(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2005-506365
(P2005-506365A)
(43)公表日　平成17年3月3日(2005.3.3)

| (51)Int.Cl.[7] | F I | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|
| A61K 31/495 | A61K | 31/495 | 4C076 |
| A61K 9/14 | A61K | 9/14 | 4C086 |
| A61K 9/20 | A61K | 9/20 | |
| A61K 47/04 | A61K | 47/04 | |
| A61K 47/10 | A61K | 47/10 | |

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 71 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2003-537604(P2003-537604)
(86)(22)出願日　平成14年10月7日(2002.10.7)
(85)翻訳文提出日　平成16年4月16日(2004.4.16)
(86)国際出願番号　PCT/EP2002/011229
(87)国際公開番号　WO2003/035037
(87)国際公開日　平成15年5月1日(2003.5.1)
(31)優先権主張番号　101 52 351.3
(32)優先日　平成13年10月18日(2001.10.18)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

(71)出願人　300049958
シエーリング　アクチエンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国　デー－１３３５３　ベルリン　ミューラーシュトラーセ　１７８
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100082898
弁理士　西山　雅也

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ピペラジンウレア誘導体のための固形医薬剤配合物

(57)【要約】
本発明は、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩を含む固形医薬剤配合物に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩を含む固形医薬剤配合物であって、さらに、ポリマーマトリックス、有機酸、滑剤及び１又は複数のアジュバントを含み、そして粉末混合物の粒子サイズが、0.1～750μｍの範囲で90％までであることを特徴とする配合物。
【請求項２】
前記ポリマーマトリックスが、セルロース誘導体、アクリル誘導体、ビニルポリマー、ポリアンヒドリド、ポリエステルポリオルトエステル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリホスファゼン、ポリアセタール、ポリサッカリド、糖エステル、ジエチレングリコール－モノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノパルミトステアレート、エチレングリコール－モノパルミトステアレート、グリセロールベヘネート及びグリセロールジベヘネート、グリセロールジステアレート及びグリセロールパルミトステアレート、グリセロール－モノオレエート40、グリセロール－モノステアレート40－55、マクロゴールグリセロール－ラウレート、マクロゴールグリセロール－ステアレート、プロピレングリコール－モノパルミトステアレート、キトサン、ガラクトマンナン、ペクチン、シェラック及びアルギネートから成る群から選択された請求項１記載の固形医薬剤配合物。
【請求項３】
前記ポリマーマトリックスが、水溶性ポリビニルピロリドン及び水不溶性ポリビニルアセテートの混合物から成る請求項１又は２記載の固形医薬剤配合物。
【請求項４】
前記ポリマーマトリックスが、次の組成、すなわちポリビニルアセテート80％、ポリビニルピロリド19％、ラウリル硫酸ナトリウム0.8％及び二酸化珪素0.2％を有する請求項１～３のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物。
【請求項５】
前記有機酸が、フマル酸、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、クエン酸水素ナトリウム、アスコルビン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、酒石酸、アジピン酸、リン酸水素ナトリウム、琥珀酸、グルタル酸、グルタル酸無水物、ソルビン酸カリウム及びソルビン酸から成る群から選択される請求項１～４のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物。
【請求項６】
さらに、滑剤が添加される請求項１～５のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物。
【請求項７】
前記アジュバントが、ラクトース、二リン酸カルシウム、マンニトール又は澱粉である請求項１～６のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物。
【請求項８】
追加のアジュバントとして微晶性セルロースを含む請求項１～７のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物。
【請求項９】
さらに、流れ－調節剤を含む請求項１～８のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物。
【請求項１０】
前記粉末混合物の粒子サイズが、20～400μｍの範囲で90％までである請求項１～９のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物。
【請求項１１】
(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩が、前記マトリックスに均質に分散される請求項１～10のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物。
【請求項１２】
(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩が、前記マトリックスにより

取り囲まれている請求項１～11のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物。
【請求項１３】
請求項１～12のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物の生成方法であって、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩が１又は複数のアジュバント、ポリマーマトリックス、有機酸及び滑剤と共に混合され、そして錠剤形入れられ、それにより、すべての物質は粉末形で存在し、そして混合の前に個々に、又は混合の後に一緒に分級される方法。
【請求項１４】
請求項１～12のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物の生成方法であって、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩が１又は複数のアジュバント、ポリマーマトリックス及び有機酸と共に混合され、そして次に、粒質化され、次に滑剤が添加され、そして次に、それを錠剤形に入れられる方法。
【請求項１５】
請求項１～12のいずれか１項記載の固形多粒質状医薬剤配合物の生成方法であって、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントが、押し出し及び続く球状化によりペレットに加工される方法。
【請求項１６】
請求項１～12のいずれか１項記載の固形多粒質状医薬剤配合物の生成方法であって、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントが、混合され、そして結合剤溶液又は溶融された添加剤によりペレットに加工される方法。
【請求項１７】
請求項１～12のいずれか１項記載の固形多粒質状医薬剤配合物の生成方法であって、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントが、噴霧乾燥又は噴霧凝固によりペレットに加工される方法。
【請求項１８】
請求項１～12のいずれか１項記載の固形多粒質状医薬剤配合物の生成方法であって、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントが、回転造粒機によりペレットに加工される方法。
【請求項１９】
請求項１～12のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物の生成方法であって、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントが、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩上への積層化適用によりペレットに加工される方法。
【請求項２０】
炎症性疾患を処理するための薬剤の生成のためへの請求項１～12のいずれか１項記載の固形医薬剤配合物の使用。
【請求項２１】
前記炎症性疾患が多発性硬化症である請求項20記載の使用。
【請求項２２】
前記炎症性疾患がリウマチ様関節炎である請求項20記載の使用。
【請求項２３】
前記疾患が乾癬である請求項20記載の使用。
【請求項２４】

前記疾患がアトピー性皮膚炎である請求項20記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩を含む固形医薬剤配合物に関する。

【背景技術】

【０００２】

WO98/56771号は、ベンジルピペラジンウレア化合物及び特に、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩を記載する。それらの物質は、CCR－１受容体のアンタゴニストであり、そして炎症性疾患、例えば多発性硬化症及びリウマチ様関節炎の処理に使用される。さらに、それらは、乾癬及びアトピー性皮膚炎に使用される。それらは塩基性pH値でほとんど溶解しない。

【０００３】

pH＝１で、約5mg/mlが(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩から溶解され、そして6.35又は6.8のpHで、個々の場合、わずか約0.15mg/ml又は0.1mg/mlが溶解される。腸菅におけるこの非常に不良な溶解性のために、治療的に必要な均等血漿レベルに達することができず、そして従来の経口配合物の場合、有意な副作用を回避する。腸菅における溶解の上昇の他に、さらに、活性成分の放出は、延長された期間にわたって調節された態様で行われ、その結果、投薬間隔が有意に延長され得る。しかしながら、同時に、薬剤の産業規模の生成がまた可能であるべきである。

【０００４】

文献においては、溶解しにくい活性成分の吸収を高めるための種々の方法が記載されている（例えば、"Techniques of solubilization of drugs", S. H. Yalkowsky Ed. in Drugs and the Pharmaceutical Sciencesにおいて）。溶解剤、例えば非常に不溶性の物質のための界面活性剤の使用（WO01/05376号）が特に推薦される。しかしながら、この方法は、この問題を解決するためにはほとんど適切ではなかった。(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン水素スルフェートへの界面活性剤SDBの添加は、放出のわずかな上昇のみをもたらした（図２を参照のこと）。

【０００５】

他の出版物は、pH－非依存性放出の問題を扱う。Streubelなど. (2000, J. Controlled Release 67, 101-110)は、医薬物質での酸の添加を伴わないでさえ、非常に良く溶解される（100mg/ml以上）。Streubelなどの目的は、pH－誘発された変動を補足することであった。これは、酸の添加により達成される。本発明においては、問題は、pH－誘発された変動を補足するのみならず、また溶解性自体を高めることであった。Streubelにより記載される医薬物質の性質は、本発明の活性成分(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジンの性質とは有意に区別され得る。さらに、この配合物は、大規模生成のためでなく、錠剤の個々の生成のためにのみ使用される。従って、この方法が、本発明の基礎をなす問題のために使用され得るかどうかは不確かであった。

【０００６】

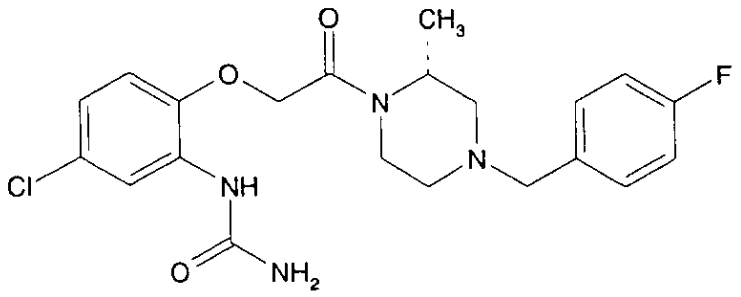
本発明は、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩を含む固形医薬剤配合物により、上昇した溶解性及びpH－非依存性放出、並びに同時産業的生産能力の問題を解決し、それにより、前記医薬剤配合物は、さらに、pH－非依存性医薬物質放出の指図された調節（放出変調）のために、及び貯蔵形の機械的強度に影響を及ぼすために、ポリ

マーマトリックス、有機酸及び１又は複数のアジュバントを含み、そして粉末混合物の粒子サイズは0.1～750μmの範囲で90%までであろう。

【０００７】

(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジンは、下記でピペラジンウレアとして言及され、そして次の構造を有する：

【化１】




【０００８】

(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩の生成は、例２において、WO 98/56771号に記載される方法に従って行われる。

前記その塩とは、例えば塩酸塩、リン酸二水素塩、硫酸水素塩、硫酸塩、メシル酸塩、スルホン酸エチル塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩及び酒石酸塩である。

【０００９】

本発明の固形薬剤配合物は、単一単位系、例えば錠剤、及び多粒状系である。多粒状系は、例えば粒状粒子、ペレット又は小錠剤であり得る。後者は、硬質又は軟質ゼラチンカプセルに充填され得、そして錠剤に圧縮され得る。ほとんどの場合、もとの形状体は胃において多くのサブユニットに溶解する。次に、小－貯蔵体は胃から腸中に連続的に流出する。この場合、小－貯蔵体は一般的に、括約筋が閉じられる場合、幽門中に通過することができる。

【００１０】

ポリマーマトリックスは、セルロース誘導体［例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロースK4M、ヒドロキシプロピルメチルセルロースK15M）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウム－カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース（例えば、エチルセルロース100）、セルロースアセテート（例えば、セルロースアセテートCA－398－10NF）、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートプロピオネート、セルロースアセテートブチレート（例えば、セルロースアセテートブチレート171－15PG）、セルロースブチレート、セルロースニトレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート］：

【００１１】

アシル誘導体［例えば、ポリアクリレート、架橋されたポリアクリレート（例えば、ポリメタクリレート、ポリエチルアクリレート、ポリメチル酸エチルアクリレート、ポリメチル酸メチルメタクリレート、ポリメチルアクリレートトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートクロリド、ポリエチルアクリレートトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートクロリド、ジメチルアミノエチルメタクリレートメタクリレートコポリマー、Carbopal（商標）971P,Carbopal（商標）974P, Carbopol（商標）71G）］、ビニルポリマー（例

えば、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセテート、ポリビニルアセテートフタレート）、ポリエチレングリコール、ポリアンヒドリド、ポリエステルポリオルトエステル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリホスファゼン、ポリアセタール、ポリサッカリド（例えば、キサンタン、キザンタンガム）、

【００１２】

糖エステル（例えばサッカロースステアレート、サッカロースパルミテート、サッカロースラウレート、サッカロースベヘネート、サッカロースオレエート、サッカロースエルケート、及び混合された脂肪酸とのサッカロースエステル）、ジエチレングリコール－エチルエステル（例えば、Transcutol（商標）P）、ジエチレングリコールモノパルミトステアレート（例えば、Hydrine（商標））、エチレングリコールモノパルミトステアレート（例えば、Monthyle（商標））、グリセロールベヘネート及びグリセロールジベヘネート（例えば、Compritol（商標）888ATO, Compritol（商標）HD5ATO及びCompritol（商標）E）、グリセロールジステアレート、グリセロールジパルミトステアレート、及びグリセロールパルミトステアレート（例えば、Precirol（商標）ATO5及びPrecitol（商標）WL2155）、

【００１３】

グリセロール－モノオレエート40（例えば、Peceol（商標））、グリセロール－モノステアレート40－55（例えば、Geleol（商標））、マクロゴールグリセロール－ラウレート（例えば、Gelucire（商標）44/14及びLabrafil（商標）M2130CS）、マクロゴールグリセロール－ステアレート（例えば、Gelucire（商標）50/13）、プロピレングリコールモノパルミトステアレート（例えば、Monosteol（商標））、キトサン、ガラクトマンナン、ペクチン及びアルギネートから成る群から選択され得る。

【００１４】

水不溶性ポリビニルアセテート及び水溶性ポリビニルピロリドンから成る物理的混合物が、ポリマーマトリックスとして特に適切である。ラウリル硫酸ナトリウム及び二酸化珪素をさらに含むこの混合物は、商標名Kollidon SR（商標）(Kollidon SR, Technical Information, ME 397e, BASF, July 2000: ポリビニルアセテート80%、ポリビニルピロリドン19%、ラウリル硫酸ナトリウム0.8%及び二酸化珪素0.2%)として市販されている。

