

(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
9. März 2006 (09.03.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/024638 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/054260

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. August 2005 (30.08.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2004 042 139.0 31. August 2004 (31.08.2004) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: BLUME, HENNING [DE/DE]; Friedrichsdorfer Str. 17b, 61352 Bad Homburg (DE). MUTSCHLER, ERNST [DE/DE]; Am Heckenberg 24, 55129 Mainz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WEITSCHIES, WERNER [DE/DE]; Kornblumenweg 14, 17498 Neuenkirchen (DE).

(74) Anwalt: 2K PATENTANWÄLTE KEWITZ & KOLLEGEN PARTNERSCHAFT; Corneliusstr. 18, 60325 Frankfurt a. M. (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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, 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.



WO 2006/024638 A2

(54) Title: PERORAL DOSAGE FORMS TO ACHIEVE A SUSTAINED-RELEASE EFFECT AFTER MEDICAMENT DOSAGE WITH A MEAL

(54) Bezeichnung: PERORALE DARREICHUNGSFORMEN ZUR ERZIELUNG EINES RETARDIERUNGSEFFEKTES NACH DER ARZNEIMITTELEINNAHME MIT EINER MAHLZEIT

(57) Abstract: The invention relates to a sustained-release formulation for peroral dosage together with a meal, comprising at least one active agent and optionally one or more pharmaceutically-acceptable adjuncts and an amount of gas-forming agent, permitting a largely homogeneous mixing of the active agent with the stomach contents and hence a continuous uptake of the active agent.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Retardformulierung zur peroralen Verabreichung zusammen mit einer Mahlzeit, enthaltend mindestens einen Wirkstoff und wahlweise einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe sowie eine Menge an Gasbildner, die eine weitgehend homogene Durchmischung des Wirkstoffes mit dem Mageninhalt und somit ein kontinuierliches Anfluten des Wirkstoffes ermöglicht.

5

10

15 ***Perorale Darreichungsformen zur Erzielung eines Retardierungseffektes nach
der Arzneimittleinnahme mit einer Mahlzeit***

20 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Retardformulierung zur peroralen Verabreichung
zusammen mit einer Mahlzeit, enthaltend mindestens einen Wirkstoff und wahlweise
einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe sowie eine Menge an
Gasbildner, die eine weitgehend homogene Durchmischung des Wirkstoffes mit dem
Mageninhalt und somit ein kontinuierliches Anfluten des Wirkstoffes ermöglicht.

25 Nach der peroralen Gabe von Darreichungsformen mit schneller Wirkstofffreisetzung
in Zusammenhang mit einer Mahlzeit treten häufig Verzögerungen in dem
systemischen Anfluten des Wirkstoffs auf, die in der Regel dadurch gekennzeichnet
sind, dass gegenüber der nüchternen Gabe die maximalen systemischen
Wirkstoffspiegel erniedrigt sind und die Zeit bis zum Auftreten der maximalen
30 Wirkstoffspiegel verlängert ist. Bei der peroralen Gabe von Retardzubereitungen mit
oder nach einer Mahlzeit ist dagegen im Vergleich zur nüchternen Gabe häufig eine
verlängerte Phase bis zum Auftreten erster messbarer systemischer
Wirkstoffkonzentrationen zu beobachten, gelegentlich wird sogar das Auftreten
ausgeprägter Plasmaspiegelmaxima mehrere Stunden nach der Gabe der
35 Retardform beschrieben, das auch als „dose dumping“ bezeichnet wird und
beispielsweise von Schug BS, Brendel E, Wonnemann M, Wolf D, Wargenau M,

- 5 Dingler A, Blume HH, „dosage form-related food interaction observed in a marketed once-daily nifedipine formulation after a high-fat American breakfast“ in Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002; 58(2):119-125 beschrieben wird.

