



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 11 130 T2 2006.11.30**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 368 006 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 11 130.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE02/00228**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 710 645.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/064121**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.02.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **22.08.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.12.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **03.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.11.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/22 (2006.01)**

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0100478 13.02.2001 SE

0100477 13.02.2001 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

JUPPO, Anne, S-431 83 Mölndal, SE

(54) Bezeichnung: **NEUE FORMULIERUNG MIT MODIFIZIERTER FREISETZUNG**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung, enthaltend eine Arzneimittelsubstanz mit einer niedrigen Wasserlöslichkeit, eine Einheitsdosisform derselben sowie ein Verfahren zur Herstellung derselben. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer multipartikulären festen Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung verschiedener medizinischer Erkrankungen, wie Bluthochdruck.

Allgemeiner Stand der Technik

[0002] Die Löslichkeit eines Arzneimittels in den Gastrointestinalflüssigkeiten und sein Permeationsvermögen durch die Zellmembran hindurch bestimmen seine orale Bioverfügbarkeit (Leuner und Dressman, Eur. J. Pharm. Biopharm 50, (2000) 47-60). Bei Arzneimitteln mit geringer Wasserlöslichkeit ist die Auflösungsgeschwindigkeit im Lumen der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Zur Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit sind die Herabsetzung der Partikelgröße, die Solubilisierung und Salzbildung üblicherweise verwendete Formulierungsverfahren. Bei jeder dieser Techniken gibt es jedoch Grenzen.

[0003] Viele Arzneimittel haben nicht nur eine niedrige Wasserlöslichkeit, sondern sie können auch einen engen therapeutischen Index haben, was bedeutet, dass die Arzneimittelspiegel im Blut sorgfältig gesteuert werden müssen. Dies kann durch eine Formulierung mit gesteuerter Freisetzung erreicht werden. Diese haben verglichen mit regulären Dosisformen andere Vorteile; die Akzeptanz der Patienten ist üblicherweise besser, weil sie weniger Dosen pro Tag nehmen müssen, und das Arzneimittel wird üblicherweise besser ausgenutzt, so dass weniger Wirkstoff benötigt wird.

[0004] Gelmatrixtabletten sind eine übliche Arzneimittelform für die modifizierte Freisetzung. Die Freisetzungsgeschwindigkeit wird entweder durch Erosion oder durch die Diffusion von Arzneimittelmolekülen in der aufgequollenen Polymermatrix gesteuert, was der Grund dafür ist, warum die Arzneimittellöslichkeit einen so großen Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit hat. Ein Nachteil von Matrixtabletten ist, dass sie nicht immer geteilt werden können, während multipartikuläre Tabletten geteilt werden können.

[0005] Feste Dispersionen sind als Möglichkeit untersucht worden, die Arzneimittelfreisetzungsgeschwindigkeit zu steuern (Aceves et al., Int. J. Pharm. 195, (2000) 45-53). Eine feste Dispersion ist eine Dispersion von einem oder mehreren Wirkstoffen in einem inerten Träger oder einer Matrix im festen Zustand, die nach dem Schmelz- (Verschmelzungs)-, Lösungsmittel- oder Schmelz-Lösungsmittelverfahren hergestellt ist (Chiou und Riegelman, J. Pharm. Sci. 60, (1971) 1281-1302). In J. Pharm. Sci. 58, (1969) 1505-1509, haben Chiou und Riegelman die festen Dispersionen in die folgenden Gruppen eingeteilt: Eutektische Mischungen; feste Lösungen; Glaslösungen und Glassuspensionen; amorphe Niederschläge in kristallinem Träger und Kombinationen der obigen.

[0006] Die Schmelzverarbeitung (das Verschmelzungsverfahren) wurde erstmals von K. Segikuchi und N. Obi 1961, in Chem. Pharm. Bull. 9 (1961), 866-872 zur Herstellung fester Dispersionen vorgestellt. In dem Schmelzverfahren wird eine physikalische Mischung des Trägers und des Arzneimittels geschmolzen und dann erstarren gelassen. Kühlen führt zu Übersättigung, wegen der Erstarrung ist das dispergierte Arzneimittel jedoch in der Trägermatrix eingeschlossen. Das Schmelzverfahren wird oft empfohlen, weil keine organischen Lösungsmittel benötigt werden, daher ist es oft preisgünstiger und umweltfreundlicher als das Lösungsmittelverfahren. Es ist jedoch kein geeignetes Fertigungsverfahren für thermolabile Arzneimittel. Während des Schmelzens können auch wärmebedingter Abbau, Sublimation und polymorphe Übergänge stattfinden (Goldberg et al., J. Pharm. Sci. 54, (1965) 1145-1148).

[0007] Das Prinzip der festen Dispersionen ist in vielen pharmazeutischen Formulierungen verwendet worden, hauptsächlich zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit, in einigen Fällen jedoch, um längere Freisetzung zu erhalten. Feste Dispersionen können aus lipophilen Matrixmaterialien hergestellt werden. Die Freisetzungsgeschwindigkeit wird eingestellt, indem das Verhältnis von Arzneimittel zu Hilfsstoff variiert wird. Die Menge des freigesetzten Arzneimittels nimmt mit zunehmender Beladung zu (Bodmeier et al, Drug. Dev. Ind. Pharm. 16(9), (1990) 1505-1519).