【００１５】

有機酸は、フマル酸、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、クエン酸水素ナトリウム、アスコルビン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、酒石酸、アジピン酸、リン酸水素ナトリウム、琥珀酸、グルタミン酸、無水グルタミン酸、ソルビン酸カリウム及びソルビン酸からなる群から選択され得る。フマル酸が好ましい。

【００１６】

pH－非依存性医薬物質放出の指図された調節（放出変調）、及び投与形の機械的強度への影響に関しては、水溶性又は水不溶性アジュバント、例えばラクトース、二リン酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール、サッカロース、フルクトース、グルコース、澱粉又は澱粉誘導体が使用され得る。１又は複数のアジュバントから成る混合物もまた使用され得る。ラクトースが好ましい。粗粒ラクトースが特に好都合である。

pH－非依存性医薬物質放出の指図された調節（放出変調）、及び投与形の機械的強度への影響のための追加のアジュバントとして、セルロース又はセルロース誘導体が使用され得る。微晶性セルロースが特に好都合である。後者は水性環境下で膨潤し、そしてピペラジンウレア及びその塩の改良されたpH－非依存性放出をもたらす。

【００１７】

さらに、滑剤が、粒子間摩擦を低めるために、及び材料とマトリックス壁との間の滑り摩擦を低めるために、単一－単位用量形、例えば錠剤に添加され得る。滑剤として、それらの積層構造のために、お互いに対してわずかに移動され得る層を有する物質が使用される。医薬的に有用な有機物質は、例えば二価の金属石鹸、高脂肪アルコール、及び高分子を有するポリエチレングリコールである。高脂肪酸のマグネシウム及びカルシウム塩が、特に好都合である。

【００１８】
単一－単位用量形の場合、流れ－調節剤が、錠剤形中に入れられる材料の流れ性質を改良するために添加され得る。これは、錠剤形中に入れられる材料が十分な充填密度を伴って、機械マトリックスを均等に満たす結果を有する。流れ－調節剤の添加は、特に直接的な錠剤化の場合、必要である。純粋な流れ－調節作用を有する物質は主に、高く分散された珪酸、すなわち微小化されたシリカゲル及び熱分解的に生成された珪酸である。澱粉及びタルクは、流れ－調節剤、及び分解アジュバント又は滑剤として使用され得る物質である。

【００１９】
単一－単位用量形の場合、錠剤形中に入れられる材料が粒質物－様性質、例えば良好な流動性、高い嵩密度及び定義された粒度分布を有することは、産業規模の生成のために重要である。錠剤形に入れられる材料の粒度は、この場合、生成される錠剤のサイズに依存し、そして一般的に、0.1～750μmである。錠剤形中に入れられる材料においては、できるだけ均等な粒度分布が、より高い変動が用量において生じ得るので、分離（例えば、錠剤機械の振動の間）、及び従って、上方部の材料における大きな粒子の蓄積を妨げるために重要である。定義された粒度及び粒度分布は、分級（例えば、湿潤又は乾燥篩分け）により、又は出発物質の粒質化により達成される。粒子サイズは、例５に記載される方法の助けにより測定され得る。粒子サイズは、0.1～750μmの範囲で90％まであるべきである。20～400μmの範囲が好ましい。

【００２０】
ピペラジンウレア又はその塩は、マトリックスに均等に分散されるか、又はマトリックスにより取り囲まれ得る。後者の場合、活性成分は、マトリックスシェルにより取り囲まれるコアーを形成する。
本発明の固形医薬剤配合物はまた、光学及び風味を考慮して、染色レーキにより被覆され得る。後者は一般的に、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール）、滑剤（例えば、タルク）及び顔料（例えば、酸化鉄顔料、二酸化チタン）から成る。

【００２１】
好ましい固形医薬剤配合物は、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ラクトース、Kollidon SR（商標），二酸化珪素及びステアリン酸マグネシウムを含み、それにより粒子の90％が0.1～750μmの範囲にある。塩としての硫酸水素の使用が特に好ましい。この配合物を有する錠剤は、６時間後、60％のピペラジンの放出を示す。

【００２２】
もう１つの好ましい固形医薬剤配合物は、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、微昌性セルロース、ラクトース、Kollidon SR（商標），二酸化珪素及びステアリン酸マグネシウムを含み、それにより粒子の90％が0.1～750μmの範囲にある。塩としての硫酸水素の使用が特に好ましい。この配合物を有する錠剤は、４時間後、80－90％のピペラジンの放出を示す。

【００２３】
もう１つの好ましい固形医薬剤配合物は、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ラクトース、Kollidon SR（商標），二酸化珪素及びステアリン酸マグネシウムを含み、それにより粒子の90％が0.1～750μmの範囲にあり、そして次に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、タルク、二酸化チタン及び酸化鉄顔料から成る染色レーキにより被覆される。この配合物を有する錠剤は、６時間後、60％のピペラジンの放出を示す。

【００２４】
本発明の医薬剤配合物は、ピペラジンウレア又はその塩の溶解性及び放出を相当に高める

。(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ラクトース、コーンスターチ、ポリビニルピロリドン、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムから成る従来の配合物の場合、わずか約10％がpH6.8で8～10時間後に放出されるが、本発明の配合物によっては、放出は、約60～90％に高められる。本発明の医薬剤配合物の利点はまた、臨床学的研究においても示されている。従来の経口配合物に比較して、処理される個人における(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジンの血漿レベルは、本発明の配合物が長期間にわたって投与される場合、高められる（図11を参照のこと）。

【００２５】

本発明の配合物は、産業的規模の生成のために必要であるすべての性質、例えば良好な流れ性質、高い嵩密度、良好な用量正確度、高い塑性変形を有し、そして従ってわずかな圧縮性及び高い機械強度の錠剤が生成される。

【００２６】

本発明の目的はまた、本発明の固形医薬剤配合物の生成方法に関し、それによれば、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩が、ポリマーマトリックス、有機酸、滑剤及びアジュバントと共に混合され、そして錠剤形中に入れられる（直接的な錠剤化）。錠剤の直接的な生成は、この場合、基本的には、粉末成分の混合、錠剤機械の充填装置を通しての混合、及び粉末混合物の続く圧縮を通して行われる。直接的な錠剤化の場合、使用されるピペラジンウレア及びその塩、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントの粒子サイズ及び粒子サイズ分布は、錠剤の産業的規模の生成に対して相当の影響を有する。従って、後者は、粉末成分の混合の前、個々に分級されるべきである（例えば、篩分けにより）。

【００２７】

他方では、全粉末混合物又は粉末混合物の個々の成分は一緒に分級され得る（例えば、篩分けされる）。粉末成分が、例において記載されるようにして計量され、そして重力ミキサー（例えば、タービュラミキサー、V－ミキサー）又は強化－循環ミキサー（例えば、スキ刃ミキサー、遊星形ミキサー－ニーダー）において、十分に長い期間にわたって混合される。特に、流れ－調節剤及び滑剤（両者は共に、FST複合体として言及される）が、錠剤化機械が充填される直前に添加される。この場合、FST複合体は、予備混合された錠剤化材料上に細かく篩分けされ、そして上記のようにして混合され、それにより、混合時間は、短過ぎも（不均質分布）、長過ぎも（材料過剰混合）、設定されるべきではない。

【００２８】

さらに、本発明の固形医薬剤配合物の生成方法に関し、それによれば、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントが、混合及び錠剤化の前、粒質化として言及される操作にゆだねられる。粒質化及び滑剤の添加の後、それは、上記に記載のようにして錠剤形中に入れられる。粒質化は、この場合、所望する二次サイズまでの、粉末混合物の一次粒子の段階的拡張又は凝集（構築粒質化）により、又は所望する粒質サイズまでの、ペーストに製造される粉末材料の分割（分解粒質化）により行われ得る。

【００２９】

構築粒質化は、例えば循環性粒質化及び流動層粒質化を包含する。分解粒質化は、例えば出発材料を圧縮し、そして圧縮された材料を機械的に分解し、そして篩分けすることによって行われ得る。この場合、分解又は構築粒質化は、湿式（例えば、接着剤又はクラスト粒質物）又は乾式（例えば、ブリケット又は溶融－固化粒質物）で行われ得る。

【００３０】

本発明のもう１つの目的は、本発明の固形多粒質医薬剤配合物の生成方法であり、これによれば、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル

－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバント（好ましくは、セルロース、セルロース誘導体及びラクトース）が、押し出し及び続く球状化によりペレットに加工される。

【００３１】

本発明のもう１つの目的は、本発明の固形多粒質医薬剤配合物の生成方法であり、これによれば、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、有機酸及びアジュバント（好ましくは、セルロース、セルロース誘導体及びラクトース）が、押し出し及び続く球状化によりペレットに加工される。次に、活性成分を含むペレットが、ポリマーマトリックス（好ましくは、セルロース誘導体、アクリル誘導体、ビニルポリマー及びセラック）により被覆される。

【００３２】

一定の環境下で、活性成分－含有ペレットは、ポリマーマトリックスが適用される前、副皮膜（好ましくは、セルロース誘導体及びビニルポリマー）により被覆され得る。その副皮膜の機能は、ペレットの貯蔵の間、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩とポリマーマトリックスとの間の不適合性、及びポリマーマトリックスにおける(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩の早期拡散の阻害である。

【００３３】

本発明のもう１つの目的は、本発明の固形多粒質医薬剤配合物の生成方法であり、これによれば、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、及びアジュバント（好ましくは、セルロース、セルロース誘導体及びラクトース）が、押し出し及び続く球状化によりペレットに加工される。次に、活性成分を含むペレットが、有機酸及びポリマーマトリックス（好ましくは、セルロース誘導体、アクリル誘導体、ビニルポリマー及びセラック）により被覆される。一定の環境下で、活性成分－含有ペレットは、ポリマーマトリックスが適用される前、副皮膜（好ましくは、セルロース誘導体及びビニルポリマー）により被覆され得る。

【００３４】

本発明のもう１つの目的は、本発明の固形多粒質医薬剤配合物の生成方法であり、これによれば、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントが、直接的なペレット化によりペレットに加工される。この場合、出発物質が混合され、そして結合剤溶液（湿式粒質化）又は溶融された添加剤（例えば、脂肪）によりペレットに加工される。

【００３５】

本発明のもう１つの目的は、本発明の固形多粒質医薬剤配合物の生成方法であり、これによれば、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントが、噴霧－乾燥又は噴霧－凝固によりペレットに加工される。

本発明のもう１つの目的は、本発明の固形多粒質医薬剤配合物の生成方法であり、これによれば、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントが、回転粒質化によりペレットに加工される。

【００３６】

本発明はまた、本発明の固形医薬剤配合物の生成方法に関し、これにより、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントが、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン

又はその塩上への積層された適用（積層化）によりペレットに加工される。
【００３７】
本発明はまた、本発明の固形医薬剤配合物の生成方法に関し、これにより、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントが、活性成分を有さないコアーへの積層された適用（いわゆる、非－パレイル）によりペレットに加工される。この方法においては、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩が一般的に最初に、活性成分を有さないコアー上に適用される（いわゆる、非－パレイル）。次に、有機酸が適用される。工程の最後で、ペレットが、ポリマーマトリックス（好ましくは、セルロース誘導体、アクリル誘導体、ビニルポリマー及びセラック）により被覆される。一定の環境下で、ペレットは、ポリマーマトリックスが適用される前、副被覆（好ましくは、セルロース誘導体及びビニルポリマー）により被覆され得る。
【００３８】
本発明はまた、医薬的に使用されるカプセル（好ましくは、ゼラチンカプセル、澱粉カプセル又はセルロース誘導体カプセル）に使用されるペレットを充填するための、又は生成されるペレットの錠剤への圧縮のための方法にも関する。カプセルにおけるペレットの充填又は錠剤へのペレットの加工は任意には、他のアジュバント（好ましくは、セルロース、セルロース誘導体、ラクトース、滑剤及び流れ－調節剤）の添加により行われ得る。
【００３９】
本発明の目的はまた、本発明の固形医薬剤配合物の生成方法であり、これによれば、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩が、ポリマーマトリックス、有機酸、滑剤及びアジュベントと共に混合され、そして次に、直接的な錠剤化により、小錠剤（直径１～5mmの好ましい錠剤）に加工される。
【００４０】
さらに、本発明は、本発明の固形医薬剤配合物の生成方法に関し、これによれば、(2R)－１－（（４－クロロ－２－（ウレイド）フェノキシ）メチル）カルボニル－２－メチル－４－（４－フルオロベンジル）ピペラジン又はその塩、ポリマーマトリックス、有機酸及びアジュバントが、混合及び錠剤化の前、粒質化として言及される操作にゆだねられる。粒質化及び滑剤の添加の後、出発物質が小錠剤（直径１～5mmの好ましい錠剤）に加工される。
【００４１】
本発明はまた、医薬目的のために使用されるカプセル（好ましくは、ゼラチンカプセル、澱粉カプセル又はセルロース誘導体カプセル）への生成される小錠剤の充填方法にも関する。カプセルへの小錠剤の充填は任意には、他のアジュバント（好ましくは、セルロース、セルロース誘導体、ラクトース）の添加により行われ得る。
本発明の目的はまた、炎症性疾患を処理するための薬剤の製造のためへの本発明の固形医薬剤配合物の使用でもある。炎症性疾患は、例えば多発生硬化症、リウマチ様関節炎、乾癬又はアトピー性皮膚炎であり得る。炎症性疾患を有する患者の処理は好ましくは、その疾患の間、１つの錠剤の投与により行われる。
【実施例】
【００４２】
例１．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレア－硫酸水素
69mgのラクトース
75mgのKollidon SR（商標）
50mgのフマル酸

