(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
5. Juli 2007 (05.07.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/073894 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/012134

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Dezember 2006 (15.12.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 060 393.9
16. Dezember 2005 (16.12.2005) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **ADD ADVANCED DRUG DELIVERY TECHNOLOGIES LTD.** [CH/CH]; Kägenstrasse 17, CH-4153 Reinach (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **SCHLÜTERMANN, Burkhard** [DE/DE]; Im Schlauch 4, 79280 Au (DE). **KOHLMEYER, Manfred** [DE/CH]; Thiersteinerallee 13, CH-4053 Basel (CH).

(74) Anwalt: **BREUER, Markus**; Breuer & Müller, Heimeranstr. 35, 80336 München (DE).

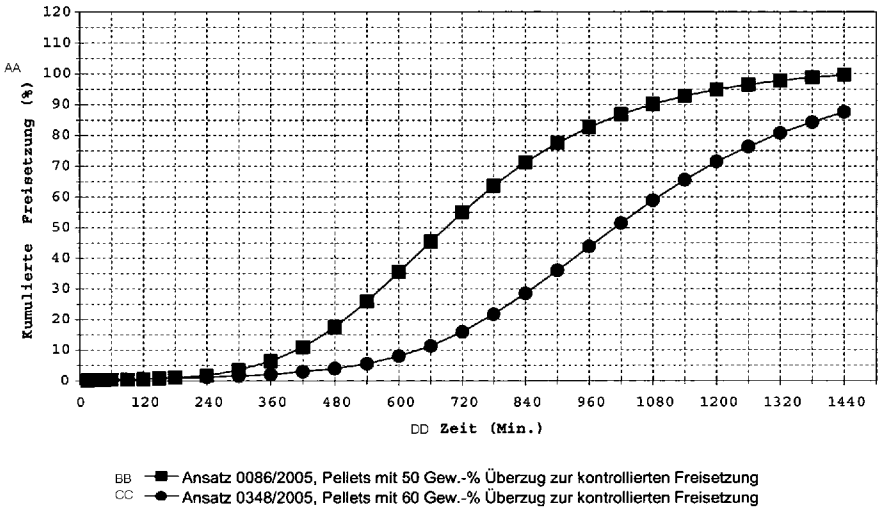
(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,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

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** ORAL PREPARATION WITH CONTROLLED RELEASE

(54) **Bezeichnung:** ORALES PRÄPARAT MIT KONTROLLIERTER FREISETZUNG



AA...CUMULATED RELEASE (%)
BB...PREPARATION 0086/2005, PELLETS HAVING 50 WT. % COATING FOR CONTROLLED RELEASE
CC...PREPARATION 0348/2005, PELLETS HAVING 60 WT. % COATING FOR CONTROLLED RELEASE
DD...TIME (MIN.)

(57) **Abstract:** The invention relates to a pharmaceutical pellet which comprises a spherical core containing an active ingredient with a smooth surface and a coating on the core which controls the release of the active ingredient in a pH-independent manner. With such a pellet the release of the active ingredient can follow a profile with a lag phase of 60 minutes to 840 minutes, a proportion of 5 wt. % or less of the active ingredient being released during the lag phase. The active ingredient can furthermore be released from the pellet with a profile such that after the lag phase the release of the active ingredient amounts to between 3 and 25 wt. % per hour. The active ingredient can also be in the form of a metoprolol salt.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2007/073894 A2

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein pharmazeutisches Pellet bereitgestellt, umfassend einen kugelförmigen wirkstoffhaltigen Kern mit glatter Oberfläche und einen Überzug auf dem Kern, der pH-unabhängig die Wirkstofffreisetzung steuert. Bei einem derartigen Pellet kann die Freisetzung des Wirkstoffs einem Profil mit einer Lag-Phase von 60 Minuten bis 840 Minuten folgen, wobei während der Lag-Phase ein Anteil von 5 Gew.-% oder weniger des Wirkstoffs freigesetzt wird. Weiterhin kann der Wirkstoff aus dem Pellet mit einem Profil freigesetzt wird, derart, dass nach der Lag-Phase die Freisetzung des Wirkstoffs zwischen 3 und 25 Gew.-% pro Stunde beträgt. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um ein Metoprololsalz.

Orales Präparat mit kontrollierter Freisetzung

Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Pellets, multipartikuläre Darreichungsformen auf der Basis solcher Pellets, Verfahren zur Herstellung von Pellets sowie Verfahren zur Herstellung von Darreichungsformen unter Verwendung der Pellets. Die Pellets und die multipartikulären Darreichungsformen auf der Basis der Pellets zeichnen sich insbesondere durch eine gesteuerte Wirkstofffreisetzung aus. Als Wirkstoff enthalten die Pellets ein Salz des Metoprolols, wie beispielsweise Metoprololsuccinat.

Hintergrund der Erfindung

Bei oraler Verabreichung von Arzneimitteln wird der Wirkstoff im Magen-Darm-Trakt freigesetzt, und ein Anteil des Wirkstoffs wird resorbiert. Durch Steuerung der Freisetzung des Wirkstoffs können das Ausmaß der Resorption und die Wirkungsdauer beeinflusst werden. Entsprechend sind verschiedene Vorschläge gemacht worden, um die Wirkstofffreisetzung durch geeignete galenische Formulierung des Wirkstoffs zu steuern.

Ein Ansatz besteht darin, Darreichungsformen mit Überzügen zu versehen, wobei die Wirkstofffreisetzung abhängig von der Löslichkeit oder Durchlässigkeit der Überzüge beeinflusst werden kann. Derartige Überzüge können beispielsweise auf Tabletten oder Kapseln aufgebracht werden. In diesem Fall besteht jedoch ein Nachteil darin, dass ein fehlerhafter oder beschädigter Überzug dazu führen kann, dass die Freisetzung der gesamten Wirkstoffdosis nicht in der gewünschten Weise gesteuert wird.

Als Alternative bieten sich multipartikuläre Darreichungsformen an, bei denen die Gesamtmenge des Wirkstoffs auf eine größere Anzahl kleinerer Einheiten, wie Pellets, verteilt ist. Werden die einzelnen Pellets mit Überzügen versehen,

so unterliegt im Fall eines fehlerhaften Überzugs bei einem Pellet nur ein entsprechend geringer Anteil der gesamten Wirkstoffdosis nicht der gewünschten Freisetzung.

Ein weiterer Vorteil derartiger Darreichungsformen auf der Basis von Pellets besteht darin, dass hinreichend kleine Pellets nach Einnahme relativ rasch aus dem Magen in den Darm übertreten. Tabletten hingegen können, sofern sie nicht zerfallen, auch für längere Zeit im Magen verbleiben, wobei die Zeit zudem recht variabel ist.

Ungeachtet der bekannten Vorteile von Pellets bzw. multipartikulären Darreichungsformen ist es jedoch schwierig, ein gewünschtes Freisetzungsverhalten einzustellen. Dies hängt damit zusammen, dass es nach dem Stand der Technik schwierig ist, gleichmäßig überzogene Pellets bereitzustellen. Schon die Pelletkerne, die überzogen werden sollen, weisen eine unzureichende Qualität auf. Insbesondere Pellets, die durch Extrusion hergestellt werden, sind häufig ungleichmäßig in ihrer Form und haben zudem eine raue und unebene Oberfläche, was das anschließende Befilmen schwierig macht und dazu führt, dass Filme guter Qualität kaum erhalten werden können.

Die zur Steuerung der Freisetzung herangezogenen Filme oder Überzüge können verschiedene Zusammensetzungen aufweisen. So sind Vorschläge gemacht worden, die Freisetzung abhängig vom pH-Wert, von der Zeit oder von bakteriellen Enzymen, die im Darm vorhanden sind, zu steuern.

Bei pH-gesteuerten Systemen besteht ein Problem jedoch darin, dass die Wirkstofffreisetzung durch die Nahrungsaufnahme, die den pH-Wert im Magen-Darm-Trakt beeinflusst, verändert wird. Zudem gibt es zwischen verschiedenen Personen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der pH-Werte im Magen-Darm-Trakt. Auch bei enzymatisch gesteuerten Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung ist über eine Variabilität berichtet worden.

Bekannte Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung sind somit nicht völlig zufriedenstellend. Zudem besteht das Problem, dass sich gewünschte (vorgegebene) Freisetzungsprofile nicht einstellen lassen. Ferner ist die Herstellung von Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung oftmals schwierig. Es besteht somit ein Bedarf an neuen Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung sowie auch an neuen Verfahren zur Herstellung von Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung.

Die vorstehenden Ausführungen gelten insbesondere auch für Darreichungsformen, die ein Metoprololsalz, beispielsweise Metoprololsuccinat, enthalten. Metoprolol und dessen Salze sind kardioselektive Betablocker. Sie werden bei der Behandlung von Bluthochdruck sowie einer Reihe kardiovaskulärer Störungen eingesetzt. Bei derartigen Erkrankungen ist ein konstanter Wirkstoffspiegel im Blut in besonderem Maße wünschenswert. Darüber hinaus ist es vorteilhaft, wenn Präparate zur Verfügung stehen, die sich für die einmal tägliche Dosierung eignen. In diesem Zusammenhang sind verschiedene Darreichungsformen entwickelt worden. Dazu gehören Tabletten, bei denen Metoprolol in eine unlösliche Matrix eingebettet ist. Bei einem anderen Präparat sind Überzüge auf unlösliche Siliciumdioxidkerne aufgebracht. Die genannten Darreichungsformen sind jedoch hinsichtlich Anwendung und/oder Herstellung nicht völlig zufrieden stellend.

Aufgaben und Kurzdarstellung der Erfindung

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein pharmazeutisches Pellet bereitzustellen, bei dem die Wirkstofffreisetzung unabhängig vom pH-Wert und unabhängig von der Einwirkung von Enzymen gesteuert werden kann, wobei als Wirkstoff Metoprolol in Form eines Salzes, beispielsweise Metoprololsuccinat, enthalten ist.

Eine weitere Aufgabe besteht darin, ein pharmazeutisches Pellet bereitzustellen, bei dem die Wirkstofffreisetzung einem Profil mit einer Lag-Phase folgt. Weiter-

hin besteht eine Aufgabe darin, ein Pellet bereitzustellen, bei dem die Wirkstofffreisetzung nach einer Lag-Phase mit einer festgelegten Rate erfolgt. Erfindungsgemäß sollen darüber hinaus Pelletprodukte oder Kollektive von Pellets bereitgestellt werden, die eine Mehrzahl von einzelnen Pellets umfassen, die jeweils den angegebenen Anforderungen genügen. Schließlich sollen erfindungsgemäß Verfahren zur Herstellung von Pellets, Pelletprodukten und anderen Darreichungsformen bereitgestellt werden. Allen genannten Pellets, Pelletprodukten und Darreichungsformen ist gemeinsam, dass als Wirkstoff Metoprolol in Form eines Salzes, beispielsweise Metoprololsuccinat, enthalten ist.

Erfindungsgemäß wurde nun festgestellt, dass Präparate bereitgestellt werden können, bei denen die Wirkstofffreisetzung pH-unabhängig und unabhängig von Enzymen erfolgt, wenn Pellets verwendet werden, die einen kugelförmigen wirkstoffhaltigen Kern mit glatter Oberfläche und einen Überzug auf dem Kern aufweisen, wobei als Wirkstoff Metoprolol in Form eines Salzes, beispielsweise Metoprololsuccinat, enthalten ist.

Es können insbesondere Präparate mit einem praktisch linearen Freisetzungsprofil des Wirkstoffs bereitgestellt werden. Die Formulierungen eignen sich ideal für die einmal tägliche Verabreichung.

Kurze Beschreibung der Figuren

Die Erfindung wird nachstehend unter Bezugnahme auf die Figuren näher erläutert.

Fig. 1 zeigt den Einfluss der Dicke des die Freisetzung steuernden Überzugs auf die Wirkstofffreisetzung bei Pellets enthaltend den Wirkstoff Metoprololsuccinat, wobei der Überzug aus Polyvinylacetat und, bezogen auf das Gewicht des Polyvinylacetats, 10 Gew-% Triethylcitrat und 10 Gew.-% Talkum besteht. Aufgetragen ist die kumulative Freisetzung (%) gegen die Zeit (Minuten). Als

Maß für die Dicke des Überzugs ist für die einzelnen Chargen die prozentuale Menge an Überzugsmaterial (Polyvinylacetat, Triethylcitrat und Talkum in der vorstehend angegebenen Zusammensetzung), bezogen auf das Gewicht der wirkstoffhaltigen Pelletkerne, angegeben.

Fig. 2 zeigt die Wirkstofffreisetzung aus Filmtabletten der Dimension 16.5 mm *9 mm und einem Gewicht von 692,0 mg, die 190 mg Metoprololsuccinat enthalten. Die Tabletten wurden jeweils unter Verwendung von Pellets hergestellt, die einen Pelletkern mit dem Wirkstoff Metoprololsuccinat aufweisen. Aufgebracht auf den Pelletkern waren in einem Fall 50 Gew.-% eines Überzugs, bezogen auf das Gewicht der Pelletkerne, aus Polyvinylacetat, Triethylcitrat (10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Polyvilnylacetats) und Talkum (10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Polyvinylacetats) und im anderen Fall 60 Gew.-% des gleichen Überzugs. Darüber war jeweils ein Schutzüberzug aus Hydroxypropylmethylcellulose und kolloidalem Siliciumdioxid aufgebracht. Dargestellt ist die kumulative Freisetzung (%) aufgetragen gegen die Zeit. Die Kurven zeigen u.a., wie die Menge an Überzug, die auf die Pelletkerne aufgebracht war, die Freisetzung beeinflusst.

Fig. 3 zeigt die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm, einem Tablettenkerngewicht von etwa 84 mg die 23,75 mg Metoprololsuccinat enthalten. Die Tabletten wurden jeweils unter Verwendung von Pellets hergestellt, die einen Pelletkern mit dem Wirkstoff Metoprololsuccinat aufweisen. Aufgebracht auf den Pelletkern waren 50 Gew.-% eines Überzugs, bezogen auf das Gewicht der Pelletkerne, aus Polyvinylacetat, Triethylcitrat (10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Polyvilnylacetats) und Talkum (10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Polyvinylacetats) sowie ein Schutzüberzug aus Hydroxypropylmethylcellulose und kolloidalem Siliciumdioxid. Dargestellt ist die kumulative Freisetzung (%) aufgetragen gegen die Zeit.

Fig. 4 zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (50-fache Vergrößerung) eines Extrusionspellets mit ungleichmäßiger Form und rauer Oberfläche.

Fig. 5 zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme (25-fache Vergrößerung) von Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0724, die die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche nicht erfüllen.

Fig. 6 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0724 charakterisieren. Dabei ist Fig. 6 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 6 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 6 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 6 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 6 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 7 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines weiteren Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0724 charakterisieren. Dabei ist Fig. 7 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 7 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 7 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 7 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 7 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 8 zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme (25-fache Vergrößerung) von Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0718, die die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche nicht erfüllen.

Fig. 9 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0718 charakterisieren. Dabei ist Fig. 9 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 9 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 9 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 9 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 9 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 10 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines weiteren Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0718 charakterisieren. Dabei ist Fig. 10 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 10 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 10 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 10 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 10 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 11 zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme (25-fache Vergrößerung) von Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0572, die die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche nicht erfüllen.

Fig. 12 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0572 charakterisieren. Dabei ist Fig. 12 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 12 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 12 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 12 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 12 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Daten-

satzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 13 zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme (25-fache Vergrößerung) von Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0614, die die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche nicht erfüllen.

Fig. 14 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0614 charakterisieren. Dabei ist Fig. 14 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 14 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 14 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 14 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 14 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 15 veranschaulicht durch Abtastung mit einem Laserprofilometer erhaltene Daten, die die Oberfläche eines weiteren Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0614 charakterisieren. Dabei ist Fig. 15 A eine grafische Darstellung der Messergebnisse als Oberflächengrafik. In Fig. 15 B sind die Messergebnisse als Höhenliniendiagramm gezeigt. Fig. 15 C zeigt eine Oberflächengrafik auf der Grundlage eines reduzierten Datensatzes. Fig. 15 D zeigt das entsprechende Höhenliniendiagramm. Fig. 15 E zeigt die Abstände der Messpunkte des reduzierten Datensatzes von der nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelten idealen Oberfläche.

Fig. 16 zeigt den Einfluss der Dicke des die Freisetzung steuernden Überzugs auf die Wirkstofffreisetzung bei Pellets enthaltend den Wirkstoff Metoprololsuccinat. Aufgetragen ist die kumulative Freisetzung (%) gegen die Zeit (Minuten). Als Maß für die Dicke des Überzugs ist für die einzelnen Chargen die prozentuale Menge an Überzugsmaterial (Polyvinylacetat, Triethyl-

citrat und Talkum), bezogen auf das Gewicht der wirkstoffhaltigen Pelletkerne, angegeben.

Fig. 17 zeigt die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten, die 190 mg Metoprololsuccinat enthalten. Die Tabletten wurden jeweils unter Verwendung von Pellets hergestellt, die einen Pelletkern mit dem Wirkstoff Metoprololsuccinat aufweisen. Aufgebracht auf den Pelletkern waren in einem Fall 45 Gew.-%, 50 Gew.-% oder 60 Gew.-% eines Überzugs, bezogen auf das Gewicht der Pelletkerne, aus Polyvinylacetat, Triethylcitrat und Talkum. Darüber war jeweils ein Schutzüberzug aus Hydroxypropylmethylcellulose und kolloidalem Siliciumdioxid aufgebracht. Dargestellt ist die kumulative Freisetzung (%) aufgetragen gegen die Zeit. Die Kurven zeigen u.a., wie die Menge an Überzug, die auf die Pelletkerne aufgebracht war, die Freisetzung beeinflusst.

Ausführliche Darstellung der Erfindung

Definitionen

Nachstehend werden einige technische Begriffe erläutert, die in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendet werden.

Der Ausdruck „Kern" eines pharmazeutischen Pellets soll hier so verstanden werden, dass der gesamte innere Teil des Pellets unterhalb eines Überzugs, der die pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung steuert, erfasst ist. Der Kern kann homogen sein oder eine innere Struktur aufweisen. Beispiele umfassen Kerne, bei denen der Wirkstoff homogen in einem Trägermaterial verteilt ist; Kerne, bei denen der Wirkstoff zusammen mit einem oder mehreren Hilfsstoffen in einem Trägermaterial verteilt ist; mit einer Wirkstoffschicht überzogene Startkerne, wobei die Wirkstoffschicht neben dem Wirkstoff noch einen oder mehrere Hilfsstoffe enthalten kann; sowie Kerne der vorstehend genannten Art, die zusätzlich einen oder mehrere Überzüge unter dem die Freisetzung steuernden Überzug aufweisen, beispielsweise Schutzüberzüge oder Trennschichten aus wasserlöslichen Hilfsstoffen, wie wasserlöslichen Filmbildnern.

Als Wirkstoffe kommen erfindungsgemäß Salze von Metoprolol in Betracht, die oral verabreicht werden können. Das Hydrochloridsalz von Metoprolol ist beispielsweise bekannt aus DE 21 06 209 B2. Das Succinat ist bekannt aus EP 0 293 347 A1. Ein weiteres bekanntes Salz ist Metoprololtartrat. Erfindungsgemäß bevorzugt ist Metoprololsuccinat.

Der Kern eines pharmazeutischen Pellets weist typischerweise einen Durchmesser im Bereich von 0,2 bis 2 mm, insbesondere von 0,3 bis 1,6 mm (beispielsweise 0,4 bis 1,6 mm)und ganz besonders von 0,3 bis 1,4 mm (beispielsweise 0,4 bis 1,4 mm) auf.