[0008] Neben Wachsen und polaren Lipiden sind verschiedene Polymere zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzungsgeschwindigkeit aus festen Dispersionen verwendet worden. Ozeki et al. haben gezeigt, dass die

Freisetzungsgeschwindigkeit von Phenacetin aus einer festen Dispersion, die aus Poly(ethylenoxid)-Carboxyvinylpolymer-Interpolymerkomplex zusammengesetzt ist, gesteuert werden kann (Ozeki et al., J. Control. Release 58, (1999) 87-95).

[0009] US-A-6,132,772 (entsprechend WO-A-96/23499) offenbart eine orale feste pharmazeutische Zusammensetzung mit verlängerter Freisetzung, enthaltend Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von mindestens 1000, ein Arzneimittel mit einer Löslichkeit von weniger als 0,1 Gew.-% in Wasser bei 20°C und ein hydrophiles gelbildendes Polymer mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von mindestens 20.000.

[0010] US-A-5,965,163 offenbart eine feste Dosisform, die mehrere Partikel umfasst. Das Arzneimittel kann gemäß diesem Dokument löslich oder wasserunlöslich sein.

[0011] US-A-5,405,617 offenbart die Herstellung von Trägermatrixen und sprüherstarrten Pulvern, enthaltend eine Mischung aus aliphatischen oder Fettsäureestern und pharmazeutischen Wirkstoffen, die zu Tabletten- und Kapseltablettendosisformen komprimiert werden können.

[0012] US-A-4,629,621 offenbart eine Zubereitung mit verlängerter Freisetzung von bioaktivem Material mit Erodierbarkeitseigenschaften.

[0013] Stearinsäure ist beim Sprüherstarren als Hilfsstoff für die Matrix mit gesteuerter Freisetzung verwendet worden (Rodriguez et al., Int. J. Pharm. 183, (1999) 133-143). Die von Rodriguez verwendeten Arzneiwirkstoffe sind Theophyllin mit einer Wasserlöslichkeit von 8,3 mg/ml bei 25°C und Fenbufen mit einer Wasserlöslichkeit von 0,11 mg/ml bei 25°C.

Beschreibung der Erfindung

[0014] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer pharmazeutischen Formulierung eines Arzneimittelwirkstoffs mit niedriger Wasserlöslichkeit.

[0015] Die Erfindung betrifft insbesondere eine multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung, enthaltend

- (i) einen Arzneimittelwirkstoff mit einer Löslichkeit in Wasser von 8 mg/ml oder weniger bei Raumtemperatur;
 - (ii) wenigstens einen hydrophoben Matrixbildner, bei dem es sich um ein schmelzbares, nicht aufquellendes amphiphiles Lipid mit einer Löslichkeit in Wasser von unter 1 mg/g handelt; und
 - (iii) wenigstens einen hydrophilen Matrixbildner, bei dem es sich um einen schmelzbaren Hilfsstoff mit einer Löslichkeit in Wasser von mehr als 0,1 g/g handelt;
- wobei das Gewichtsverhältnis von hydrophobem Matrixbildner zu hydrophilem Matrixbildner ≥ 1 ist und die Teilchengröße unter 300 μm liegt.

[0016] Der Begriff "modifizierte Freisetzung" ist hier als eine Formulierung definiert, die weniger als 90 ihres Arzneimittelinhalts während der ersten drei Stunden der Freisetzung freisetzt.

[0017] Die Formulierung "mindestens ein hydrophober Matrixbildner" ist hier so definiert, dass ein hydrophober Matrixbildner allein verwendet werden kann, oder in einer alternativen Ausführungsform der Erfindung eine Mischung hydrophober Matrixbildner verwendet werden kann.

[0018] Die Formulierung "mindestens ein hydrophiler Matrixbildner" ist hier so definiert, dass ein hydrophiler Matrixbildner allein verwendet werden kann, oder in einer alternativen Ausführungsform der Erfindung eine Mischung hydrophiler Matrixbildner verwendet werden kann.

[0019] Der Begriff "feste Dispersion" ist hier definiert als Dispersion der Wirkverbindung in einem inerten Träger oder einer Matrix im festen Zustand. Eine feste Dispersion ist hier insbesondere definiert als eutektische Mischungen, feste Lösungen, Glaslösungen oder Glassuspensionen, amorphe Niederschläge in kristallinem Träger oder Kombinationen davon.

[0020] Die hier verwendete Formulierung "niedrige Löslichkeit in Wasser" ist definiert als eine Substanz, die bei Raumtemperatur, wie einer Temperatur von 23°C, eine Löslichkeit in Wasser von 8 mg/ml oder weniger hat.

[0021] Die erfindungsgemäß verwendete Formulierung "multipartikuläre Formulierung" ist definiert als eine Formulierung, enthaltend individuelle Einheiten des Arzneimittelwirkstoffs, den hydrophoben Matrixbildner und den hydrophilen Matrixbildner, die in Kapseln gefüllt oder zu z. B. einer Einzeltablette komprimiert sind, die eine rasch zerfallende Tablette sein kann.