3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。
【００４３】
ラクトース、ピペラジンウレア－硫酸水素及びKollidon SR（商標）を個々に篩分けし、そしてタービュラ（turbula）において10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。
【００４４】
例２．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレア－硫酸水素
39mgのラクトース
75mgのKollidon SR（商標）
50mgのフマル酸
30mgの微晶性セルロース
3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。
【００４５】
ラクトース、ピペラジンウレア－硫酸水素、Kollidon SR（商標）及び微晶性セルロースを個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。
【００４６】
例３．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレア－硫酸水素
104mgのラクトース
40mgのPrecirol（商標）ATO5
50mgのフマル酸
3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。
【００４７】
ラクトース、ピペラジンウレア－硫酸水素及びPrecirol（商標）ATO5（グリセロールジパルミトステアレート） を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。
【００４８】
例４．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレア－硫酸水素
104mgのラクトース

40mgのCompritol（商標）888 ATO
50mgのフマル酸
3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。
【００４９】
ラクトース、ピペラジンウレアー硫酸水素及びCompritol（商標）888 ATO（グリセロールジベヘネート） を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。
【００５０】
例５．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレアー硫酸水素
69mgのラクトース
75mgのCarbopol（商標）71 G
50mgのフマル酸
3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。
【００５１】
ラクトース、ピペラジンウレアー硫酸水素及びCarbopol（商標）71 G（架橋されたポリアクリレート） を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。
【００５２】
例６．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレアー硫酸水素
69mgのラクトース
75mgのXantural（商標）75
50mgのフマル酸
3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。
【００５３】
ラクトース、ピペラジンウレアー硫酸水素及びXantural（商標）75（キサンタンガム） を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。
【００５４】
例７．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレアー硫酸水素

84mgのラクトース
60mgのエチルセルロース100
50mgのフマル酸
3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。
【００５５】
ラクトース、ピペラジンウレア－硫酸水素及びエチルセルロース100 を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。
【００５６】
例８．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレア－硫酸水素
10mgのラクトース
134mgのセルロースアセテートブチレート171－15PG
50mgのフマル酸
3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。
【００５７】
ラクトース、ピペラジンウレア－硫酸水素及びセルロースアセテートブチレート171－15PGを個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。
【００５８】
例９．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレア－硫酸水素
94mgのラクトース
50mgのヒドロキシプロピルメチルセルロースK15M
50mgのフマル酸
3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。
【００５９】
ラクトース、ピペラジンウレア－硫酸水素及びヒドロキシプロピルメチルセルロースK15M を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。
【００６０】
例10．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：

100mgのピペラジンウレアー硫酸水素
69mgのラクトース
75mgのKollidon SR（商標）
50mgのグルタミン酸
3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。

【００６１】

ラクトース、ピペラジンウレアー硫酸水素及びKollidon SR（商標）を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたグルタミン酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。

【００６２】

例11．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：

基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレアー硫酸水素
69mgのラクトース
75mgのKollidon SR（商標）
50mgの酒石酸
3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。

【００６３】

ラクトース、ピペラジンウレアー硫酸水素及びKollidon SR（商標）を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされた酒石酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。

【００６４】

例12．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：

基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレアー硫酸水素
69mgのラクトース
75mgのKollidon SR（商標）
50mgのアジピン酸
3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。

【００６５】

ラクトース、ピペラジンウレアー硫酸水素及びKollidon SR（商標）を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたアジピン酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。

【００６６】

例13．直接的な錠剤化によるマトリックス錠剤の製造：

基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレア－硫酸水素
69mgのラクトース
75mgのKollidon SR（商標）
50mgのアスコルビン酸
3mgの高分散二酸化珪素
3mgのステアリン酸マグネシウム。
【００６７】
ラクトース、ピペラジンウレア－硫酸水素及びKollidon SR（商標）を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたアスコルビン酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。
【００６８】
例14．直接的な錠剤化及び続く薄塗によるマトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレア－硫酸水素
82.5mgのラクトース
60mgのKollidon SR（商標）
50mgのフマル酸
3mgの高分散二酸化珪素
4.5mgのステアリン酸マグネシウム
7.6mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース、粘度５
1.5mgのタルク
5.9mgの二酸化チタン、E171
0.02mgの酸化鉄黄色顔料、E172（EOP黄色）。
【００６９】
ラクトース、ピペラジンウレア－硫酸水素及びKollidon SR（商標）を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う（錠剤コアー）。
【００７０】
タルク、酸化鉄黄色顔料及び二酸化チタンを、水において、攪拌しながら（例えば、Ultra－Turraxミキサー又はフロイドミル）、懸濁する（顔料懸濁液）。ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、水において、攪拌しながら（例えば、Ultra－Turraxミキサー又はコロイドミル）、溶解する（結合剤溶液）。顔料懸濁液及び結合剤溶液を、攪拌しながら（例えば、Ultra－Turraxミキサー又はコロイドミル）、組合した（薄塗）。生成される薄塗を、過熱しながら（それにより、使用される水が蒸発する）ドラムコーターにおいて錠剤コアー上に噴霧する。
【００７１】
例15．直接的な錠剤化及び続く薄塗によるマトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
300mgのピペラジンウレア－硫酸水素
247.5mgのラクトース
180mgのKollidon SR（商標）

150mgのフマル酸
9mgの高分散二酸化珪素
13.5mgのステアリン酸マグネシウム
10.1mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース、粘度５
2mgのタルク
7.8mgの二酸化チタン、E171
0.03mgの酸化鉄黄色顔料、E172（EOP黄色）。

【００７２】

ラクトース、ピペラジンウレア－硫酸水素及びKollidon SR（商標）を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う（錠剤コアー）。

【００７３】

タルク、酸化鉄黄色顔料及び二酸化チタンを、水において、攪拌しながら（例えば、Ultra－Turraxミキサー又はフロイドミル）、懸濁する（顔料懸濁液）。ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、水において、攪拌しながら（例えば、Ultra－Turraxミキサー又はコロイドミル）、溶解する（結合剤溶液）。顔料懸濁液及び結合剤溶液を、攪拌しながら（例えば、Ultra－Turraxミキサー又はコロイドミル）、組合した（薄塗）。生成される薄塗を、過熱しながら（それにより、使用される水が蒸発する）ドラムコーターにおいて錠剤コアー上に噴霧する。

【００７４】

例16．直接的な錠剤化による小錠剤の製造：

基本単位当たりの組成：
10mgのピペラジンウレア－硫酸水素
6.9mgのラクトース
7.5mgのKollidon SR（商標）
5mgのフマル酸
0.3mgの高分散二酸化珪素
0.3mgのステアリン酸マグネシウム。

【００７５】

ラクトース、ピペラジンウレア－硫酸水素及びKollidon SR（商標）を個々に篩分けし、そしてタービュラ（turbula）において10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、小錠剤への粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う。製造される小錠剤を、硬質ゼラチンカプセル中に供給する。

【００７６】

例17．続く薄塗による小錠剤の製造：

基本単位当たりの組成：
10mgのピペラジンウレア－硫酸水素
8.25mgのラクトース
6mgのKollidon SR（商標）
5mgのフマル酸
0.3mgの高分散二酸化珪素
0.45mgのステアリン酸マグネシウム

0.76mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース、粘度５
0.15mgのタルク
0.59mgの二酸化チタン、E171
0.002mgの酸化鉄黄色顔料、E172（EOP黄色）。
【００７７】
ラクトース、ピペラジンウレアー硫酸水素及びKollidon SR（商標）を個々に篩分けし、そしてタービュラにおいて10分間、上記順序で混合した。篩分けされたフマル酸を添加し、そしてすべての成分を、タービュラにおいて、さらに5分間、混合する。篩分けされた高分散二酸化珪素を添加し、そしてすべての成分をタービュラにおいてさらに5分間、混合する。篩分けされたステアリン酸マグネシウムを広げ、そしてすべての成分を、タービュラにおいてさらに30秒間、混合する。次に、小錠剤への粉末成形化合物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスによって行う（錠剤コアー）。
【００７８】
タルク、酸化鉄黄色顔料及び二酸化チタンを、水において、攪拌しながら（例えば、Ultra－Turraxミキサー又はフロイドミル）、懸濁する（顔料懸濁液）。ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、水において、攪拌しながら（例えば、Ultra－Turraxミキサー又はコロイドミル）、溶解する（結合剤溶液）。顔料懸濁液及び結合剤溶液を、攪拌しながら（例えば、Ultra－Turraxミキサー又はコロイドミル）、組合した（薄塗）。生成される薄塗を、過熱しながら（それにより、使用される水が蒸発する）ドラムコーターにおいて錠剤コアー上に噴霧する。製造される小錠剤を、硬質ゼラチンカプセル中に供給する。
【００７９】
例18．粒質化の後、マトリックス錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
100mgのピペラジンウレアー硫酸水素
72mgのラクトース
75mgのKollidon SR（商標）
50mgのフマル酸
3mgのステアリン酸マグネシウム。
【００８０】
ラクトース、ピペラジンウレアー硫酸水素、Kollidon SR（商標）及びフマル酸を、流動層グラニュレーター中に導入し、そして水を噴霧しながら、粒質化する。ステアリン酸マグネシウムを、乾燥された粒質物上に広げ、そして30秒間、タービュラにおいて混合する。次に、粒質物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスにより行う。
【００８１】
例19．粒質化の後、小錠剤の製造：
基本単位当たりの組成：
10mgのピペラジンウレアー硫酸水素
7.2mgのラクトース
7.5mgのKollidon SR（商標）
5mgのフマル酸
0.3mgのステアリン酸マグネシウム。
【００８２】
ラクトース、ピペラジンウレアー硫酸水素、Kollidon SR（商標）及びフマル酸を、流動層グラニュレーター中に導入し、そして水を噴霧しながら、粒質化する。ステアリン酸マグネシウムを、乾燥された粒質物上に広げ、そして30秒間、タービュラにおいて混合する。次に、小錠剤への粒質物の錠剤化を、偏心錠剤プレス又は回転錠剤プレスにより行う。製造される小錠剤を、硬質ゼラチンカプセル中に供給する。
【００８３】
例20．押し出し及び球状化によるペレットの製造：
基本単位当たりの組成：

60mgのピペラジンウレアー硫酸水素
30mgの微晶性セルロース
10mgのフマル酸
25.5mgのEudragit（商標）NE30D
4.25mgのタルク
0.18mgの無水製高分散二酸化珪素。

【００８４】

ピペラジンウレアー硫酸水素、微晶性セルロース及びフマル酸を、Nica－ペレット化システムによりペレットに加工する。この工程においては、最初に、乾燥状態にある、ピペラジンウレアー硫酸水素、微晶性セルロース及びフマル酸を混合する。次に、その粉末混合物を、水の添加に伴って、押し出す。その押出物のペレットへの加工を、球状化機械（スフェロナイザー）の使用により行う。Eudragit（商標）NE30D及びタルクから成る水素懸濁液を、Wursterを用いて、流動層グラニュレーターにより供給される過熱を伴って、ペレットに噴霧する。硬質ゼラチンカプセルへの薄塗されたペレットの供給を、二酸化珪素の添加により行う。

【００８５】

例21．ピペラジンウレアー硫酸水素の放出の測定：

活性成分放出の測定を、U.S. Pharmacopeia USPXXIVに記載のようにして、１－区画方法（羽根－攪拌機装置）に従って行う。ピペラジンウレアー硫酸水素の放出を、pH１（0.1Nの塩酸）で及びリン酸緩衝溶液（pH4.5及び6.8）において試験した（組成については、USPXXIVを参照のこと）。ピペラジンウレアー硫酸水素の放出が主に配合物により調節されることを確保するシンク条件を調節するために、界面活性剤（SDS）又はヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンを、必要なら、放出媒体に添加する。

【００８６】

例22．粒子サイズの測定：

例１～９に言及されるピペラジンウレアー硫酸水素、ラクトース、Kollidon SR（商標），フマル酸、微晶性セルロース又は粉末混合物の粒子サイズを、レーザー回折計により決定した（Muller, R.H., Schuhmann, R., Particle Sic Measurement in Laboratory Practice, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1996）。測定パラメーターとして粒子サイズの体積分布を使用した。

【図面の簡単な説明】

【００８７】

【図１】図１は、pHに基づいてのピペラジンウレアー硫酸水素の溶解性を記載する。

【図２】図２は、リン酸緩衝溶液（pH6.8）におけるピペラジンウレアー硫酸水素（錠剤の合計重量に対して、33％のピペラジンウレアー硫酸水素及び25％のKollidon SR（商標））の放出に対するSDS（ドデシル硫酸ナトリウム）の添加の効果を示す。

【図３】図３は、リン酸緩衝溶液（pH6.8）におけるピペラジンウレアー硫酸水素（錠剤の合計重量に対して、33％のピペラジンウレアー硫酸水素及び25％のKollidon SR（商標））の放出に対するフマル酸の効果を示す。