Ein Pellet oder ein Kern wird als kugelförmig bezeichnet, wenn das Länge-Breite-Verhältnis (d.h. das Verhältnis der Länge (größte Abmessung) des Pellets oder Kerns, dividiert durch die Breite (kleinste Abmessung), die in einem Winkel von 90° in Bezug auf die Länge festgestellt wird) weniger als etwa 1,4 beträgt. Vorzugsweise beträgt das Länge-Breite-Verhältnis eines kugelförmigen Teilchens weniger als etwa 1,3, stärker bevorzugt weniger als etwa 1,2, noch stärker bevorzugt weniger als etwa 1,1 und insbesondere weniger als etwa 1,05.

Erfindungsgemäß haben der kugelförmige wirkstoffhaltige Kern des pharmazeutischen Pellets und typischerweise auch das Pellet selbst eine glatte Oberfläche. Dies bedeutet, dass die Rauheit der Oberfläche eine bestimmte Grenze nicht überschreitet. Die Rauheit wiederum beschreibt die Abweichung einer realen Oberfläche von einer ideal glatten Oberfläche.

Erfindungsgemäß hat es sich dabei als zweckmäßig erwiesen, einen geeigneten Ausschnitt der Oberfläche des Pelletkerns bzw. des Pellets abzutasten, und zwar insbesondere mit optischen Methoden. Aus den Ergebnissen einer solchen Abtastung kann dann ein numerischer Wert für die Rauheit gewonnen werden. Genauer gesagt wird das Oberflächenprofil für einen Ausschnitt der Oberfläche des Pelletkerns bzw. des Pellets untersucht. Der Ausschnitt sollte möglichst so gewählt werden, dass er repräsentativ für die Oberfläche des Teilchens ist. Vermessen wird dann ein Ausschnitt der Oberfläche, der 5 bis 50 %, insbesondere 5 bis 25 %, speziell 5 bis 15 % der gesamten Oberfläche des Pellets entspricht. Für diesen Ausschnitt aus der Oberfläche werden Messpunkte festgelegt, die einem Raster entsprechen. Punkte des Rasters sind typischerweise zwischen 2,5 und 50 µm, insbesondere zwischen 12,5 und 50 µm voneinander entfernt. Die Zahl der Messpunkte liegt typischerweise im Bereich von 50 bis 5000.

Die gewonnenen Daten werden sodann mit einer idealen Oberfläche verglichen. Dazu wird angenommen, dass der vermessene Oberflächenbereich sich durch einen Ausschnitt aus einer Kugeloberfläche darstellen lässt. Diese idealisierte

Kugeloberfläche kann mathematisch dadurch ermittelt werden, dass der Ausschnitt aus einer Kugeloberfläche berechnet wird, der an die experimentell ermittelte Topografie optimal angepasst ist. Die Funktion, die minimiert wird, ist der mittlere quadratische Abstand der gemessenen Profilpunkte von der Kugeloberfläche. Die freien Parameter sind dabei die Koordinaten des Mittelpunkts der Kugel (x_{0s}, y_{0s}, z_{0s}) sowie der Kugelradius R. Die Rauheit kann dann schließlich über die Abstände d_i der gemessenen Profilpunkte in der idealen Kugeloberfläche bestimmt werden. Dazu wird ein mittlerer quadratischer Wert

$$s_d = \sqrt{\sum_{i=1}^{N} d_i^{\,2}} \; / \sqrt{N}$$

ermittelt. In der vorliegenden Anmeldung wird s_d als "mittlere Rauheit" bezeichnet. Die mittlere Rauheit beträgt für einen glatten Pelletkern bzw. ein glattes Pellet typischerweise weniger als 10 µm und vorzugsweise weniger als 7,5 µm. Die relative mittlere Rauheit, d.h. die Rauheit dividiert durch den Kugelradius R, beträgt vorzugsweise weniger als 2 %, insbesondere weniger als 1,5 % und ganz besonders bevorzugt weniger als 1,2 %.

Auf der Basis der vorstehend beschriebenen Messungen kann die glatte Beschaffenheit der Oberfläche eines wirkstoffhaltigen Kerns auch durch weitere Parameter beschrieben werden. Ein Parameter ist die maximale Abweichung, d.h. der maximale absolute Abstand eines Profilpunktes von der idealen glatten Oberfläche. Dieser Wert beträgt vorzugsweise nicht mehr als 40 µm, insbesondere nicht mehr als 30 µm, noch stärker bevorzugt nicht mehr als 25 µm und ganz besonders bevorzugt nicht mehr als 20 µm.

Für ein kugelförmiges Pellet lässt sich auch eine maximale relative Abweichung angeben. Darunter ist die maximale absolute Abweichung, dividiert durch den im Rahmen der Optimierung ermittelten Kugelradius, zu verstehen. Vorzugsweise beträgt die maximale relative Abweichung nicht mehr als 5 %, insbesondere nicht mehr als 3 %.

Ein bevorzugtes Verfahren zur Bestimmung der Rauheit eines Pellets wird an späterer Stelle beschrieben.

Eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung bedeutet, dass die Wirkstofffreisetzung nicht signifikant variiert, wenn erfindungsgemäße Pellets Medien mit pH-Werten ausgesetzt werden, wie sie in verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Trakts angetroffen werden. Diese pH-Werte liegen im Bereich von 1,0 bis 8,0.

Methoden zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzung sind in der USP (amerikanisches Arzneibuch) und in der PH. EUR. definiert. Auf diese Methoden wird hier Bezug genommen. Insbesondere wird eine Paddle-Apparatur verwendet. Die Rührgeschwindigkeit beträgt 50 Umdrehungen pro Minute. Die Temperatur des Testmediums beträgt 37°C. Als Testmedium wird ein Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 verwendet.

Gemäß einem Aspekt der Erfindung erfolgt die Wirkstofffreisetzung mit einem bestimmten Profil. Das Profil weist eine Lag-Phase auf, wobei während der Lag-Phase ein Anteil von 5 Gew.-% oder weniger des Wirkstoffs freigesetzt wird. Die Lag-Phase dauert 60 bis 840 Minuten, vorzugsweise 60 Minuten bis 540 Minuten.

Gemäß einem Aspekt der Erfindung werden nach einer Lag-Phase innerhalb von 1140 Minuten mindestens 80 Gew.-% des noch verbliebenen Wirkstoffs freigesetzt. Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung beträgt die Freisetzung des Wirkstoffs nach einer Lag-Phase zwischen 3 und 25 Gew.-% pro Stunde, vorzugsweise zwischen 3 und 15 Gew.-% pro Stunde und insbesondere zwischen 3 und 10,0 Gew.-% pro Stunde.

Bevorzugte Ausführungsformen - Pellets

Erfindungsgemäße pharmazeutische Pellets weisen einen Kern auf, der ein Salz von Metoprolol enthält. Bevorzugt sind Salze mit hoher Wasserlöslichkeit. Besonders bevorzugt ist Metoprololsuccinat.

Der Kern enthält weiterhin typischerweise ein oder mehrere Bindemittel. Bevorzugt sind wasserlösliche Bindemittel. Dazu gehören Calciumcarboxymethylcellulose, Polymere auf Acrylsäurebasis (Carbopol), Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyethylenglycol (Macrogol), Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumcarboxymethylstärke, Polyoxypropylen-Polyoxyethylen-Blockpolymere (Poloxamer), Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon (Povidon) und Stärke. Bevorzugte Bindemittel umfassen Gelatine, Natriumcarboxymethylcellulose und Polyvinylpyrrolidon (Povidon). Ganz besonders bevorzugt ist Polyvinylpyrrolidon. Polyvinylpyrrolidon (Povidon) ist in geeigneter Form im Handel erhältlich, beispielsweise als Kollidon 30.

Der Kern kann außerdem Trägerstoffe oder Füllstoffe enthalten. Geeignet sind beispielsweise Kohlenhydrate. Als Beispiele können wasserlösliche Kohlenhydrate genannt werden, wie Dextran, Dextrin, Dextrose (Glucose), Fructose, Lactose, Maltodextrin, Mannitol, Saccharose, Sorbitol und Xylitol. Ein anderes Beispiel für einen Trägerstoff oder Füllstoff ist mikrokristalline Cellulose.

Der Kern kann weitere optionale Bestandteile enthalten. Es können sowohl wasserlösliche als auch wasserunlösliche Hilfsstoffe zusätzlich enthalten sein. Dazu gehören Konservierungsmittel, physikalische Stabilisatoren und chemische Stabilisatoren, wie saure, basische oder puffernde Komponenten. Weiterhin können Netzmittel und Lösungsvermittler enthalten sein. Die Kerne können ferner osmotisch aktive Substanzen enthalten. Dies ist insbesondere bei Wirkstoffen bevorzugt, die nur wenig wasserlöslich sind. Hier kann eine osmotisch

aktive Substanz als Schleppmittel dienen. Zu den optionalen Bestandteilen gehören auch Antiklebmittel.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist der Kern aufgebaut aus einem wirkstofffreien Starterkern und einer darauf befindlichen wirkstoffhaltigen Schicht, wobei der Starterkern vorzugsweise ein oder mehrere Kohlenhydrate enthält und insbesondere unter Zuckerkügelchen und Kügelchen aus mikrokristalliner Cellulose ausgewählt ist. Der Starterkern kann wasserlöslich sein bzw. wasserlösliche Komponenten enthalten. Gemäß einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist der Starterkern aus mikrokristalliner Cellulose aufgebaut. Kerne aus Starterkern und wirkstoffhaltiger Schicht weisen vorzugsweise eine wirkstoffhaltige Schicht auf, die 50 Gew.-% oder mehr, speziell Gew.-60 % oder mehr und insbesondere Gew.-70 %, an Wirkstoff enthält.

Der Pelletkern kann mit einer Schutzschicht überzogen sein. Bevorzugte Materialien sind wasserlösliche Polymere, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose.

Erfindungsgemäß sollen die Pelletkerne, die mit dem die Wirkstofffreisetzung steuernden Überzug versehen werden, möglichst rund und möglichst glatt sein. Um die Qualität von Pelletkernen bzw. Pellets überprüfen zu können, wird daher eine Obergrenze für die Rauheit festgelegt. Um die Rauheit eines Pellets zu bestimmen, wird das Oberflächenprofil eines geeignet gewählten Ausschnitts aufgezeichnet, vorzugsweise berührungsfrei mit optischen Methoden, beispielsweise unter Verwendung eines autofokussierenden Laserprofilometers, wie eines Laserprofilometers UBM. Dessen Funktionsweise kann wie folgt beschrieben werden:

Ein Laserstrahl wird über eine Optik auf die Oberfläche der zu vermessenden Struktur (Ausschnitt aus der Oberfläche eines Pelletkerns oder Pellets) abgebildet. Der Sensorkopf besteht aus einem Linsensystem und zwei zu dessen optischer Achse symmetrisch angeordneten Fotodetektoren. Auf der Höhe des Fo-

kuspunktes des Linsensystems ist eine Blende angebracht, die das Abbild des Laserstrahls einseitig beschneidet. Befindet sich die Probe im Fokus des Sensors, so wird der an der Probe reflektierte Laserstrahl im Bereich der Blende fokussiert und nicht beschnitten. In diesem Fall messen beide Detektoren die gleiche Intensität. Befindet sich die Probe außerhalb des Fokusbereichs, so wird kein scharfes Bild des Laserstrahls erzeugt. Vielmehr liegt im Bereich der Blende eine breitere Intensitätsverteilung vor, die durch diese beschnitten wird. Als Folge messen die Detektoren unterschiedliche Intensitäten. Zur Messung der Höhendifferenz Δh wird der Sensorkopf so lange vertikal verfahren, bis sich die Probe wieder im Fokus befindet und beide Detektoren die gleiche Intensität messen. Die vertikale Verschiebung des Sensors, die über magnetische Stellelemente erfolgt, gibt dann den Höhenunterschied wieder. Während der Sensorkopf kontinuierlich die Höhe der Probe vermisst, wird diese über motorisierte x-y-Tische unter dem Sensorkopf hinwegbewegt. Die laterale Auflösung des Profilometers liegt dabei bei 0,5 µm, die im Wesentlichen durch den Strahldurchmesser bestimmt wird. Die vertikale Genauigkeit wird vom Hersteller mit 100 nm angegeben.

Der zu vermessende Ausschnitt aus der Oberfläche wird so festgelegt, dass typische Profilstrukturen erfasst werden. Beispielsweise kann bei einem kugelförmigen Pellet mit einem Radius zwischen 400 und 600 µm ein Oberflächenbereich von 600 µm x 600 µm abgetastet werden. Die Abtastung erfolgt in dreizehn parallelen Linien-Scans in Abständen von 50 µm. Bei den einzelnen Linien-Scans erfolgt die Abtastung in Intervallen von 2,5 µm, was zu einer Gesamtzahl von 241 Punkten pro Linien-Scan führt.

Die mathematische Auswertung der Daten ist typischerweise mit einer Datenreduktion verbunden. Während des Beginns der Zeilenabtastung muss das optische Instrument zunächst eine Fokussierung auf die Oberfläche erreichen. Die ersten Messungen sind aus diesem Grund mit Unsicherheiten behaftet. Daher werden die ersten fünfzehn Messpunkte jeder Zeilenabtastung von der Analyse ausgeschlossen. Da gelegentlich bei den ersten Zeilenabtastungen keine Kon-

vergenz der Fokussierprozedur erreicht wird, was seine Ursache darin haben kann, dass Startpunkt oder Endpunkt der Zeilenabtastung außerhalb des Perimeters des kugelförmigen Teilchens liegen, werden solche Zeilenabtastungen von der Analyse ausgeschlossen. Ähnliche Fokussierprobleme treten gelegentlich bei den letzten Zeilenabtastungen auf, die dann ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen werden.

Die Daten der Zeilenabtastung werden um einen Faktor 5 ausgedünnt, was zu einer Verringerung der 241 – 15 Messpunkte pro Zeile auf typischerweise 45 Messpunkte pro Zeile führt. Experimentell hat sich gezeigt, dass dies zu keinem signifikanten Verlust einer Oberflächenprofilstruktur führt, da typische Profilstrukturen sich über 50 bis 100 µm erstrecken.

Wie bereits angegeben, wird dann ein Abschnitt aus einer idealen Kugeloberfläche nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate an den reduzierten Satz der Datenpunkte angepasst. Abweichungen von der idealen Oberfläche werden als Maß für die Rauheit herangezogen. Dazu kann eine mittlere Rauheit s_d definiert werden.

Dieser Texturparameter entspricht der üblichen Definition der weit verbreitet für planare texturierte Oberflächen herangezogenen mittleren quadratischen Rauheit R_{RMS}. Zusätzlich wird noch eine relative mittlere quadratische Rauheit definiert, die sich aus der vorstehend definierten mittleren Rauheit s_d und dem Kugelradius R gemäß s_d/R berechnen lässt. Die relative mittlere quadratische Rauheit wird in der vorliegenden Anmeldung auch in Prozent angegeben (s_d/R x 100 %).

Pelletkerne mit glatter Oberfläche, wie sie vorstehend beschrieben wurden, sind erfindungsgemäß mit einem Überzug versehen, der pH-unabhängig die Wirkstofffreisetzung steuert.

Die Überzüge zur pH-unabhängigen Wirkstofffreisetzung enthalten vorzugsweise ein Polymer, das unter Ammonium-methacrylat-copolymer, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetat, Celluloseacetatpropionat, Ethylcellulose, Poly(ethylacrylat-methylacrylat) und Polyvinylacetat ausgewählt ist. Besonders bevorzugt ist Polyvinylacetat. Bei Verwendung derartiger Filmbildner kann die Wirkstofffreisetzung aus den Pellets durch die Schichtdicke des aufgebrachten Films und durch die Auswahl geeigneter zusätzlicher Hilfsstoffe (insbesondere Porenbildner) modifiziert werden.

Entsprechend kann der Überzug zur Steuerung der pH-unabhängigen Wirkstofffreisetzung Porenbilder enthalten, insbesondere wasserlösliche Polymere oder sonstige wasserlösliche Verbindungen.

Der Überzug zur Steuerung der pH-unabhängigen Wirkstofffreisetzung kann auch Weichmacher enthalten. Dazu gehören Acetyltributylcitrat, Triacetin, acetyliertes Monoglycerid, Rapsöl, Olivenöl, Sesamöl, Acetyltriethylcitrat, Glycerinsorbitol, Diethyloxalat, Diethylmalat, Diethylfumarat, Dibutylsucchinat, Diethylmalonat, Dioctylstalat, Dibutylsebacat, Diethylcitrat, Tributylcitrat, Glycerol, Tributyrat, Polyethylenglykol, Propylenglykol und Gemische davon.

In dem Überzug kann auch ein Trennmittel enthalten sein. Ein Beispiel dafür ist Talkum.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform umfasst ein erfindungsgemäßes Pellet einen den Wirkstoff umfassenden Kern und einen darauf aufgebrachten Überzug zur Steuerung der Freisetzung, wobei der Kern mit dem die Freisetzung steuernden Überzug in einer Menge von 30-70, vorzugsweise 40-60 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Kerns, versehen ist. Gemäß einer weiteren Ausführungsform beträgt die Menge des Überzugs 45-65 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen Pellets können auch einen äußeren Schutzüberzug aufweisen. Bevorzugte Materialien dafür sind wasserlösliche Polymere, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose.

Unter Verwendung der erfindungsgemäßen Pellets können multipartikuläre Darreichungsformen bereitgestellt werden. Beispielsweise können die Pellets in Kapseln gefüllt werden. Aus den Pellets können aber auch Tabletten hergestellt werden.

Bevorzugte Ausführungsformen - Herstellungsverfahren

Erfindungsgemäß werden auch Herstellungsverfahren bereitgestellt. Dazu gehören Verfahren zur Herstellung von Pelletkernen sowie Verfahren zum Überziehen von Pelletkernen, wobei die Erfindung aber nicht auf eine bestimmte Herstellungsweise beschränkt ist.

Ein Verfahren zur Herstellung von Pelletkernen ist die Wirbelschichtagglomeration. Die Granulation kann ohne Startkerne durchgeführt werden. Es können dadurch Pelletkerne mit einem vergleichsweise sehr hohen Wirkstoffanteil hergestellt werden. Beispielsweise können Pelletkerne hergestellt werden, die 80 Gew.-Teile oder mehr, vorzugsweise 90 Gew.-Teile oder mehr, an Wirkstoff sowie außerdem ein Bindemittel enthalten. Mit Hilfe eines Sichters, mit dem kontinuierlich Pelletkerne aus dem Prozess entnommen werden, lässt sich eine sehr enge Korngrößenverteilung erzielen. Z.B. kann ein Pelletkernprodukt erhalten werden, bei dem 95 Gew.-% oder mehr, vorzugsweise 99 Gew.-% oder mehr, der Pelletkerne eine Größe zwischen 100 und 300 µm oder auch zwischen 200 und 300 µm aufweisen.

Zur Durchführung des Verfahrens wird eine flüssige, vorzugsweise wässrige Lösung oder Dispersion mit einem Wirkstoff und ggf. einem oder mehreren Hilfsstoffen, wie einem Bindemittel, zu Beginn des Prozesses von unten in eine leere Wirbelschichtanlage eingesprüht. Durch die Sprühgranulation bilden sich Start-

kerne für die Pelletierung. Durch Anlagerung weiteren Materials erreichen die Kerne schließlich eine solche Größe, dass sie über einen Sichter aus der Anlage austreten.

Geeignete Vorrichtungen, um eine Wirbelschichtagglomeration durchzuführen, sind in EP 163 836 B1, EP 332 031 B1 sowie in EP 332 929 B1 beschrieben.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Pelletkernen umfasst die Bereitstellung von Startkernen und das anschließende Aufbringen einer Wirkstoffschicht (Layering). Der Wirkstoff (das Metoprololsalz, vorzugsweise Metoprololsuccinat), ggf. zusammen mit weiteren Inhaltsstoffen, wird dabei auf Kerne aufgebracht. Dies kann in einer Wirbelschichtauflage erfolgen, wobei ein pulverförmiges Material und eine Flüssigkeit, die eine Bindung der Pulverbestandteile an die Kerne erlaubt, zugeführt werden. Bei dem Pulver kann es sich um den Wirkstoff (das Metoprololsalz, vorzugsweise Metoprololsuccinat) oder ein Gemisch aus dem Wirkstoff und einem oder mehreren Hilfsstoffen handeln. Bei der Flüssigkeit kann es sich um Wasser oder ein organisches Lösungsmittel handeln; die Flüssigkeit kann auch eine Lösung oder Dispersion sein.