[0022] Die hydrophoben Matrixbildner sind erfindungsgemäß wasserunlösliche, nicht aufquellende Fettsäuren mit einem Schmelzpunkt oberhalb von 50°C, insbesondere einem Schmelzpunkt im Bereich von 55 bis 75°C. Beispiele für erfindungsgemäß brauchbare spezielle Fettsäuren sind Stearinsäure, Palmitinsäure und Myristinsäure oder Mischungen davon.

[0023] In einem weiteren Aspekt der Erfindung ist der hydrophobe Matrixbildner ein Fettsäureester, wie Glycerylmonostearat, Glycerylbehenat, Glyceryldipalmitostearat und Glyceryldi/tristearat oder Mischungen davon, jedoch nicht darauf begrenzt.

[0024] In einem weiteren Aspekt der Erfindung ist der hydrophobe Matrixbildner ein hydrierter Fettsäureester, wie hydriertes Ricinusöl, das auch unter dem Handelsnamen Cutina HR® bekannt ist, jedoch nicht auf dieses begrenzt.

[0025] In einem weiteren Aspekt der Erfindung ist der hydrophobe Matrixbildner eine Mischung aus Mono-, Di- und Triglyceriden und Polyethylenglykolmono- und -diestern von Fettsäuren, wie Gelucire® 50/02.

[0026] Der hydrophobe Matrixbildner kann auch aus Wachsen, wie Carnaubawachs; Fettalkoholen wie Cetylalkohol, Stearylalkohol oder Cetostearylalkohol oder Mischungen davon ausgewählt werden, jedoch nicht darauf begrenzt.

[0027] Die hydrophilen Matrixbildner sind erfindungsgemäß schmelzbare, wasserlösliche Hilfsstoffe, die bei Raumtemperatur fest sind, wie Polyethylenoxide; Polyethylenglykole und Polyethylenoxid und Polypropylenoxid-Block-Copolymere, z. B. Poloxamere. Spezifische Beispiele für erfindungsgemäß brauchbare Poloxamere sind Poloxamer 188, auch unter der Handelsbezeichnung Pluronic F68® bekannt, und Poloxamer 407, das auch unter der Handelsbezeichnung Pluronic F127® bekannt ist. Pluronic F68® und Pluronic F127® sind im Handel von BASF erhältlich. Spezielle Beispiele für erfindungsgemäß brauchbare Polyethylenglykole sind PEG 4000, auch unter dem Handelsnamen Macrogol 4000® bekannt, und PEG 6000, unter dem Handelsnamen Macrogol 6000® bekannt. Jedes Poloxamer und PEG, das bei Raumtemperatur fest ist, kann erfindungsgemäß verwendet werden. Eine umfassende Liste von erfindungsgemäß brauchbaren Poloxameren und PEGs findet sich im Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3. Auflage, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press (2000), Washington, 665, hier zitiert zum Zweck der Bezugnahme, diese Liste sollte jedoch in keinerlei Weise als erschöpfend angesehen werden. Andere hydrophile Hilfsstoffe, die mit den hydrophoben Matrixbildnern als Schmelzen mischbar sind, sind erfindungsgemäß auch brauchbar. Andere hydrophile Hilfsstoffe, die als Schmelzen mit den hydrophoben Matrixbildnern mischbar sind, sind erfindungsgemäß auch brauchbar.

[0028] Das Gewichtsverhältnis von hydrophobem Matrixbildner/hydrophilem Matrixbildner ist ≥ 1 , wobei die Überschussmenge der hydrophoben Matrix eine modifizierte Freisetzungswirkung liefert.

[0029] In einem Aspekt der Erfindung wird Felodipin, das den chemischen Namen 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-ethylester hat, als Arzneimittelwirkstoff verwendet. Felodipin ist eine gegen Bluthochdruck wirkende Substanz, die in EP-A-0 007 293 offenbart ist, mit einer Wasserlöslichkeit von etwa 0,5 µg/ml bei einer Umgebungstemperatur von 22 bis 25°C.

[0030] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Bicalutamid, einem nicht steroidalen Anti-androgen, das das Racemat von 4'-Cyano- α' , α' , α' -trifluor-3-(4-fluorphenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-m-toluidid ist, als Arzneimittelwirkstoff. Bicalutamid ist unter dem Handelsnamen CASODEX™ bekannt. Bicalutamid ist in der Therapie des Prostatakrebses nützlich, und EP-A-100 172 offenbart 4'-Cyano α' , α' , α' -trifluor-3-(4-fluorphenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-m-toluidid (in EP-100 172 als 4-Cyano-3-trifluormethyl-N-(3-p-fluorphenylsulfonyl-2-hydroxy-2-methylpropionyl)anilin bezeichnet). 4'-Cyano α' , α' , α' -trifluor-3-(4-fluorphenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-m-toluidid sowie das Racemat davon sowie wenn > 50% des 4'-Cyano- α' , α' , α' -trifluor-3-(4-fluorphenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methyl-propiono-m-toluidids in Form des R-Enantiomers bereitgestellt werden, ist auch innerhalb des Schutzbereichs der Erfindung. Die Wasserlöslichkeit von Bicalutamid beträgt bei physiologischem pH-Wert und Umgebungstemperatur von 22 bis 25°C etwa 0,0046 mg/ml.