【図４】図４は、リン酸緩衝溶液（pH6.8）におけるピペラジンウレアー硫酸水素（錠剤の合計重量に対して、33％のピペラジンウレアー硫酸水素及び25％のKollidon SR（商標））の放出に対する異なった濃度のフマル酸の添加の効果を示す。

【図５】図５は、ピペラジンウレアー硫酸水素（錠剤の合計重量に対して、33％のピペラジンウレアー硫酸水素、25％のKollidon SR及び16％のフマル酸）の放出に対するpHの効果を示す。

【図６】図６は、ピペラジンウレアー硫酸水素（錠剤の合計重量に対して、33％のピペラジンウレアー硫酸水素、12.5％のKollidon SR及び16％のフマル酸）の放出に対するpHの効果を示す。

【図７】図７は、ピペラジンウレアー硫酸水素（錠剤の合計重量に対して、33％のピペラジンウレアー硫酸水素、25％のKollidon SR及び16％のフマル酸）の放出に対するpHの効

果を示す。

【図８】図８は、直接的錠剤化のための典型的な粉末成形化合物の、レーザー回折計により決定される粒子サイズ分布を示す。

【図９】図９は、リン酸緩衝溶液（pH6.8）におけるピペラジンウレアー硫酸水素の放出に対する異なったポリマーマトリックス（例３－９）の添加の効果を示す。

【図１０】図10は、リン酸緩衝溶液（pH6.8）におけるピペラジンウレアー硫酸水素の放出に対する異なった有機酸（例10－13）の添加の効果を示す。

【図１１】図11は、100mgのピペラジンウレアー硫酸水素が従来の経口配合物の形で投与された後、及び例１（マトリックス錠剤C）及び２（マトリックス錠剤E）に言及される配合物が投与された後、ヒトにおけるインビボ血漿レベルに対する医薬物質配合物の効果を片対数可視化で示す。

【図１】

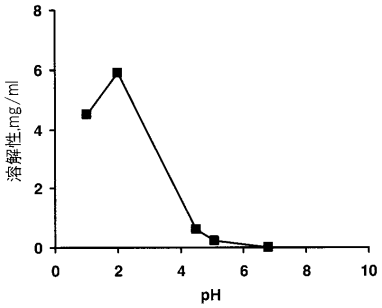



FIG. 1

【図２】

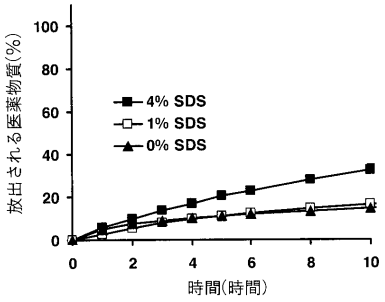



FIG. 2

【図３】

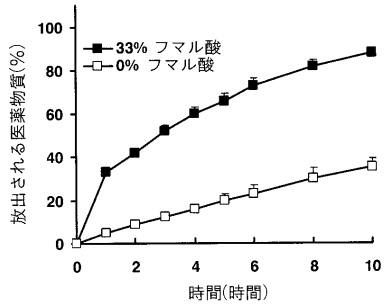



FIG. 3

【図４】

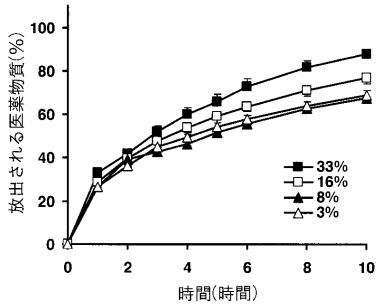



FIG. 4

【図５】

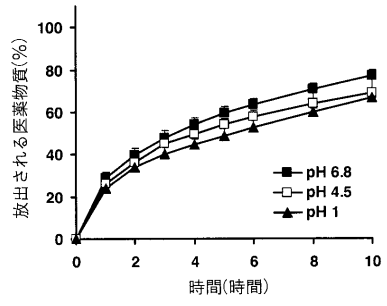



FIG. 5

【図６】

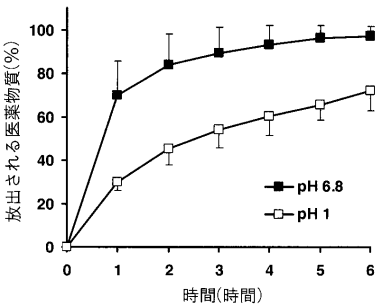



FIG. 6

【図７】

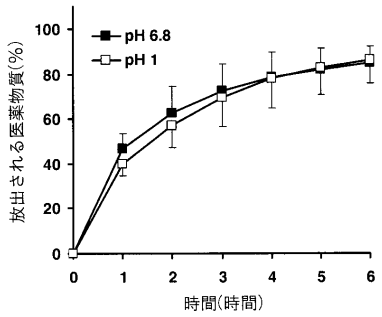



FIG. 7

【図８】

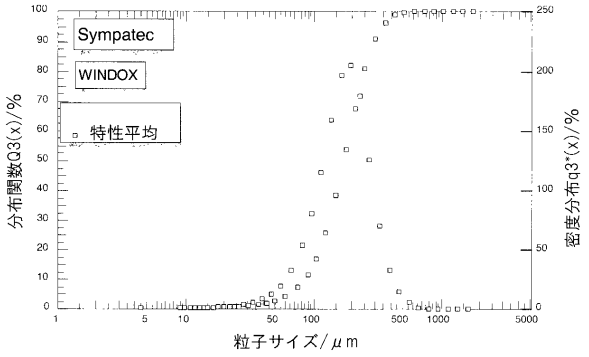



FIG. 8

【図９】

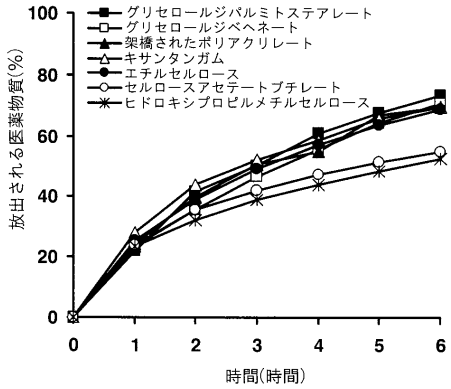



FIG. 9

【図１０】

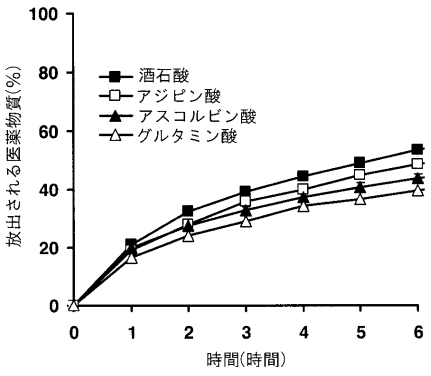



FIG. 10

【図１１】

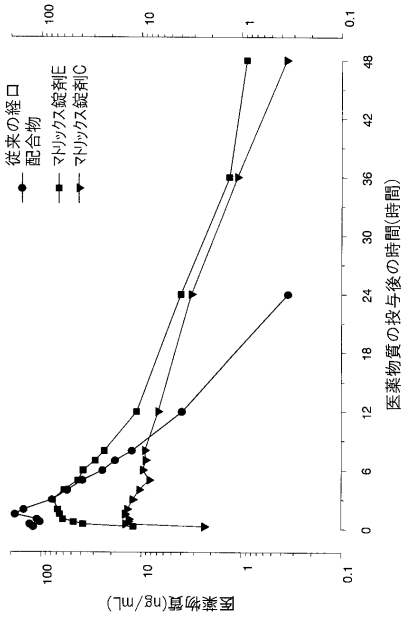

従来の経口
配合物
マトリックス錠剤E
マトリックス錠剤C
薬物質(ng/mL)
100
10
1
0.1
0
6
12
18
24
30
36
42
48
医薬物質の投与後の時間(時間)

FIG. 11

【国際公開パンフレット】

(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
1. Mai 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/035037 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/16, 9/20, 9/50, 31/495, A61P 17/00, 17/06, 19/02, 25/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11229

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Oktober 2002 (07.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 52 351.3 18. Oktober 2001 (18.10.2001) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: KRANZ, Heiko; Spandauer Damm 62, 14059 Berlin (DE). VÖLKEL, Christoph; Ilmsweg 1, 07749 Jena (DE). LIPP, Ralph; Holzungsweg 63, 14169 Berlin (DE). TACK, Johannes; Thatsanderweg 28, 13595 Berlin (DE). WIESINGER, Herbert; Luitpoldstr. 36, 10781 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**
— *mit internationalem Recherchenbericht*

*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 03/035037 A1

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATION FOR A PIPERAZINE UREA DERIVATIVE

(54) Bezeichnung: FESTE ARZNEIMITTELFORMULIERUNG FÜR EIN PIPERAZINHARNSTOFFDERIVAT

(57) Abstract: The invention relates to a solid pharmaceutical formulation that contains (2R)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine or a salt thereof.

(57) Zusammenfassung: Es wird eine feste Arzneimittelformulierung enthaltend (2R)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon beschrieben.

**Feste Arzneimittelformulierung für ein Piperazinharnstoffderivat**

Die Erfindung betrifft eine feste Arzneimittelformulierung enthaltend (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon.

WO 98/56771 beschreibt Benzylpiperazinharnstoff-Verbindungen und speziell (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl) piperazin und seine Salze. Diese Substanzen sind Antagonisten des CCR-1-Rezeptors und finden Verwendung bei der Behandlung von entzündlichen Erkrankungen u.a. von Multipler Sklerose und Rheumatoider Arthritis. Darüber hinaus werden sie bei Psoriasis und Atopischer Dermatitis verwendet. Sie sind bei basischen pH-Werten sehr schlecht löslich. Bei einem pH-Wert von 1 lösen sich von (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl) piperazin hydrogensulfat ca. 5 mg/ml, während sich bei einem pH-Wert von 6,35 bzw. 6,8 nur jeweils ca. 0,15 mg/ml bzw. 0,1 mg/ml lösen. Bedingt durch diese sehr schlechte Löslichkeit im Intestinaltrakt können bei konventioneller oraler Formulierung keine therapeutisch erforderlichen gleichmäßigen Plasmaspiegel, unter Vermeidung von signifikanten Nebenwirkungen, erreicht werden. Neben der Erhöhung der Löslichkeit im Intestinaltrakt wäre es zudem wünschenswert, dass die Freisetzung des Wirkstoffs kontrolliert über einen längeren Zeitraum erfolgt, um so Dosierungsintervalle wesentlich zu verlängern. Gleichzeitig müsste aber auch eine großtechnische Herstellung des Medikaments möglich sein.

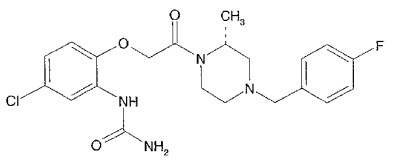
In der Literatur sind verschiedene Wege zur Erhöhung der Absorption von schlecht löslichen Wirkstoffen beschrieben worden (z.B. in "Techniques of solubilization of drugs", S.H.Yalkowsky Ed. in Drugs and the Pharmaceutical Sciences). Besonders empfohlen wird die Verwendung von Lösungsvermittlern wie z.B. oberflächenaktiven Substanzen für sehr schlecht lösliche Substanzen (WO01/05376). Dieser Weg war aber zur Lösung des vorliegenden Problems nur schlecht geeignet. Die Zugabe der oberflächenaktiven Substanz SDS zu (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl) piperazinhydrogensulfat führte nur zu einer geringfügigen Erhöhung der Freisetzung (siehe Abb. 2).

Andere Publikationen beschäftigen sich mit dem Problem der pH-unabhängigen Freisetzung. Streubel et al (2000, J Controlled Release 67, 101-110) beschreiben den Zusatz von Säuren zu einem Arzneistoff. Der beschriebene Arzneistoff löst sich aber schon ohne Zusatz von Säuren bei pH 6,35 sehr gut (mehr als 100 mg/ml). Ziel von Streubel et al. war es, die pH-

Wert bedingten Schwankungen auszugleichen. Dies wurde durch Zusatz von Säuren erreicht. Bei der vorliegenden Erfindung ist das Problem nicht nur pH-bedingte Schwankungen auszugleichen, sondern auch die Löslichkeit an sich zu erhöhen. Die Eigenschaften des von Streubel beschriebenen Arzneistoffs unterscheiden sich erheblich von denen des vorliegenden Wirkstoffs (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl) piperazin. Zudem wird die Formulierung nur zur Einzelherstellung von Tabletten verwendet, nicht für eine Großproduktion. Daher war es fraglich, ob diese Methode auf das der Erfindung zugrundeliegende Problem angewendet werden kann.

Die vorliegende Erfindung löst das Problem der Erhöhung der Löslichkeit und der pH-unabhängigen Freisetzung bei gleichzeitiger großtechnischer Herstellbarkeit durch eine feste Arzneimittelformulierung enthaltend (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon, wobei die Arzneimittelformulierung zusätzlich eine Polymer-Matrix, eine organische Säure und ein oder mehrere Hilfsmittel zur gezielten Steuerung der pH unabhängigen Arzneistofffreisetzung (Freisetzungsmodifikation) und zur Beeinflussung der mechanischen Festigkeit der Arzneiform enthält und die Partikelgrößen der Pulvermischungen zu 90% im Bereich zwischen 0,1 und 750 $\mu$m liegen.

(2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin wird im folgenden Piperazinharnstoff genannt und hat die folgende Struktur:




Die Herstellung von (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin und seinen Salzen erfolgt nach der Methode, die in WO98/56771 in Beispiel 2 beschrieben ist.