Bevorzugt ist außerdem ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Pelletkernen, bei dem Starterkerne, beispielsweise in einer Wirbelschichtapparatur, mit einer Lösung oder Dispersion, die den Wirkstoff (das Metoprololsalz, vorzugsweise Metoprololsuccinat) und ggf. einen oder mehrere Hilfsstoffe enthält, überzogen werden.

Die vorstehend beschriebene Herstellung von Pelletkernen durch Aufbringen einer Wirkstoffschicht auf Startkerne erfolgt vorzugsweise in einer Wirbelschichtapparatur mit Wurster-Einsatz (nach dem Wurster-Verfahren).

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Pelletkernen umfasst in einer ersten Stufe die Bereitstellung eines Ausgangsmaterialpulvers. Das Ausgangsmaterialpulver umfasst einen Träger. Das Ausgangsmaterialpulver wird vorzugsweise ei-

ner Behandlung, beispielsweise in einem Schermischer, unterzogen, um Aggregate zu zerstören. Bei dem Ausgangsmaterialpulver kann es sich auch um ein Gemisch aus einem Träger und einem oder mehreren weiteren Inhaltsstoffen der herzustellenden Pelletkerne, beispielsweise Bindemittel, handeln. In diesem Fall beinhaltet die Bereitstellung des Ausgangsmaterialpulvers typischerweise das Mischen der Komponenten.

Vorzugsweise wird ein Ausgangsmaterialpulver verwendet, dessen Korngröße begrenzt ist. Insbesondere umfasst das Ausgangsmaterialpulver einen Träger, dessen Korngröße begrenzt ist. Weiterhin ist eine enge Korngrößenverteilung für das Ausgangsmaterialpulver und insbesondere für den Träger bevorzugt.

Beispielsweise hat es sich bei der Herstellung von Pelletkernen mit einer Größe von 300 bis 500 µm bewährt, ein Ausgangsmaterialpulver, insbesondere einen Träger, zu verwenden, bei dem der Siebrückstand bei einer Siebmaschenweite von 160 µm weniger als 10 Gew.-% und insbesondere weniger als 5 Gew.-% beträgt. Weiterhin bevorzugt sind Ausgangsmaterialpulver, insbesondere Pulver eines Trägers, bei denen der Siebrückstand bei einer Siebmaschenweite von 40 µm im Bereich von 50 bis 80 Gew.-% liegt. Besonders bevorzugt liegt der Siebrückstand bei einer Maschenweite von 160 µm im Bereich von 1 bis 5 Gew.-% und bei einer Maschenweite von 40 µm im Bereich von 50 bis 70 Gew.-%.

Das Ausgangsmaterialpulver kann vor der Stufe des Pelletierens befeuchtet werden. Hierzu wird es mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel versetzt. Dabei kann es sich um das gleiche Verdünnungsmittel wie das, das in der nachfolgenden Pelletierstufe eingesetzt wird, oder um ein anders zusammengesetztes Verdünnungsmittel handeln. Bei dem Verdünnungsmittel kann es sich um eine organische Flüssigkeit handeln. Vorzugsweise handelt es sich um Wasser oder eine wässrige Lösung oder Dispersion. In der Flüssigkeit können als Bestandteile ein Bindemittel und/oder der Wirkstoff (das Metoprololsalz, vorzugsweise Metoprololsuccinat) und/oder weitere

Kerninhaltsstoffe vorliegen. Die Menge des pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittels wird vorzugsweise so bemessen, dass ein benetztes Ausgangsmaterialpulver erzielt wird, wobei die zugesetzte Flüssigkeitsmenge unterhalb der Menge liegt, die zur Ausbildung von Granulatstrukturen erforderlich ist. Vorzugsweise wird für eine gleichmäßige Befeuchtung des Ausgangsmaterialpulvers gesorgt. Dies kann unter Verwendung eines geeigneten Mischers, wie eines Schermischers, erfolgen.

Werden mehrere pulverförmige Komponenten eingesetzt, können Mischen und Vorbefeuchten in einem Schritt, beispielsweise in einem Schnellmischer, erfolgen.

In der Pelletierstufe werden aus dem gegebenenfalls vorbefeuchteten Ausgangsmaterial unter Zugabe eines pharmazeutisch annehmbaren flüssigen Verdünnungsmittels Pellets geformt. Für die Beschaffenheit des Verdünnungsmittels gelten die gleichen Kriterien wie für das zur Vorbefeuchtung verwendete Verdünnungsmittel.

Das Verdünnungsmittel kann den Wirkstoff (das Metoprololsalz, vorzugsweise Metoprololsuccinat) enthalten.

Es ist auch möglich, pulverförmige Bestandteile, beispielsweise pulverförmigen Wirkstoff, während der Pelletierung zuzuführen, wenn eine homogene Durchmischung durch die Prozessführung gegeben ist. Da die erfindungsgemäßen Pellets den Wirkstoff (das Metoprololsalz, vorzugsweise Metoprololsuccinat) enthalten, muss dieser entweder in dem Ausgangsmaterialpulver enthalten sein oder während der Pelletierung als Bestandteil des Verdünnungsmittels oder in Pulverform zugeführt werden. Kombinationen dieser Maßnahmen sind auch möglich.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren folgende Stufen:

(a) Bereitstellung eines Ausgangsmaterialpulvers, das einen Träger umfasst;

(b) Einführen des Ausgangsmaterialpulvers, das wahlweise mit einem pharmazeutisch geeigneten flüssigen Verdünnungsmittel benetzt ist, in eine Vorrichtung, die aufweist:

eine Rotorkammer mit einer sich axial erstreckenden zylindrischen Wand,

eine Einrichtung, um Luft durch die Rotorkammer vom Boden aus zu leiten,

eine Sprüheinrichtung für die Zufuhr von Flüssigkeit in die Kammer,

eine oder mehrere Einlassöffnungen zur Einführung des Pulvergemisches,

einen Rotor, der sich um eine vertikale Rotorachse dreht, wobei der Rotor in der Rotorkammer angeordnet ist, eine zentrale horizontale Oberfläche und in mindestens dem äußeren Drittel des Rotors die Form einer konischen Mantelfläche mit einer nach außen und oben gerichteten Neigung zwischen 10° und 80° aufweist, wobei die konische Mantelfläche eine kreisförmige obere Kante aufweist, die in einer Ebene liegt, die senkrecht zu der Rotorachse ist,

eine Mehrzahl von Leitschaufeln jeweils mit einem äußeren Ende, das statisch an der zylindrischen Wand der Rotorkammer oberhalb der Ebene befestigt ist, die von der oberen Kante der konischen Mantelfläche des Rotors gebildet wird, und einem inneren Ende, das sich in die Rotorkammer erstreckt und tangential zu der zylindrischen Wand der Rotorkammer angeordnet ist und im Querschnitt zur Rotorachse im Wesentlichen die Form eines Kreisbogens oder einer Spirale aufweist,

(c) Rotation des Rotors, so dass das Produkt, das durch kinetische Energie für einen ausreichenden Zeitraum im Kreis geführt wird, sich von dem Rotor zu der inneren Oberfläche der Leitschaufeln bewegt, bevor es zurück auf den Rotor fällt, während optional Luft zugeführt und/oder eine pharmazeutisch annehmbare Flüssigkeit in die Rotorkammer gesprüht wird, so dass feste Pellets mit einem gewünschten Durchmesser gebildet werden.

Eine geeignete Vorrichtung zur Ausführung des ersten Verfahrens zur Herstellung von Pelletkernen ist in DE 197 50 042 A1 beschrieben.

Während der Pelletbildung wird ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel zugeführt, wie dies vorstehend beschrieben wurde. Die Menge wird insbesondere in Abhängigkeit von den Komponenten des Ausgangsmaterials, der gewünschten Pelletgröße sowie den sonstigen Betriebsparametern, beispielsweise der Menge an zugeführter Luft, gewählt.

Die schließlich erhaltenen Pelletkerne werden getrocknet.

Vorzugsweise wird überprüft, ob die hergestellten Pelletkerne den Anforderungen der Erfindung genügen. Insbesondere wird überprüft, ob ein erfindungsgemäßes Pelletkernprodukt vorliegt. Dies bedeutet, dass vorzugsweise die Pellets des erhaltenen Pelletkernprodukts, das aus einem Kollektiv oder einer Mehrzahl von Pelletkernen besteht, überwiegend kugelförmig sind und glatte Oberflächen aufweisen. Vorzugsweise erfüllen mindestens 90 % der Pelletkerne eines Pelletkernprodukts die erfindungsgemäßen Anforderungen hinsichtlich kugelförmiger Gestalt und glatter Oberfläche.

Die erhaltenen Pellets können als Pelletprodukt, das eine Mehrzahl von Pellets umfasst, Verwendung finden. Ein Pelletprodukt umfasst ein Kollektiv von Pellets, typischerweise 50 oder mehr, vorzugsweise 100 oder mehr Pellets. Ein erfindungsgemäßes Pelletprodukt umfasst überwiegend Pellets, die die erfindungs-

gemäßen Kriterien erfüllen. Vorzugsweise weisen mindestens 90 %, insbesondere mindestens 95 % und ganz besonders bevorzugt mindestens 98 % der Pellets ein Länge-Breite-Verhältnis von weniger als etwa 1,4, vorzugsweise weniger als etwa 1,3, stärker bevorzugt weniger als etwa 1,2, noch stärker bevorzugt weniger als etwa 1,1 und insbesondere weniger als etwa 1,05 auf. Die Pellets, die die bevorzugten Länge-Breite-Verhältnisse aufweisen, weisen vorzugsweise auch die weiteren Anforderungen an erfindungsgemäße Pellets auf, speziell auch die Anforderungen, die in den Ansprüchen und in der Beschreibung niedergelegt sind.

Die nach einem der vorstehenden Verfahren erhaltenen Pelletkerne können ggf. nach an sich bekannten Verfahren mit einem oder mehreren Überzügen versehen werden. Dazu gehören Überzüge aus wasserlöslichen Filmbildnern.

Die Pelletkerne – mit oder ohne Überzug, wie einem Überzug aus einem wasserlöslichen Filmbildner – werden mit einem Polymer zur pH-unabhängigen Wirkstofffreisetzung überzogen.

Erfindungsgemäß können außerdem Tabletten hergestellt werden, indem pharmazeutische Pellets, ggf. zusammen mit Hilfsstoffen, verpresst werden. Dabei ist es erfindungsgemäß möglich, Tabletten zu erhalten, wobei die Freisetzungskurve des Wirkstoffs im Vergleich zur Freisetzungskurve aus den Pellets annähernd parallel verschoben ist. Mit anderen Worten ist die Lag-Phase, die bei der Freisetzung aus den Tabletten auftritt, gegenüber der Lag-Phase, die bei der Freisetzung aus den Pellets auftritt, verkürzt, während die Steilheit der Freisetzungskurve im Wesentlichen unverändert bleibt. Das Freisetzungsverhalten kann gemessen werden, wie es bereits vorstehend beschrieben wurde.

Tabletten können beispielsweise mit einer Presskraft zwischen 2 und 30 kN hergestellt werden. Es können Tablettenhärten zwischen 20 N und über 200 N erzielt werden.

Die nachstehenden Herstellungsbeispiele, Beispiele und Testbeispiele erläutern die Erfindung. Als Wirkstoff kommt dabei Metoprololsuccinat zum Einsatz.

Herstellungsbeispiel 1

Das Beispiel betrifft die Herstellung von Metoprololsuccinat enthaltenden Pellets.

Zur Herstellung von Pelletkernen mit dem Wirkstoff Metoprololsuccinat werden folgende Ausgangsmaterialien verwendet:

Starterkerne: Sugar Spheres NF	
(Pharm-(a)-spheres, 212-300 µm)	300 g
Kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 FP)	45 g
Metoprololsuccinat	1200 g
Entmineralisiertes Wasser	2757 g

Ein Anteil des entmineralisierten Wassers (2457 g) wird auf ungefähr 60°C erwärmt. Das Metoprololsuccinat wird in dem erwärmten Wasser gelöst. Das Siliciumdioxid (Syloid 244 FP) wird in einem weiteren Anteil des entmineralisierten Wassers (300 g) mit einem Homogenisator zehn Minuten suspendiert. Anschließend wird die Siliciumdioxid-Dispersion in die Wirkstofflösung gegossen. Das resultierende Gemisch (Überzugsdispersion) wird unter Rühren bei einer Temperatur von ungefähr 50°C gehalten.

Zum Überziehen werden die Starterkerne in eine Wirbelschicht-Beschichtungsvorrichtung (Glatt GPCG I) gegeben. Anschließend wird die Überzugsdispersion mit einer Sprührate von zu Beginn 6 g/min aufgesprüht. Die Sprührate wird anschließend auf 8 bis 10 g/min erhöht. Die Einlasslufttemperatur beträgt während des Überziehens ca. 55°C.

Nachdem die Überzugsdispersion aufgesprüht ist, werden die erhaltenen Kerne in der Apparatur für zehn Minuten bei einer Einlasslufttemperatur von ungefähr 60°C getrocknet. Anschließend werden die Kerne entnommen und über Nacht bei 45°C nachgetrocknet.

Auf die vorstehend beschriebene Weise können Metoprololsuccinat -Kerne mit einem Wirkstoffgehalt von 77,67 Gew.-% erhalten werden.

Die erhaltenen wirkstoffhaltigen Kerne können mit einem Überzug versehen werden, der pH-unabhängig die Wirkstofffreisetzung steuert. Ein geeignetes Überzugsmaterial ist Polyvinylacetat. Der Beispielansatz geht von folgenden Ausgangsmaterialien aus:

Metoprololsuccinat-Kerne (wie vorstehend beschrieben)	300,00 g
Polyvinylacetat-Dispersion (Kollicoat SR 30 D)	416,7 g (Feststoffgehalt: 125,0 g)
Triethylcitrat	12,5 g
Talkum	12,5 g
Entmineralisiertes Wasser	420,00 g

Zur Herstellung der Überzugsdispersion werden Triethylcitrat und Talkum in dem entmineralisierten Wasser für zehn Minuten unter Verwendung eines Homogenisators dispergiert. Die Polyvinylacetat-Dispersion wird zur Abscheidung von möglichen Agglomeraten durch ein geignetes Sieb passiert und unter Rühren langsam mit der vorstehend erhaltenen Hilfsstoffdispersion versetzt. Die erhaltene Überzugsdispersion wird für eine Stunde gerührt, bevor mit der Befilmung der Kerne begonnen wird.

Das Aufbringen des Überzugs erfolgt in einer Wirbelschichtbeschichtungsvorrichtung (Glatt GPCG I). Die wirkstoffhaltigen Kerne werden auf ungefähr 30°C erwärmt. Anschließend wird die Überzugsdispersion mit einer Sprührate von

ungefähr 7 bis 8 g/min aufgesprüht. Die Einlasslufttemperatur beträgt dabei ungefähr 35°C.

Unter den gleichen Bedingungen wie vorstehend wird anschließend noch ein Schutzüberzug aufgebracht. Dabei werden folgende Hilfsstoffe in folgenden Mengen verwendet:

Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel E5)	0,55 g
Kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244FP)	3,49 g
Entmineralisiertes Wasser	70,00 g

Hydroxypropylmethylcellulose wird in dem Wasser gelöst, und anschließend wird das Siliciumdioxid portionsweise unter Rühren zugegeben. Nach dem Aufbringen dieser Dispersion auf die überzogenen Pellets werden die Pellets aus der Wirbelschichtapparatur entnommen. Die Pellets können noch in einem belüfteten Ofen nachgetrocknet werden.

Herstellungsbeispiel 2

Das Beispiel betrifft die Herstellung von Metoprololsuccinat enthaltenden Pellets sowie die Weiterverarbeitung der Pellets zu Tabletten. Die Pellets sind mit 50 Gew-% eines die Freisetzung steuernden Überzugs versehen. Die Tabletten werden in vier verschiedenen Dosisstärken (23,75; 47,5; 95 und 190 mg Metoprololsuccinat) hergestellt. Die Formulierungen sind in der nachstehenden Tabelle wiedergegeben.

Stufe	Komponente	Dosisstärke (mg)			
		23,75	**47,5**	**95**	**190**
Wirkstoffauftrag auf Starterkerne (Layering)	Metoprololsuccinat	23,8	47,5	95,0	190,0
	Kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 FP)	0,9	1,8	3,6	7,1
	Sugar Spheres NF (Pharm-(a)-spheres, 212-300 µm)	5,9	11,9	23,8	47,5
Überzug zur kontrollierten Freisetzung	Polyvinylacetat-Dispersion (Kollicoat SR 30 D), Feststoffgehalt	12,7	25,5	51,0	101,9
	Talkum	1,3	2,5	5,1	10,2
	Triethylcitrat	1,3	2,5	5,1	10,2
Schutzüberzug	Hydroxypropylmethyl-cellulose (Methocel E5)	0,1	0,1	0,2	0,5
	Kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 FP)	0,4	0,8	1,6	3,2
Mischen	Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 200)	4,2	8,5	16,9	33,8
	Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101)	31,0	62,0	124,1	248,1
	Croscarmellose-Natrium (Nymzel ZSX)	2,5	5,1	10,1	20,2
Abschließendes Mischen	Magnesiumstearat	0,2	0,3	0,7	1,3
Befilmen	Wasserlöslicher Überzug (HPMC 2910, 3cP, 30 %; HPMC 2910, 6cP, 30 %; Titaniumdioxid, 20 %, Talkum, 10 %, Macrogol 400, 5 %; Macrogol 6000, 5 %) (Opadry 05B28447)	4,5	9,0	13,5	18,0
Gesamtgewicht der befilmten Tablette		88,8	177,5	350,5	692,0

Die Herstellung von Pelletkernen mit dem Wirkstoff Metoprololsuccinat erfolgt in der gleichen Weise wie in Herstellungsbeispiel 1.

Die wirkstoffhaltigen Pelletkerne werden mit einem Überzug zur kontrollierten Freisetzung versehen. Auf die Pellets wird anschließend ein Schutzüberzug aufgebracht. Die erhaltenen Pellets werden anschließend verwendet, um Tabletten herzustellen. Die Tablettierphase enthält die in der vorstehenden Tabelle angegebenen Hilfsstoffe. Die mit dem die Wirkstofffreisetzung

steuernden Überzug und dem Schutzüberzug versehenen Pellets werden mit den genannten Hilfsstoffen in zwei Schritten gemischt und zu Tabletten verpresst.

Schließlich werden die Tabletten noch mit einem wasserlöslichen Überzug versehen.

Herstellungsbeispiel 3

Auf analoge Weise wie in Herstellungsbeispiel 2 werden Tabletten auf der Basis von Pellets hergestellt, die mit 60 Gew.-% eines die Freisetzung steuernden Überzugs versehen sind. Einzelheiten zu den Formulierungen sind in der nachstehenden Tabelle wiedergegeben.