[0031] In einer Ausführungsform der Erfindung liegt die Gesamtmenge des Arzneimittelwirkstoffs unter etwa 40 Gew.-%. In einem weiteren Aspekt der Erfindung beträgt die Gesamtmenge des Arzneimittelwirkstoffs 30 bis 40 Gew.-%, und in einer weiteren Ausführungsform der Erfindung beträgt die Gesamtmenge des Arzneimittelwirkstoffs 20 bis 30 Gew.-%.

[0032] Die Formulierung "Einheitsdosisform" ist hier definiert als Zusammensetzung, bei der die Menge des Arzneimittelwirkstoffs als eine einzige Tablette, Kapsel oder andere erfindungsgemäß geeignete Form verabreicht wird.

[0033] Die erfindungsgemäße pharmazeutische Formulierung ist zur Behandlung verschiedener medizinischer Erkrankungen brauchbar, wie Herz-Kreislauf-erkrankungen oder zur Behandlung von Krebs, z. B. Prostatakrebs.

[0034] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer multipartikulären Formulierung mit modifizierter Freisetzung, wie hier beansprucht und beschrieben, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Bluthochdruck oder Krebs, wie Prostatakrebs.

[0035] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Bluthochdruck oder Krebs, wie Prostatakrebs, wobei eine multipartikuläre Formulierung mit modifizierter Freisetzung, wie hier beansprucht und beschrieben, einem Patienten verabreicht wird, der dieser Behandlung bedarf.

[0036] Die erfindungsgemäße multipartikuläre Formulierung mit modifizierter Freisetzung kann zu einer Einheitsdosisform, vorzugsweise als Tablette oder Kapsel, formuliert werden, die auch Standardhilfsstoffe enthalten kann, die dem Fachmann auf dem Sektor der Formulierung bekannt sind. Beispiele für derartige Hilfsstoffe sind Füllstoffe, Bindemittel, Sprengmittel und Schmierstoffe, diese Liste sollte jedoch nicht als erschöpfend angesehen werden.

[0037] Die erfindungsgemäße multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung bietet die Möglichkeit zur Formulierung von Arzneimittelwirkstoffen mit einer Wasserlöslichkeit von 8 mg/ml oder weniger bei Raumtemperatur. Die neue Formulierung ist besonders nützlich, wenn sie zu einer Tablette formuliert wird. Das multipartikuläre System ermöglicht das Teilen der Tablette, ohne die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneimittelwirkstoffs zu stören.

Herstellungsverfahren

[0038] Beim Sprüherstarren oder Sprühkühlen, wie es auch genannt wird, wird die geschmolzene Masse zu Tröpfchen zerstäubt, die in der kühlen Luft rasch fest werden (Killeen, Pharm. Eng., Juli/August 1993, 56-64). Das Verfahren unterscheidet sich vom Sprühtrocknen derart, dass die Haupthandlung beim Sprühtrocknen das Verdampfen von Lösungsmittel ist, das durch Warmluft herbeigeführt wird, während es bei dem Sprüherstarren eine Phasenveränderung von flüssig zu fest ist.

[0039] Das erfindungsgemäß verwendete Sprüherstarrungsverfahren beinhaltet die folgenden Schritte:

- (i) Schmelzen des hydrophoben Matrixbildners;
- (ii) Lösen oder Emulgieren des Wirkstoffs in der Schmelze;
- (iii) Lösen des hydrophilen Matrixbildners in der Schmelze;
- (iv) Zerstäuben der Schmelze zu Tröpfchen;
- (v) Erstarren der Tröpfchen und
- (vi) Sammeln der Partikel.

[0040] Die produzierten Partikel können danach weiter formuliert und zu Tabletten verarbeitet oder in Kapseln gefüllt werden.

[0041] Die Zerstäubung zu Tröpfchen kann mit verschiedenen Techniken erfolgen, wie mit einer Kapillardüse, mit einer pneumatischen Düse, mit einer Ultraschalldüse, mit einer hydraulischen Düse, mit Elektrosprühen, mit Drehzerstäubung und vorzugsweise mit einer pneumatischen Düse unter Verwendung von Warmluft als Zerstäubungsgas.

[0042] Die Erstarrung der Tröpfchen kann in flüssigem Stickstoff, in oder auf Trockeneis oder in Luft mit einer Temperatur unter dem Schmelzpunkt der Tröpfchen stattfinden. Die Partikel können direkt in einem Gefäß gesammelt werden, oder mit einem an einen Zyklon angeschlossenen Zylinder. Die resultierenden Partikel sind

kleiner als 300 µm, vorzugsweise kugelförmig, und das Arzneimittel ist in den Partikeln in Form einer festen Dispersion vorhanden.

[0043] Der Schmelze können vor dem Zerstäuben Additive zugefügt werden. Beispiele für diese Additive sind oberflächenaktive Mittel, Hilfsstoffe, die die Viskosität erhöhen, und Puffermittel, diese Liste sollte jedoch in keinerlei Weise als die Erfindung einschränkend angesehen werden.