Aus dem Stand der Technik ist es bekannt, Gasentwickler in Brausezubereitungen zu verwenden. Die Brausezubereitungen werden vor der Einnahme in wässrigen
10 Medien aufgelöst, wobei der Gasentwickler lediglich dazu beiträgt, dass die Formulierung in dem wässrigen Medium schnell zerfällt. Die Gasentwicklung tritt bei Brausezubereitungen also schon vor der Einnahme beim Zerfall der Darreichungsform in einer geeigneten Menge Wasser auf (siehe beispielsweise Bauer KH, Frömming KH, Führer C; Pharmazeutische Technologie, 5. Auflage,
15 Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1997, S. 314). Beachtlich ist, dass nach der Einnahme einer derartig vorher aufgelösten Brausezubereitung gerade kein kontinuierliches Anfluten des Arzneistoffs in der systemischen Zirkulation erreicht wird. Vielmehr führen die bekannten peroral einzunehmenden Brausemischungen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, also der Einnahme nach Zerfall der
20 Brausezubereitung in einer geeigneten Flüssigkeit, die zumeist Wasser ist, zu einem besonders schnellen Anfluten des Arzneistoffs.

Die Verwendung von Gasentwicklern als Hilfsstoffe in festen Darreichungsformen wird gelegentlich auch als Zerfallsbeschleuniger für die Herstellung von peroral einzunehmenden Tabletten oder Kautabletten vorgeschlagen, beschrieben
25 beispielsweise in „Oral tablet disintegrant of nimodipine for treating dementia“, Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu, 6 pp. CODEN: CNXXEV; Chinese; CN1394605. Hier tritt zwar eine Gasentwicklung erst während der Einnahme im Mundraum oder auch im Magen auf, allerdings sind die in derartige Arzneiformen eingearbeiteten Mengen an Gasentwicklern zu gering, um ein unkontinuierliches
30 Anfluten des entsprechenden Wirkstoffes verhindern zu können.

DE 691 25 619 T2 betrifft Strukturen zur kontrollierten Freisetzung, welche dadurch erreicht wird, dass ein länglicher extrudierter Kern mit einem in Wasser unlöslichen Material überzogen ist. Calciumcarbonat wird als ein möglicher Zusatzstoff erwähnt
35 und steht in keinem Zusammenhang mit der kontrollierten Freisetzung, im Gegenteil, die Anwesenheit von Calciumcarbonat bedingt gerade keine Retardierung sondern eine schnellere Freisetzung, wie aus den Figuren dieser Druckschrift ersichtlich.

5

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Darreichungsformen zu finden, die das Problem des Auftretens von unerwünschten Plasmaspiegelspitzen sowie Verzögerungen im Anfluten bei der peroralen Gabe von Arzneistoffen mit oder nach der Mahlzeit vermeiden. Die Darreichungsformen sollen des Weiteren einen

10 möglichst gleichmäßigen Konzentrationsverlauf des Arzneistoffs in der systemischen Zirkulation bewirken.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass durch die Verwendung von Gasentwicklern als Hilfsstoffe in festen peroralen Darreichungsformen unerwünschte Plasmaspiegelspitzen sowie Verzögerungen im Anfluten bei der peroralen Gabe von

15 Arzneistoffen mit oder nach der Mahlzeit deutlich vermindert auftreten. Dies ist vermutlich darauf zurück zu führen, dass durch die in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen enthaltenen Mengen an Gasentwickler eine vorzugsweise homogene Durchmischung der ebenfalls enthaltenen Wirkstoffe oder der wirkstoffhaltigen Bestandteile der Darreichungsform mit dem Mageninhalt auftritt.

20 Nach der Einnahme einer erfindungsgemäßen Darreichungsform nach oder während einer Mahlzeit tritt auch bei gut wasserlöslichen Wirkstoffen über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten, in der Regel sogar von mehr als einer Stunde, ein kontinuierliches Anfluten des enthaltenen Wirkstoffs beziehungsweise der enthaltenen Wirkstoffe in der systemischen Zirkulation auf.