Salze hiervon sind z.B. das Hydrochlorid, Dihydrogenphosphat, Hydrogensulfat, Sulfat, Mesylat, Ethylsulfonat, Malat, Fumarat und Tartrat.

Feste Arzneimittelformulierungen im Sinne der Erfindung sind single-unit Systeme, wie z.B. Tabletten, und multipartikuläre Systeme. Multipartikuläre Systeme können z.B. Granulatkörner, Pellets oder Minitabletten sein. Diese können in Hart- oder Weichgelatinekapseln gefüllt, sowie zu Tabletten verpreßt werden. Der ursprüngliche Formling zerfällt meist im Magen in viele Untereinheiten. Die Minidepots treten dann sukzessive aus dem Magen in den Darm über. Die Minidepots können dabei in der Regel den Pylorus bei geschlossenem Sphinkter passieren.

Eine Polymer-Matrix kann aus der Gruppe bestehend aus Cellulosederivate [z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose K 4 M, Hydroxypropylmethylcellulose K 15 M), Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Natrium-carboxymethylcellulose, Ethylcellulose (z.B. Ethylcellulose 100), Celluloseacetat (z.B. Celluloseacetat CA-398-10 NF), Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat (z.B. Celluloseacetatbutyrat 171-15 PG), Cellulosebutyrat, Cellulosenitrat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat], Acrylderivate [z.B. Polyacrylate, quervernetzte Polyacrylate (z.B. Polmethacrylate, Polyethylacrylate, Polymethylsäureethylacrylate, Polymethylsäuremethylmethacrylate, Polymethylsäuremethylmethacrylate, Polymethylacrylattrimethylammoniumethylmethacrylatchloride, Polyethylacrylattrimethylammoniumethylmethacrylatchloride, Dimethylaminoethylmethacrylatmethacrylatcopolymere, Carbopol® 971 P, Carbopol® 974 P, Carbopol® 71 G)], Vinylpolymere (z.B. Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylacetate, Polyvinylacetatphthalate), Polyethylenglykole, Polyanhydride, Polyester Polyorthoester, Polyurethane, Polycarbonate, Polyphosphazene, Polyacetale, Polysaccharide (z.B. Xanthane, Xanthan Gum), Zuckerester (z.B Saccharosestearat, Saccharosepalmitat, Saccharoselaurat, Saccharosebehenat, Saccharoseoleat, Saccharoseerucat und Saccharoseester mit gemischten Fettsäuren), Diethylenglycol-monoethylether (z.B. Transcutol® P), Diethylenglycol-monopalmitostearat (z.B. Hydrine®), Ethylenglycol-monopalmitostearat (z.B. Monthyle®), Gycerol-behenate und Gycerol-dibehenate (z.B. Compritol® 888 ATO, Compritol® HD 5 ATO und Compritol® E), Glycerol-distearate, Glyceroldipalmitostearate und Glycerolpalmitostearate (z.B. Precirol® ATO 5 und Precirol® WL 2155), Glycerol-monooleat 40, (z.B. Peceol®), Glycerol-monostearat 40-55 (z.B. Geleol®), Macrogolglycerol-laurate (z.B. Gelucire® 44/14 und Labrafil® M 2130 CS), Macrogolglycerol-stearate (z.B. Gelucire® 50/13), Propylenglycol-monopalmitostearat (z.B.

Monosteol®), Chitosan, Galaktomannan, Pektin, Schellack und Alginate ausgewählt werden. Besonders geeignet ist eine physikalische Mischung bestehend aus wasserunlöslichem Polyvinylacetat und wasserlöslichem Polyvinylpyrrolidon als Polymermatrix. Diese Mischung, die zusätzlich Natriumlaurylsulfat und Siliziumdioxid enthält, wird z.B. unter dem Handelsnamen Kollidon SR® vertrieben (Kollidon SR, Technical Information, ME 397e, BASF, July 2000: 80 % Polyvinylacetat, 19 % Polyvinylpyrrolidon, 0,8 % Natriumlaurylsulfat und 0,2 % Siliziumdioxid)

Die organische Säure kann aus der Gruppe bestehend aus Fumarsäure, Zitronensäure, Trinatriumcitrat, Na-hydrogencitrat, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Maleinsäureanhydrid, Weinsäure, Adipinsäure, Na-hydrogenphosphat, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Glutarsäureanhydrid, Kaliumsorbat und Sorbinsäure ausgewählt werden. Bevorzugt ist Fumarsäure.

Zur gezielten Steuerung der pH unabhängigen Arzneistofffreisetzung (Freisetzungsmodifikation) und zur Beeinflussung der mechanischen Festigkeit der Arzneiform können wasserlösliche oder auch wasserunlösliche Hilfsmittel wie z.B. Laktose, Calciumdiphosphate, Mannit, Sorbit, Saccharose, Fructose, Glucose, Stärke oder ein Stärkederivat verwendet werden. Es können auch Mischungen aus einem oder mehreren Hilfsmitteln verwendet werden. Bevorzugt ist Laktose. Besonders vorteilhaft ist grobkörnige Laktose.

Als zusätzliches Hilfsmittel zur gezielten Steuerung der pH unabhängigen Arzneistofffreisetzung (Freisetzungsmodifikation) und zur Beeinflussung der mechanischen Festigkeit der Arzneiform, können Cellulose oder Cellulosederivate verwendet werden. Besonders vorteilhaft ist mikrokristalline Cellulose. Diese quillt in wässriger Umgebung auf und führt zu einer verbesserten pH-unabhängigen Freisetzung des Piperzinharnstoffs und seiner Salze.

Den Single-unit Arzneiformen, wie z.B. Tabletten, können zusätzlich noch Schmiermittel zur Erniedrigung der interpartikulären Reibung und zur Herabsetzung der Gleitreibung zwischen Gut- und Matrizenwandung zugesetzt werden. Als Schmiermittel werden Stoffe eingesetzt, die aufgrund ihrer lamellaren Struktur Schichten besitzen, die sich leicht gegeneinander verschieben lassen. Pharmazeutisch einsetzbare organische Substanzen sind z.B. die zweiwertigen Metallseifen, die höheren Fettalkohole und die Polyethylenglykole mit höheren

Molekulargewichten. Besonders vorteilhaft sind die Magnesium- und Calciumsalze höherer Fettsäuren.

Im Falle der single-unit Arzneiformen kann zur Verbesserung der Fließeigenschaften des zu tablettierenden Guts ein Fließregulierungsmittel zugesetzt werden. Dieses bewirkt, dass das zu tablettierende Gut die Matrize der Maschine regelmäßig mit ausreichender Packungsdichte füllt. Der Zusatz eines Fließregulierungsmittels kann insbesondere bei der Direkttablettierung notwendig sein. Stoffe mit einer rein fließregulierenden Wirkung sind hauptsächlich die hochdispersen Kieselsäuren, d.h. die mikronisierten Kieselgele und die pyrolytisch hergestellten Kieselsäuren. Stärken und Talkum sind Substanzen, die als Fließregulierungsmittel- wie auch als Zerfallhilfs- bzw. als Schmiermittel eingesetzt werden können.
Im Falle der single-unit Arzneiform ist für deren großtechnische Herstellung wichtig, dass das zu tablettierende Gut granulatähnliche Eigenschaften wie gute Fließfähigkeit, hohe Schüttdichte und definierte Korngrößenverteilung besitzen. Die Korngröße des zu tablettierenden Guts richtet sich dabei nach der Größe der herzustellenden Tabletten und variiert im allgemeinen zwischen 0,1 – 750 $\mu$m. Innerhalb des zu tablettierenden Guts ist eine möglichst einheitliche Korngrößenverteilung wichtig, um ein Entmischen (z.B. beim Rütteln der Tablettenmaschine) und damit einer Anhäufung größerer Partikel im oberen Teil des Guts vorzubeugen, da ansonsten größere Schwankungen in der Dosierung auftreten können. Eine definierte Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung wird durch Klassifizierung (z.B. Naß- oder Trockensiebung) oder durch Granulierung der Ausgangsstoffe erreicht. Die Partikelgröße kann mit Hilfe des in Beispiel 5 beschriebenen Verfahrens gemessen werden. Die Partikelgrößen sollten zu 90% im Bereich zwischen 0,1 - 750 $\mu$m liegen. Bevorzugt ist ein Bereich von 20-400 $\mu$m.

Der Piperazinharnstoff oder seine Salze können homogen in der Matrix verteilt sein oder von der Matrix umgeben sein. Im letzteren Fall bildet der Wirkstoff einen Kern, der von der Matrixhülle umgeben ist.

Ferner kann die feste Arzneimittelformulierung im Sinne dieser Erfindung aus optischen und geschmacklichen Gesichtspunkten mit einem Farblack überzogen werden. Dieser besteht in der Regel aus einem Bindemittel (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol), Gleitmittel (z.B. Talkum) und Farbpigment (z.B. Eisenoxidpigment, Titandioxid).

Eine bevorzugte feste Arzneimittelformulierung enthält (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon, Laktose, Kollidon SR®, Siliciumdioxid und Magnesiumstearat, wobei 90% der Partikel im Bereich von 0,1 – 750 µm liegen . Besonders bevorzugt ist die Verwendung des Hydrogensulfats als Salz. Eine Tablette mit dieser Formulierung zeigt eine 60% ige Freisetzung des Piperazinharnstoffs nach 6 Stunden.
Eine weitere bevorzugte Arzneimittelformulierung enthält (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon, Mikrokristalline Cellulose, Laktose, Kollidon SR®, Siliciumdioxid und Magnesiumstearat, wobei 90% der Partikel im Bereich von 0,1 – 750 µm liegen . Besonders bevorzugt ist die Verwendung des Hydrogensulfats als Salz. Eine Tablette mit dieser Formulierung zeigt eine 80-90 % ige Freisetzung des Piperazinharnstoffs nach 4 Stunden.

Eine weitere bevorzugte feste Arzneimittelformulierung enthält (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon, Laktose, Kollidon SR®, Siliciumdioxid und Magnesiumstearat, wobei 90% der Partikel im Bereich von 0,1 – 750 µm liegen und die Tablette anschließend mit einem Farblack bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulose, Talkum, Titandioxid und Eisenoxidpigment überzogen wird. Eine Tablette mit dieser Formulierung zeigt eine 60% ige Freisetzung des Piperazinharnstoffs nach 6 Stunden.

Die erfindungsgemäße Arzneimittelformulierung erhöht die Löslichkeit und die Freisetzung des Piperazinharnstoffs und seiner Salze erheblich. Während bei einer konventionellen Formulierung, bestehend aus (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon, Laktose, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Croscarmellose Natrium und Magnesiumstearat, nur ca. 10% nach 8-10 Stunden bei pH 6,8 freigesetzt wird, steigert sich die Freisetzung durch die erfindungsgemäße Formulierung auf ca. 60-90%. Der Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung zeigt sich auch in klinischen Studien. Verglichen mit einer konventionellen oralen Formulierung sind die Plasmaspiegel an (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin der behandelten Personen bei Gabe der erfindungsgemäßen Formulierung über einen längeren Zeitraum erhöht (s. Abbildung 11).

Die erfindungsgemäße Formulierung hat alle Eigenschaften, die für eine großtechnische Produktion notwendig sind, wie z.B. gute Fließeigenschaften, hohe Schüttdichte, gute

Dosiergenauigkeit, hohe plastische Verformbarkeit und somit leichte Komprimierbarkeit und hohe mechanische Festigkeit der hergestellten Tabletten.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon mit der Polymer-Matrix, der organischen Säure, dem Schmiermittel und dem Hilfsmittel vermischt und tablettiert wird (Direkttablettierung). Die direkte Herstellung von Tabletten erfolgt dabei grundsätzlich über ein Mischen der Pulverbestandteile, Dosierung über die Fülleinrichtung der Tablettenmaschine und anschließende Verdichtung der Pulvermischung. Bei der Direkttablettierung haben die Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung des eingesetzten Piperazinharnstoffs und seiner Salze, Polymer-Matrix, organische Säure und Hilfsmittel einen erheblichen Einfluß auf die großtechnische Herstellung der Tabletten. Diese sind daher vor dem Mischen der Pulverbestandteile einzeln zu klassifizieren (z.B. durch Sieben). Alternativ können die gesamte Pulvermischung oder einzelne Bestandteile der Pulvermischung zusammen klassifiziert (z.B. gesiebt) werden. Die Pulverbestandteile werden, wie in den Beispielen genannt, eingewogen und über einen ausreichend langen Zeitraum in einem Freifall- (z.B. Turbulamischer, V-Mischer) oder Zwangsmischer (z.B. Pflugscharmischer, Planetenmischkneter) gemischt. Insbesondere der Zusatz des Fließregulierungsmittels und Schmiermittels (beide zusammen werden auch als FST-Komplex bezeichnet) erfolgt erst kurz vor der Beschickung der Tablettiermaschine. Dabei ist der FST-Komplex auf das vorgemischte Tablettiergut fein aufzusieben und wie oben beschrieben unterzumischen, wobei die Mischzeit weder zu kurz (inhomogene Verteilung) noch zu lang (Totmischen des Gutes) bemessen sein darf.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel vor dem Mischen und Tablettieren einem als Granulieren bezeichneten Arbeitsgang unterzogen werden. Nach dem Granulieren und Zusatz des Schmiermittels wird wie oben beschrieben tablettiert. Die Granulierung kann dabei durch stufenweises Vergrößern oder Agglomerieren von Primärteilchen des Pulvergemisches bis zur gewünschten Sekundärgröße (Aufbauende Granulierung) oder durch Zerteilung einer angeteigten Pulvermasse auf die gewünschte Granulatkorngröße (Abbauende Granulierung) erfolgen. Zur Aufbauenden Granulierung zählen z.B. die Tellergranulierung und die Wirbelschichtgranulierung. Die Abbauende Granulierung kann