Stufe	Komponente	Dosage strength (mg)			
		23,75	47,5	95	190
Wirkstoffauftrag auf Starterkerne (Layering)	Metoprololsuccinat	23,8	47,5	95,0	190,0
	Kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 FP)	0,9	1,8	3,6	7,1
	Sugar Spheres NF (Pharm-(a)-spheres, 212-300 µm)	5,9	11,9	23,8	47,5
Überzug zur kontrollierten Freisetzung	Polyvinylacetat-Dispersion (Kollicoat SR 30 D), Feststoffgehalt	15,3	30,6	61,2	122,3
	Talkum	1,5	3,1	6,1	12,2
	Triethylcitrat	1,5	3,1	6,1	12,2
Schutzüberzug	Hydroxypropylmethyl-cellulose (Methocel E5)	0,1	0,1	0,3	0,6
	Kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 FP)	0,4	0,8	1,6	3,2
Mischen	Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 200)	1,2	2,3	4,6	9,2
	Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101)	31,0	62,0	124,1	248,1
	Croscarmellose-Natrium (Nymzel ZSX)	2,5	5,1	10,1	20,2
Abschließendes Mischen	Magnesiumstearat	0,2	0,3	0,7	1,3
Befilmen	Wasserlöslicher Überzug (HPMC 2910, 3cP, 30 %; HPMC 2910, 6cP, 30 %; Titaniumdioxid, 20 %, Talkum, 10 %, Macrogol 400, 5 %; Macrogol 6000, 5 %) (Opadry 05B28447)	4,5	9,0	13,5	18,0
Gesamtgewicht der befilmten Tablette		88,8	177,5	350,5	692,0

Herstellungsbeispiel 4

Es werden Pellets mit 45 Gew.-%, 50 Gew.-% und 60 Gew.-% eines Überzugs zur kontrollierten Freisetzung hergestellt. Die Herstellung erfolgt analog den vorstehenden Herstellungsbeispielen. Die Formulierungen sind in der nachstehenden Tabelle angegeben.

	45 % Überzug (Ansatz: 0425/2006)	50 % Überzug (Ansatz: 0357/2006)	60 % Überzug (Ansatz: 0348/2006)
Komponente	Masse (mg)	Masse (mg)	Masse (mg)
Metoprololsuccinat	190,00	190,00	190
Kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 FP)	7,13	7,13	7,13
Sugar Spheres NF (Pharm-(a)-spheres, 212-300 µm)	47,50	47,50	47,50
Pellets mit Wirkstoffschicht , gesamt	244,63	244,63	244,63
Überzug zur kontrollierten Freisetzung			
Pellets mit Wirkstoffschicht	244,63	244,63	244,63
Polyvinylacetat-Dispersion (Kollicoat SR 30 D), Feststoffgehalt	91,74	101,93	122,32
Talkum	9,17	10,19	12,23
Triethylcitrat	9,17	10,19	12,23
Pellets mit Überzug zur kontrollierten Freisetzung gesamt	354,71	366,94	391,41
Schutzüberzug (1 %)			
Pellets mit Überzug zur kontrollierten Freisetzung	354,71	366,94	391,41
Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel E5)	0,46	0,48	0,51
Kolloidales Siliciumdioxid (Syloid 244 FP)	3,09	3,20	3,41
Pellets mit Schutzüberzug, gesamt	358,26	370,62	395,33

Herstellungsbeispiel 5

Unter Verwendung von überzogenen Pellets, wie sie in Herstellungsbeispiel 4 erhalten werden, werden Tabletten hergestellt. Die Herstellung erfolgt analog den vorstehenden Herstellungsbeispielen. Die Formulierungen sind in den nachstehenden Tabellen angegeben.

			Stärke: 23,75 mg	Stärke: 47,5 mg	Stärke: 95 mg	Stärke: 190 mg
Tabletten auf der Basis von Pellets mit 45 % Überzug zur kontrollierten Freisetzung	**Ansatz-größe**	**Menge**	**Dosiseinheit**	**Dosiseinheit**	**Dosiseinheit**	**Dosiseinheit**
	(kg)	**(%)**	**(mg)**	**(mg)**	**(mg)**	**(mg)**
Überzogene Pellets (45 %)	2,392	53,15	44,78	89,56	179,13	358,25
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 200)	0,308	6,85	5,77	11,54	23,07	46,15
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101)	1,656	36,80	31,00	62,01	124,02	248,03
Croscarmellose-Natrium (Nymcel ZSX)	0,135	3,00	2,53	5,06	10,11	20,22
Magnesiumstearat	0,009	0,20	0,17	0,34	0,67	1,35
Gesamt	**4,500**	**100,00**	**84,25**	**168,50**	**337,00**	**674,00**

			Stärke: 23,75 mg	Stärke: 47,5 mg	Stärke: 95 mg	Stärke: 190 mg
Tabletten auf der Basis von Pellets mit 50 % Überzug zur kontrollierten Freisetzung	**Ansatz-größe**	**Menge**	**Dosiseinheit**	**Dosiseinheit**	**Dosiseinheit**	**Dosiseinheit**
	(kg)	**(%)**	**(mg)**	**(mg)**	**(mg)**	**mg**
Überzogene Pellets (50 %)	2,475	55,00	46,34	92,68	185,35	370,70
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 200)	0,225	5,00	4,21	8,43	16,85	33,70
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101)	1,656	36,80	31,00	62,01	124,02	248,03
Croscarmellose-Natrium (Nymcel ZSX)	0,135	3,00	2,53	5,06	10,11	20,22
Magnesiumstearat	0,009	0,20	0,17	0,34	0,67	1,35
Gesamt	**4,500**	**100,00**	**84,25**	**168,50**	**337,00**	**674,00**

Tabletten auf der Basis von Pellets mit 60 % Überzug zur kontrollierten Freisetzung	Ansatz-größe	Menge	Stärke: 23,75 mg Dosiseinheit	Stärke: 47,5 mg Dosiseinheit	Stärke: 95 mg Dosiseinheit	Stärke: 190 mg Dosiseinheit
	(kg)	(%)	(mg)	(mg)	(mg)	mg
Überzogene Pellets (60 %)	2,639	58,65	49,42	98,83	197,67	395,33
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 200)	0,061	1,35	1,14	2,28	4,55	9,10
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101)	1,656	36,80	31,00	62,00	124,00	248,00
Croscarmellose-Natrium (Nymcel ZSX)	0,135	3,00	2,53	5,05	10,10	20,20
Magnesiumstearat	0,009	0,20	0,18	0,35	0,70	1,40
Gesamt	**4,500**	**100,00**	**84,25**	**168,50**	**337,00**	**674,00**

Alle Tabletten können zusätzlich mit dem in Herstellungsbeispiel 3 aufgeführten Film beschichtet werden.

Beispiel 1

Das Beispiel betrifft die Untersuchung des Freisetzungsverhaltens erfindungsgemäßer Produkte. Insbesondere wird verdeutlicht, dass sich das Freisetzungsprofil einstellen lässt, indem erfindungsgemäße Pelletkerne mit Überzügen versehen werden, die die Freisetzung steuern, wobei die Menge der Überzüge variiert wird.

Die Freisetzung wurde jeweils mit einer Paddle-Apparatur (USP/PH. EUR.) bei einer Rührgeschwindigkeit von 50 Umdrehungen pro Minute in Phosphatpuffer pH 6,8 als Testmedium bei einer Temperatur von 37°C bestimmt.

Zunächst wurden Pellets mit dem Wirkstoff Metoprololsuccinat hergestellt, wie es vorstehend beschrieben wurde. Die Dicke des Überzugs wurde variiert, indem verschiedene Mengen an Überzugsdispersion mit Polyvinylacetat sowie 10 Gew.-% Talkum und 10 Gew.-% Triethylcitrat, jeweils bezogen auf die Menge an Polyvinylacetat-Feststoff, eingesetzt wurden. Diese Mengen betrugen in den einzelnen Experimenten, bezogen auf die wirkstoffhaltigen Pelletkerne, 50 bzw. 60 Gew.-%. Die Pellets wurden außerdem mit einem Überzug aus Hydroxypropylmethylcellulose und kolloidalem Siliciumdioxid versehen.

Proben der einzelnen Ansätze wurden dann jeweils Freisetzungstests unterzogen. Die Ergebnisse sind in Fig. 1 gezeigt.

Beispiel 2

Das Beispiel betrifft die Untersuchung des Freisetzungsverhaltens erfindungsgemäßer Produkte. Insbesondere verdeutlicht das Beispiel den Einfluss der Tablettierung auf das Freisetzungsverhalten.

Zunächst wurden Pellets mit dem Wirkstoff Metorplolsuccinat hergestellt, wie es vorstehend beschrieben wurde. Das Freisetzungsverhalten dieser Pellets ist in Fig. 1 gezeigt.

Aus den Pellets wurden außerdem Tabletten hergestellt, wie es in den Herstellungsbeispielen 2 und 3 erläutert wurde. Das Freisetzungsverhalten der Tabletten wurde untersucht, wie es in Beispiel 1 beschrieben ist, und ist in Fig. 2 dargestellt.

Beispiel 3

Das Freisetzungsverhalten von Tabletten mit einer Dosisstärke von 23,75 mg, deren Herstellung in Herstellungsbeispiel 2 erläutert wurde, wurde untersucht. Es wurde das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren angewandt. Die Ergebnisse sind in Fig. 3 gezeigt.

Beispiel 4

Das Freisetzungsverhalten von Pellets mit einer Dosisstärke von 190 mg, deren Herstellung in Herstellungsbeispiel 4 erläutert wurde, wurde untersucht. Es wurde das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren angewandt. Die Ergebnisse sind in Fig. 16 gezeigt.

Beispiel 5

Das Freisetzungsverhalten von Tabletten mit einer Dosisstärke von 190 mg, deren Herstellung in Herstellungsbeispiel 5 erläutert wurde, wurde untersucht. Es wurde das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren angewandt. Die Ergebnisse sind in Fig. 17 gezeigt. Bei den Tabletten gemäß Ansatz 0463/2006 handelt es sich um Tabletten der Stärke 190 mg auf der Basis von Pellets mit 45 Gew.-% Überzug zur kontrollierten Freisetzung. Bei den Tabletten gemäß Ansatz

0377/2006 handelt es sich um Tabletten der Stärke 190 mg auf der Basis von Pellets mit 50 Gew.-% Überzug zur kontrollierten Freisetzung. Bei den Tabletten gemäß Ansatz 0498/2006 handelt es sich um Tabletten der Stärke 190 mg auf der Basis von Pellets mit 60 Gew.-% Überzug zur kontrollierten Freisetzung.

Testbeispiele

Die folgenden Beispiele betreffen die Untersuchung von Pelletkernen zur Bestimmung der Oberflächenrauheit. Sie dienen der Veranschaulichung der dabei angewandten Methoden.

Testbeispiel 1

Es wurden Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0724 untersucht. Eine elektronenmikroskopische Aufnahme von Pellets dieser Art ist in Fig. 5 gezeigt. Ein Ausschnitt aus der Oberfläche eines Pellets dieser Charge wurde mit einem Laserprofilometer abgetastet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 6 A als Oberflächengrafik und in Fig. 6 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Zur Berechnung der Rauheit wurde ein reduzierter Datensatz verwendet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine Oberflächengrafik auf der Grundlage des reduzierten Datensatzes ist in Fig. 6 C gezeigt, das entsprechende Höhenliniendiagramm in Fig. 6 D.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktskoordinaten dieser Kugel wurden zu 385 µm; 324 µm und -293 µm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 516 µm. Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 6 E gezeigt. In dieser Figur bezeichnet die horizontale Achse die gemessenen Datenpunkte. Die vertikale Achse bezeichnet den Abstand der gemessenen Profilpunkte von der Oberfläche der idealen Kugel mit den Mittelpunktskoordinaten und dem Radius, wie sie vorstehend angegeben wurden. Die

Datenpunkte sind gleichmäßig oberhalb und unterhalb der horizontalen Achse verteilt.

Die statistische Analyse der Daten zeigt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 13,6 µm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 2,64 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von mehr als 50 µm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit nicht die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Testbeispiel 2

Ein weiteres Pellet aus der gleichen Charge, die bereits im Testbeispiel 1 angesprochen wurde, wurde auf die gleiche Weise untersucht, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 7 A als Oberflächengrafik und in Fig. 7 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Der reduzierte Datensatz, der zur Berechnung der Rauheit verwendet wurde, ist die Grundlage der Oberflächengrafik, die in Fig. 7 C gezeigt ist, sowie des Höhenliniendiagramms, das in Fig. 7 D gezeigt ist.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktskoordinaten dieser Kugel wurden zu 434 µm; 336 µm und -841 µm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 983 µm. Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 7 E gezeigt. Die statistische Analyse der Daten zeigt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 15,9 µm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 1,62 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von mehr als 50 µm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit nicht die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Testbeispiel 3

Es wurden Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0718 untersucht. Eine elektronenmikroskopische Aufnahme von Pellets dieser Art ist in Fig. 8 gezeigt. Ein Ausschnitt aus der Oberfläche eines Pellets dieser Charge wurde mit einem Laserprofilometer abgetastet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 9 A als Oberflächengrafik und in Fig. 9 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Zur Berechnung der Rauheit wurde ein reduzierter Datensatz verwendet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine Oberflächengrafik auf der Grundlage des reduzierten Datensatzes ist in Fig. 9 C gezeigt, und das entsprechende Höhenliniendiagramm ist in Fig. 9 D dargestellt.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktskoordinaten dieser Kugel wurden zu 391 µm; 337 µm und -680 µm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 713 µm. Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 9 E gezeigt. Die statistische Analyse der Daten ergibt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 10,7 µm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 1,5 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von etwa 50 µm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit nicht die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Testbeispiel 4

Ein weiteres Pellet aus der gleichen Charge, die bereits im Testbeispiel 3 angesprochen wurde, wurde auf die gleiche Weise untersucht, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 10 A als Oberflächengrafik und in Fig. 10 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Der reduzierte Datensatz, der zur Berechnung der Rauheit verwendet wurde, ist die Grundlage der Oberflächengrafik, die in Fig. 10 C gezeigt ist, sowie des Höhenliniendiagramms, das in Fig. 10 D gezeigt ist.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktskoordinaten dieser Kugel wurden zu 309 µm; 297 µm und -656 µm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 804 µm. Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 10 E gezeigt. Die statistische Analyse der Daten zeigt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 14,31 µm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 1,78 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von 45 µm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit nicht die erfindungsgemäßen Kriterien von dem Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Testbeispiel 5

Es wurden Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0572 untersucht. Eine elektronenmikroskopische Aufnahme von Pellets dieser Art ist in Fig. 11 gezeigt. Ein Ausschnitt aus der Oberfläche eines Pellets dieser Charge wurde mit einem Laserprofilometer abgetastet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 12 A als Oberflächengrafik und in Fig. 12 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Zur Berechnung der Rauheit wurde ein reduzierter Datensatz verwendet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine Oberflächengrafik auf der Grundlage des reduzierten Datensatzes ist in Fig. 12 C gezeigt, und das entsprechende Höhenliniendiagramm ist in Fig. 12 D dargestellt.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktskoordinaten dieser Kugel wurden zu 349 µm; 315 µm und -369 µm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 595 µm. Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 12 E gezeigt. Die statistische Analyse der Daten ergibt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 5,5 µm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 0,92 % hat. Die absolute Rauheit weist einen

Wert von 17 µm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Testbeispiel 6

Es wurden Pellets der Chargenbezeichnung SFD E 0614 untersucht. Eine elektronenmikroskopische Aufnahme von Pellets dieser Art ist in Fig. 13 gezeigt. Ein Ausschnitt aus der Oberfläche eines Pellets dieser Charge wurde mit einem Laserprofilometer abgetastet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 14 A als Oberflächengrafik und in Fig. 14 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Zur Berechnung der Rauheit wurde ein reduzierter Datensatz verwendet, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine Oberflächengrafik auf der Grundlage des reduzierten Datensatzes ist in Fig. 14 C gezeigt, und das entsprechende Höhenliniendiagramm ist in Fig. 14 D dargestellt.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktskoordinaten dieser Kugel wurden zu 293 µm; 919 µm und -358 µm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 677 µm. Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 14 E gezeigt. Die statistische Analyse der Daten ergibt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 7,1 µm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 1,06 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von 19 µm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Testbeispiel 7

Ein weiteres Pellet aus der gleichen Charge, die bereits im Testbeispiel 6 angesprochen wurde, wurde auf die gleiche Weise untersucht, wie es vorstehend beschrieben wurde. Eine grafische Darstellung der Messergebnisse ist in Fig. 15 A als Oberflächengrafik und in Fig. 15 B als Höhenliniendiagramm gezeigt. Der re-

duzierte Datensatz, der zur Berechnung der Rauheit verwendet wurde, ist die Grundlage der Oberflächengrafik, die in Fig. 15 C gezeigt ist, sowie des Höhenliniendiagramms, das in Fig. 15 D gezeigt ist.

Nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wurde eine Kugel bestimmt, die optimal die Messpunkte des reduzierten Satzes wiedergibt. Die Mittelpunktskoordinaten dieser Kugel wurden zu 272 µm; 200 µm und -491 µm bestimmt. Der optimale Radius R betrug 652 µm. Die Verteilung der Daten nach der Anpassung ist in Fig. 15 E gezeigt. Die statistische Analyse der Daten zeigt, dass die mittlere Rauheit σ_d den Wert 8,2 µm hat und dass die relative mittlere Rauheit σ_d/R den Wert 1,26 % hat. Die absolute Rauheit weist einen Wert von 30 µm auf. Der untersuchte Pelletkern erfüllt somit die erfindungsgemäßen Kriterien für einen Pelletkern mit glatter Oberfläche.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Pellet, umfassend einen kugelförmigen wirkstoffhaltigen Kern mit glatter Oberfläche und einen Überzug auf dem Kern, der pH-unabhängig die Wirkstofffreisetzung steuert, wobei als Wirkstoff ein Metoprololsalz, insbesondere Metoprololsuccinat, enthalten ist.

2. Pellet nach Anspruch 1, wobei der Kern ein Länge-Breite-Verhältnis von weniger als etwa 1,4, vorzugsweise weniger als etwa 1,3, stärker bevorzugt weniger als etwa 1,2, noch stärker bevorzugt weniger als etwa 1,1 und insbesondere weniger als 1,05 aufweist.

3. Pellet nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Kern einen Durchmesser im Bereich von 0,2 bis 2 mm, insbesondere von 0,3 bis 1,6 mm und ganz besonders von 0,3 bis 1,4 mm aufweist.

4. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Kern eine mittlere Rauheit von weniger als 10 µm und vorzugsweise von weniger als 7,5 µm aufweist.

5. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Kern eine relative mittlere Rauheit von weniger als 2 % aufweist.

6. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Überzug ein Polymer enthält, das unter Ammonium-methacrylat-copolymer, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetat, Celluloseacetatpropionat, Ethylcellulose, Poly(ethylacrylat-methylacrylat) und Polyvinylacetat ausgewählt ist.

7. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei zusätzlich ein äußerer Schutzüberzug vorgesehen ist, der einen wasserlöslichen Filmbildner, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose enthält.

8. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei zwischen dem wirkstoffhaltigen Kern und dem Überzug, der die Wirkstofffreisetzung steuert, eine Zwischenschicht vorgesehen ist, die einen wasserlöslichen Filmbildner, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose, enthält.

9. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Kern aufgebaut ist aus einem wirkstofffreien Starterkern und einer darauf befindlichen wirkstoffhaltigen Schicht, wobei der Starterkern vorzugsweise ein oder mehrere Kohlenhydrate enthält und insbesondere unter Zuckerkügelchen und Kügelchen aus mikrokristalliner Cellulose ausgewählt ist.

10. Pellet nach Anspruch 9, wobei der Starterkern wasserlöslich ist bzw. wasserlösliche Komponenten enthält.

11. Pellet nach Anspruch 9, wobei der Starterkern aus mikrokristalliner Cellulose aufgebaut ist.

12. Pellet nach einem der Ansprüche 9 bis 11, wobei die wirkstoffhaltige Schicht 50 % oder mehr, vorzugsweise 60 % oder mehr, an Wirkstoff enthält.

13. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei der Kern den Wirkstoff in homogener Verteilung enthält.

14. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der den Wirkstoff umfassende Kern mit einem die Freisetzung steuernden Überzug in einer Menge von 30-70, vorzugsweise 40-60 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Kerns, versehen ist.