[0044] Informationen über die Partikelgröße und die Rundheit der Partikel lassen sich durch ein Bildanalyse-system erhalten (BeadCheck 300/MC, PharmaVision AB, Lund, Schweden). Die Partikel werden mit einer Probenpräparationsvorrichtung auf einer Glasplatte verteilt. Die Anzahl der Partikel aus jeder Charge werden photographiert, um die Zahlengrößenverteilung und die Rundheitsverteilung zu analysieren.

[0045] Für die Partikelgrößenverteilung wird der mittlere Durchmesser verwendet. Der Radius von der Mitte der Masse bis zum Umkreis des Partikels wird in inkrementellen Schritten von 3° gemessen (BeadCheck™ 830 User's Manual). Der Durchmesser jedes Partikels wird aus dem Mittelwert dieser Messungen berechnet.

[0046] Rundheit ist eine Messung der Länge-Breite-Beziehung mit einem Wert im Bereich von [0,0, 1,0] (BeadCheck™ 830 Configuration Manual). Ein perfekter Kreis hat die Rundheit 1,0, und ein sehr schmales Objekt hat eine Rundheit von nahezu Null.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0047] Die Erfindung wird nun detaillierter mittels der folgenden Beispiele beschrieben, die jedoch nicht als die Erfindung in irgendeiner Weise einschränkend angesehen werden sollen.

[0048] Hergestellt wurden die folgenden multipartikulären festen Dispersionsformulierungen mit modifizierter Freisetzung. Bei jedem dieser Beispiele wurde die Zahl von 5000 Partikeln (Beispiele 1-7) oder 10.000 Partikeln (Beispiele 8-11) von jeder Charge photographiert, um die Zahlengrößenverteilung und die Rundheitsverteilung zu analysieren.

Beispiel 1	Menge [g]
(i) Felodipin	1
(ii) Cetanol	4
(iii) PEG 4000	2

I. Herstellung der multipartikulären Formulierung mit modifizierter Freisetzung

[0049] Felodipin (1 g) wurde in einer Schmelze von 4 g Cetanol bei 110°C gelöst. Die Menge von 2 g PEG 4000 wurde zu der Schmelze gegeben. Die geschmolzene Mischung wurde auf 110°C gehalten und mit einer pneumatischen Düse durch Verwendung einer Zerstäubungslufttemperatur von 400°C und eines Drucks von 7 bar zerstäubt. Die Partikel wurden in einem Gefäß gesammelt, das auf Trockeneis (Temperatur -50°C) gehalten wurde, und nachfolgend über Nacht in einem Vakuumofen bei 25°C und 2 mbar getrocknet.

[0050] Die resultierenden Partikel hatten eine 90 Fraktilgröße (90% kleiner als) 78 µm und eine Rundheit von 0,85.

Beispiel 2	Menge [g]
(i) Felodipin	1
(ii) Cetanol	4
(iii) Poloxamer 407	2

I. Herstellung der multipartikulären Formulierung mit modifizierter Freisetzung

[0051] Felodipin (1 g) wurde in einer Schmelze von 4 g Cetanol bei 110°C gelöst. Die Menge von 2 g Poloxamer 407 (Pluronic F127®) wurde zu der Schmelze gegeben. Die geschmolzene Mischung wurde auf 110°C ge-

halten und mit einer pneumatischen Düse durch Verwendung einer Zerstäubungslufttemperatur von 400°C und eines Drucks von 7 bar zerstäubt. Die Partikel wurden in einem Gefäß gesammelt, das auf Trockeneis (Temperatur -50°C) gehalten wurde, und nachfolgend über Nacht in einem Vakuumofen bei 25°C und -2 mbar getrocknet.

[0052] Die resultierenden Partikel hatten eine 90% Fraktilgröße (90% kleiner als) 77 µm und eine Rundheit von 0,87.

Beispiel 3	Menge [g]
(i) Felodipin	1
(ii) hydriertes Ricinusöl	4
(iii) PEG 4000	2

I. Herstellung der multipartikulären Formulierung mit modifizierter Freisetzung

[0053] Felodipin (1 g) wurde bei 110°C in einer Schmelze von 4 g hydriertem Castoröl (Cutina HR®) gelöst. Die Menge von 2 g PEG 4000 wurde zu der Schmelze gegeben. Die geschmolzene Mischung wurde auf 110°C gehalten und mit einer pneumatischen Düse durch Verwendung einer Zerstäubungslufttemperatur von 400°C und eines Drucks von 7 bar zerstäubt. Die Partikel wurden in einem Gefäß gesammelt, das auf Trockeneis (Temperatur -50°C) gehalten wurde, und nachfolgend über Nacht in einem Vakuumofen bei 25°C und 2 mbar getrocknet.

[0054] Die resultierenden Partikel hatten eine 90 Fraktilgröße (90% kleiner als) 73 µm und eine Rundheit von 0,90.