z.B. durch Kompaktierung der Ausgangsstoffe und anschließende mechanische Zerteilung und Siebung der Komprimate erfolgen. Die Abbauende oder Aufbauende Granulierung kann dabei feucht (z.B. Klebstoff- oder Krustengranulate) oder trocken (z.B. Brikett- oder Schmelzerstarrungsgranulate) erfolgen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel (bevorzugt Cellulose, Cellulosederivate und Lactose) mittels Extrusion und anschließender Sphäronisation zu Pellets verarbeitet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die organische Säure und die Hilfsmittel (bevorzugt Cellulose, Cellulosederivate und Lactose) mittels Extrusion und anschließender Sphäronisation zu Pellets verarbeitet werden. Die den Wirkstoff enthaltenden Pellets werden anschließend mit der Polymer-Matrix überzogen (bevorzugt Cellulosederivate, Acrylderivate, Vinylpolymere und Schellack). Unter Umständen können die Wirkstoff haltigen Pellets vor dem Auftrag der Polymer-Matrix mit einem subcoat (bevorzugt Cellulosederivate und Vinylpolymere) überzogen werden. Funktion des subcoat ist die Verhinderung von Inkompatibilitäten zwischen (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon und der Polymer-Matrix bzw. eine vorzeitige Diffusion von (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon in die Polymer-Matrix während der Pelletlagerung.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon und die Hilfsmittel (bevorzugt Cellulose, Cellulosederivate und Lactose) mittels Extrusion und anschließender Sphäronisation zu Pellets verarbeitet werden. Die den Wirkstoff enthaltenden Pellets werden anschließend mit der organischen Säure und der Polymer-Matrix überzogen (bevorzugt Cellulosederivate, Acrylderivate, Vinylpolymere und Schellack). Unter Umständen können die Wirkstoff haltigen Pellets vor dem Auftrag der Polymer-Matrix mit einem subcoat (bevorzugt Cellulosederivate und Vinylpolymere) überzogen werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel mittels Direktpelletierung zu Pellets verarbeitet werden. Dabei werden die Ausgangsstoffe gemischt und mittels einer Bindemittellösung (Naßgranulierung) oder geschmolzenen Zusatzstoffen (z.B. Fette) zu Pellets verarbeitet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel mittels Sprühtrocknung oder Sprüherstarrung zu Pellets verarbeitet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel mittels Rotorgranulierung zu Pellets verarbeitet werden.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung wobei die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel durch das Auftragen in Schichten auf (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon zu Pellets verarbeitet werden (Layering).

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel durch das Auftragen in Schichten auf einen Wirkstoff-freien Kern (sogenannte Non-pareils) zu Pellets verarbeitet werden. Bei diesem Verfahren wird in der Regel zunächst (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon auf einen Wirkstoff freien Kern (sogenannte Non-pareils) aufgetragen. Anschließend wird die organische Säure aufgetragen. Zum Abschluß des Verfahrens werden die Pellets mit einer Polymer-Matrix (bevorzugt Cellulosederivate, Acrylderivate, Vinylpolymere und Schellack) überzogen. Unter Umständen

können die Pellets vor dem Auftrag der Polymer-Matrix mit einem subcoat (bevorzugt Cellulosederivate und Vinylpolymere) überzogen werden.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Abfüllung der hergestellten Pellets in pharmazeutisch verwendete Kapseln (bevorzugt Gelatinekapseln, Stärkekapseln oder Cellulosederivatkapseln) bzw. der Verpressung der hergestellten Pellets zu Tabletten. Die Abfüllung der Pellets in Kapseln oder Verarbeitung der Pellets zu Tabletten kann gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren Hilfsmitteln erfolgen (bevorzugt Cellulose, Cellulosederivate, Lactose, Schmiermittel und Fließregulierungsmittel).

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-{(4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon mit der Polymer-Matrix, der organischen Säure, dem Schmiermittel und den Hilfsmitteln vermischt und anschließend mittels Direkttablettierung zu Minitabletten (bevorzugter Tablettendurchmesser 1 – 5 mm) verarbeitet werden.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-{(4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel vor dem Mischen und Tablettieren einem als Granulieren bezeichneten Arbeitsgang unterzogen werden. Nach dem Granulieren und Zusatz des Schmiermittels werden die Ausgangsstoffe zu Minitabletten (bevorzugter Tablettendurchmesser 1 – 5 mm) verarbeitet.
Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Abfüllung der hergestellten Minitabletten in pharmazeutisch verwendete Kapseln (bevorzugt Gelatinekapseln, Stärkekapseln oder Cellulosederivatkapseln). Die Abfüllung der Minitabletten in Kapseln kann ggfs. unter Zusatz von weiteren Hilfsmitteln erfolgen (bevorzugt Cellulose, Cellulosederivate, Lactose).

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen. Die entzündliche Erkrankung kann z.B. Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, Psoriasis oder Atopische Dermatitis sein. Bevorzugt erfolgt die Behandlung eines Patienten, der an einer entzündlichen Erkrankung leidet, durch Gabe einer Tablette am Tag.

**Beschreibung der Abbildungen**

Abb.1 beschreibt die Löslichkeit des Piperazinharnstoff-Hydrogensulfats in Abhängigkeit vom pH-Wert.

Abb. 2 zeigt den Effekt der Zugabe von SDS (Natriumdodecylsulfat) auf die Freisetzung des Piperazinharnstoff-Hydrogensulfats in Phosphatpufferlösung pH 6,8 (33% Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und 25% Kollidon SR®, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette).

Abb. 3 zeigt den Effekt der Fumarsäure (%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette) auf die Freisetzung des Piperazinharnstoff-Hydrogensulfats in Phosphatpufferlösung pH 6,8 (33% Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und 25% Kollidon SR®, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette).

Abb. 4 zeigt den Effekt der Zugabe von unterschiedlichen Konzentrationen an Fumarsäure (%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette) auf die Freisetzung des Piperazinharnstoff-Hydrogensulfats in Phosphatpufferlösung pH 6,8 (33% Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und 25% Kollidon SR®, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette).

Abb. 5 zeigt den Effekt des pH-Werts auf die Freisetzung des Piperazinharnstoff-Hydrogensulfats (33% Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat, 25% Kollidon SR und 16% Fumarsäure, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette).

Abb. 6 zeigt den Effekt des pH-Werts auf die Freisetzung des Piperazinharnstoff-Hydrogensulfats (33% Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat, 12,5% Kollidon SR® und 16% Fumarsäure, bezogen auf Gesamtgewicht der Tablette).

Abb. 7 zeigt den Effekt des pH-Werts auf die Freisetzung des Piperazinharnstoff-Hydrogensulfats (33% Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat, 25% Kollidon SR®, 16% Fumarsäure und 10% Mikrokristalline Cellulose, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette).

Abb. 8 zeigt die mittels Laserdiffraktometrie bestimmte Partikelgrößenverteilung einer typischen Pulverpreßmasse zur Direkttablettierung.

Abb. 9 zeigt den Effekt der Zugabe von unterschiedlichen Polymer-Matrices (Beispiele 3-9) auf die Freisetzung des Piperazinharnstoff-Hydrogensulfats in Phosphatpufferlösung pH 6,8.

Abb. 10 zeigt den Effekt der Zugabe von unterschiedlichen organischen Säuren (Beispiele 10-13) auf die Freisetzung des Piperazinharnstoff-Hydrogensulfats in Phosphatpufferlösung pH 6,8.

Abb. 11 zeigt in halblogarithmischer Darstellung den Effekt der Arzneistoffformulierung auf in vivo Plasmaspiegel in Menschen nach Gabe von 100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfats in Form einer konventionellen Oralen Formulierung, sowie nach Gabe der in Beispiel 1 (Matrixtablette C) und 2 (Matrixtablette E) genannten Formulierungen.

**Beispiele**

Beispiel 1 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
69 mg Laktose
75 mg Kollidon SR®
50 mg Fumarsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 2 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
39 mg Laktose
75 mg Kollidon SR®
50 mg Fumarsäure
30 mg Mikrokristalline Cellulose
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat, Kollidon SR® und Mikrokristalline Cellulose werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle

Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 3 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
104 mg Laktose
40 mg Precirol® ATO 5
50 mg Fumarsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Precirol® ATO 5 (Glyceroldipalmitostearat) werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 4 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
104 mg Laktose
40 mg Compritol® 888 ATO
50 mg Fumarsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Compritol® 888 ATO (Glyceroldibehenat) werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für

weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 5 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
69 mg Laktose
75 mg Carbopol® 71 G
50 mg Fumarsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Carbopol 71 G® (quervernetztes Polyacrylat) werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 6 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
69 mg Laktose
75 mg Xantural® 75
50 mg Fumarsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Xantural® 75 (Xanthan Gum) werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt.

Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 7 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
84 mg Laktose
60 mg Ethylcellulose 100
50 mg Fumarsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Ethylcellulose 100 werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 8 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
10 mg Laktose
134 mg Celluloseacetatbutyrat 171-15 PG
50 mg Fumarsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Celluloseacetatbutyrat 171-15 PG (Celluloseacetatbutyrat) werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere

5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 9 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
94 mg Laktose
50 mg Hydroxypropylmethylcellulose K 15 M
50 mg Fumarsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Hydroxypropylmethylcellulose K 15 M werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 10 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
69 mg Laktose
75 mg Kollidon SR®
50 mg Glutarsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Glutarsäure, gesiebt, wird

hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 11 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
69 mg Laktose
75 mg Kollidon SR®
50 mg Weinsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Weinsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 12 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
69 mg Laktose
75 mg Kollidon SR®
50 mg Adipinsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Adipinsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses

Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 13 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
69 mg Laktose
75 mg Kollidon SR®
50 mg Ascorbinsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Ascorbinsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 14 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung mit anschließender Filmlackierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
82,5 mg Laktose
60 mg Kollidon SR®
50 mg Fumarsäure
3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
4,5 mg Magnesiumstearat
7,6 mg Hydroxypropylmethylcellulose, Visk. 5
1,5 mg Talkum
5,9 mg Titandioxid, E 171
0,02 mg Eisenoxidpigment Gelb, E 172 (EOP Gelb)

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse (Tablettenkerne). Talkum, Eisenoxidpigment Gelb und Titandioxid werden unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) in Wasser suspendiert (Farbstoff-Suspension). Hydroxypropylmethylcellulose wird unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) in Wasser gelöst (Bindemittel-Lösung). Farbstoff-Suspension und Bindemittel-Lösung werden unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) vereinigt (Filmlack). Der hergestellte Filmlack wird unter Wärmezuführung in einem Trommelcoater auf die Tablettenkerne aufgesprüht, wobei das verwendete Wasser verdunstet.

Beispiel 15 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung mit anschließender Filmlackierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
300 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
247,5 mg Laktose
180 mg Kollidon SR®
150 mg Fumarsäure
9 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
13,5 mg Magnesiumstearat
10,1 mg Hydroxypropylmethylcellulose, Visk. 5
2 mg Talkum
7,8 mg Titandioxid, E 171
0,03 mg Eisenoxidpigment Gelb, E 172 (EOP Gelb)

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt

mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse (Tablettenkerne). Talkum, Eisenoxidpigment Gelb und Titandioxid werden unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) in Wasser suspendiert (Farbstoff-Suspension). Hydroxypropylmethylcellulose wird unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) in Wasser gelöst (Bindemittel-Lösung). Farbstoff-Suspension und Bindemittel-Lösung werden unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) vereinigt (Filmlack). Der hergestellte Filmlack wird unter Wärmezuführung in einem Trommelcoater auf die Tablettenkerne aufgesprüht, wobei das verwendete Wasser verdunstet.