15. Pellet nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Freisetzung des Wirkstoffs einem Profil mit einer Lag-Phase von 60 Minuten bis 840 Minuten, vorzugsweise von 60 Minuten bis 540 Minuten, folgt, wobei während der Lag-Phase ein Anteil von 5 Gew.-% oder weniger des Wirkstoffs freigesetzt wird.

16. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei nach einer Lag-Phase innerhalb von 1140 Minuten mindestens 80 Gew.-% des noch verbliebenen Wirkstoffs freigesetzt werden.

17. Pellet nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei der Wirkstoff aus dem Pellet mit einem Profil freigesetzt wird, derart, dass nach einer Lag-Phase die Freisetzung des Wirkstoffs zwischen 3 und 25 Gew.-% pro Stunde, vorzugsweise zwischen 3 und 15 Gew.-% pro Stunde, insbesondere zwischen 3 und 10 Gew.-% pro Stunde, beträgt.

18. Kollektiv von Pellets, wobei mindestens 90 % der Definition gemäß einem der vorstehenden Ansprüche entsprechen.

19. Kollektiv nach Anspruch 18, wobei die Pellets eine solche Teilchengrößenverteilung aufweisen, dass 90 % der Pellets einen Durchmesser haben, der vom mittleren Durchmesser um nicht mehr als den halben mittleren Durchmesser abweicht.

20. Kollektiv von Kernen, wobei mindestens 90 % die Anforderungen an die Kerne gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5 erfüllen.

21. Verfahren zur Herstellung eines Pellets nach einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 17, wobei das Verfahren folgende Stufen umfasst:

    (a) Bereitstellung eines wirkstoffhaltigen Pelletkerns mit einem Länge-Breite-Verhältnis von weniger als etwa 1,4 und einer mittleren Rauheit von weniger als 10 µm und/oder einer relativen mittleren Rauheit von weniger als 2 %;

(b) Aufsprühen einer wässrigen oder organischen Lösung oder Dispersion, die einen Filmbildner enthält, der die Wirkstofffreisetzung pH-unabhängig steuert.

22. Verfahren zur Herstellung einer Tablette, das folgende Stufen umfasst:

(a) Mischen von Pellets nach einem der Ansprüche 1 bis 17 mit einem oder mehreren Bestandteilen, ausgewählt unter Füllstoffen, Bindemitteln, Zerfallsmitteln, Fließreguliermitteln und Gleitmitteln, unter Bildung eines Gemisches; und

(b) Verpressen des Gemisches unter Bildung einer Tablette.

23. Verfahren nach Anspruch 22, wobei während der Stufe des Verpressens ein Anteil der Pellets zerstört wird, so dass die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Tablette keine ausgeprägte Lag-Phase zeigt.

24. Tablette, herstellbar nach einem Verfahren gemäß den Ansprüchen 22 oder 23.

25. Tablette nach Anspruch 24, die für eine konstante Wirkstofffreisetzung innerhalb von 24 Stunden sorgt.

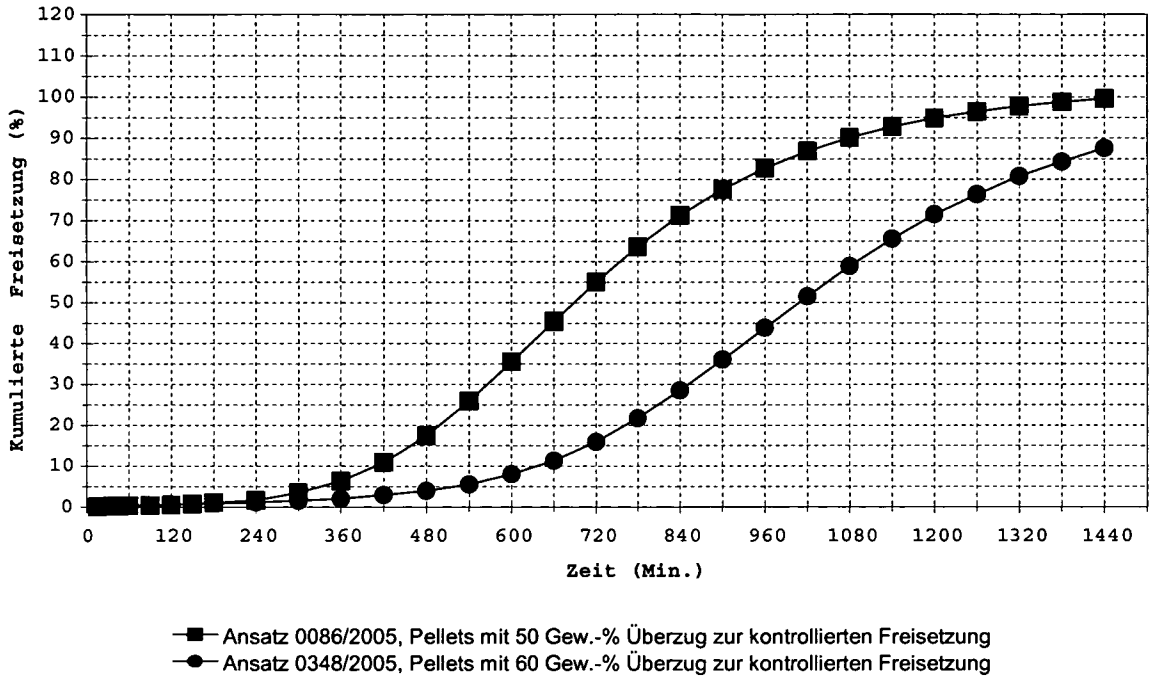

Kumulierte Freisetzung (%)
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
1200
1320
1440
Zeit (Min.)
Ansatz 0086/2005, Pellets mit 50 Gew.-% Überzug zur kontrollierten Freisetzung
Ansatz 0348/2005, Pellets mit 60 Gew.-% Überzug zur kontrollierten Freisetzung

Fig. 1

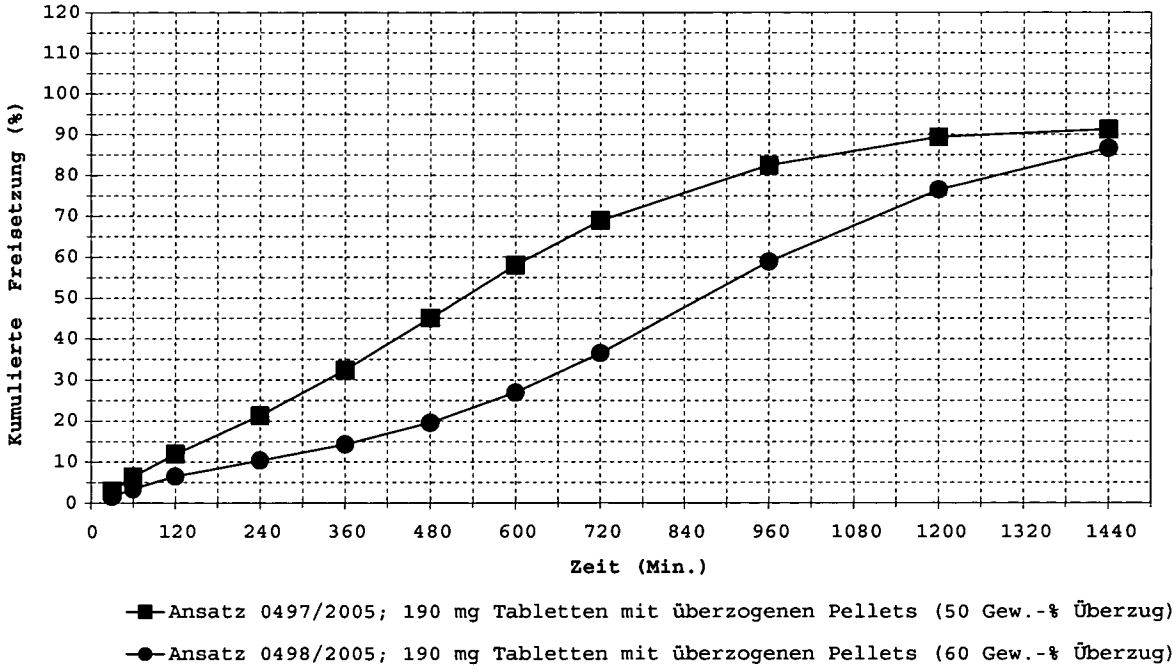

Kumulierte Freisetzung (%)
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
1200
1320
1440
Zeit (Min.)
Ansatz 0497/2005; 190 mg Tabletten mit überzogenen Pellets (50 Gew.-% Überzug)
Ansatz 0498/2005; 190 mg Tabletten mit überzogenen Pellets (60 Gew.-% Überzug)

Fig. 2

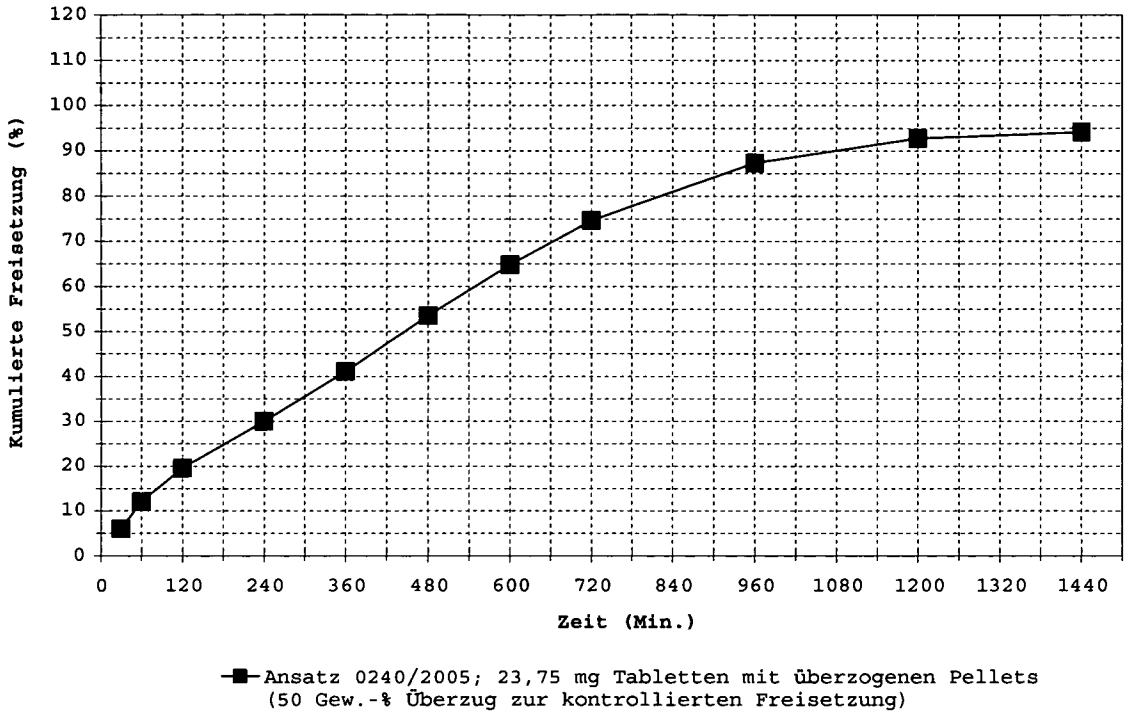

Kumulierte Freisetzung (%)
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
1200
1320
1440
Zeit (Min.)
Ansatz 0240/2005; 23,75 mg Tabletten mit überzogenen Pellets
(50 Gew.-% Überzug zur kontrollierten Freisetzung)

Fig. 3

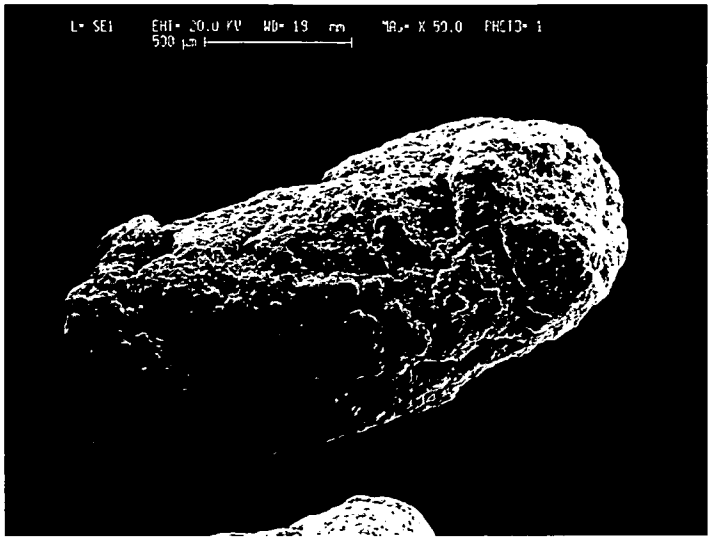


Fig. 4



Fig. 5

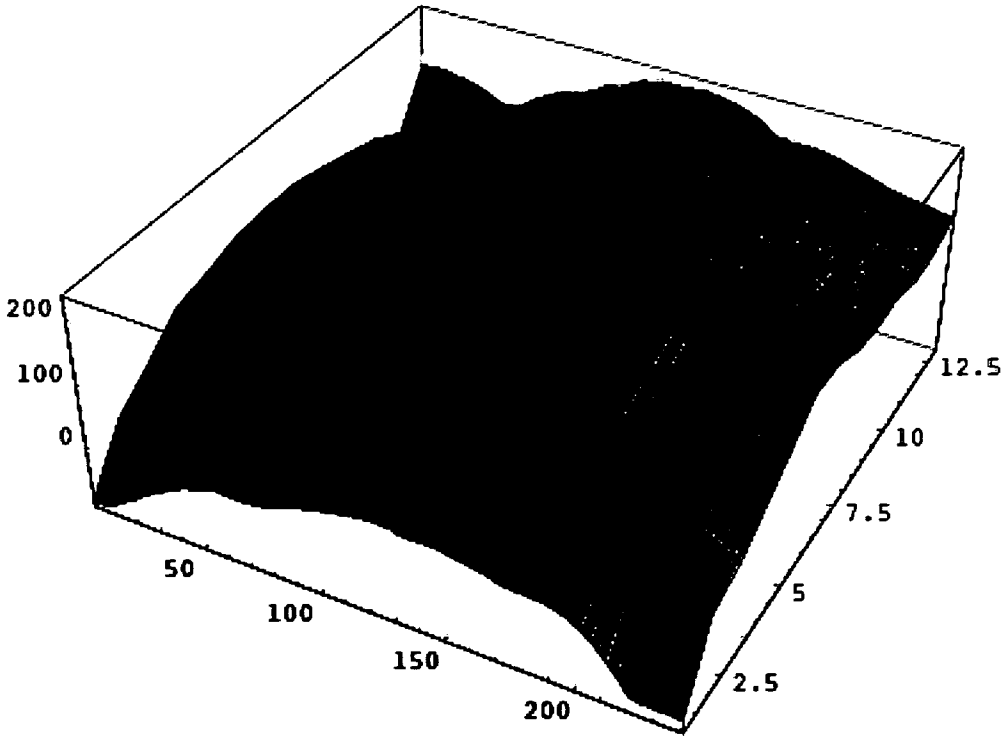


Fig. 6A

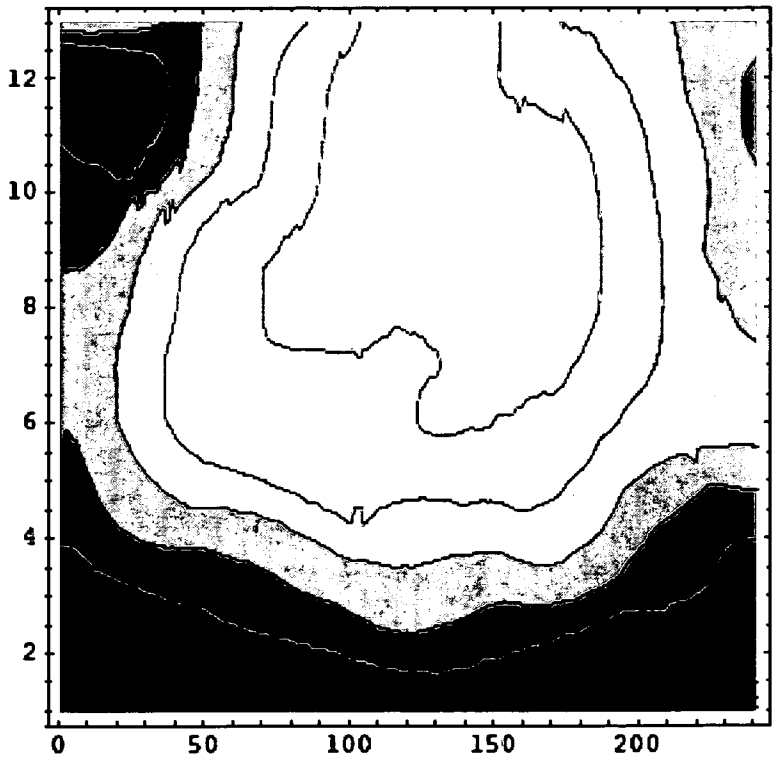


Fig. 6B

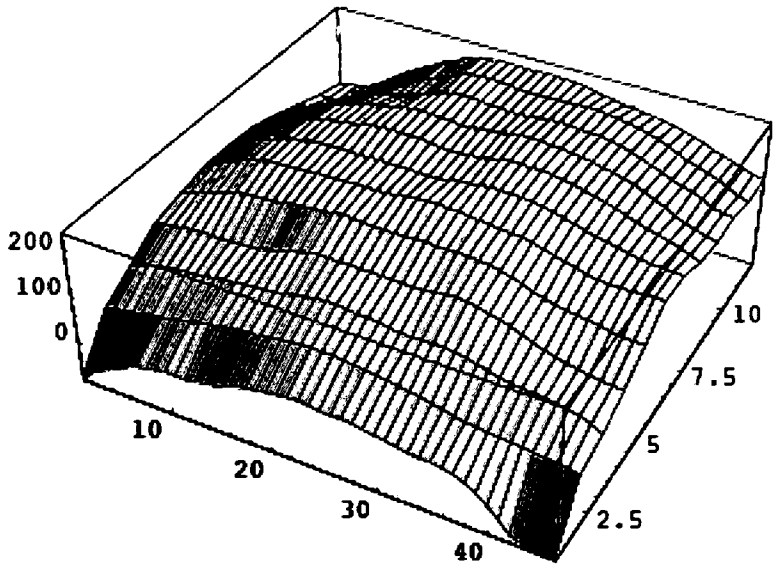


Fig. 6C

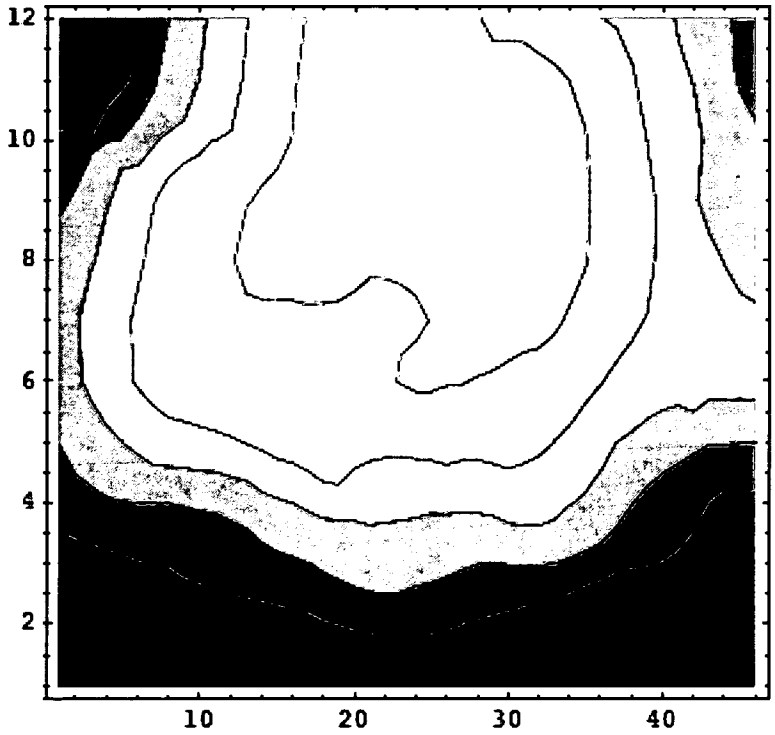


Fig. 6D

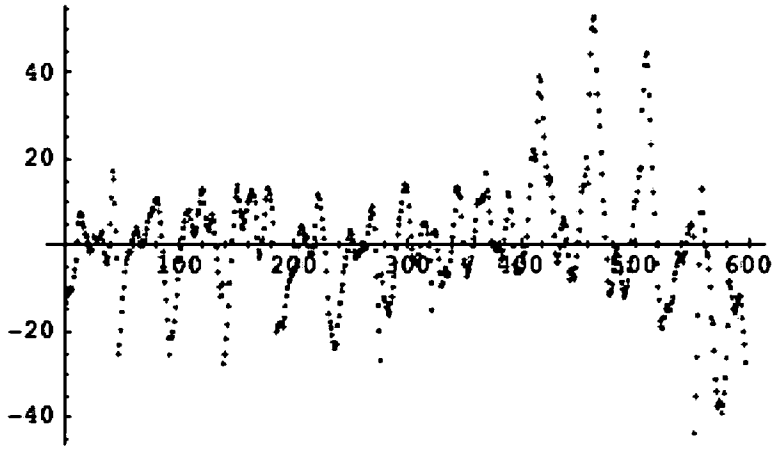


Fig. 6E

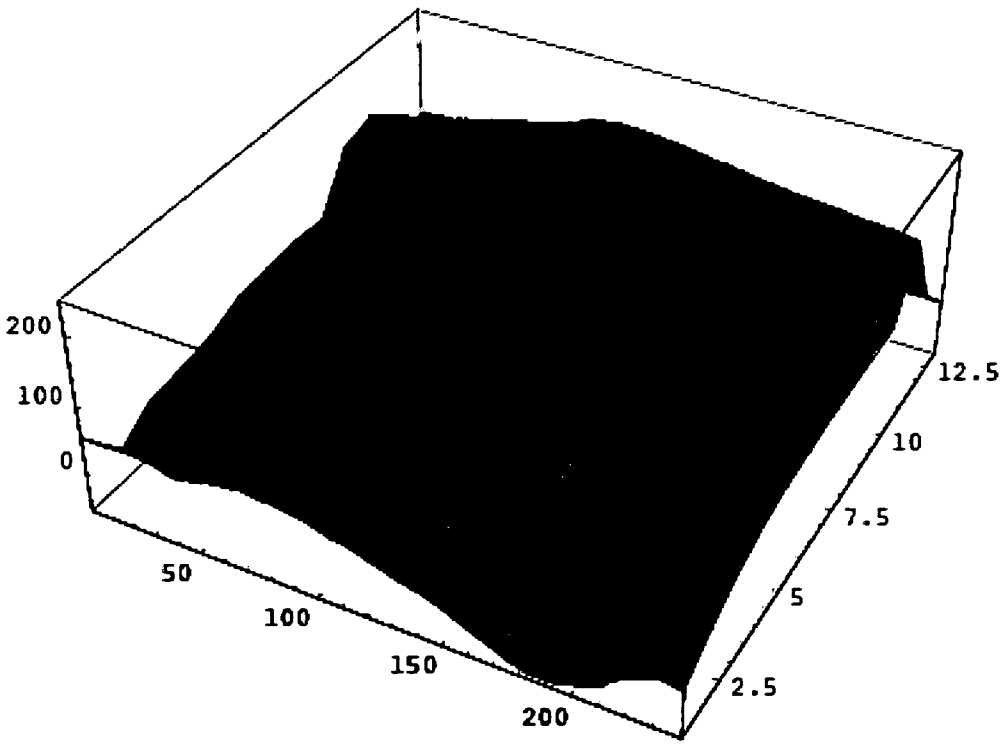


Fig. 7A

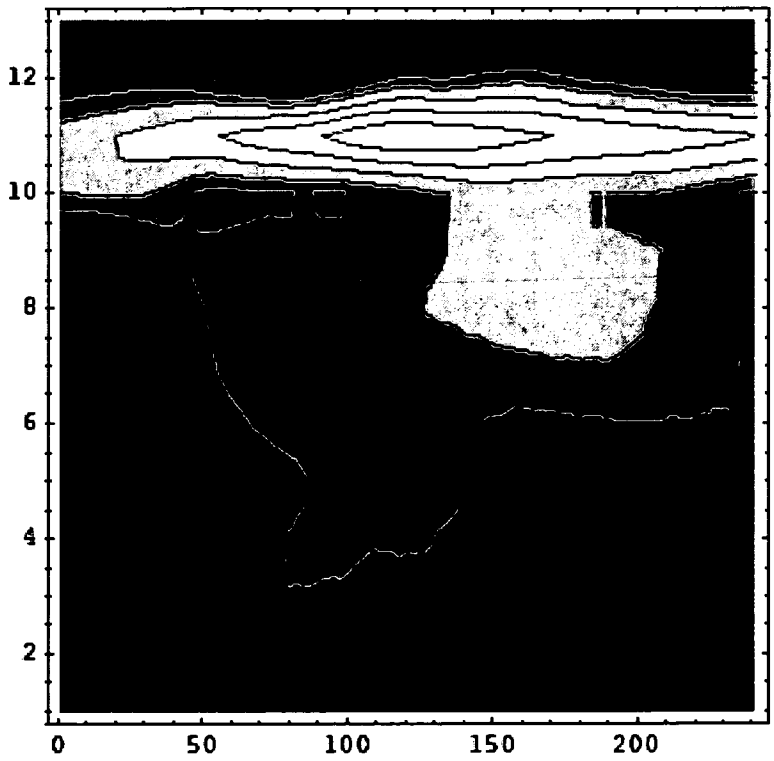


Fig. 7B

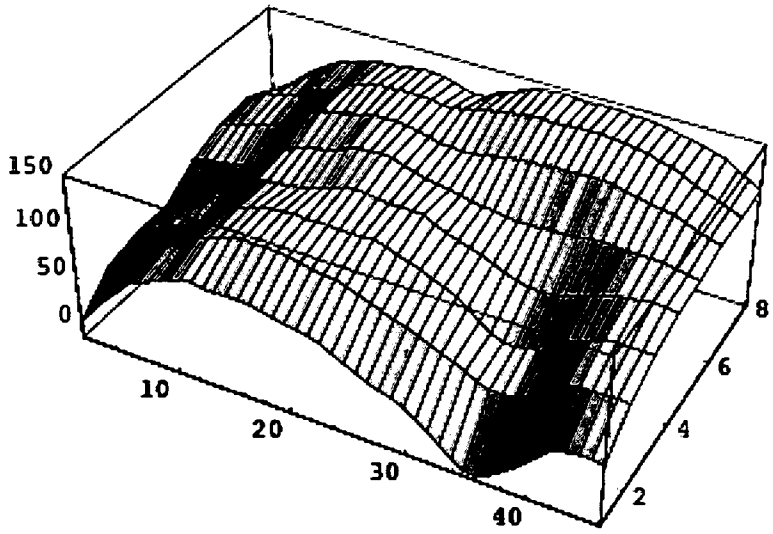


Fig. 7C

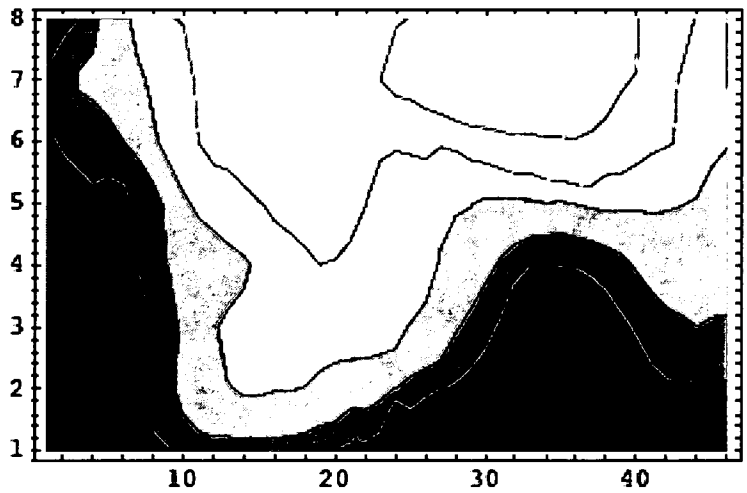


Fig. 7D

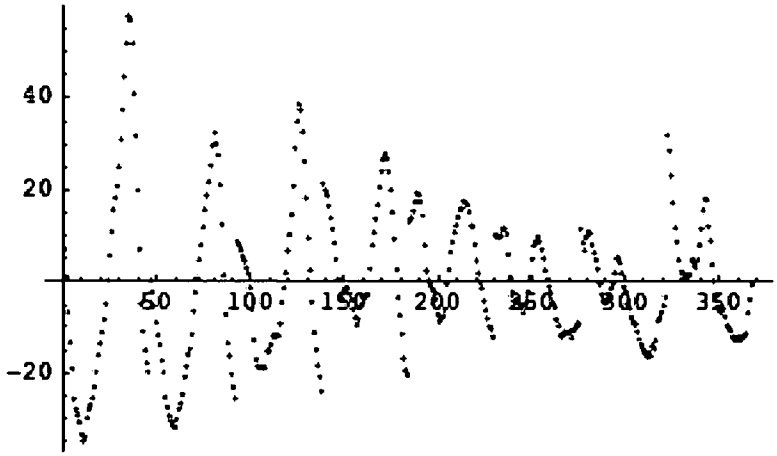


Fig. 7E



Fig. 8

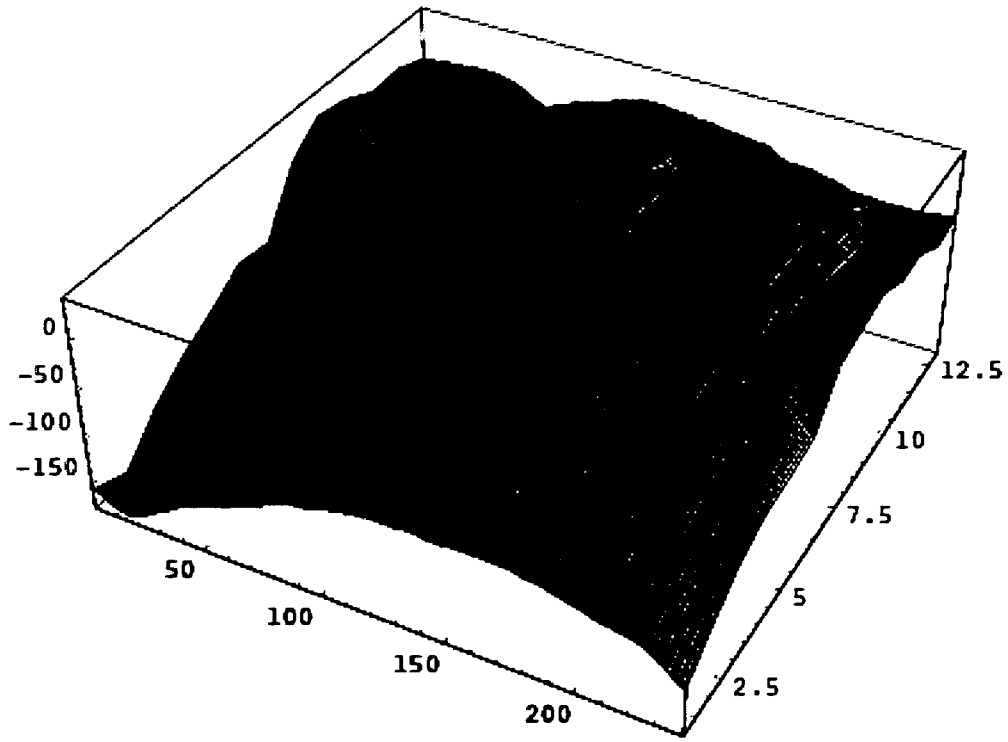

0
-50
-100
-150
50
100
150
200
2.5
5
7.5
10
12.5

Fig. 9A

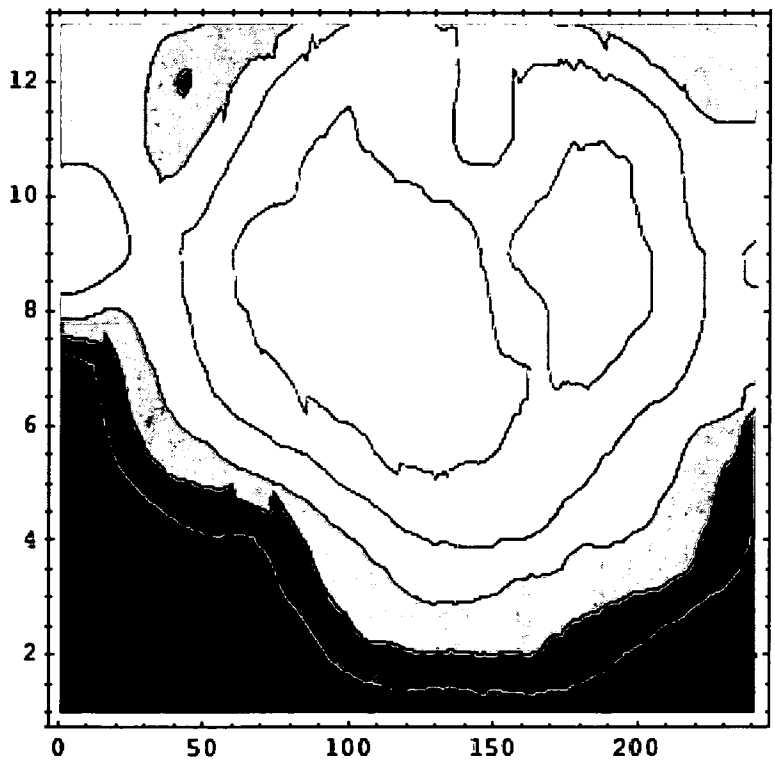

12
10
8
6
4
2
0
50
100
150
200

Fig. 9B