Beispiel 4	Menge [g]
(i) Felodipin	1
(ii) hydriertes Ricinusöl	4
(iii) Poloxamer 407	2

I. Herstellung der multipartikulären Formulierung mit modifizierter Freisetzung

[0055] Felodipin (1 g) wurde bei 110°C in einer Schmelze von 4 g hydriertem Ricinusöl (Cutina HR®) gelöst. Die Menge von 2 g Poloxamer 407 (Pluronic F127®) wurde zu der Schmelze gegeben. Die geschmolzene Mischung wurde auf 110°C gehalten und mit einer pneumatischen Düse durch Verwendung einer Zerstäubungslufttemperatur von 400°C und eines Drucks von 7 bar zerstäubt. Die Partikel wurden in einem Gefäß gesammelt, das auf Trockeneis (Temperatur -50°C) gehalten wurde, und nachfolgend über Nacht in einem Vakuumofen bei 25°C und 2 mbar getrocknet.

[0056] Die resultierenden Partikel hatten eine 90 Fraktilgröße (90% kleiner als) 69 µm und eine Rundheit von 0,92.

Beispiel 5	Menge [g]
(i) Felodipin	1
(ii) Glycerylpalmitostearat	4
(iii) Poloxamer 407	2

I. Herstellung der multipartikulären Formulierung mit modifizierter Freisetzung

[0057] Felodipin (1 g) wurde in einer Schmelze von 4 g Glycerylpalmitostearat (Precirol® ATO 5) bei 110°C gelöst. Die Menge von 2 g Poloxamer 407 (Pluronic F127®) wurde zu der Schmelze gegeben. Die geschmolzene Mischung wurde auf 110°C gehalten und mit einer pneumatischen Düse durch Verwendung einer Zerstäubungslufttemperatur von 400°C und eines Drucks von 7 bar zerstäubt. Die Partikel wurden in einem Gefäß

gesammelt, das auf Trockeneis (Temperatur -50°C) gehalten wurde, und nachfolgend über Nacht in einem Vakuumofen bei 25°C und 2 mbar getrocknet.

[0058] Die resultierenden Partikel hatten eine 90 Fraktilgröße (90% kleiner als) $72\text{ }\mu\text{m}$ und eine Rundheit von 0,94.

Beispiel 6	Menge [g]
(i) Felodipin	1
(ii) Stearinsäure	4
(iii) PEG 4000	2

I. Herstellung der multipartikulären Formulierung mit modifizierter Freisetzung

[0059] Felodipin (1 g) wurde in einer Schmelze von 4 g Stearinsäure bei 110°C gelöst. Die Menge von 2 g PEG 4000 wurde zu der Schmelze gegeben. Die geschmolzene Mischung wurde auf 110°C gehalten und mit einer pneumatischen Düse durch Verwendung einer Zerstäubungslufttemperatur von 400°C und eines Drucks von 7 bar zerstäubt. Die Partikel wurden in einem Gefäß gesammelt, das auf Trockeneis (Temperatur -50°C) gehalten wurde, und nachfolgend über Nacht in einem Vakuumofen bei 25°C und 2 mbar getrocknet.

[0060] Die resultierenden Partikel hatten eine 90 Fraktilgröße (90% kleiner als) $77\text{ }\mu\text{m}$ und eine Rundheit von 0,93.

Beispiel 7	Menge [g]
(i) Felodipin	1
(ii) Stearinsäure	4
(iii) Poloxamer 407	2

I. Herstellung der multipartikulären Formulierung mit modifizierter Freisetzung

[0061] Felodipin (1 g) wurde in einer Schmelze von 4 g Stearinsäure bei 110°C gelöst. Die Menge von 2 g Poloxamer 407 (Pluronic F127®) wurde zu der Schmelze gegeben. Die geschmolzene Mischung wurde auf 110°C gehalten und mit einer pneumatischen Düse durch Verwendung einer Zerstäubungslufttemperatur von 400°C und eines Drucks von 7 bar zerstäubt. Die Partikel wurden in einem Gefäß gesammelt, das auf Trockeneis (Temperatur -50°C) gehalten wurde, und nachfolgend über Nacht in einem Vakuumofen bei 25°C und 2 mbar getrocknet.

[0062] Die resultierenden Partikel hatten eine 90 Fraktilgröße (90% kleiner als) $70\text{ }\mu\text{m}$ und eine Rundheit von 0,94.

Beispiel 8	Menge [g]
(i) Felodipin	2
(ii) Stearinsäure	6
(iii) Poloxamer 407	6

[0063] Felodipin (2 g) wurde in einer Schmelze von 6 g Stearinsäure bei 110°C gelöst. Die Menge von 6 g Poloxamer 407 (Pluronic F127®) wurde zu der Schmelze gegeben. Die geschmolzene Mischung wurde auf 110°C gehalten und mit einer pneumatischen Düse durch Verwendung einer Zerstäubungslufttemperatur von 400°C und eines Drucks von 7 bar zerstäubt. Die Partikel wurden in einem Gefäß gesammelt, das auf Trockeneis (Temperatur -50°C) gehalten wurde, und nachfolgend über Nacht in einem Vakuumofen bei 25°C und 2 mbar getrocknet.

[0064] Die resultierenden Partikel hatten eine 90 Fraktilgröße (90% kleiner als) $56\text{ }\mu\text{m}$ und eine Rundheit von 0,96.

