



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 05 819 T2 2004.05.06

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 183 014 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 05 819.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP00/05356

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 942 044.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/76478

(86) PCT-Anmeldetag: 09.06.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 21.12.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 06.03.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 08.10.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 06.05.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: A61K 9/16

A61K 9/20

(30) Unionspriorität:

MI991317 14.06.1999 IT

MI200042 03.03.2000 IT

(73) Patentinhaber:

Cosmo S.p.A., Mailand/Milano, IT

(74) Vertreter:

Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,  
80539 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

VILLA, Roberto, Panama City, PA; PEDRANI,  
Massimo, Panama City, PA; AJANI, Mauro,  
Panama City, PA; FOSSATI, Lorenzo, Panama City,  
PA

(54) Bezeichnung: GESCHMACKSMASKIERTE ORALE PHARMAZUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN MIT KONTROLIERTER ABGABE

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

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

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Geschmacks-maskierende Zusammensetzungen mit kontrollierter Freigabe, die einen oder mehrere aktive Wirkstoffe, eingearbeitet in Drei-Komponenten-Matrixstruktur, enthalten, d. h. eine Struktur, gebildet durch aufeinanderfolgende amphiphile, lipophile oder inerte Matrices, und schließlich eingearbeitet oder dispergiert in hydrophilen Matrices. Die Verwendung einer Vielzahl von Systemen für die Kontrolle der Auflösung des aktiven Bestandteils moduliert die Auflösungsrate des aktiven Bestandteils in wässrigen und/oder biologischen Fluiden, wodurch die Freigabewerte in dem gastrointestinalen Trakt kontrolliert werden, und sie erlaubt ebenfalls die orale Verabreichung der aktiven Prinzipien mit unangenehmen Geschmackseigenschaften oder Reizwirkungen auf die Schleimhäute der Verabreichungsstelle, insbesondere im bukkalen Bereich.

[0002] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können aktive Wirkstoffe enthalten, die zu den Klassen der Analgetika, antünflamatorischen Mittel, kardioaktiven Mittel, Tranquillizern, Antihypertoniemittel, Desinfektionsmittel und topischen antimikrobiellen Mittel, Antiparkinson-Arzneimittel, Antihistamine gehören und sie sind für die orale Verabreichung oder die topische Wirkung auf einige Flächen des gastrointestinalen Trakts geeignet.

## TECHNISCHER HINTERGRUND

[0003] Die Herstellung von irgendwelchen modifizierten Freisetzungsfomren mit verzögerter kontrollierter oder stark verzögerter Verabreichung kann nach verschiedenen bekannten Verfahren erfolgen.

1. Die Verwendung von inerten Matrices, bei denen die Hauptkomponente der Matrixstruktur der Penetration des Lösungsmittels einen gewissen Widerstand entgegengesetzt, bedingt durch die schlechte Affinität gegenüber wässrigen Fluiden; wobei eine solche Eigenschaft als Lipophilie bekannt ist.
2. Durch die Verwendung hydrophiler Matrices, wobei die Hauptkomponente der Matrixstruktur dem Fortschreiten des Lösungsmittels einen großen Widerstand entgegengesetzt, indem die Anwesenheit von stark hydrophilen Gruppen in ihren Ketten, hauptsächlich verzweigte, die Viskosität im Inneren der hydratisierten Schicht stark erhöht.
3. Die Verwendung von bioerodierbaren Matrices, die durch die Enzyme einiger biologischer Kompartimente zersetzt werden.

[0004] Alle die oben erwähnten Verfahren besitzen jedoch Nachteile und Ungenügendheiten.

[0005] Die inerten Matrices ergeben im Allgemeinen nicht-lineare, sondern exponentielle Freisetzung des aktiven Bestandteils.

[0006] Die hydrophilen Matrices besitzen ein lineares Verhalten, bis eine bestimmte Fraktion des aktiven Bestandteils freigesetzt wurde und dann weichen sie signifikant von der linearen Freisetzung ab.

[0007] Die bioerodierbaren Matrices sind ideal für die Durchführung der sogenannten "Orts-Freisetzung", aber sie beinhalten die Schwierigkeit, ein geeignetes Enzym oder einen geeigneten reaktiven Bestandteil für den Abbau zu finden. Weiterhin setzen sie häufig *in situ* Metaboliten frei, die nicht vollständig toxikologisch inert sind.

[0008] Eine Reihe von Zubereitungen auf der Grundlage inerter lipphiler Matrices wurde beschrieben: Drug Dev. Ind. Pharm. 13 (6), 1001–1002, (1987) beschreibt ein Verfahren unter Verwendung unterschiedlicher Mengen an kolloidalem Siliciumdioxid (bzw. Silicamasse) als Polarisierungselement für die lipophile inerte Matrix, in die der aktive Bestandteil eingearbeitet wird.

[0009] Die gleiche Art der Kanalisierung einer inerten Matrix wird in der U.S. 4 608 248 beschrieben, wobei eine geringe Menge eines hydrophilen Polymeren mit den Substanzen, die die inerte Matrix bilden, in Nicht-Reihen-Kompenetration der unterschiedlichen Matrix-Materialien vermischt wird.