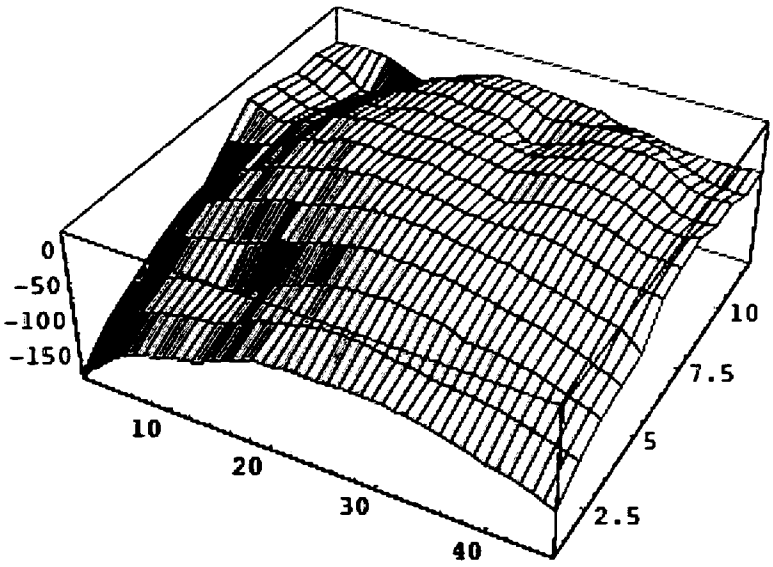


Fig. 9C

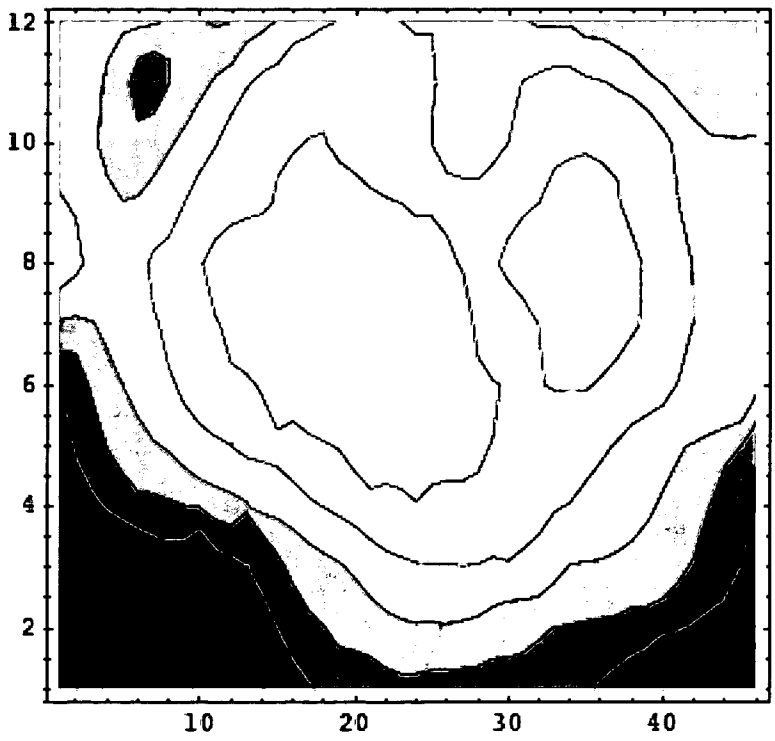


Fig. 9D

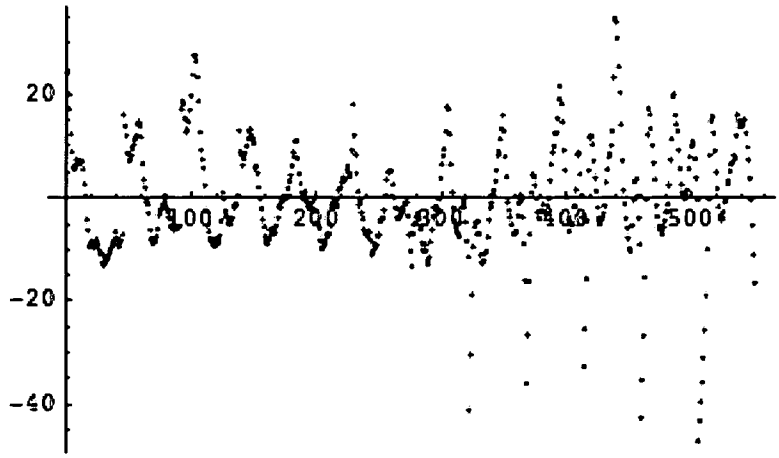


Fig. 9E

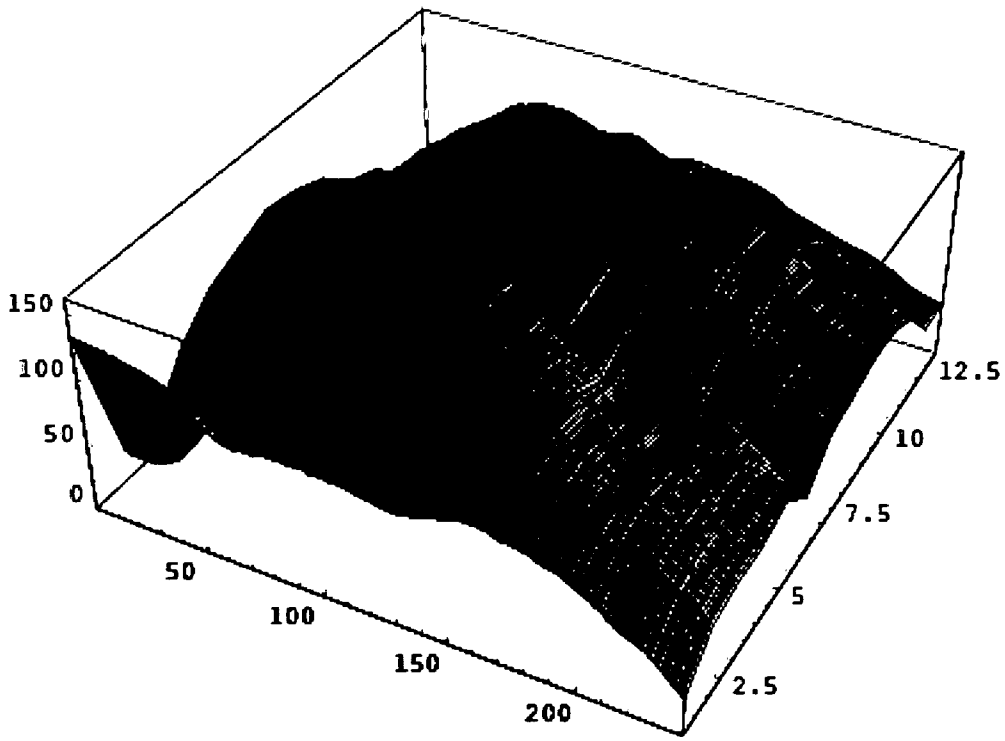


Fig. 10A

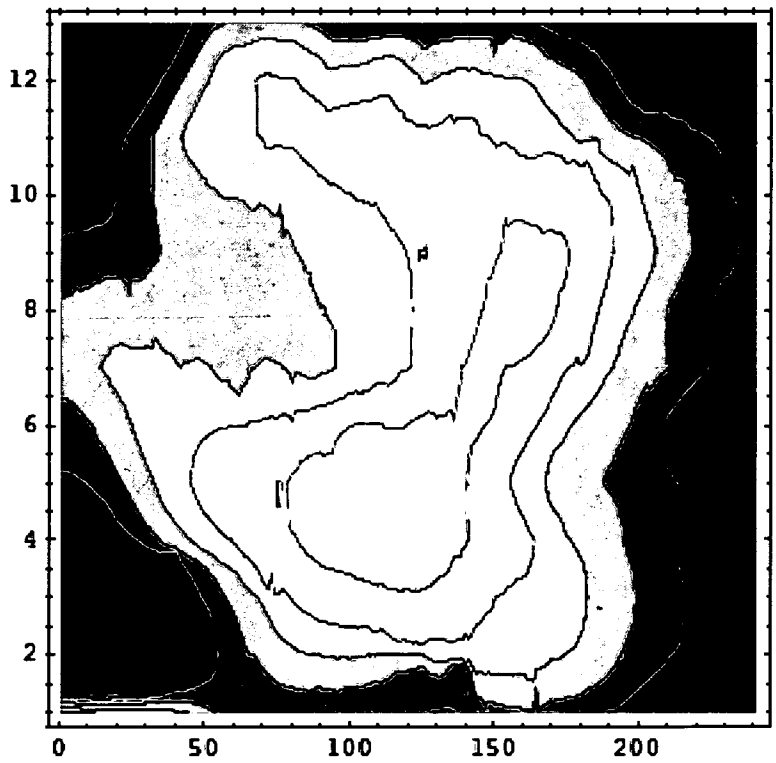


Fig. 10B

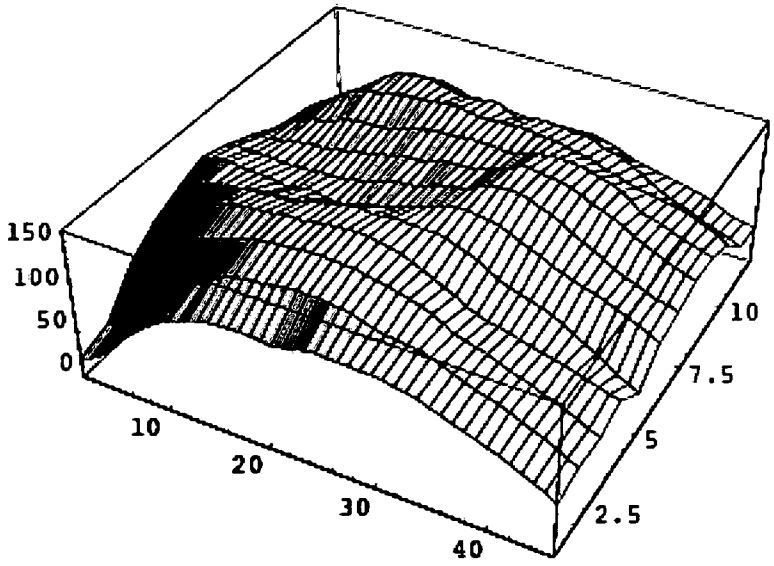


Fig. 10C

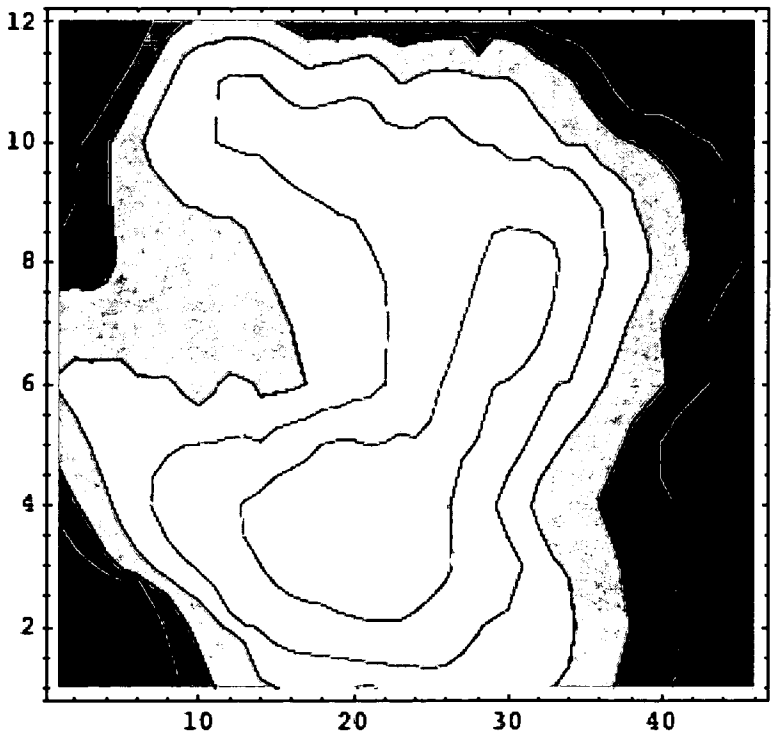


Fig. 10D

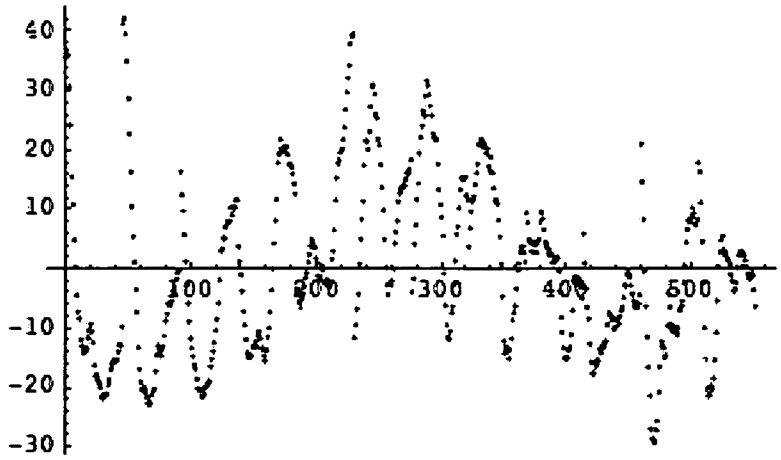


Fig. 10E



Fig. 11

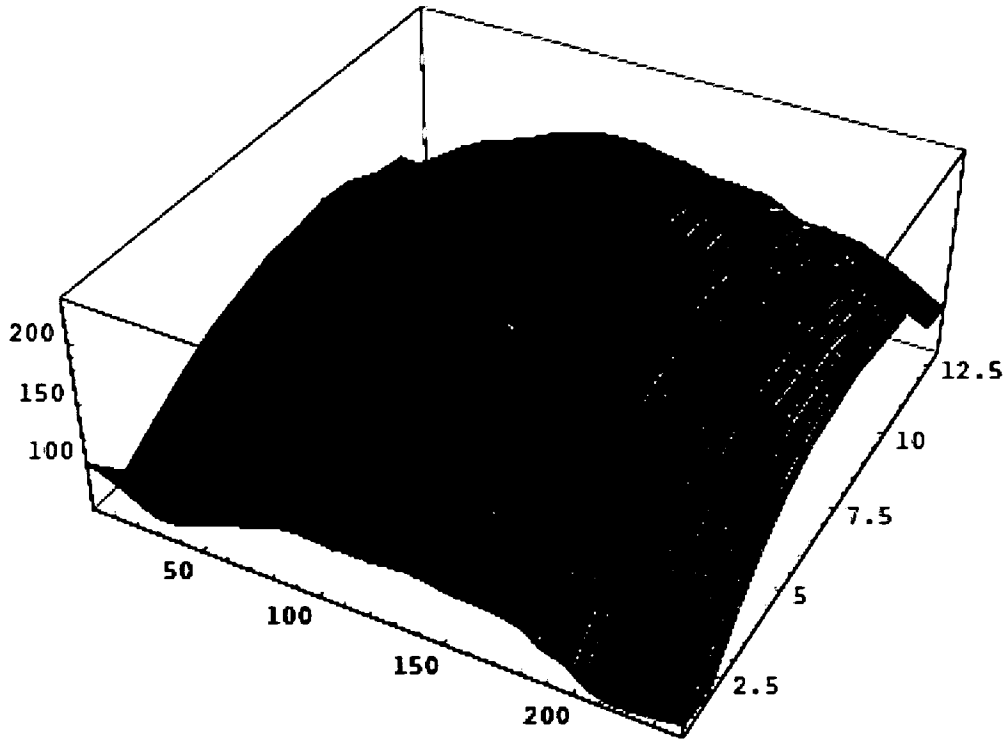


Fig. 12A

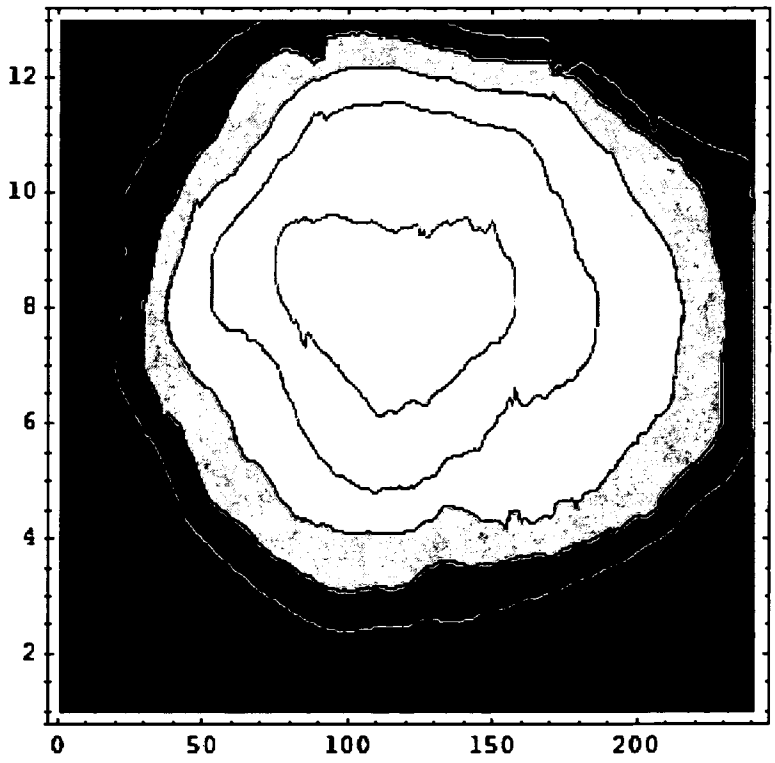


Fig. 12B

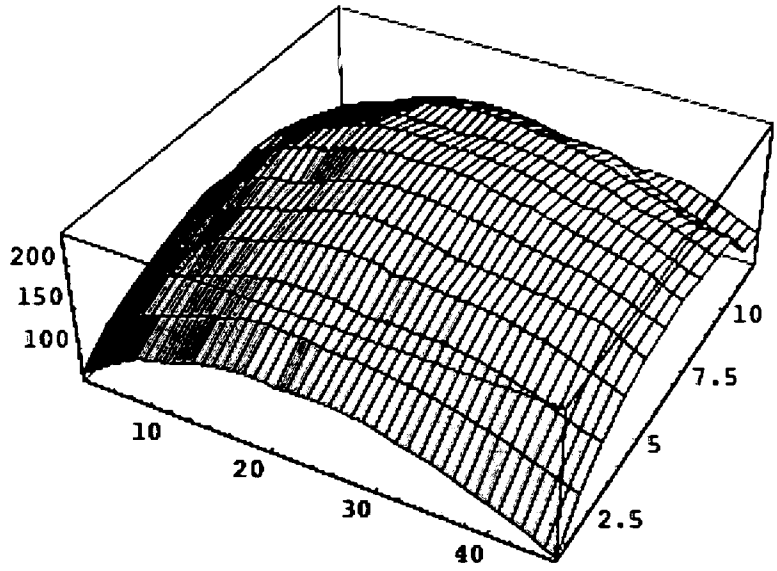


Fig. 12C

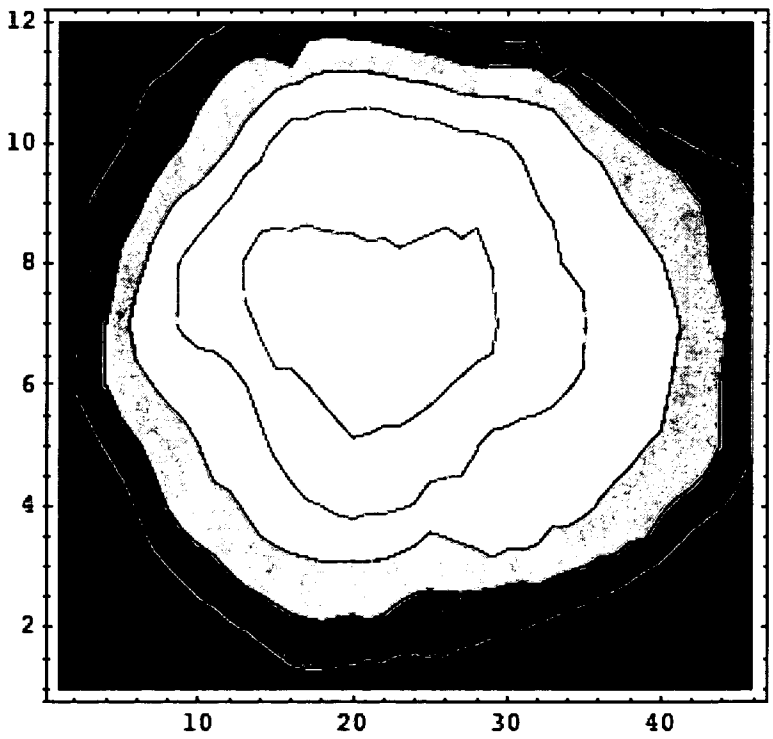


Fig. 12D

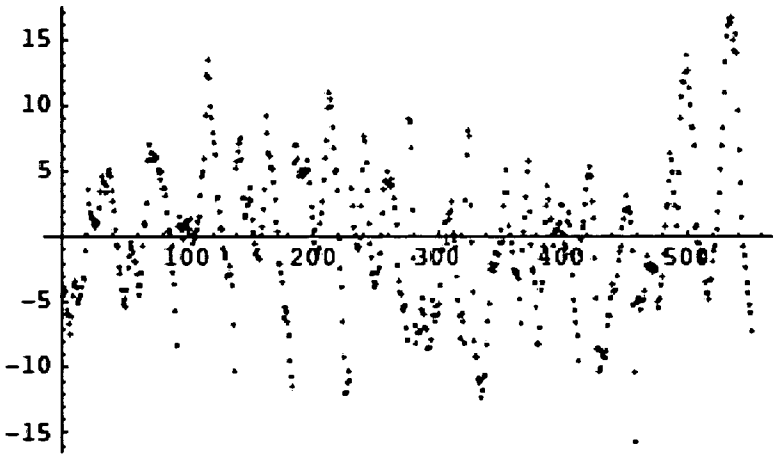


Fig. 12E

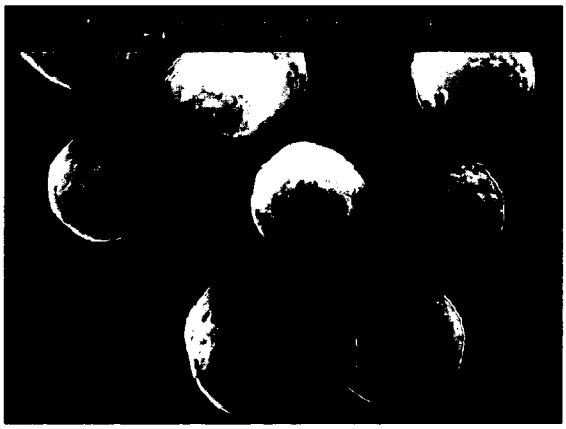


Fig. 13

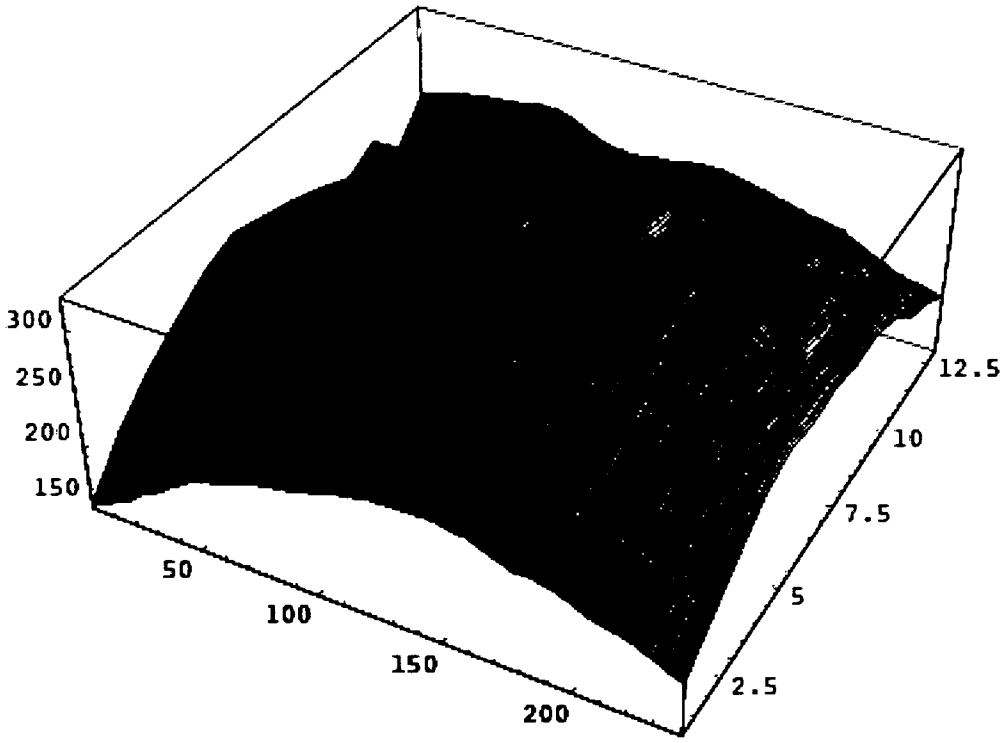


Fig. 14A

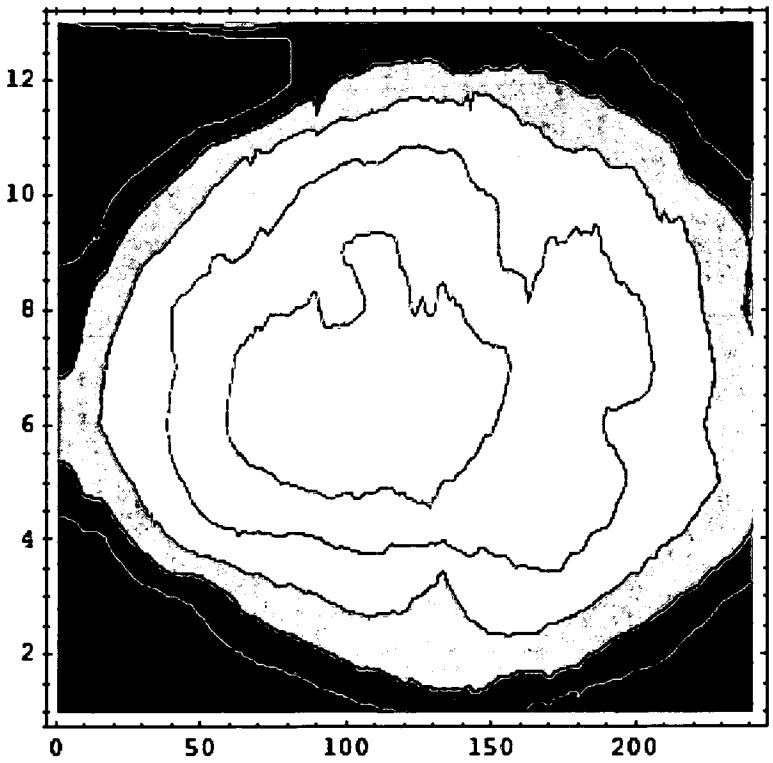


Fig. 14B

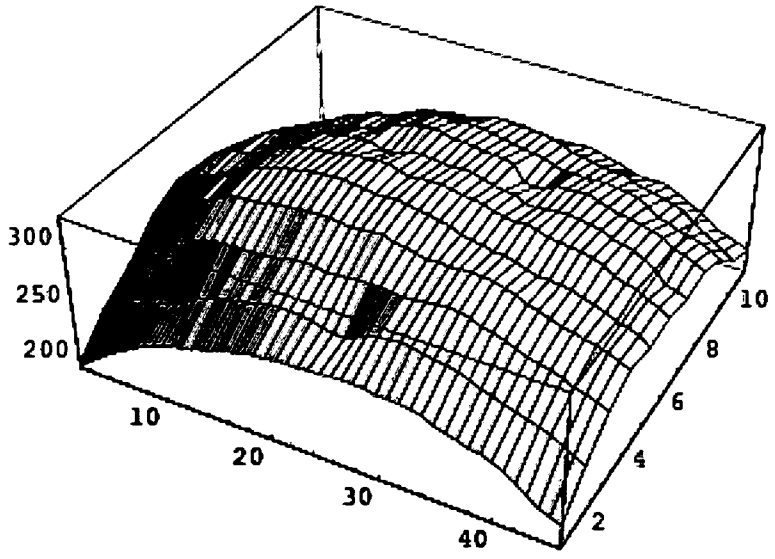


Fig. 14C

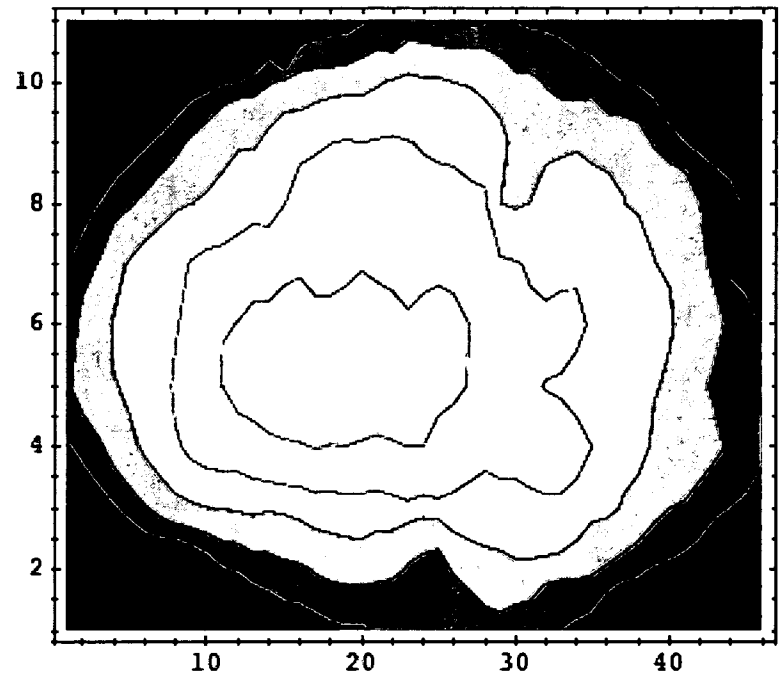


Fig. 14D

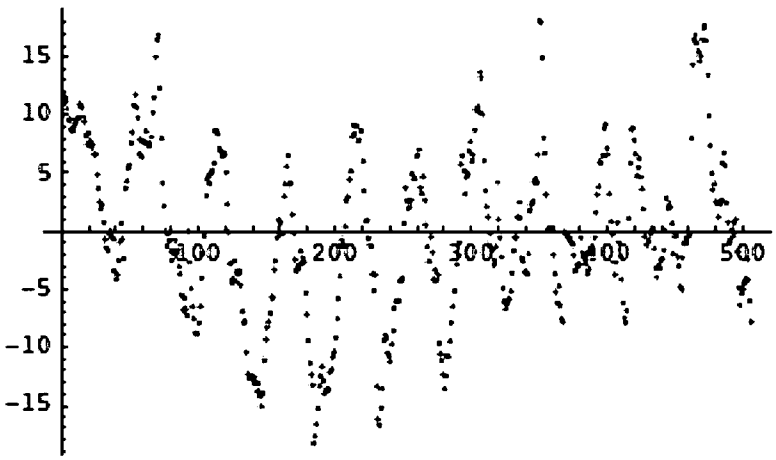


Fig. 14E

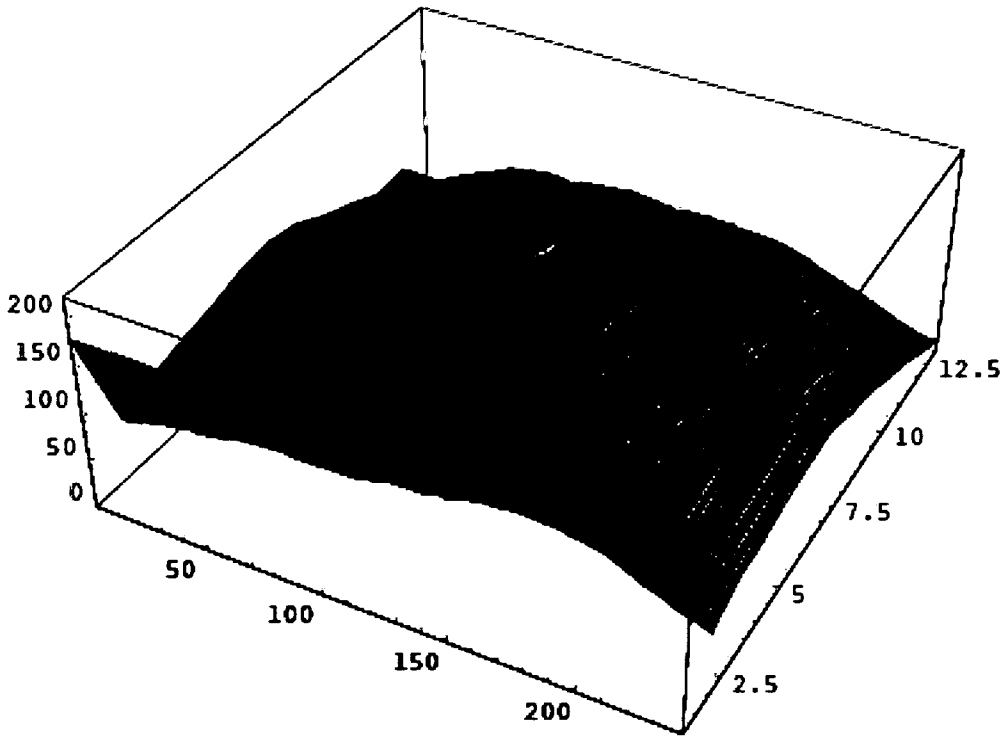


Fig. 15A

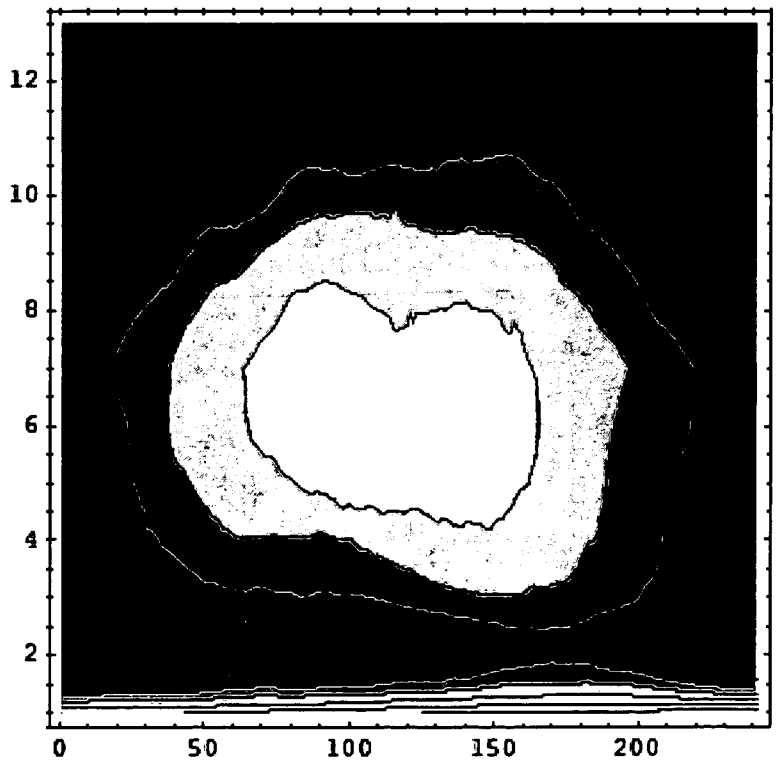


Fig. 15B

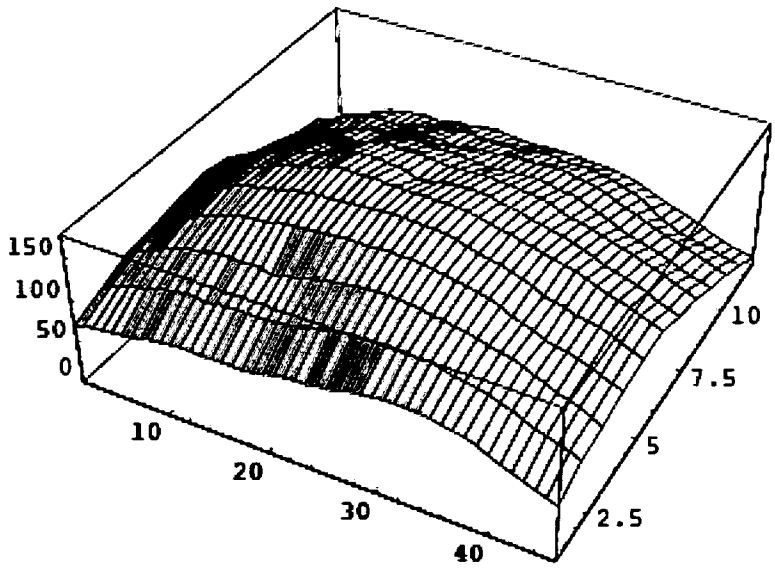


Fig. 15C

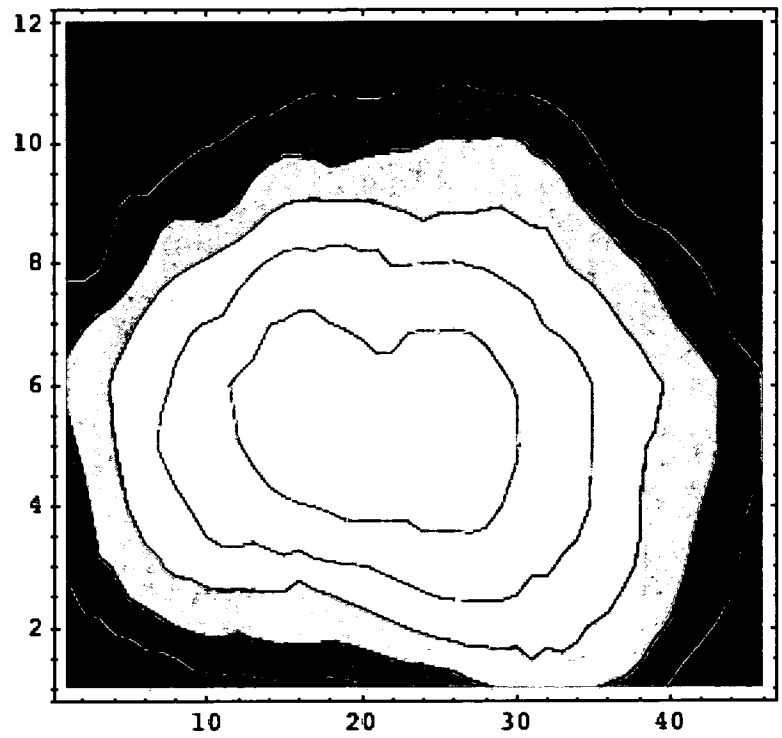


Fig. 15D

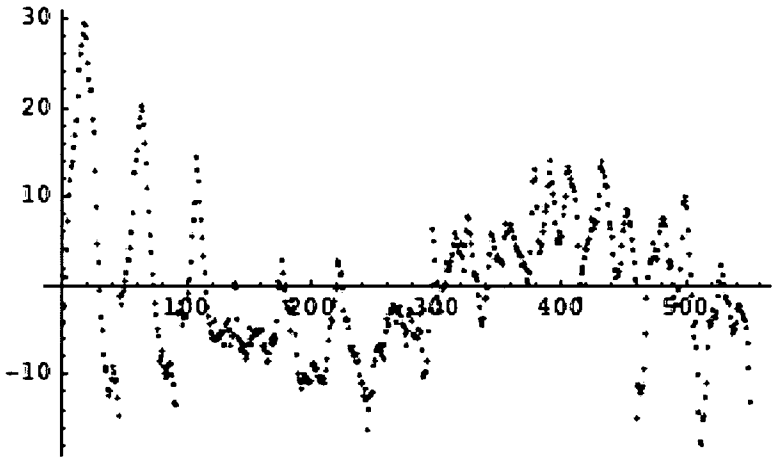


Fig. 15E

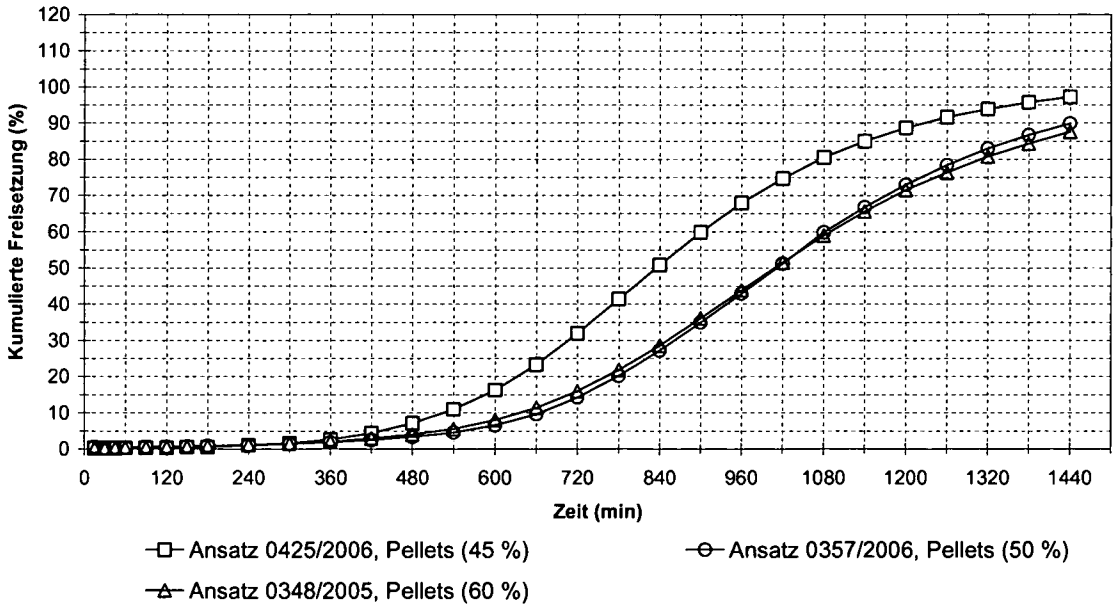


Fig. 16

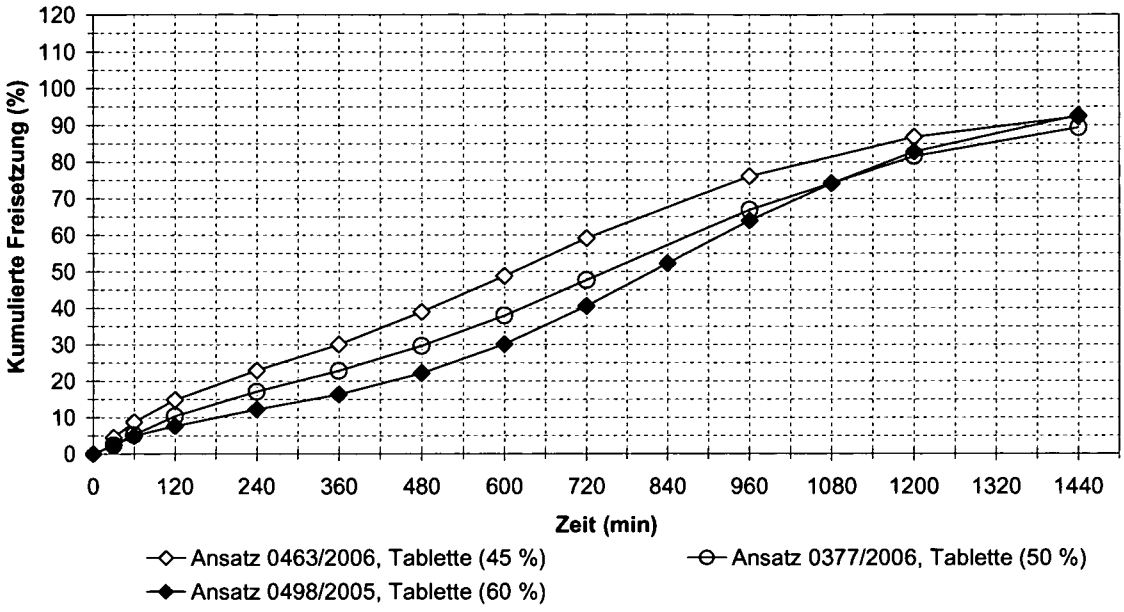

Kumulierte Freisetzung (%)
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
1200
1320
1440
Zeit (min)
Ansatz 0463/2006, Tablette (45 %)
Ansatz 0377/2006, Tablette (50 %)
Ansatz 0498/2005, Tablette (60 %)

Fig. 17