Beispiel 9	Menge [g]
(i) Felodipin	2
(ii) Glycerylditristearat	8
(iii) Poloxamer 407	4

[0065] Felodipin (2 g) wurde in einer Schmelze von 8 g Glyceryldi/tristearat (Precirol WL2155®) bei 110°C gelöst. Die Menge von 4 g Poloxamer 407 (Pluronic F127®) wurde zu der Schmelze gegeben. Die geschmolzene Mischung wurde auf 110°C gehalten und mit einer pneumatischen Düse durch Verwendung einer Zerstäubungslufttemperatur von 400°C und eines Drucks von 7 bar zerstäubt. Die Partikel wurden in einem Gefäß gesammelt, das auf Trockeneis (Temperatur –50°C) gehalten wurde, und nachfolgend über Nacht in einem Vakuumofen bei 25°C und 2 mbar getrocknet.

[0066] Die resultierenden Partikel hatten eine 90 Fraktilgröße (90% kleiner als) 49 µm und eine Rundheit von 0,93.

Beispiel 10	Menge [g]
(i) Felodipin	2
(ii) Glycerylbehenat	8
(iii) Poloxamer 407	4

[0067] Felodipin (2 g) wurde in einer Schmelze von 8 g Glycerylbehenat (Compritol 888) bei 110°C gelöst. Die Menge von 4 g Poloxamer 407 (Pluronic F127®) wurde zu der Schmelze gegeben. Die geschmolzene Mischung wurde auf 110°C gehalten und mit einer pneumatischen Düse durch Verwendung einer Zerstäubungslufttemperatur von 400°C und eines Drucks von 7 bar zerstäubt. Die Partikel wurden in einem Gefäß gesammelt, das auf Trockeneis (Temperatur –50°C) gehalten wurde, und nachfolgend über Nacht in einem Vakuumofen bei 25°C und 2 mbar getrocknet.

[0068] Die resultierenden Partikel hatten eine 90 Fraktilgröße (90% kleiner als) 51 µm und eine Rundheit von 0,97.

Beispiel 11	Menge [g]
(i) Felodipin	2
(ii) Glycerylmonostearat	8
(iii) Poloxamer 407	4

[0069] Felodipin (2 g) wurde in einer Schmelze von 8 g Glycerylmonostearat bei 110°C gelöst. Die Menge von 4 g Poloxamer 407 (Pluronic F127®) wurde zu der Schmelze gegeben. Die geschmolzene Mischung wurde auf 110°C gehalten und mit einer pneumatischen Düse durch Verwendung einer Zerstäubungslufttemperatur von 400°C und eines Drucks von 7 bar zerstäubt. Die Partikel wurden in einem Gefäß gesammelt, das auf Trockeneis (Temperatur –50°C) gehalten wurde, und nachfolgend über Nacht in einem Vakuumofen bei 25°C und 2 mbar getrocknet.

[0070] Die resultierenden Partikel hatten eine 90 Fraktilgröße (90% kleiner als) 50 µm und eine Rundheit von 0,99.

II. Tablettieren

[0071] Partikel aus Schritt I in jedem der obigen Beispiele 1 bis 11 wurden zu Tabletten komprimiert, die einen theoretischen Felodipingehalt von 10 mg hatten. Das angestrebte Tablettengewicht war 200 mg. Die Tablettenmasse bestand aus 35% Partikeln und 65% mikrokristalliner Cellulose. Die Mischung aus Mikropartikeln, mikrokristalliner Cellulose und Natriumstearylformurat (0,14% des gesamten Mischungsgewichts) wurden 10 Minuten in einem Turbula-Mischer vom Typ 72C, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Schweiz, gemischt. Diese Mischung wurde mit einer exzentrischen Tablettenpresse Kilian SP300 (Beispiele 1-7) oder Kili-

an EKO (Beispiele 8-11) mit 10,0 mm flachen Stanzen mit maximalen Kompressionskräften von 5,0-5,6 kN (Beispiele 1-7) oder 2,7-7,0 kN (Beispiele 8-11) komprimiert.

[0072] Die Bruchkraft der resultierenden Tabletten lag im Bereich von 43-93 N.

III. Auflösungs-tests der Tabletten

[0073] Die Freisetzungsgeschwindigkeit von allen Tablettenproben der Beispiele wurde nach dem USP II Paddelverfahren getestet. Die Auflösungs-tests jeder Charge wurden drei Mal durchgeführt. Das Testen der Freisetzung wurde in einem Auflösungsmedium aus 500 ml Natriumdihydrogenphosphatpuffer bei pH 6,5 durchgeführt. Dem Puffer wurde 0,4% Cetyltrimethylammoniumbromid zugesetzt, um die Löslichkeit von Felodipin zu erhöhen. Die Messungen wurden bei 37°C durchgeführt, und das Paddel wurde mit 100 UpM gedreht. Jede Tablette wurde in einen Korb gegeben, der sich etwa 1 cm oberhalb des Paddels befand. Nach 0,5, 1, 2, 4 und 7 Stunden wurden Aliquote (10 ml) gezogen und durch einen 1,2 µm Filter (Millipore® MF-Millipore) filtriert. Die ersten 5 ml des Filtrats wurden verworfen.

[0074] Die filtrierten Probenlösungen wurden dann mit einem UV-Spektrophotometer bei Wellenlängen von 362 nm und 450 nm analysiert.