[0010] In der EP 375 063 wird ein Verfahren zur Herstellung multi-teilchenförmiger Granulate für die kontrollierte Freisetzung des aktiven Bestandteils beschrieben, das die Co-Auflösung von Polymeren oder geeigneten Substanzen unter Bildung einer inerten Matrix mit dem aktiven Bestandteil und die darauf folgende Abscheidung der Lösung auf einem inerten Träger, der als Kern für die Vorrichtung wirkt, umfasst. Alternativ wird der inerte Träger mit der Lösung, die das inerte Polymer und den aktiven Bestandteil enthält, verknetet, dann wird das organische Lösungsmittel, das für ihre Auflösung verwendet wurde, verdampft, wobei ein fester Rückstand erhalten wird. Die entstehende Struktur ist ein "Reservoir", d. h. sie ist makroskopisch nicht längs allen Symmetriearchsen der Endform homogen.

[0011] Die gleiche "Reservoir"-Struktur wird ebenfalls in Chem. Pharm. Bull. 46 (3), 531–533, (1998) beschrieben, wobei die Anmeldung durch ein Glüh-Verfahren der inerten Polymerschicht, die auf der Oberfläche der Pellets abgeschieden wird, verbessert wird.

[0012] In der DE 4 131 562 werden pharmazeutische Zusammensetzungen beschrieben, die einen festen Kern, bestehend aus lipophilen Verbindungen, in die der aktive Bestandteil inglobatiert ist, ein Stabilisierungs-

mittel, wie Lecithin, und ein wässriges Medium, in dem die lipophile Phase dispergiert ist, umfassen.

[0013] Zu der "Reservoir"-Struktur gehören ebenfalls die Produkte, die nach einer Technik erhalten werden, die in der WO 93/00889 beschrieben werden, worin ein Verfahren zur Herstellung von Pellets in hydrophiler Matrix beschrieben wird, welches umfasst:

- Auflösung des aktiven Bestandteils mit gastroresistenten hydrophilen Polymeren in organischen Lösungsmitteln;
- Trocknen der Suspension;
- nachfolgendes Verkneten und die Zubereitung von Pellets in einer hydrophilen oder lipophilen Matrix, ohne Unterscheidung der Wirksamkeit zwischen den beiden Arten der Anwendung.

[0014] In der EP 0 453 001 werden multi-teilchenförmige Materialien mit "Reservoir"-Struktur, eingesetzt in eine hydrophile Matrix, beschrieben. Das multi-teilchenförmige Grundmaterial umfasst zwei Beschichtungs-membranen zur Abnahme der Freisetzungsraten des aktiven Bestandteils, eine pH-abhängige Membran mit dem Zweck des Magenschutzes und eine pH-abhängige Methacrylmembran mit dem Zweck, die Penetration des wässrigen Fluids zu verlangsamen.

[0015] In der WO 95/16451 wird eine Zusammensetzung beschrieben, die nur aus einer hydrophilen Matrix, beschichtet mit einem gastroresistenten Film, für die Kontrolle der Auflösungsraten des aktiven Bestandteils gebildet ist.

[0016] Bei der Herstellung von Dosisformen mit verzögter oder kontrollierter Freigabe eines Medikamentes, das in dem gastrointestinalen Trakt topisch aktiv ist, ist es wichtig, die kontrollierte Freigabe der ersten Phasen nach der Verabreichung sicherzustellen, d. h. wenn die inerten Matrices die maximale Freisetzungsraten innerhalb der logarithmischen Phase besitzen, nämlich eine höhere Abweichung von der linearen Freisetzung.

[0017] Dieses Ziel wurde erfindungsgemäß erreicht durch Kombination einer amphiphilen Matrix im Inneren einer inerten Matrix, wobei die letztere mit einem lipophilen Polymeren in einer Oberfläche der hydrophilen Matrix formuliert ist. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind durch die Abwesenheit einer ersten Phase charakterisiert, bei der das Arzneimittel, das oberflächlich auf der Matrix vorliegt, schnell gelöst wird, und durch die Tatsache, dass die amphiphile Schicht das Fehlen der Affinität des wässrigen Lösungsmittels mit den lipophilen Verbindungen, die die innere innere Matrix bilden, kompensiert.

## BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0018] Die Erfindung betrifft Geschmacks-maskierende orale pharmazeutische Zusammensetzungen mit kontrollierter Freigabe, die einen aktiven Bestandteil enthalten, umfassend:

- a) eine Matrix, bestehend aus lipophilen Verbindungen mit einem Schmelzpunkt unter 90°C und gegebenenfalls aus amphiphilen Verbindungen, in die der aktive Bestandteil mindestens teilweise eingearbeitet ist;
- b) eine amphiphile Matrix;
- c) eine hydrophile Außenmatrix, in der die lipophile Matrix und die amphiphile Matrix dispergiert sind;
- d) gegebenenfalls andere Exzipientien.

[0019] Die Erfindung betrifft weiterhin Geschmacks-maskierende pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend einen oder mehrere aktive Bestandteile, umfassend:

- eine inerte oder lipophile Matrix, bestehend aus C6-C10-Alkoholen oder C8-C20-Fettsäuren oder Estern von Fettsäuren mit Glycerin oder Sorbit oder anderen Polyalkoholen mit Kohlenstoff-Atomketten nicht höher als sechs;
- eine amphiphile Matrix, bestehend aus polaren Lipiden des Typ I oder Typ II oder Glykolen, die mit C1-C4-Alkylketten teilweise verestert sind,
- eine äußere hydrophile Matrix, enthaltend die obigen Matrices, hauptsächlich gebildet durch Saccharid-, Dextrin-, Polyalkohol- oder Cellulose-Verbindungen oder durch Hydrogele;
- gegebenenfalls Exzipientien, die der pharmazeutischen Zubereitung Stabilität verleihen.

## DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0020] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können nach einem Verfahren gebildet werden, das die folgenden Schritte umfasst:

- a) der aktive Bestandteil wird durch einfaches Verkneten oder Mischen in eine Matrix oder durch Beschichten eingearbeitet, die aus Verbindungen mit amphiphilen Eigenschaften, die im Folgenden näher erläutert werden, zusammengesetzt ist. Der bzw. die aktive(n) Wirkstoff e) kann bzw. können mit den amphiphilen Verbindungen ohne die Hilfe von Lösungsmitteln oder mit geringen Mengen an Wasser-alkoholischen Lösungsmitteln vermischt werden.
- b) Die Matrix, erhalten gemäß a), wird in ein niedrig-schmelzendes lipophiles Exzipliens oder ein Gemisch

aus Exzipientien eingearbeitet, während zur Erweichung und/oder zur Schmelze des Exziapiens selbst erhitzt wird, wobei der aktive Bestandteil durch einfache Dispersion eingearbeitet wird. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur bildet sich eine inerte Matrix, die dann auf eine Größe verringert werden kann, wobei ein inertes Matrix-Granulat, das die aktiven Bestandteil-Partikel enthält, erhalten wird.

c) Die inerten Matrix-Granulate werden anschließend zusammen mit einem oder mehreren hydrophilen Wasser-quellbaren Exzipientien vermischt. Das Gemisch wird dann der Kompression oder der Tablettierung unterworfen. Auf diese Weise bildet sich, wenn die Tabletten mit biologischen Fluiden kontaktiert werden, eine gequollene Schicht mit hoher Viskosität, die die Lösungsmittel-Moleküle koordiniert und als Barriere für die Penetration des wässrigen Fluids ins Innere der neuen Struktur dient. Diese Isolierschicht antagonisiert den Ausgangs- "Ausbrechungs-Effekt", der durch die Auflösung des Arzneimittels, das im Inneren der Matrix eingearbeitet ist (bzw. inglobatiert ist), verursacht wird, welches seinerseits im Inneren der hydrophilen Matrix vorhanden ist.

[0021] Die amphiphilen Verbindungen, die erfindungsgemäß verwendet werden können, umfassen polare Lipide des Typ I oder Typ II (Lecithin, Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin), Ceramide, Glykolalkylether, wie Diethylenglykolmonomethylether (Transcutol®).

[0022] Die lipophile Matrix ist aus Substanzen zusammengesetzt, ausgewählt aus Substanzen oder ungesättigten oder hydrierten Alkoholen oder Fettsäuren, Salzen, Estern oder Amiden davon, Fettsäuremono-, -di- oder -triglyceriden, den polyethoxylierten Derivaten davon, Wachsen, Ceramiden, Cholesterinderivaten oder Gemischen davon mit einem Schmelzpunkt im Bereich von 40 bis 90°C, bevorzugt 60 bis 70°C.

[0023] Gewünschtenfalls kann ein Fettsäure-Calciumsalz in die lipophile Matrix eingearbeitet werden, die darauf folgend in einer hydrophilen Matrix, hergestellt mit Alginsäure, dispergiert ist, wobei die Viskosität der hydrophilen Matrix bemerkenswert erhöht wird, folgend auf die Penetration der Lösungsmittelfront bis zum Kontakt mit dem lipophilen Matrix-Granulat, das im Inneren dispergiert ist.

[0024] Zuerst wird eine amphiphile Matrix mit hohem Gehalt an aktivem Bestandteil, typischerweise von 5 bis 95% Gew./Gew., durch Dispersion des aktiven Bestandteils oder des Gemisches aus aktiven Bestandteilen in einem Gemisch aus amphiphilen Verbindungen, wie Lecithin, anderen polaren Typ-II-Lipiden, genzflächenaktiven Mitteln oder in Diethylenglykolmonoethylether hergestellt; die entstehende amphiphile Matrix wird dann, üblicherweise wenn sie heiß ist, mit lipophilen Verbindungen, die zur Bildung einer inerten Matrix geeignet sind, vermischt oder verknnetet, wie mit gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren, wie Palmitinsäure, Stearinsäure, Myristinsäure, Laurinsäure, Laurylsäure oder Ölsäure oder Gemischen davon mit anderen Fettsäuren mit kürzeren Ketten, oder Salzen oder Alkoholen oder Derivaten der genannten Fettsäuren, wie Mono-, Di- oder Triglyceride, oder Ester mit Polyethylenglykolen, allein oder in Kombination mit Wachsen, Ceramiden, Cholesterinderivaten oder anderen apolaren Lipiden in verschiedenen Verhältnissen, so dass die Schmelz- oder Erweichungspunkte des Gemisches aus lipophilen Verbindungen im Bereich von 40 bis 90°C, bevorzugt 60 bis 70°C, liegt.

[0025] Alternativ kann die Reihenfolge der Bildung der inerten amphiphilen Matrices umgekehrt werden und die inerte Matrix kann ins Innere der amphiphilen Verbindungen eingearbeitet werden.

[0026] Die entstehende inerte lipophile Matrix wird dann zu einem Granulat durch Extrudieren und/oder einem Granulierungsverfahren oder nach irgendeinem anderen geeigneten Verfahren, bei dem die homogene Dispersion und die Matrixstruktur des Ausgangsgemisches erhalten bleibt, verkleinert.

[0027] Die hydrophile Matrix ist aus Exzipientien zusammengesetzt, die als Hydrogele bekannt sind, d. h. Substanzen, die, wenn sie vom trockenen Zustand in den hydratisierten übergehen, eine sogenannte "molekulare Relaxation" erleiden, nämlich eine bemerkenswerte Erhöhung in der Masse und im Gewicht, gefolgt von der Koordination einer großen Anzahl von Wassermolekülen durch polare Gruppen, die in den Polymerketten der Exzipientien selbst vorhanden sind.

[0028] Beispiele von Hydrogelen, die erfindungsgemäß verwendet werden können, sind Verbindungen, ausgewählt aus Acryl- oder Methacrylsäurepolymeren oder -copolymeren, Alkylvinylpolymeren, Hydroxalkylcellulosen, Carboxylalkylcellulosen, Polysacchariden, Dextrinen, Pectinen, Stärken und Derivaten, natürlichen oder synthetischen Gummis und Alginsäure.

[0029] Im Falle der Geschmacks-maskierenden Zubereitungen ist die Verwendung von Polyalkoholen, wie Xylit, Maltit und Mannit, als hydrophile Verbindungen ebenfalls vorteilhaft.

[0030] Das lipophile Matrix-Granulat, das den aktiven Bestandteil enthält, wird mit den hydrophilen Verbindungen, die oben angegeben wurden, in einem Gewichtsverhältnis, typischerweise im Bereich von 100 : 0,5 bis 100 : 50 (lipophile Matrix: hydrophile Matrix) vermischt. Ein Teil des aktiven Bestandteils kann gegebenenfalls mit hydrophilen Substanzen unter Herstellung von Zusammensetzungen vermischt werden, indem der aktive Bestandteil sowohl in der lipophilen als auch in der hydrophilen Matrix dispergiert ist, wobei die Zusammensetzungen bevorzugt in Form von Tabletten, Kapseln und/oder Minitabletten vorliegen.

[0031] Die Kompression des Gemisches aus lipophiler und/oder amphiphiler Matrix, Hydrogelbildender Verbindung und gegebenenfalls aktivem Bestandteil, der nicht in die lipophile Matrix eingearbeitet ist, ergibt eine

makroskopisch homogene Struktur in seinem Gesamtvolumen, nämlich eine Matrix, die eine Dispersion des lipophilen Granulats in einer hydrophilen Matrix enthält. Ein ähnliches Ergebnis kann erhalten werden, indem das lipophile Matrix-Granulat mit einem hydrophilen Polymerüberzug beschichtet wird.

[0032] Die erfindungsgemäß erhaltenen Tabletten können gegebenenfalls mit an sich bekannten Beschichtungsverfahren mit einem gastroresistenten Film, zusammengesetzt beispielsweise aus Methacrylsäurepolymeren (Eudragit®) oder Cellulosederivaten, wie Celluloseacetophthalat, beschichtet werden.

[0033] Die aktiven Bestandteile, die zweckdienlich erfindungsgemäß zubereitet werden können, umfassen:

- Analgetika, wie Acetaminophen, Phenacetin, Natriumsalicylat;
- Antihustenmittel, wie Dextromethorphan, Codeinphosphat;
- Bronchodilatatoren, wie Albuterol, Procaterol;
- antipsychotische Mittel, wie Haloperidol, Chlorpromazin;
- Antihypertoniemittel und Koronar-Dilatatoren, wie Isosorbidmono- und -dinitrat, Captopril;
- selektive β-2-Antagonisten, wie Salbutamol, Terbutalin, Ephedrin, Orciprenalinsulfat;
- Calcium-Antagonisten, wie Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil;
- Antiparkinson-Arzneimittel, wie Pergolid, Carbidopa, Levodopa;
- nicht-steroide antünflamatorische Arzneimittel, wie Ketoprofen, Ibuprofen, Diclofenac, Diflunisal, Piroxicam, Naproxen, Ketorolac, Nimesulid, Thiaprohensäure, Mesalazin-(5-aminosalicylsäure);
- Antihistamine, wie Terfenedin, Loratadin;
- Antidiarrhoika und intestinale antünflamatorische Mittel, wie Loperamid, 5-Aminosalicylsäure, Olsalazin, Sulfasalazin, Budesonid;
- Spasmolytika, wie Octyloniumbromid;
- Mittel gegen Angstzustände, wie Chlordiazepoxid, Oxazepam, Medazepam, Alprazolam, Donazepam, Lorazepan;
- orale Antidiabetika, wie Glipizid, Metformin, Phenformin, Gilclazid, Glibenclamid;
- Abführmittel, wie Bisacodil, Natriumpicosulfat;
- Antiepileptika, wie Valproat, Carbamazepin, Phenytoin; Gabapentin;
- Antitumormittel, wie Flutamid, Etoposid;
- Desinfektionsmittel für die orale Höhle oder antimikrobielle Mittel, wie Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid oder Tibezoniumiodid, und einige Amino-Derivate, wie Benzydamin und Chlorhexidin sowie die Salze und Derivate davon;
- Natriumfluorid.

[0034] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können weiter übliche Exzipientien, beispielsweise Bioklebesubstanzen, wie Chitosane, Polyacrylamide, natürliche oder synthetische Gummis, Acrylsäurepolymere, enthalten.

[0035] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können weiter mehr als einen aktiven Bestandteil enthalten, wovon jeder gegebenenfalls in der hydrophilen Matrix oder in der inerten amphiphilen Matrix vorhanden ist, und sie liegen bevorzugt in Form von Tabletten, Kapseln oder Minitabletten vor.