25 Dieser Retardierungseffekt ist überraschend und gegensätzlich zu der bisher gängigen Praxis der Verwendung von Gasentwicklern als Hilfsstoffe in festen peroral anzuwendenden Darreichungsformen, da die bekannten Brausezubereitungen einen besonders schnellen Eintritt der Wirkung gewährleisten sollen. In Verbindung mit Retardarzneiformen werden Gasentwickler als Zerfallsbeschleuniger bisher nicht

30 eingesetzt, da dann gerade das Problem des „dose dumping“ bei der Einnahme mit einer Mahlzeit in vermehrtem Umfang zu erwarten wäre. Im Gegensatz zu dieser bekannten Verwendung von Gasentwicklern als pharmazeutische Hilfsstoffe in festen peroral anzuwendenden Darreichungsformen, ist es für die erfindungsgemäßen Zubereitungen kennzeichnend, dass die Gasentwicklung erst nach der Einnahme im

35 Magen des Patienten stattfindet, was ein kontinuierliches Anfluten des Arzneistoffes ermöglicht.

- 5 Eine Voraussetzung für die vorteilhafte Wirkung der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist, dass neben dem Vorhandensein einer ausreichenden Menge an Gasentwickler die Einnahme während oder bevorzugt nach einer Mahlzeit erfolgt. Die erfindungsgemäße Darreichungsform sollte also im Zustand eines mit Zuckern, Kohlenhydraten, Fetten und/oder Proteinen gefüllten Magen eingenommen werden.
- 10 Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung und zur Verlängerung oder Verbesserung des Retardierungseffektes kann der in der Darreichungsform enthaltene Wirkstoff auch vollständig oder teilweise in langsam den Wirkstoff freisetzender Form vorliegen. Auch magensaftresistente Formen sind denkbar, wobei hier der Arzneistoffs vor dem Magenmilieu geschützt werden kann. Der Fachmann
- 15 wird je nach Wirkstoff Retardformulierungen und/oder magensaftresistente Überzüge o.ä. in Erwägung ziehen.

Denkbar sind hier beispielsweise umhüllte oder aus einer Hilfsstoffmatrix aufgebaute Partikel, wie Granulatpartikel oder Pellets, oder auch Mikropartikel. Für Ausgestaltungsformen, die den Wirkstoff in der Form einer Kombination mit aus

20 weiteren Hilfsstoffen aufgebauten Partikeln enthalten, ist vorzugsweise eine Partikelgröße der Einzelpartikel von kleiner als 2 mm, weiter bevorzugt von kleiner als 1 mm zu wählen.

Die Einnahme der erfindungsgemäßen Darreichungsformen unabhängig von einer Mahlzeit, also gegebenenfalls auf einen nüchternen Magen, ist für den Patienten in

25 keiner Form gefährlich, da der Arzneistoff auch auf diese Weise seine Wirkung entfalten kann.

Als Gasentwickler sind Stoffe geeignet, die Kohlendioxid freisetzen. Bevorzugt sind Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Calciumcarbonat und Magnesiumcarbonat oder deren Mischungen. Hierbei ist es denkbar, zwei oder mehr

30 der genannten Gasbilder in beliebigen Verhältnissen zu mischen. Der Fachmann wird je nach Wirkstoff oder Wirkstoffkombination eine geeignete Zusammensetzung an Gasentwickler wählen. Wie oben schon gesagt, können auch andere Substanzen, die Kohlendioxid freisetzen, hier in Betracht kommen.

Für die erfindungsgemäßen Darreichungsformen wird pro Einzeldosis eine solche

35 Menge an Gasentwickler verwendet, welche eine weitgehend homogene Durchmischung des Wirkstoffes mit dem Mageninhalt ermöglicht. Beispielsweise können dies pro Einzeldosis mindestens 50 mg eines Gasentwicklers sein. In

5 bevorzugten Ausführungsformen werden mindestens 100 bis 150 mg Gasentwickler pro Einnahme, besonders bevorzugt mindestens 250 mg, weiter bevorzugt 300 mg, sofern sinnvoll 500 mg und auch bis zu 1000 mg an Gasentwickler pro Einnahme verabreicht. Der Fachmann wird, je nach Wirkstoff und vorliegender Galenik, die erforderliche Menge an Gasentwickler wählen und diese so bestimmen, dass die
10 erfindungsgemäße Wirkung der homogenen Durchmischung mit dem Mageninhalt erzielt wird.