Beispiel 16 Herstellung von Minitabletten mittels Direkttablettierung

10 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
6,9 mg Laktose
7,5 mg Kollidon SR®
5 mg Fumarsäure
0,3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
0,3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse zu Minitabletten erfolgt mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.
Die hergestellten Minitabletten werden in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 17 Herstellung von Minitabletten mit anschließender Filmlackierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
10 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
8,25 mg Laktose
6 mg Kollidon SR®
5 mg Fumarsäure
0,3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid
0,45 mg Magnesiumstearat
0,76 mg Hydroxypropylmethylcellulose, Visk. 5

0,15 mg Talkum
0,59 mg Titandioxid, E 171
0,002 mg Eisenoxidpigment Gelb, E 172 (EOP Gelb)

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse zu Minitabletten erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse (Tablettenkerne). Talkum, Eisenoxidpigment Gelb und Titandioxid werden unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) in Wasser suspendiert (Farbstoff-Suspension). Hydroxypropylmethylcellulose wird unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) in Wasser gelöst (Bindemittel-Lösung). Farbstoff-Suspension und Bindemittel-Lösung werden unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) vereinigt (Filmlack). Der hergestellte Filmlack wird unter Wärmezuführung in einem Trommelcoater auf die Tablettenkerne aufgesprüht, wobei das verwendete Wasser verdunstet. Die hergestellten Minitabletten werden in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 18 Herstellung einer Matrixtablette nach Granulierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
100 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
72 mg Laktose
75 mg Kollidon SR®
50 mg Fumarsäure
3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat, Kollidon SR® und Fumarsäure werden in einen Wirbelschichtgranulator eingebracht und unter Einsprühen von Wasser granuliert. Auf das getrocknete Granulat wird Magnesiumstearat aufgestreut und für 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Die Tablettierung des Granulats erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 19 Herstellung von Minitabletten nach Granulierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:
10 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
7,2 mg Laktose
7,5 mg Kollidon SR®
5 mg Fumarsäure
0,3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat, Kollidon SR® und Fumarsäure werden in einen Wirbelschichtgranulator eingebracht und unter Einsprühen von Wasser granuliert. Auf das getrocknete Granulat wird Magnesiumstearat aufgestreut und für 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Die Tablettierung des Granulats zu Minitabletten erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse. Die hergestellten Minitabletten werden in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 20 Herstellung von Pellets mittels Extrusion und Sphäronisation

Zusammensetzung pro Kapsel:
60 mg Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat
30 mg Mikrokristalline Cellulose
10 mg Fumarsäure
25,5 mg Eudragit® NE 30 D
4,25 mg Talkum
0,18 mg Wasserfreies hochdisperses Siliziumdioxid

Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat, Mikrokristalline Cellulose und Fumarsäure werden mittels eines Nica-Pelletiersystems zu Pellets verarbeitet. Bei diesem Verfahren werden zunächst Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat, Mikrokristalline Cellulose und Fumarsäure trocken vermischt. Die Pulvermischung wird anschließend unter Zusatz von Wasser extrudiert. Die Verarbeitung des Extrudats zu Pellets erfolgt unter Verwendung eines Sphäronizers. Eine wäßrige Suspension bestehend aus Eudragit® NE 30 D und Talkum wird unter Wärmezuführung mittels eines Wirbelschichtgranulators mit Wurstereinsatz auf die Pellets gesprüht. Die Abfüllung der filmlackierten Pellets in Hartgelatinekapseln erfolgt unter Zusatz von Siliziumdioxid.

Beispiel 21 Messung der Freisetzung von Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat

Messung der Wirkstofffreisetzung erfolgt nach einer Einkompartimentmethode (Blattrührer-Apparatur), wie im Amerikanischen Arzneibuch USP XXIV beschrieben. Die Freisetzung des Piperazinharnstoff-Hydrogensulfats wurde bei pH 1 (0,1 N Salzsäure) und in Phosphatpufferlsg. pH 4,5 und 6,8 (Zusammensetzung siehe USP XXIV) untersucht. Zur Einstellung von Sink-Bedingungen, diese gewährleisten, dass die Freisetzung von Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat primär durch die Formulierung kontrolliert ist, erfolgt bei Bedarf ein Zusatz an Tensid (SDS) oder Hydroxypropyl-ß-Cyclodextrin zu dem Freisetzungsmedium.

Beispiel 22 Messung der Partikelgröße

Die Partikelgröße von Piperazinharnstoff-Hydrogensulfat, Laktose, Kollidon SR®, Fumarsäure, Mikrokristalliner Cellulose oder den in Beispiel 1 bis 9 genannten Pulvermischungen wurde mittels Laserdiffraktometrie (Müller, R.H., Schuhmann, R., Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1996) bestimmt. Als Meßparameter wurde die Volumenverteilung der Partikelgrößen herangezogen.

**Ansprüche**

1. Feste Arzneimittelformulierung enthaltend (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich eine Polymer-Matrix, eine organische Säure, ein Schmiermittel und ein oder mehrere Hilfsmittel enthält und dass die Partikelgrößen der Pulvermischungen zu 90% im Bereich zwischen 0,1 und 750 µm liegen.

2. Feste Arzneimittelformulierung nach Anspruch 1 wobei die Polymer-Matrix aus der Gruppe bestehend aus Cellulosederivate, Acrylderivate, Vinylpolymere, Polyanhydride, Polyester Polyorthoester, Polyurethane, Polycarbonate, Polyphosphazene, Polyacetale, Polysaccharide, Zuckerester, Diethylenglycol-monoethylether, Diethylenglycol-monopalmitostearat, Ethylenglycol-monopalmitostearat, Gycerol-behenate und Gycerol-dibehenate , Glycerol-distearate und Glycerolpalmitostearate, Glycerol-monooleat 40, Glycerol-monostearat 40-55, Macrogolglycerol-laurate, Macrogolglycerol-stearate, Propylenglycol-monopalmitostearat, Chitosan, Galaktomannan, Pektin, Schellack und Alginate ausgewählt ist.

3. Feste Arzneimittelformulierung nach Anspruch 1 oder 2 wobei die Polymermatrix aus einem Gemisch von wasserlöslichem Polyvinylpyrrolidon und wasserunlöslichem Polyvinylacetat besteht.

4. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-3 wobei die Polymermatrix folgende Zusammensetzung hat: 80% Polyvinylacetat, 19% Polyvinylpyrrolidon, 0,8% Natriumlaurylsulfat und 0,2% Siliziumdioxid.

5. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-4 wobei die organische Säure aus der Gruppe bestehend aus Fumarsäure, Zitronensäure, Tri-natriumcitrat, Na-hydrogencitrat, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Maleinsäureanhydrid, Weinsäure, Adipinsäure, Na-hydrogenphosphat, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Glutarsäureanhydrid, Kaliumsorbat und Sorbinsäure ausgewählt ist.

6. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-5 wobei zusätzlich ein Schmiermittel zugesetzt wird.

7. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-6 wobei das Hilfsmittel Laktose, Calciumdiphosphat, Mannit oder eine Stärke ist.

8. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-7 wobei sie als zusätzliches Hilfsmittel mikrokristalline Cellulose enthält.

9. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-8 wobei sie zusätzlich ein Fließregulierungsmittel enthält.

10. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-9 wobei die Partikelgrößen der Pulvermischungen zu 90% im Bereich zwischen 20 und 400 $\mu$m liegen.

11. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-10 wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon homogen in der Matrix verteilt ist.

12. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-11 wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon von der Matrix umgeben ist.

13. Verfahren zur Herstellung einer festen Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12 wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon mit einem oder mehreren Hilfsmitteln, der Polymer-Matrix, der organischen Säure, und dem Schmiermittel vermischt wird und tablettiert wird, wobei alle Substanzen in Pulverform vorliegen und entweder vor dem Mischen einzeln oder nach dem Mischen zusammen klassifiziert werden.

14. Verfahren zur Herstellung einer festen Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12 wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon mit einem oder mehreren Hilfsmitteln, der Polymer-Matrix und der organischen Säure vermischt und dann granuliert wird, anschließend das Schmiermittel zugesetzt wird und dann tablettiert wird.

15. Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12 wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die

organische Säure und die Hilfsmittel mittels Extrusion und anschließender Sphäronisation zu Pellets verarbeitet werden.

16. Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12, wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel gemischt und mittels einer Bindemittellösung oder geschmolzenen Zusatzstoffen zu Pellets verarbeitet werden.

17. Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12, wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel mittels Sprühtrocknung oder Sprüherstarrung zu Pellets verarbeitet werden.

18. Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12, wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel mittels Rotorgranulierung zu Pellets verarbeitet werden.

19. Verfahren zur Herstellung einer festen Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12, wobei die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel durch das Auftragen in Schichten auf (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon zu Pellets verarbeitet werden.

20. Verwendung einer festen Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen.

21. Verwendung nach Anspruch 20 wobei die entzündliche Erkrankung Multiple Sklerose ist.

22. Verwendung nach Anspruch 20 wobei die entzündliche Erkrankung Rheumatoide Arthritis ist.

23. Verwendung nach Anspruch 20 wobei die Erkrankung Psoriasis ist.

24. Verwendung nach Anspruch 20 wobei die Erkrankung Atopische Dermatitis ist.

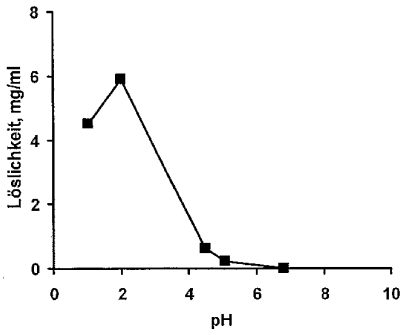



FIG. 1

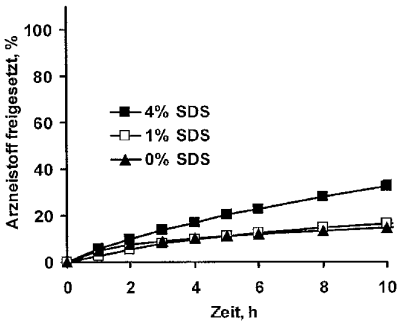

Arzneistoff freigesetzt, %
100
80
60
40
20
0
4% SDS
1% SDS
0% SDS
0
2
4
6
8
10
Zeit, h

FIG.2

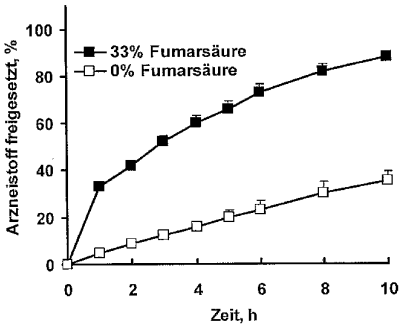

Arzneistoff freigesetzt, %
100
80
60
40
20
0
33% Fumarsäure
0% Fumarsäure
0
2
4
6
8
10
Zeit, h

FIG. 3

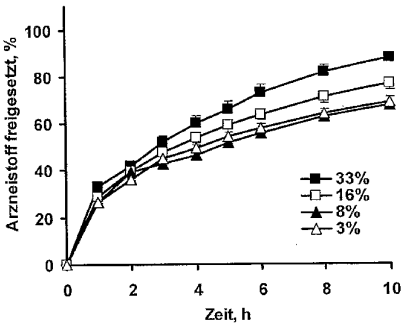

Arzneistoff freigesetzt, %
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
Zeit, h
33%
16%
8%
3%

Fig. 4

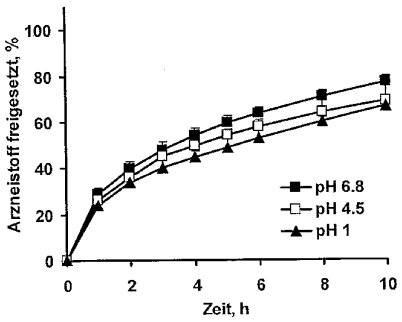

Arzneistoff freigesetzt, %
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
Zeit, h
pH 6.8
pH 4.5
pH 1

Fig. 5

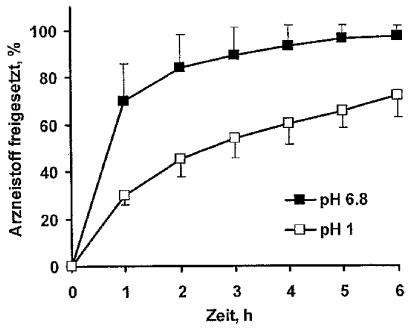

Arzneistoff freigesetzt, %
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
Zeit, h
pH 6.8
pH 1

Fig. 6

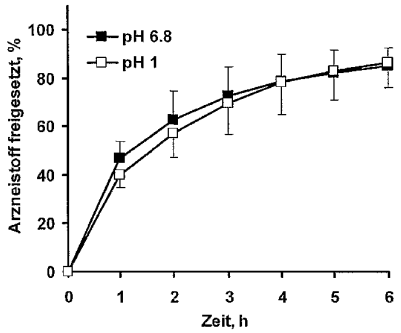

pH 6.8
pH 1
Arzneistoff freigesetzt, %
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
Zeit, h

FIG.7

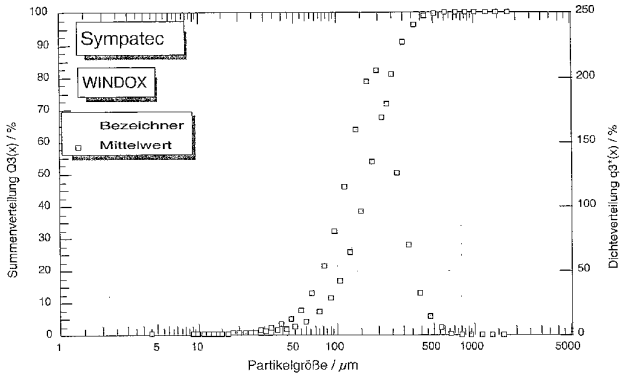

Sympatec
WINDOX
Bezeichner
Mittelwert
Summenverteilung Q3(x) / %
Dichteverteilung q3*(x) / %
Partikelgröße / µm
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
250
200
150
100
50
0
1
5
10
50
100
500
1000
5000

Fig. 8

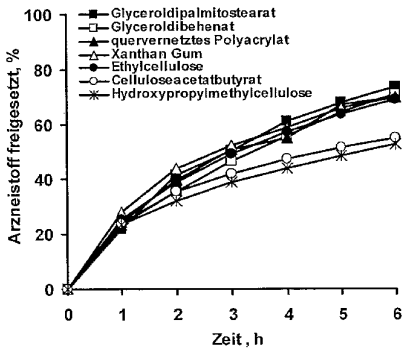

Glyceroldipalmitostearat
Glyceroldibehenat
quervernetztes Polyacrylat
Xanthan Gum
Ethylcellulose
Celluloseacetatbutyrat
Hydroxypropylmethylcellulose
Arzneistoff freigesetzt, %
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
Zeit , h