[0036] Hinsichtlich der Auflösungseigenschaften verursacht der Kontakt mit Wasser oder wässrigen Fluiden die unmittelbare Penetration des Wassers ins Innere der stärker oberflächlichen Schicht der Matrix, die dank der Anwesenheit des wässrigen Lösungsmittels quillt, bedingt durch die Dehnung der Polymerketten der Hydrogele, wodurch eine höhere Viskosität der hydratisierten Front entsteht, die die weitere Penetration des Lösungsmittels verhindert, welches selbst linear den Auflösungsprozess verlangsamt bis zu einem gut definierten Punkt, der ungefähr bei der Hälfte der Dicke lokalisiert werden kann, bis die weitere Penetration des Wassers eine Desintegration der hydrophilen Schicht verursachen würde und damit die Freisetzung des Inhalts, der aus inertem Matrix-Granulat besteht; jedoch wird der Diffusionsmechanismus, der typisch ist für diese Strukturen, induziert und dadurch wird das Auflösungsprofil des aktiven Bestandteils weiter verlangsamt.

[0037] Die Anwesenheit der amphiphilen Matrix im Inneren der lipophilen inerten Matrix erlaubt die Verhinderung von irgendeiner Ungleichmäßigkeit des Freigabeprofils des aktiven Bestandteils. Die grenzflächenaktiven Mittel, die in dem amphiphilen Teil vorhanden sind, aktivieren die Benetzbarekeit der porösen feinen Kanälchen, die die inerte Matrix kreuzen, und verhindern oder verringern den Widerstand gegenüber der Penetration des Lösungsmittels im Inneren der Matrix.

[0038] Damit Geschmacks-maskierende Tabletten erhalten werden, werden die Komponenten der hydrophilen Matrix sorgfältig ausgewählt um die Freisetzung der aktiven Substanz durch Penetration gering zu halten, die durch die Bildung von kleinen Kanälchen, induziert durch die hydrophile Verbindung, beschleunigt wird.

[0039] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher.

#### BEISPIEL 1

[0040] 500 g 1-Aminosalicylsäure und 20 g Octyloniumbromid werden mit 11 g Sojalecithin, gelöst in 50 g

## DE 600 05 819 T2 2004.05.06

Wasser : Ethylalkohol 1 : 3-Gemisch bei etwa 50°C vermischt. Nach dem Homogenisieren und Trocknen wird das Granulat der entstehenden Matrix in einer Knetvorrichtung mit 20 g Carnauba-Wachs und 50 g Stearin-säure behandelt, erhitzt, bis eine homogene Dispersion erhalten wird, die dann in der Kälte zu einem kleinen Granulat extrudiert wird. Das inerte Matrix-Granulat wird in einen Mischer gegeben, in den 30 g Carbopol 973 P und 65 g Hydroxypropylmethylcellulose gegeben. Nach einer ersten Mischstufe für die homogene Dispersion der Pulver werden 60 g mikrokristalline Cellulose und 5 g Magnesiumstearat zugegeben. Nach dem Mischen wird das Endgemisch zu Tabletten mit einem Einheitsgewicht von 700 mg/Tablette verarbeitet. Die entstehenden Tabletten werden mit einem Film mit Celluloseacetophthalat oder Polymethacrylaten und einem Weichma-cher beschichtet, wobei Magenresistenz erhalten wird und eine frühe Freisetzung des Produkts im Magen ver-mieden wird.

[0041] Die entstehenden Tabletten zeigen, wenn sie den Auflösungstest in simuliertem enterischem Saft un-terworfen werden, eine Freisetzung der aktiven Wirkstoffe mit dem folgenden Profil: nach 60 Minuten nicht mehr als 30%, nach 180 Minuten nicht mehr als 60%, nach 5 Stunden nicht mehr als 80%.

### BEISPIEL 2

[0042] 50 g Diethylenglykolmonoethylether werden homogen auf 500 g mikrokristalliner Cellulose verteilt, dann werden 100 g Budesonid zugegeben, bis zu vollständiger Homogenisierung wird gemischt. Dieses Ge-misch wird weiter mit 400 g Budesonid versetzt, dann in einem Mischer, vorerhitzt bei einer Temperatur von 60°C, der 100 g Carnauba-Wachs und 100 g Stearinsäure enthält, dispergiert. Nach dem Kneten während 5 Minuten wird das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt, in ein Granulat mit einer Größe unter 1 mm extrudiert.

[0043] Ein geeigneter Mischer wird mit den Matrix-Granulaten, hergestellt wie oben, beschickt und die folgen-den Mengen an hydrophilen Exzipientien werden zugegeben: 1500 g Hydroxypropylmethylcellulose und 500 g Polycarbophil.

[0044] Die Komponenten werden bis zur homogenen Dispersion der Matrix vermischt, dann werden 2450 g mikrokristalline Cellulose, 400 g Lactose, 100 g kolloidales Siliciumdioxid und 50 g Magnesiumstearat zugege-ben. Nach weiteren 5 Minuten Mischen wird das Gemisch zu einem Einheitsgewicht von 250 mg/Tablette tab-lettiert.

### BEISPIEL 3

[0045] 850 g Metformin werden in einem Granulator/Kneter mit 35 g Diethylenglykolmonoethylether, zuvor mit 100 g Stearinsäure, 55 g Carnauba-Wachs geschmolzen, dispergiert. Das System wird für die Granulation des aktiven Bestandteils in der inerten Matrix erhitzt. Die entstehenden 1040 g der Zubereitung werden mit 110 g Hydroxypropylmethylcellulose und 20 g Magnesiumstearat versetzt.

[0046] Das Endgemisch wird mit einem Einheitsgewicht von 1170 mg/Tabletten-Äquivalent zu 850 mg akti-ven Bestandteil tabletiiert.

[0047] Die entstehenden Tabletten zeigen, wenn sie einem Auflösungstest in simuliertem enterischem Saft un-terworfen werden, eine Freisetzung an aktiven Wirkstoffen mit dem folgenden Profil: nach 60 Minuten nicht mehr als 35%, nach 180 Minuten nicht mehr als 60%, nach 5 Stunden nicht mehr als 80%.

### BEISPIEL 4

[0048] 120 g Octyloniumbromid werden in einem Granulator/Kneter mit 30 g Stearinsäure und 15 g Bienen-wachs, in das zuvor 10 g Diethylenglykohonoethylen eingeschmolzen wurden, dispergiert.

[0049] Das System wird zur Durchführung der Granulation des aktiven Bestandteils in der inerten Matrix er-hitzt. Die entstehenden 10 g der Zubereitung werden mit 5 g Hydroxypropylmethylcellulose und 5 g Policarbo-phil, 2 g Magnesiumstearat und 3 g mikrokristalliner Cellulose versetzt.

[0050] Das Endgemisch wird zu einem Einheitsgewicht von 200 mg/Tabletten-Äquivalent zu 120 mg aktivem Bestandteil tabletiiert.

[0051] Die entstehenden Tabletten zeigen, wenn sie den Auflösungstest in simuliertem enterischem Saft un-terworfen werden, eine Freisetzung an aktivem Wirkstoff mit dem folgenden Profil: nach 60 Minuten nicht mehr als 25%; nach 180 Minuten nicht mehr als 50%; nach 5 Stunden nicht mehr als 70%.

### BEISPIEL 5

[0052] 12 g Diethylenglykohonoethylen werden auf 6 g mikrokristalliner Cellulose und 6 g Calciumcarbo-nat gegeben, dann werden 100 g Gabapentin zugefügt und das Gemisch wird homogenisiert. Danach werden 800 g Gabapentin, die in einem Granulator/Kneter mit 4,5 g weißem Wachs und 5 g Stearinsäure dispergiert sind, zugegeben. Das System wird zur Durchführung der Granulierung des aktiven Bestandteils in der inerten

## DE 600 05 819 T2 2004.05.06

Matrix erhitzt. Die entstehenden 916,5 g der Zubereitung werden mit 39,5 g Hydroxypropylmethylecellulose, 10 g Alginsäure, 11 g Magnesiumstearat und 6 g Syloid versetzt. Das Endgemisch wird zu einem Einheitsgewicht von 1000 mg/Tabletten-Äquivalent zu 900 mg aktivem Bestandteil tablettiert.

### BEISPIEL 6

[0053] 50 g (25 g) Carbidopa und 200 g (100 g) Levodopa werden in einem Granulator/Kneter mit 60 g (30 g) Stearinsäure und 30 g (15 g) gelbem Wachs, in das zuvor 10 (5) g Diethylenglykolmonoethylether eingeschmolzen wurden, gemischt.

[0054] Das System wird zur Durchführung der Granulierung des aktiven Bestandteils in der inerten Matrix erhitzt. Die entstehenden 340 g (170 g) Zubereitung werden mit 20 g (10 g) Hydroxypropylmethylecellulose, 10 g (5 g) Xantangummi, 16 g (8 g) mikrokristalliner Cellulose, 4 g (2 g) Magnesiumstearat versetzt.

[0055] Das Endgemisch wird zu einem Einheitsgemisch von 400 (200) mg/Tabletten-Äquivlanet auf 50 (25) mg Carbidopa und 200 (100) mg Levodopa tablettiert.

### BEISPIEL 7

[0056] 4 g Nimesulid werden in 50 g Diethylenglykohmonoethylether gelöst, dann werden 100 g mikrokristalline Cellulose zugegeben, wobei ein homogenes Gemisch erhalten wird.

[0057] Das entstehende Gemisch wird in einem Granulator/Kneter mit 196 g Nimesulid, 50 g Stearinsäure und 5 g Carnauba-Wachs versetzt. Das System wird zur Durchführung der Granulierung des aktiven Bestandteils in dem inerten und amphiphilen Matrixsystem erhitzt.

[0058] 425 g des entstehenden Granulats werden mit 60 g Hydroxypropylmethylcellulose, 5 g Polycarbophil und 10 g Magnesiumstearat versetzt.

[0059] Das Endgemisch wird zu einem Einheitsgewicht von 500 mg/Tabletten-Äquivalent zu 200 n g aktivem Bestandteil tablettiert.

[0060] Die entstehenden Tabletten zeigen, wenn sie dem Auflösungstest in simuliertem enterischen Saft unterworfen werden, eine Freisetzung an aktiven Wirkstoffen mit dem folgenden Profil nach 1 Stunde nicht mehr als 25%, nach 2 Stunden nicht mehr als 40%, nach 4 Stunden nicht mehr als 60%, nach 8 Stunden nicht mehr als 90%.

### BEISPIEL 8

[0061] 500 g Propionylcarnitin werden in einem Granulator/Kneter mit 90 g Stearinsäure und 40 g Carnauba-Wachs, in das 20 g Diethylenglykolmonoethylether zuvor eingeschmolzen wurden, dargestellt. Das System wird zur Durchführung der Granulierung des aktiven Bestandteils in der inerten amphiphilen Matrix erhitzt. Die entstehenden 650 g der Zubereitung werden mit 60 g Hydroxypropylmethylcellulose und 10 g Magnesiumstearat versetzt.