Die für die bei den erfindungsgemäß bevorzugten Gasentwicklern zur Kohlendioxidfreisetzung benötigte Säure kann aus dem Mageninhalt stammen oder wahlweise in der Darreichungsform enthalten sein. Zum Beimischen geeignet sind
15 alle nicht physiologisch verträglichen Säuren, als Säurekomponente bevorzugte Hilfsstoffe sind Zitronensäure, Weinsäure und Ascorbinsäure oder deren Mischungen. Besonders bevorzugt ist Ascorbinsäure. Die Säure oder die Säuren liegen gemäß bevorzugter Ausführungsformen der Erfindung in Mengen von 100 bis 300 mg, weiter bevorzugt von 100 bis 200 mg, besonders bevorzugt in einer Menge
20 von etwa 200 mg in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vor. Der Fachmann wird je nach Darreichungsform eine geeignete Menge an Säure wählen.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen sind besonders für die folgenden systemisch wirkenden Arzneistoffe geeignet: Trizyklische Antidepressiva, wie Amitryptilin, Doxepin, und Imipramin; nichtsteroidale Antiphlogistika, wie
25 insbesondere Indomethacin, Diclofenac und Ketoprofen; Analgetika, wie Oxycodon, Orphin, Tramadol und Tilidin; Antiepileptika, wie Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproinsäure, Phenytoin und Gabapentin; Antiparkinsonmittel, wie Levodopa und Enthacapon; Alpha-Rezeptor-Blocker, wie Doxazosin; Betablocker, wie Bisoprolol, Atenolol und Metoprolol; Spasmolytika, wie Oxybutynin; Antidementiva, wie
30 Memantine und Donepezil; Schilddrüsenhormone, wie Levothyroxin und Liothyronin; Calciumantagonisten, wie Felodipin, Nifedipin, Nitrendipin, Amlodipin und Diltiazem; Protonenpumpenhemmer, wie Omeprazol, Pantoprazol und Lansoprazol; Chinolone wie Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin; Schleifendiuretika, wie Furosemid und Torasemid; orale Antidiabetika, wie Metformin,
35 Glibenclamid, Glimepirid, Repaglinid und Nateglinid sowie Nicotinsäure und Pentaerythrityltetranitrat.

- 5 Auch nach der Gabe von Darreichungsformen, die Wirkstoffe enthalten, die überwiegend präsystemisch im Darm oder während der ersten Passage der Darmwand oder der Leber ihre Wirkung entfalten, ist eine möglichst gleichmäßige Durchmischung des Mageninhaltes mit dem Wirkstoff vorteilhaft. Deshalb sind die erfindungsgemäßen Darreichungsformen ferner insbesondere geeignet zur
- 10 Verabreichung der Wirkstoffe Acarbose, Miglitol, Pankreasenzyme, Ezetemibe, Statine, wie Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin sowie Orlistat. Insbesondere geeignet ist der Wirkstoff Acarbose.

- Erfindungsgemäße Darreichungsformen können überzogene oder nicht überzogene Tabletten, Kautabletten, Kapseln, überzogene oder nicht überzogene Granulate,
- 15 überzogene oder nicht überzogene Pulver oder Suspensionen sein. Die erforderliche Wirkstoffdosis pro Einnahme kann auf mehrere einzeln abgeteilte Formen, beispielsweise auf zwei oder drei Tabletten oder Kapseln, aufgeteilt sein. Die erforderliche Menge an Gasentwickler bezieht sich dann auf die Gesamtmenge eingenommener Wirkstoffdosis.

- 5 Die folgenden Beispiele beschreiben die erfindungsgemäßen Darreichungsformen ohne sie einzuschränken:

Beispiel 1

10 Tablette bestehend aus 500 mg Natriumhydrogencarbonat, 100 mg Acarbose, 100 mg mikrokristalliner Cellulose, 10 mg Magnesiumstearat. Natriumhydrogencarbonat, Acarbose und mikrokristalline Cellulose werden in einem Freifallmischer gemischt, Magnesiumstearat wird zugegeben und es wird nochmals kurz gemischt. Das Pulver wird auf einer Tablettenpresse zu einer Tablette verpresst.

Beispiel 2

15 Tablette bestehend aus 400 mg Natriumhydrogencarbonat, 100 mg Citronensäure, 50 mg Acarbose, 100 mg mikrokristalliner Cellulose, 10 mg Magnesiumstearat. Natriumhydrogencarbonat, Citronensäure, Acarbose und mikrokristalline Cellulose werden in einem Freifallmischer gemischt, Magnesiumstearat wird zugegeben und
20 es wird nochmals kurz gemischt. Das Pulver wird auf einer Tablettenpresse zu einer Tablette verpresst.

Beispiel 3

Kapsel enthaltend 250 mg Natriumhydrogencarbonat, 25 mg Acarbose, 5 mg
25 Magnesiumstearat. Natriumhydrogencarbonat und Acarbose werden in einem Freifallmischer gemischt, Magnesiumstearat wird zugegeben und es wird nochmals kurz gemischt. Das Pulver wird in eine Hartgelatine kapsel gefüllt.

Beispiel 4

30 Kapsel enthaltend 250 mg Natriumhydrogencarbonat, 50 mg Citronensäure, 25 mg Acarbose, 5 mg Magnesiumstearat. Natriumhydrogencarbonat, Citronensäure und Acarbose werden in einem Freifallmischer gemischt, Magnesiumstearat wird zugegeben und es wird nochmals kurz gemischt. Das Pulver wird in eine Hartgelatine kapsel gefüllt.

5

Beispiel 5

Kapsel bestehend aus 10 mg Omeprazol als Pellets in magensaftresistenter Form (Omeprazol, Stada), 300 mg Natriumhydrogencarbonat, 50 mg Ascorbinsäure, 5 mg Magnesiumstearat. Natriumhydrogencarbonat und Citronensäure werden in einem Freifallmischer gemischt, Magnesiumstearat und die magensaftresistenten Pellets (Omeprazol, Stada) werden zugegeben. Es wird nochmals gemischt. Die Mischung wird in eine Hartgelatine kapsel gefüllt.

Beispiel 6

15 Kapsel bestehend aus 10 mg Omeprazol als Pellets in magensaftresistenter Form (Omeprazol, Stada), 300 mg Natriumhydrogencarbonat, 50 mg Ascorbinsäure, 50 mg mikrokristalline Cellulose, 5 mg Magnesiumstearat. Natriumhydrogencarbonat, Citronensäure und mikrokristalline Cellulose werden in einem Freifallmischer gemischt. nach Zugabe von Magnesiumstearat wird das Pulver kompaktiert und anschließend zu einem Granulat grob zerkleinert. Das Granulat und die 20 magensaftresistenten Pellets (Omeprazol, Stada) werden gemischt. Die Mischung wird in eine Hartgelatine kapsel gefüllt.

Beispiel 7

25 Jeweils 50 mg Acarbose wurden mit 406 mg Ascorbinsäure und 194 mg Natriumhydrogencarbonat in einem Mörser gemischt und in eine Hartgelatinesteck kapseln der Größe 1 abgefüllt.

In einer randomisierten klinischen Studie erhielten 5 gesunde Probanden, die zuvor über Nacht gefastet hatten, morgens nach dem Verzehr der Hälfte eines Frühstücks bestehend aus Haferflocken (100 g), Milch (1,5% Fett, 100 ml) und Saccharose (50 g) jeweils entweder eine erfindungsgemäße Hartgelatine kapsel oder als 30 Referenzprodukt eine schnell freisetzende konventionelle Tablette, enthaltend 50 mg Acarbose (Handelsname: Glucobay®).

Zwischen den beiden Applikationen wurde jeweils eine Auswaschphase von 35 mindestens 7 Tagen eingehalten.