FIG. 9

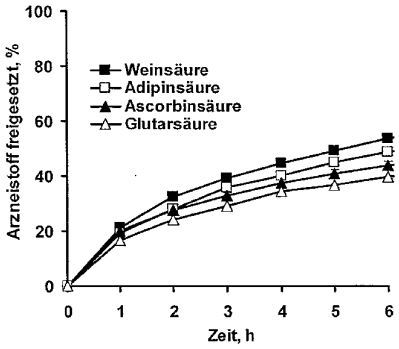

100
80
60
40
20
0
Arzneistoff freigesetzt, %
Weinsäure
Adipinsäure
Ascorbinsäure
Glutarsäure
0
1
2
3
4
5
6
Zeit, h

Fig. 10

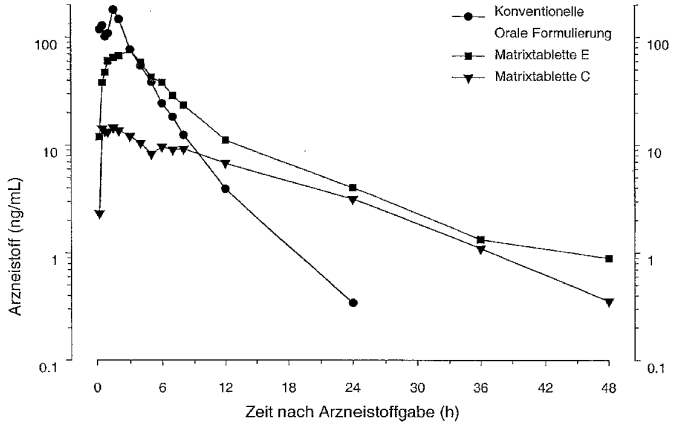

Konventionelle
Orale Formulierung
Matrixtablette E
Matrixtablette C
Arzneistoff (ng/mL)
100
10
1
0.1
0
6
12
18
24
30
36
42
48
Zeit nach Arzneistoffgabe (h)

Fig. 11

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No
PCT/EP 02/11229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/50 A61K31/495 A61P17/00
A61P17/06 A61P19/02 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH, CANCERLIT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | STREUBEL A ET AL: "pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and -soluble matrix tablets" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 67, no. 1, June 2000 (2000-06), pages 101-110, XP004196077 ISSN: 0168-3659 cited in the application page 102, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 3 Seite 103, Spalte 1, Kapitel 2.2 page 104, column 1, paragraph 3 -page 105, column 1, paragraph 2 page 104; figure 1 page 105; figure 2 Seite 107- Seite 110, Kapitel 3.3 | 1-19 |
| Y | page 102, column 1, paragraph 3 -column 2, -/-- | 20-24 |

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
*E* earlier document but published on or after the international filing date
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
*&* document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 20 December 2002 | 23/01/2003 |

| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Albrecht, S |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11229

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| | paragraph 3<br>Seite 103, Spalte 1, Kapitel 2.2<br>page 104, column 1, paragraph 3 -page 105, column 1, paragraph 2<br>page 104; figure 1<br>page 105; figure 2<br>Seite 107- Seite 110, Kapitel 3.3 | |
| Y | WO 98 56771 A (SCHERING AG)<br>17 December 1998 (1998-12-17)<br>cited in the application<br>page 35, line 20 - line 26<br>page 124, line 8 | 20-24 |
| A | DATABASE BIOSIS 'Online!<br>BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1992<br>GABR KHAIRY E: "Effect of organic acids on the release patterns of weakly basic drugs from inert sustained release matrix tablets."<br>Database accession no. PREV199344091495<br>XP002225872<br>abstract<br>& EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS,<br>vol. 38, no. 6, 1992, pages 199-202,<br>ISSN: 0939-6411 | 1-19 |
| A | EP 1 027 885 A (PFIZER PROD INC)<br>16 August 2000 (2000-08-16)<br>the whole document | 1-19 |
| A | HORUK RICHARD ET AL: "CCR1-specific non-peptide antagonist: Efficacy in a rabbit allograft rejection model."<br>IMMUNOLOGY LETTERS,<br>vol. 76, no. 3, 2 April 2001 (2001-04-02), pages 193-201, XP002225870<br>ISSN: 0165-2478<br>Seite 195, Spalte 1, Kapitel 2.8 | 1-19 |
| A | LIANG MEINA ET AL: "Identification and characterization of a potent, selective, and orally active antagonist of the CC chemokine receptor-1."<br>JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY,<br>vol. 275, no. 25,<br>23 June 2000 (2000-06-23), pages 19000-19008, XP002225871<br>ISSN: 0021-9258<br>the whole document | 20-24 |

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11229

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | GLABINSKI A R ET AL: "Targeting the chemokine system for multiple sclerosis treatment." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND: 2000) ENGLAND DEC 2001, vol. 2, no. 12, December 2001 (2001-12), pages 1712-1719, XP001097553 ISSN: 1472-4472 the whole document | 20,21 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/11229

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|---|---|---|---|---|
| WO 9856771 | A | 17-12-1998 | US | 6207665 B1 | 27-03-2001 |
| | | | AU | 735462 B2 | 12-07-2001 |
| | | | AU | 8625898 A | 30-12-1998 |
| | | | EE | 9900565 A | 15-06-2000 |
| | | | WO | 9856771 A2 | 17-12-1998 |
| | | | EP | 1254899 A2 | 06-11-2002 |
| | | | EP | 0988292 A2 | 29-03-2000 |
| | | | HU | 0003929 A2 | 28-05-2001 |
| | | | JP | 2002503239 T | 29-01-2002 |
| | | | NO | 996068 A | 11-02-2000 |
| | | | PL | 337758 A1 | 11-09-2000 |
| | | | SK | 171399 A3 | 12-09-2000 |
| | | | TR | 9903034 T2 | 21-06-2000 |
| | | | US | 2002177598 A1 | 28-11-2002 |
| EP 1027885 | A | 16-08-2000 | BR | 0000344 A | 21-08-2001 |
| | | | EP | 1027885 A2 | 16-08-2000 |
| | | | JP | 2000229886 A | 22-08-2000 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/11229

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/50 A61K31/495 A61P17/00
A61P17/06 A61P19/02 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH, CANCERLIT

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| X | STREUBEL A ET AL: "pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and -soluble matrix tablets" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, Bd. 67, Nr. 1, Juni 2000 (2000-06), Seiten 101-110, XP004196077 ISSN: 0168-3659 in der Anmeldung erwähnt Seite 102, Spalte 1, Absatz 3 -Spalte 2, Absatz 3 Seite 103, Spalte 1, Kapitel 2.2 Seite 104, Spalte 1, Absatz 3 -Seite 105, Spalte 1, Absatz 2 Seite 104; Abbildung 1 Seite 105; Abbildung 2 Seite 107- Seite 110, Kapitel 3.3 | 1-19 |
| Y | Seite 102, Spalte 1, Absatz 3 -Spalte 2, -/-- | 20-24 |

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
|---|---|
| 20. Dezember 2002 | 23/01/2003 |

| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde | Bevollmächtigter Bediensteter |
|---|---|
| Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Albrecht, S |

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/11229

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| | Absatz 3<br>Seite 103, Spalte 1, Kapitel 2.2<br>Seite 104, Spalte 1, Absatz 3 -Seite 105,<br>Spalte 1, Absatz 2<br>Seite 104; Abbildung 1<br>Seite 105; Abbildung 2<br>Seite 107- Seite 110, Kapitel 3.3 | |
| Y | WO 98 56771 A (SCHERING AG)<br>17. Dezember 1998 (1998-12-17)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 35, Zeile 20 - Zeile 26<br>Seite 124, Zeile 8 | 20-24 |
| A | DATABASE BIOSIS 'Online!<br>BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE,<br>PHILADELPHIA, PA, US; 1992<br>GABR KHAIRY E: "Effect of organic acids on<br>the release patterns of weakly basic drugs<br>from inert sustained release matrix<br>tablets."<br>Database accession no. PREV199344091495<br>XP002225872<br>Zusammenfassung<br>& EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND<br>BIOPHARMACEUTICS,<br>Bd. 38, Nr. 6, 1992, Seiten 199-202,<br>ISSN: 0939-6411 | 1-19 |
| A | EP 1 027 885 A (PFIZER PROD INC)<br>16. August 2000 (2000-08-16)<br>das ganze Dokument | 1-19 |
| A | HORUK RICHARD ET AL: "CCR1-specific<br>non-peptide antagonist: Efficacy in a<br>rabbit allograft rejection model."<br>IMMUNOLOGY LETTERS,<br>Bd. 76, Nr. 3, 2. April 2001 (2001-04-02),<br>Seiten 193-201, XP002225870<br>ISSN: 0165-2478<br>Seite 195, Spalte 1, Kapitel 2.8 | 1-19 |
| A | LIANG MEINA ET AL: "Identification and<br>characterization of a potent, selective,<br>and orally active antagonist of the CC<br>chemokine receptor-1."<br>JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY,<br>Bd. 275, Nr. 25,<br>23. Juni 2000 (2000-06-23), Seiten<br>19000-19008, XP002225871<br>ISSN: 0021-9258<br>das ganze Dokument | 20-24 |
| | -/-- | |

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/11229

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| A | GLABINSKI A R ET AL: "Targeting the chemokine system for multiple sclerosis treatment." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND: 2000) ENGLAND DEC 2001, Bd. 2, Nr. 12, Dezember 2001 (2001-12), Seiten 1712-1719, XP001097553 ISSN: 1472-4472 das ganze Dokument | 20,21 |

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/11229

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|
| WO 9856771 | A | 17-12-1998 | US | 6207665 B1 | 27-03-2001 |
| | | | AU | 735462 B2 | 12-07-2001 |
| | | | AU | 8625898 A | 30-12-1998 |
| | | | EE | 9900565 A | 15-06-2000 |
| | | | WO | 9856771 A2 | 17-12-1998 |
| | | | EP | 1254899 A2 | 06-11-2002 |
| | | | EP | 0988292 A2 | 29-03-2000 |
| | | | HU | 0003929 A2 | 28-05-2001 |
| | | | JP | 2002503239 T | 29-01-2002 |
| | | | NO | 996068 A | 11-02-2000 |
| | | | PL | 337758 A1 | 11-09-2000 |
| | | | SK | 171399 A3 | 12-09-2000 |
| | | | TR | 9903034 T2 | 21-06-2000 |
| | | | US | 2002177598 A1 | 28-11-2002 |
| EP 1027885 | A | 16-08-2000 | BR | 0000344 A | 21-08-2001 |
| | | | EP | 1027885 A2 | 16-08-2000 |
| | | | JP | 2000229886 A | 22-08-2000 |

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

フロントページの続き

| (51)Int.Cl.[7] | FI | テーマコード（参考） |
|---|---|---|
| Ａ６１Ｋ 47/12 | Ａ６１Ｋ 47/12 | |
| Ａ６１Ｋ 47/20 | Ａ６１Ｋ 47/20 | |
| Ａ６１Ｋ 47/32 | Ａ６１Ｋ 47/32 | |
| Ａ６１Ｋ 47/34 | Ａ６１Ｋ 47/34 | |
| Ａ６１Ｋ 47/36 | Ａ６１Ｋ 47/36 | |
| Ａ６１Ｋ 47/38 | Ａ６１Ｋ 47/38 | |
| Ａ６１Ｐ 17/00 | Ａ６１Ｐ 17/00 | |
| Ａ６１Ｐ 17/06 | Ａ６１Ｐ 17/06 | |
| Ａ６１Ｐ 19/02 | Ａ６１Ｐ 19/02 | |
| Ａ６１Ｐ 25/00 | Ａ６１Ｐ 25/00 | |
| Ａ６１Ｐ 29/00 | Ａ６１Ｐ 29/00 | |
| Ａ６１Ｐ 37/08 | Ａ６１Ｐ 29/00 １０１ | |
| | Ａ６１Ｐ 37/08 | |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 クランツ，ハイコ
ドイツ連邦共和国，１４０５９ ベルリン，シュパンダウアー ダム ６２
(72)発明者 フェルケル，クリストフ
ドイツ連邦共和国，０７７４９ イェナ，イルティスベーク １
(72)発明者 リップ，ラルフ
ドイツ連邦共和国，１４１６９ ベルリン，ホルツンクスベーク ６３
(72)発明者 タック，ヨハネス
ドイツ連邦共和国，１３５９５ ベルリン，タルザンダーベーク ２８
(72)発明者 ビージンガー，ヘルベルト
ドイツ連邦共和国，１０７８１ ベルリン，ルイトポルトシュトラーセ ３６

Ｆターム(参考) 4C076 AA29 AA31 AA36 AA94 BB01 CC01 CC04 CC18 CC20 DD05 DD26 DD29 DD42 DD43 DD44 DD46 DD67 EE05 EE09 EE22 EE23 EE24 EE30 EE31 EE36 EE37 EE38 FF25 FF31 FF34 FF67 GG01 GG09 GG12 GG16
4C086 AA01 AA02 BC50 MA05 MA34 MA35 MA36 MA43 MA52 NA06 NA11 NA12 ZA02 ZA89 ZA96 ZB11 ZB13 ZB15