[0062] Das Endgemisch wird zu einem Einheitsgewicht von 720 mg/Tabletten-Äquivalent zu 500 mg aktivem Bestandteil tablettiert.

[0063] Die entstehenden Tabletten zeigen, wenn sie dem Auflösungstest in simuliertem enterischem Saft unterworfen werden, eine Freisetzung der aktiven Wirkstoffe mit dem folgenden Profil: nach 60 Minuten nicht mehr als 40%, nach 180 Minuten nicht mehr als 60%, nach 4 Stunden nicht mehr als 80%, nach 8 Stunden nicht mehr als 90%.

### BEISPIEL 9

[0064] 1 kg Nimesulid wird in einem Hochgeschwindigkeits-Granulator, vorerhitzt auf etwa 70°, zusammen mit 200 g Cetylalkohol und 25 g Glycerinpalmstearat gegeben; das Gemisch wird etwa für 15 Minuten geknetet und gerührt, während die Temperatur auf etwa 30°C erniedrigt wird. Die entstehende inerte Matrix wird unter Röhren und Kneten während des Abkühlens mit 50 g Sojalecithin und 50 g Ethylenglykolmonoethylether versetzt. Das Granulat wird durch ein Me allsieb geeigneter Größe extrudiert und mit 50 g Hydroxypropylmethylcellulose, 1320 kg Maltodextrinen, 2 kg Lactose-Cellulose-Gemisch, 50 g kolloidalem Siliciumdioxid, 40 g Aspartam, 150 g Citronensäure, 75 g Geschmacksstoff und 65 g Magnesiumstearat vermischt. Das Endgemisch wird zu einem Einheitsgemisch von etwa 500 mg mit einer Härte, die für die Auflösung im Mund geeignet ist, und einem angenehmen Geschmack tablettiert.

### BEISPIEL 10

[0065] Es wird wie in dem vorhergehenden Beispiel gearbeitet, kaubare Tabletten werden hergestellt, indem

## DE 600 05 819 T2 2004.05.06

das Dextrin mit Mannit und das Lactose-Cellose-Gemisch durch Xylit ersetzt wird. Die entstehenden Tabletten zeigen einen angenehmen Geschmack und geben beim Kauen das Gefühl des Frische-verstärkten Geschmacks.

### BEISPIEL 11

[0066] Es wird wie in Beispiel 9 beschrieben gearbeitet, aber mit den folgenden Komponenten:

aktiver Bestandteil: Ibuprofen	mg 100
lipophile/inerte Matrix-Komponente: Cetylalkohol	mg 15
amphiphile Matrix-Komponente: Sojalecithin	mg 8
hydrophile Matrix-Komponenten: Mannit	mg 167
Maltodextrine	mg 150
Methylhydroxypropylcellulose	mg 30
Adjuvantien: Aspartam	mg 15
Geschmacksstoff	mg 5
kolloidales Siliciumdioxid	mg 5
Magnesiumstearat	mg 5

[0067] Es werden Tabletten mit einem Einheitsgewicht von 500 mg erhalten, die eine progressive Erosion bei bukkaler Verabreichung erleiden, und bei denen der bittere irritierende Geschmack des aktiven Bestandteils wirksam maskiert ist.

### BEISPIEL 12

[0068] Es wird wie in Beispiel 9 beschrieben gearbeitet, aber mit den folgenden Komponenten:

aktiver Bestandteil: Diclofenacnatrium	mg 25
lipophile/inerte Matrix-Komponente: Cetylalkohol	mg 5
Glycerinpalmmitostearat	mg 5
amphiphile Matrix-Komponente: Sojalecithin	mg 7
hyrophile Matrix-Komponenten: Xylit	mg 168
Maltodextrine	mg 150
Hydroxypropylmethylcellulose	mg 20
Adjuvantien: Aspartam	mg 5
Geschmacksstoff	mg 5
kolloidales Siliciumdioxid	mg 5
Magnesiumstearat	mg 5

[0069] Es werden Tabletten mit einem Einheitsgewicht von 400 mg erhalten, die eine progressive Erosion bei bukkaler Verabreichung erleiden, und bei denen der irritierende Geschmack des aktiven Bestandteils wirksam maskiert ist.

### BEISPIEL 13

[0070] Es wird wie in Beispiel 9 beschrieben gearbeitet, aber mit den folgenden Komponenten:

aktiver Bestandteil: Chlorhexidin	mg 2,5
lipophile/inerte Matrix-Komponente: Cetylalkohol	mg 0,5
Glycerinpalmmitostearat	mg 0,5
amphiphile Matrix-Komponente: Diethylenglykolmonoethylether	0,3 mg
hydrophile Matrix-Komponenten: Xylit	mg 38
Maltodextrine	mg 96
Hydroxypropylmethylecellulose	mg 10
Adjuvantien: Aspartam	mg 3
Geschmacksstoffe	mg 5
kolloidales Siliciumdioxid	mg 2
Magnesiumstearat	mg 2

[0071] Es werden Tabletten mit einem Einheitsgewicht von 150 mg erhalten, die eine progressive Erosion bei bukkaler Verabreichung erleiden und bei denen der imtierende Geschmack des aktiven Bestandteils wirksam maskiert ist.