[0075] Die Ergebnisse der Auflösung von jedem obigen Beispiel sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	% in 4 Stunden gelöst	% in 7 Stunden gelöst
Referenzbeispiel:	88	95
Standardtablette, enthaltend: (i) 10 mg Felodipin und (ii) 190 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH101®)		
1	12	18
2	29	41
3	39	51
4	50	61
5	45	89
6	13	18
7	16	26
8	62	92
9	57	82
10	54	65
11	68	91

Patentansprüche

1. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung, enthaltend
 - (i) einen Arzneimittelwirkstoff mit einer Löslichkeit in Wasser von 8 mg/ml oder weniger bei Raumtemperatur;
 - (ii) wenigstens einen hydrophoben Matrixbildner, bei dem es sich um ein schmelzbares, nicht aufquellendes

amphiphiles Lipid mit einer Löslichkeit in Wasser von unter 1 mg/g handelt; und
 (iii) wenigstens einen hydrophilen Matrixbildner, bei dem es sich um einen schmelzbaren Hilfsstoff mit einer Löslichkeit in Wasser von mehr als 0,1 g/g handelt;
 wobei
 das Gewichtsverhältnis von hydrophobem Matrixbildner zu hydrophilem Matrixbildner ≥ 1 ist und
 die Teilchengröße unter 300 μm liegt.

2. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem hydrophoben Matrixbildner bzw. einer Mischung davon um eine wasserunlösliche, nicht aufquellende Fettsäure mit einem Schmelzpunkt über 50°C handelt.

3. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 2, wobei es sich bei dem hydrophoben Matrixbildner bzw. einer Mischung davon um eine wasserunlösliche, nicht aufquellende Fettsäure mit einem Schmelzpunkt von 55-75°C handelt.

4. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der hydrophobe Matrixbildner bzw. die Mischung davon ausgewählt ist aus Stearinsäure, Palmitinsäure und Myristinsäure.

5. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem hydrophoben Matrixbildner um einen Fettsäureester handelt.

6. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 5, wobei der hydrophobe Matrixbildner bzw. eine Mischung davon ausgewählt ist aus Glycerylmonostearat, Glycerylbehenat, Glyceryldipalmitostearat und Glyceryldi/tristearat.

7. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem hydrophoben Matrixbildner um einen hydrierten Fettsäureester handelt.

8. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 7, wobei es sich bei dem hydrophoben Matrixbildner um hydriertes Ricinusöl handelt.

9. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem hydrophoben Matrixbildner um eine Mischung von Mono-, Di- und Triglyceriden und Polyethylen-glykolestern von Fettsäuren handelt.

10. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 1, wobei der hydrophobe Matrixbildner ausgewählt ist aus Wachsen, Fettalkoholen oder Mischungen davon.

11. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 10, wobei es sich bei dem hydrophoben Matrixbildner um Carnaubawachs handelt.

12. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 10, wobei der hydrophobe Matrixbildner ausgewählt ist aus Cetylalkohol, Stearylalkohol und Cetostearylalkohol oder Mischungen davon.

13. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach einem der Ansprüche 1-12, wobei der hydrophile Matrixbildner ausgewählt ist aus Polyethylenoxiden, Polyethylenglykolen, Polyethylenoxid- und Polypropylenoxid-Blockcopolymeren oder Mischungen davon.

14. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 13, wobei es sich bei dem hydrophilen Matrixbildner um ein Poloxamer handelt.

15. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 14, wobei es sich bei dem Poloxamer um Poloxamer 407 handelt.

16. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 13, wobei es sich bei dem hydrophilen Matrixbildner um ein Polyethylenglykol handelt.

17. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach Anspruch 16, wobei

es sich bei dem hydrophilen Matrixbildner um PEG 4000 oder PEG 6000 handelt.

18. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es sich bei dem Arzneimittelwirkstoff um Felodipin oder Bicalutamid handelt.

19. Multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Gesamtmenge an Arzneimittel unter etwa 40 Gew.-% liegt.

20. Einheitsdosisform, enthaltend eine multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach einem der Ansprüche 1-19.

21. Tablette, enthaltend eine multipartikuläre feste Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach einem der Ansprüche 1-19, weiterhin enthaltend einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe.

22. Tablette nach Anspruch 21, wobei es sich bei den pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen um mikrokristalline Cellulose und Natriumstearyl fumarat handelt.

23. Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären Formulierung mit modifizierter Freisetzung nach einem der Ansprüche 1-19, wobei die Formulierung durch Sprüherstarren hergestellt wird.

24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei das Sprüherstarren die folgenden Schritte beinhaltet:

- (i) Schmelzen des hydrophoben Matrixbildners;
- (ii) Lösen oder Emulgieren des Wirkstoffs in der Schmelze;
- (iii) Lösen des hydrophilen Matrixbildners in der Schmelze;
- (iv) Zerstäuben der Schmelze zu Tröpfchen;
- (v) Erstarren der Tröpfchen und
- (vi) Sammeln der Partikel.

25. Verwendung einer multipartikulären festen Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach einem der Ansprüche 1-19 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Herz-Kreislauf-erkrankung.

26. Verwendung einer multipartikulären festen Dispersionsformulierung mit modifizierter Freisetzung nach einem der Ansprüche 1-19 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Krebstherapie.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen