens ein Antioxidans
- d. wenigstens einen Emulgator in einem Anteil von wenigstens 10 Gew.-%,

wobei der Wirkstoff einen n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log P_{ow}$) bei 20 °C von mehr als 1 aufweist, wobei der Emulgator wenigstens eine Polyethylenglykolkette aufweist und das Masseverhältnis von Wirkstoff zu Emulgator höchstens 1 zu 1 beträgt.

- 2. Wirkstoffmatrix nach Anspruch 1, wobei der Trägerstoff ein wasserlösliches Polymer ist.
- 3. Wirkstoffmatrix nach Anspruch 1, wobei der Trägerstoff ausgewählt ist aus Polyvinylpyrrolidon, Cellulosederivaten, Polyethern, Poloxameren, Harnstoff, Zuckern, Zuckeralkoholen, Zuckerderivaten, Bernsteinsäure und Mischungen daraus.
- 4. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff in einer Partikelgröße von höchstens 1000 nm vorliegt.
- 5. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Wirkstoffmatrix wenigstens einen Komplexbildner aufweist, wobei das Stoffmengenverhältnis von Antioxidans zu Komplexbildner wenigstens 0,5 zu 1 und höchstens 10 zu 1 beträgt.
- 6. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff in einem Anteil von wenigstens 1 zu 1000 und höchstens 1 zu 1 im Masseverhältnis zum Trägerstoff enthalten ist.
- 7. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Emulgator ein Strukturmotiv folgender Formel aufweist



wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Glycerid oder Polyalkylenoxid sind und n eine ganze Zahl von wenigstens 4 ist und wobei das Massenverhältnis von Wirkstoff zu Emulgator wenigstens 1 zu 30 beträgt.

8. Wirkstoffmatrix nach Anspruch 7, wobei n eine ganze Zahl von wenigstens 10 ist.
9. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Emulgator in einem Anteil von wenigstens 15 Gew.-% an der Wirkstoffmatrix enthalten ist, und wobei der Anteil an Emulgator einen Anteil von 50 Gew.-% nicht überschreitet.
10. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Masseverhältnis von Wirkstoff zu Emulgator wenigstens 1 zu 20 beträgt.
11. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff in einer mittleren Partikelgröße von höchstens 800 nm vorliegt.
12. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Antioxidans in einem Stoffmengenverhältnis zum Wirkstoff von wenigstens 1 zu 50 und höchstens 1 zu 5 enthalten ist.
13. Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Antioxidans ein Radikalfänger ist.
14. Arzneiform zur oralen Einnahme umfassend eine Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der vorhergehenden Ansprüche in einem Anteil von wenigstens 40 Gew.-%.
15. Verfahren zur Herstellung einer Wirkstoffmatrix nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 13 mit den Schritten
 - Mischen von Wirkstoff, Trägerstoff, Antioxidans und Komplexbildner, Emulgator sowie optionalen weiteren Inhaltsstoffen in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und
 - Trocknen der Mischung.

Erklärung nach Art.19 Abs.1 Satz 2 PCT

Im Anspruch 1 wurden Einschränkungen vorgenommen. Es wurde insofern insbesondere klargestellt, dass der Wirkstoff mindestens eine Aminogruppe aufweist. Solche Wirkstoffe liegen im Magen üblicherweise protoniert vor und sind im sauren Milieu wasserlöslich, jedoch sinkt die Löslichkeit bei höheren pH-Werten im Darm (Seite 11, Zeilen 10 bis 18 der Unterlagen wie ursprünglich eingereicht). Zudem wurde klargestellt, dass mindestens ein Emulgator in der erfindungsgemäßen Wirkstoffmatrix enthalten ist, der als besonderes Strukturmotiv mindestens eine Polyethylenglycolkette aufweist und in einem Anteil von wenigstens 10 Gew.-% an der Wirkstoffmatrix enthalten ist. Wie auf Seite 3 (Zeilen 8 bis 13) und Seite 6 (Zeilen 8 bis 9) der ursprünglich eingereichten Unterlagen ausgeführt, kann bei Verwendung solcher Substanzen in dem beanspruchten Mindestanteil überraschenderweise eine verbesserte Löslichkeit des üblicherweise bei hohen pH-Werten schlecht löslichen Wirkstoffs erzielt werden. Ebenso kann durch die Anwesenheit eines solchen erfindungsgemäßen Emulgators in der beanspruchten Menge eine optimale Freisetzungsmodifikation des Aminogruppenhaltigen Wirkstoffs erzielt werden. Das Masseverhältnis an Wirkstoff zu Emulgator ist auf höchstens 1 zu 1 begrenzt. Damit lässt sich eine optimale Löslichkeitsverbesserung des enthaltenen Wirkstoffanteils sicherstellen.

Der zitierte Stand der Technik ist nicht auf Wirkstoffe mit mindestens einer Aminogruppe gerichtet und/oder lehrt keinen erfindungsgemäßen Emulgator in dem beanspruchten vorteilhaften Anteil sowie Masseverhältnis zum Wirkstoff. Somit sind die geänderten Ansprüche neu in Anbetracht des Standes der Technik. Sie sind auch erfinderisch, weil der Fachmann basierend auf dem zitierten Stand der Technik keinen Anreiz erhält, zu der erfindungsgemäßen Wirkstoffmatrix mit besonders vorteilhaften Eigenschaften zu gelangen. Vielmehr lehrt der zitierte Stand der Technik den Fachmann gerade weg von dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren, indem beispielsweise wesentlich höhere Mengen an Wirkstoff bezogen auf einen etwaigen Emulgatoranteil nahegelegt werden.

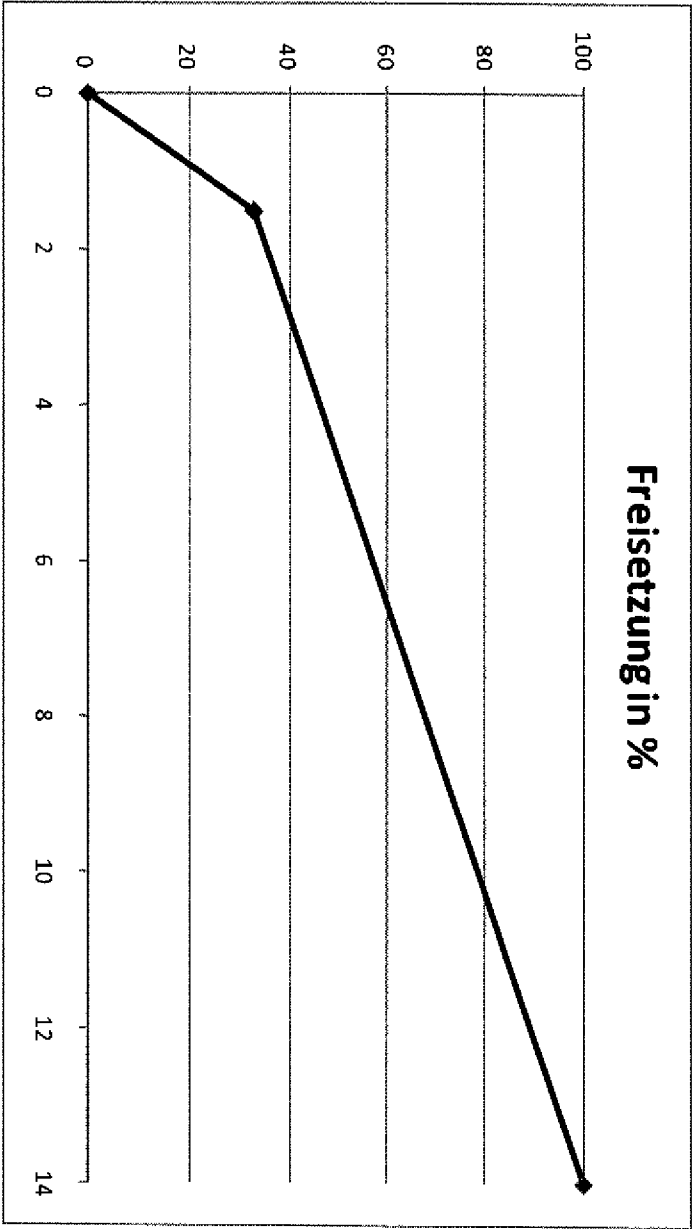


Abbildung 1

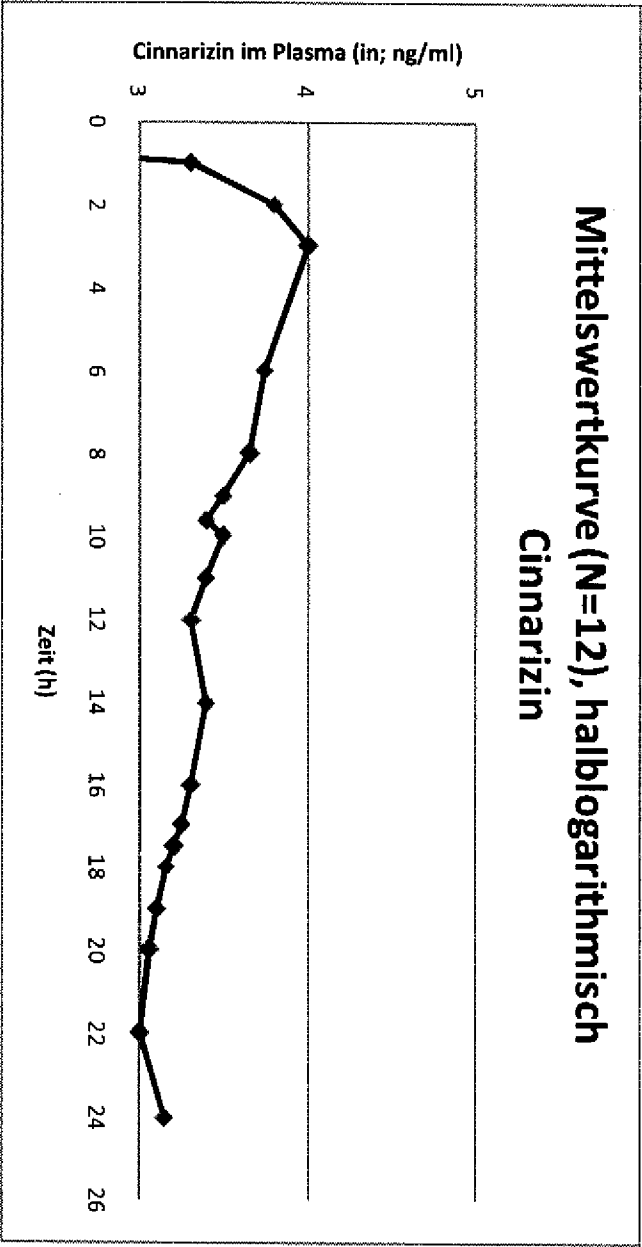


Abbildung 2

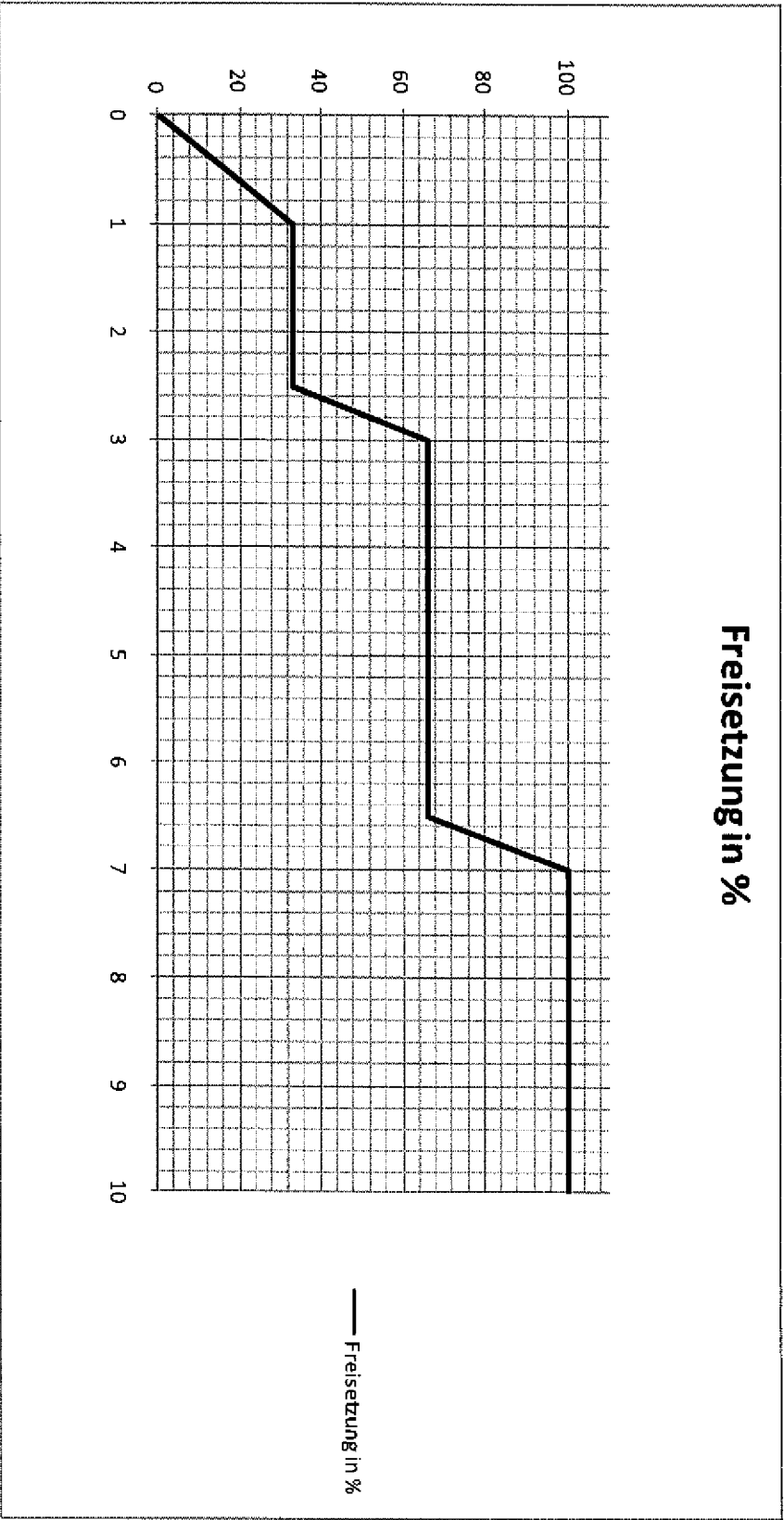


Abbildung 3

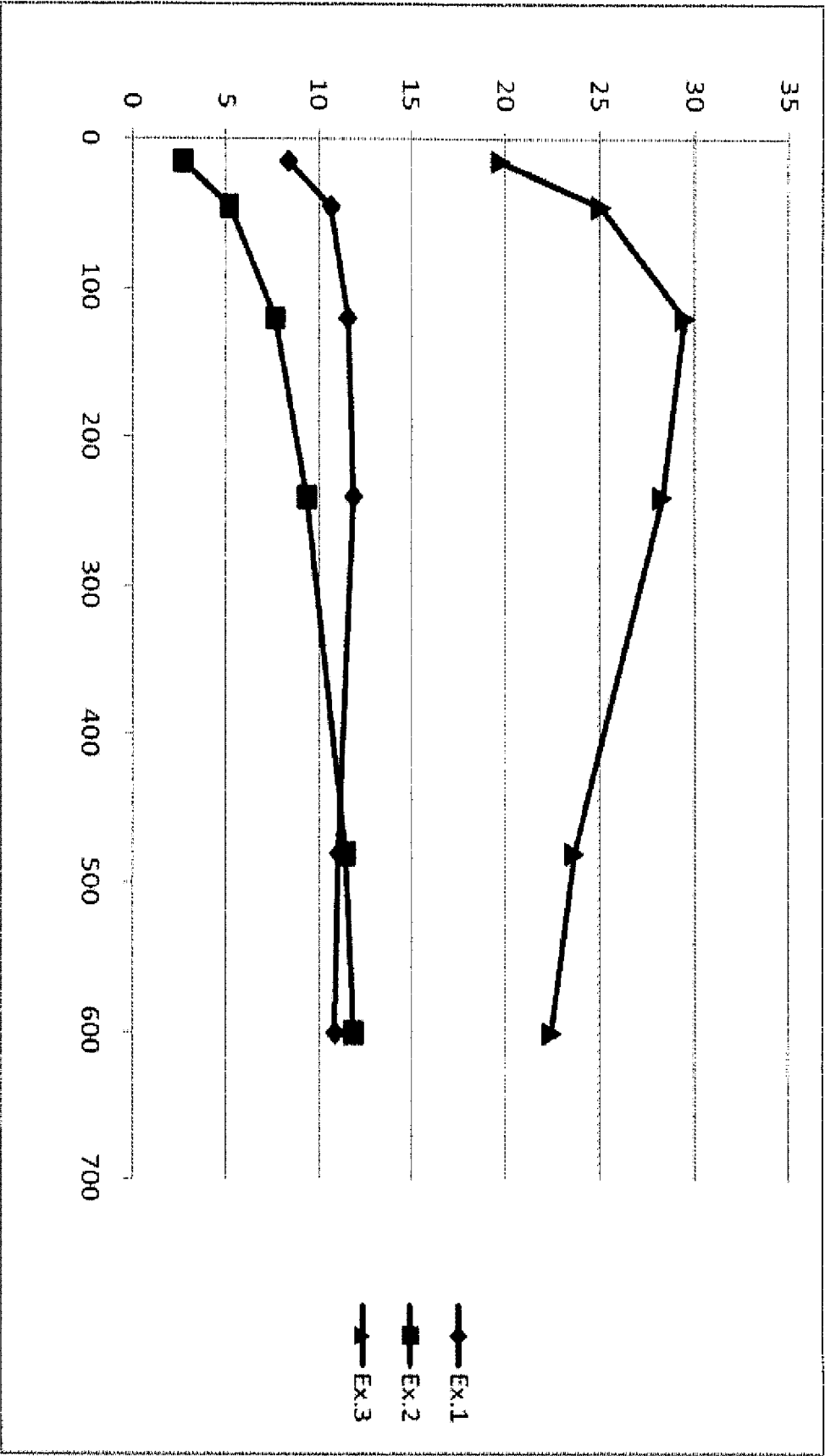


Abbildung 4

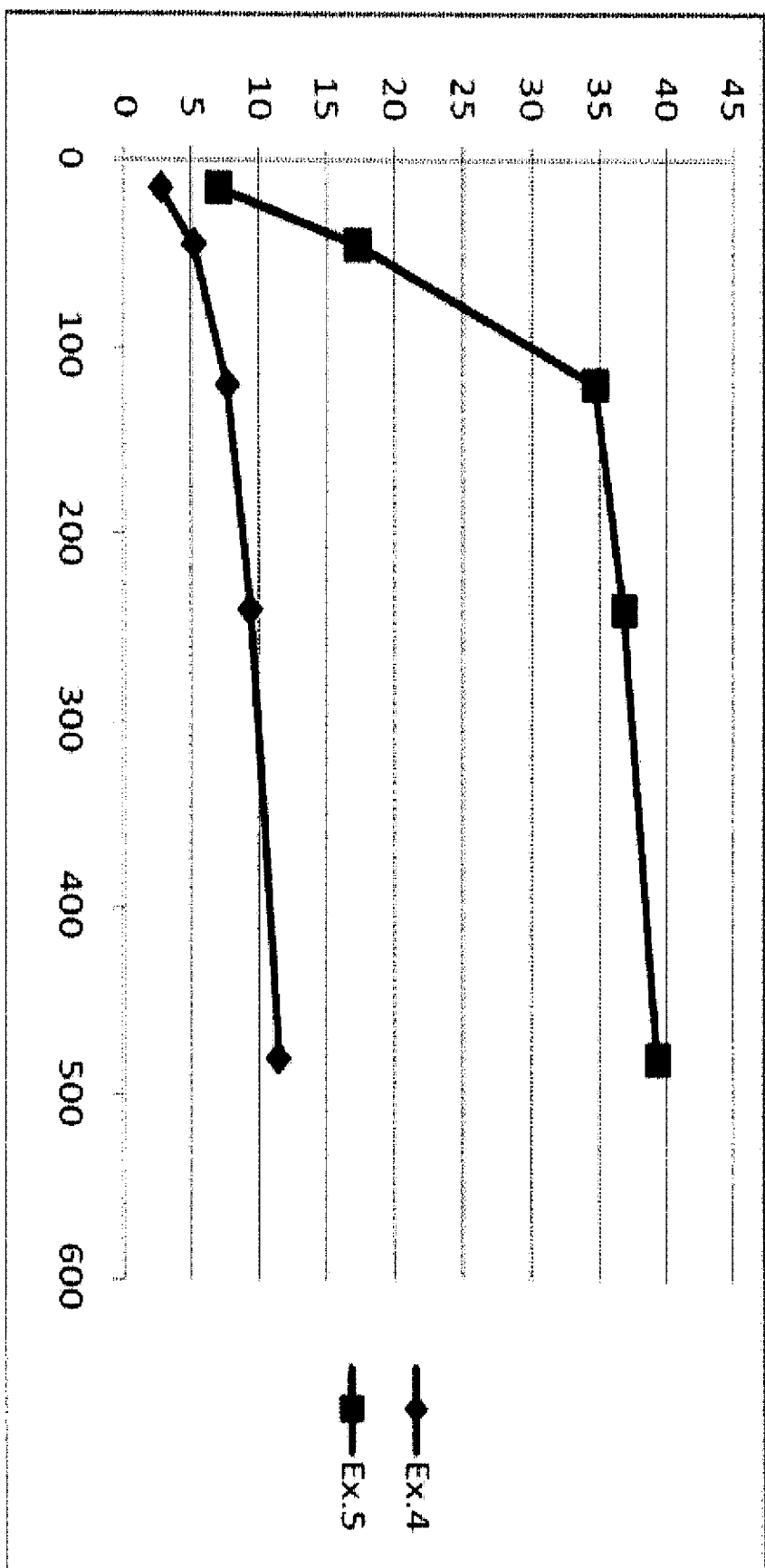


Abbildung 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/062235

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/14 A61K9/20 A61K47/32 A61K9/28 A61K9/48 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 2005 026755 A1 (BASF AG [DE]) 14 December 2006 (2006-12-14) examples 6, 7, 9 -----	1-12
X	CN 101 332 176 A (GUANGZHOU BEI S MEDICINE CO LT [CN]) 31 December 2008 (2008-12-31) claims 1-2 page 13, line 20 - page 14, line 8 -----	1-12
X	DE 10 2005 014141 A1 (HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH & CO [DE]) 28 September 2006 (2006-09-28) table 1 ----- -/--	1-12
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 August 2012		04/09/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		S. von Eggelkraut-G.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/062235

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WATERMAN K C ET AL: "STABILIZATION OF PHARMACEUTICALS TO OXIDATIVE DEGRADATION", PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 7, no. 1, 1 January 2002 (2002-01-01) , pages 1-32, XP009051878, ISSN: 1083-7450, DOI: 10.1081/PDT-120002237 the whole document -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/062235

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102005026755 A1	14-12-2006	CA 2611083 A1	14-12-2006
		CN 101193624 A	04-06-2008
		DE 102005026755 A1	14-12-2006
		EP 1893176 A1	05-03-2008
		JP 2008542427 A	27-11-2008
		US 2008248117 A1	09-10-2008
		WO 2006131481 A1	14-12-2006

CN 101332176 A	31-12-2008	NONE	

DE 102005014141 A1	28-09-2006	AT 477802 T	15-09-2010
		BR PI0607409 A2	01-09-2009
		CA 2602210 A1	28-09-2006
		CN 101141962 A	12-03-2008
		DE 102005014141 A1	28-09-2006
		DK 1928459 T3	22-11-2010
		EP 1928459 A2	11-06-2008
		ES 2349998 T3	14-01-2011
		HK 1119386 A1	19-11-2010
		JP 2008534452 A	28-08-2008
		KR 20070121705 A	27-12-2007
		PT 1928459 E	15-11-2010
		US 2009175941 A1	09-07-2009
		WO 2006099865 A2	28-09-2006

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K9/14 A61K9/20 A61K47/32 A61K9/28 A61K9/48 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 10 2005 026755 A1 (BASF AG [DE]) 14. Dezember 2006 (2006-12-14) Beispiele 6, 7, 9 -----	1-12
X	CN 101 332 176 A (GUANGZHOU BEI S MEDICINE CO LT [CN]) 31. Dezember 2008 (2008-12-31) Ansprüche 1-2 Seite 13, Zeile 20 - Seite 14, Zeile 8 -----	1-12
X	DE 10 2005 014141 A1 (HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH & CO [DE]) 28. September 2006 (2006-09-28) Tabelle 1 ----- -/-	1-12
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 20. August 2012		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 04/09/2012
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter S. von Eggelkraut-G.

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WATERMAN K C ET AL: "STABILIZATION OF PHARMACEUTICALS TO OXIDATIVE DEGRADATION", PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY, NEW YORK, NY, US, Bd. 7, Nr. 1, 1. Januar 2002 (2002-01-01), Seiten 1-32, XP009051878, ISSN: 1083-7450, DOI: 10.1081/PDT-120002237 das ganze Dokument -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/062235

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102005026755 A1	14-12-2006	CA 2611083 A1	14-12-2006
		CN 101193624 A	04-06-2008
		DE 102005026755 A1	14-12-2006
		EP 1893176 A1	05-03-2008
		JP 2008542427 A	27-11-2008
		US 2008248117 A1	09-10-2008
		WO 2006131481 A1	14-12-2006

CN 101332176 A	31-12-2008	KEINE	

DE 102005014141 A1	28-09-2006	AT 477802 T	15-09-2010
		BR PI0607409 A2	01-09-2009
		CA 2602210 A1	28-09-2006
		CN 101141962 A	12-03-2008
		DE 102005014141 A1	28-09-2006
		DK 1928459 T3	22-11-2010
		EP 1928459 A2	11-06-2008
		ES 2349998 T3	14-01-2011
		HK 1119386 A1	19-11-2010
		JP 2008534452 A	28-08-2008
		KR 20070121705 A	27-12-2007
		PT 1928459 E	15-11-2010
		US 2009175941 A1	09-07-2009
		WO 2006099865 A2	28-09-2006