- 5 Es wurden zu den folgenden Zeitpunkten Blutproben (je 1,5 ml) gewonnen: 5 min vor dem Beginn des Frühstücks, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min, 30 min, 35 min, 40 min, 45 min, 50 min, 55 min, 60 min, 1h 10min, 1h 20min, 1h 30min, 1h 40min, 1h 50min, 2h, 2h 15min, 2h 30min, 2h 45min, 3h, 3h 15min, 3h 30min, 3h 45min, 4h, 4h 20min, 4h 40min, 5h, 5h 20min, 5h 40min, 6h, 6h 20min, 6h 40min, 7h, 7h 20min, 7h 40min, 10 8h nach dem Beginn des Frühstücks. Die Blutproben wurden auf den Gehalt an Glukose untersucht.

Für die Glukoseblutspiegel wurde das in Figur 1 dargestellte Ergebnis erhalten. Die Figur zeigt, dass durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung, die in diesem Fall als Hartgelatinesteckkapsel appliziert wurde, ein deutlich flacherer und 15 damit vorteilhafter Verlauf des Plasmaglukosespiegels erzielt wird. Es kommt eindeutig zu einer lang anhaltenden und gleichmäßigen Wirkung der Acarbose und unerwünschte „Peak-Konzentrationen“ des Wirkstoffes können vermieden werden.

5

Patentansprüche

1. Retardformulierung zur peroralen Verabreichung zusammen mit einer Mahlzeit,
10 enthaltend mindestens einen Wirkstoff und wahlweise einen oder mehrere
pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe sowie eine Menge an Gasbildner, die
eine weitgehend homogene Durchmischung des Wirkstoffes mit dem
Mageninhalt und somit ein kontinuierliches Anfluten des Wirkstoffes ermöglicht.
2. Retardformulierung nach Anspruch 1, wobei pro Verabreichung mindestens
15 50 mg Gasbildner vorliegen.
3. Retardformulierung nach einem der Ansprüche 1 und/oder 2, wobei pro
Verabreichung mindestens 150 mg Gasbildner vorliegen.
- 20 4. Retardformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, wobei der
Gasbildner ausgewählt ist aus Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat,
Calciumcarbonat und Magnesiumcarbonat oder Mischungen davon.
- 25 5. Retardformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, wobei der
Wirkstoff ausgewählt ist aus einem oder mehreren der Gruppe bestehend aus
Trizyklischen Antidepressiva, nichtsteroidalen Antiphlogistika, Analgetika,
Antiepileptika, Antiepileptika, Alpha-Rezeptor-Blockern, Betablockern, Spasmolytika,
Antidementiva, Schilddrüsenhormonen, Protonenpumpenhemmern, Chinolonen,
Schleifendiuretika oder oralen Antidiabetika.
- 30 6. Retardformulierung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, wobei
der Wirkstoff ausgewählt ist aus Acarbose, Miglitol, Pankreasenzyme, Ezetemibe,
Statine, wie Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin oder
Orlistat.
- 35 7. Verwendung eines Gasbildners zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Verabreichung eines Wirkstoffes zusammen mit einer Mahlzeit bei
gleichzeitigem Erzielen eines retardierenden Effektes.
- 40 8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei der Gasbildner ein Carbonat ist.

- 5 9. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 und/oder 8, wobei der Gasbildner ausgewählt ist aus Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Calciumcarbonat und Magnesiumcarbonat oder Mischungen davon.
- 10 10. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 7 bis 9, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus einem oder mehreren der Gruppe bestehend aus Trizyklischen Antidepressiva, nichtsteroidalen Antiphlogistika, Analgetika, Antiepileptika, Antiepileptika, Alpha-Rezeptor-Blockern, Betablockern, Spasmolytika, Antidementiva, Schilddrüsenhormone, Protonenpumpenhemmern, Chinolonen, Schleifendiuretika oder oralen Antidiabetika.
- 15 11. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 7 bis 10, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus Acarbose, Miglitol, Pankreasenzyme, Ezetemibe, Statine, wie Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin oder Orlistat.
- 20 12. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 7 bis 11, wobei der Gasbildner in einer Menge von mindestens 50 mg pro Einzeldosis vorliegt.
- 25 13. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 7 bis 12, wobei der Gasbildner in einer Menge von mindestens 150 mg pro Einzeldosis vorliegt.