BEISPIEL 14

[0072] 1 kg Nimesulid wird in einen Hochgeschwindigkeits-Granulator, vorerhitzt auf etwa 70°C, zusammen mit 125 g Cetylalkohol gegeben, das Gemisch wird für etwa 15 Minuten geknetet und gerührt, während die Temperatur auf etwa 30°C erniedrigt wird, dann werden 30 g Lecithin zugegeben. Die entstehende Matrix wird dann durch ein Metallsieb geeigneter Größe extrudiert und mit 2,415 kg Lactose, 1,0 g Maltodextrine, 50 g Hydroxypropylmethylcellulose, 50 g kolloidalem Siliciumdioxid, 40 g Aspartam, 150 g Citronensäure, 75 g Geschmacksstoffe und 65 g Magnesiumstearat vermischt. Das Endgemisch wird zu etwa 500 mg-Tabletten tabllettiert, die eine Härte besitzen, die für die Auflösung im Mund geeignet ist, und einen angenehmen Geschmack aufweisen.

Patentansprüche

1. Geschmacksmaskierte orale pharmazeutische Zusammensetzungen mit kontrollierter Freigabe, enthaltend einen aktiven Bestandteil, umfassend:

- a) eine Matrix, zusammengesetzt aus lipophilen Verbindungen mit einem Schmelzpunkt niedriger als 90°C, in der der aktive Bestandteil mindestens teilweise inglobatiert ist;
- b) eine amphiphile Matrix;
- c) eine hydrophile Außenmatrix, zusammengesetzt aus Hydrogelen, in der die lipophile Matrix und die amphiphile Matrix dispergiert sind;
- d) gegebenenfalls andere Exzipientien.

2. Geschmacksmaskierte Zubereitungen nach Anspruch 1, umfassend eine lipophile Matrix, eine amphiphile Matrix und eine hydrophile Matrix, wobei die lipophile Matrix aus C6-C20-Alkoholen oder C8-C20-Fettsäuren oder Estern von Fettsäuren mit Glycerin oder Sorbit oder anderen Polyalkoholen mit Kohlenstoffatomketten nicht höher als sechs zusammengesetzt ist.

3. Zusammensetzungen nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei die amphiphilen Verbindungen polare Lipide des Typs I oder II (Lecithin, Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin), Ceramide, Glykolalkylether, Ester von Fettsäuren mit Polyethylenglykolen oder Diethylenglykolen sind.

4. Zusammensetzungen nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin die lipophile Matrix aus einer Verbindung zusammengesetzt ist, ausgewählt aus ungesättigten oder hydrierten Alkoholen oder Fettsäuren, Salzen, Estern oder Amiden davon, Mono-, Di- oder Triglyceriden von Fettsäuren, polyethoxylierten Derivaten davon, Wachsen, Cholesterinderivaten.

5. Zusammensetzungen nach einem der obigen Ansprüche, wobei die hydrophile Matrix aus Hydrogel-bildenden Verbindungen zusammengesetzt ist.

6. Zusammensetzungen nach Anspruch 5, wobei die hydrophile Matrix aus Verbindungen zusammengesetzt ist, ausgewählt aus Acryl- oder Methacrylsäurepolymeren oder -copolymeren, Alkylvinylpolymeren, Hydroxalkylcellulose, Carboxyalkylcellulose, Polysacchariden, Dextrinen, Pectinen, Stärken und Derivaten, Alginäsüre, natürlichem oder synthetischem Gummi, Polyalkoholen.

7. Zusammensetzungen nach einem der obigen Ansprüche, umfassend einen gastroresistenten Überzug.

8. Zusammensetzungen nach Anspruch 7, wobei der gastroresistente Überzug aus Methacrylsäurepolymeren oder Cellulosederivaten zusammengestzt ist.

9. Zusammensetzungen nach einem der obigen Ansprüche, wobei der aktive Bestandteil vollständig in der lipophilen amphiphilen Matrix enthalten ist, in Form von Tabletten, Kapseln oder Minitabletten.

10. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei der aktive Bestandteil sowohl in der hydrophilen Matrix als auch in der lipophilen/amphiphilen Matrix dispergiert ist, in Form von Tabletten, Kapseln oder Minitabletten.

11. Zusammensetzungen nach einem der obigen Ansprüche, wobei der aktive Bestandteil zu der therapeutischen Klasse von Analgetika, Antitussiva, Bronchodilatatoren, Antipsychotika, selektiven β-2-Antagonisten, Calcium-Antagonisten, Anti-Parkinson-Arzneimitteln, nichtsteroiden antiinflammatorischen Arzneimitteln, Antihistaminen, Antidiarrhoika und intestinalen antiinflammatorischen Mitteln, Spasmolytika, Anxiolytika, oralen Antidiabetika, Abführmitteln, Antiepileptika, topischen antimikrobiellen Mitteln gehört.

12. Zusammensetzungen nach Anspruch 10, wobei der aktive Bestandteil ausgewählt wird aus Mesalazin (5-Aminosalicylsäure), Budesonid, Metformin, Octyloniumbromid, Gabapentin, Carbidopa, Nimesulid, Propionylcarnitin, Isosorbidmono- und -dinitrat, Naproxen, Ibuprofen, Ketoprofen, Diclofenac, Thiaprohensäure, Nimesulid, Chlorhexidin, Benzydamin, Tibezoniumiodid, Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Natriumfluorid.

13. Zusammensetzungen nach einem der obigen Ansprüche, enthaltend Bioklebesubstanzen.

14. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach einem der obigen Ansprüche in Form von kaubaren Tabletten oder von Tabletten, die in der bukkalen Höhle oder im ersten Teil des gastrointestinalen Trakts erodierbar sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen