

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 03-48024

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **545**

DE FECHA **29 DE OCTUBRE DE 2004** EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL **27 DE ENERO DEL 2005**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO ☒ _____

Bogotá D.C, SEPTIEMBRE DE 2007

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 December 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/74654 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/16**, 31/4439
- (21) International Application Number: **PCT/EP00/04958**
- (22) International Filing Date: **31 May 2000 (31.05.2000)**
- (25) Filing Language: **English**
- (26) Publication Language: **English**
- (30) Priority Data:
99110865.5 **7 June 1999 (07.06.1999)** **EP**
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): **BYK GULDEN [DE/DE]**; Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): **DIETRICH, Rango** [DE/DE]; Im Tiergarten 16, D-78465 Konstanz (DE). **LINDER, Rudolf** [AT/DE]; Lindauerstrasse 40, D-78464 Konstanz (DE).
- (74) Common Representative: **BYK GULDEN**; Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).
- (81) Designated States (*national*): AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— *With international search report.*
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: **NOVEL PREPARATION AND ADMINISTRATION FORM COMPRISING AN ACID-LABILE ACTIVE COMPOUND**

(57) Abstract: Novel administration forms and preparations for acid-labile active compounds are described. The novel administration forms contain individual active compound units, the active compound being present in the active compound units in a matrix made of a mixture comprising at least one fatty alcohol and at least one solid paraffin, in a matrix made of a mixture of a triglyceride and at least one solid paraffin or in a matrix made of a mixture comprising at least one fatty acid ester and at least one solid paraffin. In particular, the active compound units are microspheres which can be produced by prilling.

WO 00/74654 A1

the moisture-resistant layer. Hydrophobic materials such as, for example, cetyl alcohol are mentioned as constituents of the moisture-resistant layer.

EP-A-0 514 008 describes pharmaceutical administration forms for acid-labile benzimidazoles based on a solid matrix of a polyglycerol fatty acid ester or a lipid and the active compound. At least in the vicinity of the matrix surface, a substance is dispersed which develops viscosity on contact with water. It is mentioned that such an administration form can settle in the digestive tract, remains there for a relatively long time and the bioavailability of the active compound is increased.

As the abovementioned prior art shows, the production of peroral administration forms for acid-labile active compounds requires technically complicated processes.

Description of the invention

It is the object of the present invention to provide a novel administration form for acid-labile active compounds, which can be prepared without great technical effort and exhibits good controllability of the release of active compound. A further object of the invention is the provision of an administration form in which the acid-labile active compound does not have to be protected by an enteric coating.

It has now surprisingly been found that this object can be achieved by an administration form which contains multiple individual active compound units, the acid-labile active compound being present in the individual active compound units in a matrix made of a mixture of at least one fatty alcohol and at least one solid paraffin, being present in a matrix made of a mixture of at least one triglyceride and at least one solid paraffin or being present in a matrix made of a mixture of at least one fatty acid ester and at least one solid paraffin.

One subject of the invention is therefore an administration form for acid-labile active compounds, comprising pharmaceutical excipients and multiple individual active compound units, wherein the acid-labile active compound is present in the individual active compound units in a matrix made of a mixture comprising at least one fatty alcohol and at least one solid paraffin.

A further subject of the invention is also an administration form for acid-labile active compounds, comprising pharmaceutical excipients and multiple individual active compound units, wherein the acid-labile active compound is present in the individual active compound units in a matrix made of a mixture comprising at least one triglyceride and at least one solid paraffin.

The invention furthermore relates to an administration form for acid-labile active compounds, comprising pharmaceutical excipients and multiple individual active compound units, wherein the acid-labile active compound is present in the individual active compound units in a matrix made of a mixture comprising at least one fatty acid ester and at least one solid paraffin.

Further subjects follow from the patent claims.

The multiple individual active compound units (also described as preparations below) within the meaning of the invention are multiple individual units, in which at least one active compound particle is present in a matrix made of a mixture comprising at least one fatty alcohol and at least one solid paraffin, in a matrix made of a mixture comprising at least one triglyceride and at least one solid paraffin or in a matrix made of a mixture comprising at least one fatty acid ester and at least one solid paraffin. Preferably, the active compound units are microspheres.

The active compound units according to the invention are distinguished in particular by good stability, release of the active compound which can be controlled by means of the particle size, good flow behavior, good compressibility and by a constant (determined by the uniform surface) release of active compound.

~~The particle size of the individual units~~ is advantageously less than or equal to 2 mm, preferably from 50-800 μm , particularly preferably 50-700 μm and very particularly preferably 50-600 μm . They are preferably microspheres having a particle size of 50-500 μm , particularly preferably of 50-400 μm . They are particularly preferably monomodal microspheres having a particle size of 50-400 μm , particularly preferably of 50-200 μm .

Acid-labile active compounds within the meaning of the present invention are, for example, acid-labile proton pump inhibitors.

Acid-labile proton pump inhibitors (H^+/K^+ ATPase inhibitors) within the meaning of the present invention which may be mentioned are in particular substituted pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazoles, such as are disclosed, for example, in EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A 0 174 726, EP-A-0 184 322, EP-A-0 261 478 and EP-A-0 268 956. Mention may preferably be made here of 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: omeprazole), 5-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: pantoprazole), 2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: lansoprazole) and 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]-methylsulfinyl]-1H-benzimidazole (INN: rabeprazole).

for example, suspensions, gels, tablets, coated tablets, multicomponent tablets, effervescent tablets, rapidly disintegrating tablets, powders in sachets, sugar-coated tablets, capsules or alternatively suppositories. Preferred administration forms here are peroral administration forms. ~~Rapidly disintegrating tablets~~ and effervescent tablets are particularly preferred. The excipients which are suitable for the desired administration forms are familiar to the person skilled in the art on the basis of his/her expert knowledge. In the case of peroral administration forms, it is surprisingly possible to dispense with the enteric coating.

The administration forms according to the invention contain the acid-labile active compound in the dose customary for the treatment of the respective disease. The acid-labile proton pump inhibitors according to the invention can be employed for the treatment and prevention of all the diseases which are regarded as treatable or avoidable by the use of pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazoles. In particular, such administration forms according to the invention can be employed in the treatment of stomach disorders. Such administration forms according to the invention contain between 1 and 500 mg, preferably between 5 and 60 mg, of an acid-labile proton pump inhibitor. Examples which may be mentioned are tablets or capsules which contain 10, 20, 40 or 50 mg of pantoprazole. The administration of the daily dose (e.g. 40 mg of active compound) can be carried out, for example, in the form of an individual dose or by means of a number of doses of the administration forms according to the invention (e.g. 2 times 20 mg of active compound).

The administration forms according to the invention can be combined with other medicaments, either in various combinations or in a fixed combination. In connection with the administration forms according to the invention which contain acid-labile proton pump inhibitors as active compounds, combinations with antimicrobial active compounds and combinations with NSAIDs (nonsteroidal antiinflammatory drugs) are worthy of mention. Combination with antimicrobial agents, such as are employed for the control of the microorganism *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), may particularly be mentioned.

Examples of suitable antimicrobial active compounds (active against *Helicobacter pylori*) are described in EP-A-0 282 131. Examples of antimicrobial agents suitable for the control of the microorganism *Helicobacter pylori* which may be mentioned are, for example, bismuth salts [e.g. bismuth subcitrate, bismuth subsalicylate, ammonium bismuth(III) potassium citrate dihydroxide, bismuth nitrate oxide, dibismuth tris(tetraoxodialuminate)], but in particular β -lactam antibiotics, for example penicillins (such as benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, propicillin, azidocillin, dicloxacillin, flucloxacillin, oxacillin, amoxicillin, bacampicillin, ampicillin, mezlocillin, piperacillin or azlocillin), cephalosporins (such as cefadroxil, cefaclor, cefalexin, cefixime, cefuroxime, cefetamet, cefadroxil, ceftibuten, cefpodoxime, cefotetan, cefazolin, cefoperazon, ceftizoxime, cefotaxime, ceftazidime, cefamandol, cefepime, cefoxitin, cefodizime, cefsulodin, ceftriaxon, cefotiam or cefmenoxime) or other β -lactam antibiotics (e.g. aztreonam, loracarbef or meropenem); enzyme inhibitors, for example sulbactam; tetracyclines,

Examples

Production of the preparations

Example 1

50 g of solid paraffin, 34.9 g of cetyl alcohol and 0.1 g of stearylamine are fused to give a clear mixture. 5.0 g of povidone are dissolved in the clear melt. 10.0 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are added and homogeneously suspended at a temperature of 56-60°C. The suspension is prilled in the molten state and the drops thus formed are solidified in a cooling zone.

Example 2

55 g of solid paraffin, 30.9 g of cetyl alcohol and 0.1 g of stearylamine are fused to give a clear mixture. 4.0 g of povidone are dissolved in the clear melt. 10.0 g of pantoprazole-magnesium are added and homogeneously suspended at a temperature of 56-60°C. The suspension is prilled in the molten state and the drops thus resulting are solidified in a cooling zone.

Example 3

45.0 g of solid paraffin, 33.8 g of cetyl alcohol, 1.0 g of β -sitosterol and 0.2 g of stearylamine are fused to give a clear mixture. 1.0 g of povidone and 4.0 g of ethylcellulose are dissolved in the clear melt. 15.0 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are added and homogeneously suspended at a temperature of 56-60°C. The suspension is prilled in the molten state and the drops thus resulting are solidified in a cooling zone.

Example 4

52.0 g of solid paraffin, 30.3 g of cetyl alcohol and 0.2 g of stearylamine are fused to give a clear mixture. 5.0 g of povidone are dissolved in the clear melt. 12.5 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are added and homogeneously suspended at a temperature of 56-60°C. The suspension is prilled in the molten state and the drops thus formed are solidified in a cooling zone.

Example 5

77.2 g of cetyl alcohol and 0.3 g of stearylamine are fused to give a clear mixture. 10.0 g of povidone are dissolved in the clear mixture. 12.5 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are added and

homogeneously suspended at a temperature of 56-60°C. The suspension is prilled in the molten state and the drops thus formed are solidified in a cooling zone.

Example 6

47 g of solid paraffin, 40 g of glyceryl tripalmitate (Dynasan 116, Hüls), and 3 g of sitosterol are fused to give a clear mixture at 100°C and cooled to 55-60°C. 10 g of lansoprazole are added and homogeneously suspended. The suspension is added to the feed container of a prilling unit (Brace) and prilled at about 0.1 bar from a 200 µm nozzle. A periodic oscillation of the frequency of about 390 Hz is transmitted to the nozzle head in the course of this. The resulting drops are solidified in a cooling zone using air with a temperature of -30°C.

Example 7

15 g of glyceryl trimyristate (Dynasan 114), 15 grams of glyceryl tripalmitate (Dynasan 116), 50 grams of solid paraffin and 5 g of cholesterol are fused to give a clear mixture at about 100°C. The clear melt is cooled to about 55-65°C. 15 g of rabeprazole are added, the compound is distributed uniformly and the homogeneous suspension is prilled as in Example 6.

Example 8

10 g of glyceryl tripalmitate (Dynasan 116), 20 g of glyceryl trimyristate (Dynasan 114), 52 g of solid paraffin and 3 g of sitosterol are fused to give a clear mixture at about 100°C. The clear melt is cooled to 55-65°C. 15 g of omeprazole Mg are added and homogeneously suspended. The suspension is added to the feed container of a prilling unit (Brace) and prilled at 90 mbar by means of a 200 µm nozzle. A periodic oscillation of the frequency of about 400 Hz is transmitted to the nozzle head in the course of this. The resulting drops are solidified in a cooling zone using air with a temperature of -30°C.

Example 9

18 g of tristearate, 60 g of solid paraffin and 5 g of cholesterol are fused to give a clear mixture. The clear melt is cooled to 56-60°C. 10 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are introduced and this is homogeneously dispersed. The suspension is prilled in the molten state in a prilling unit (Brace) having vibrating nozzles and the resulting drops are solidified in a cooling zone.

Example 10

18 g of cetyl palmitate, 40 g of solid paraffin and 2 g of cholesterol are fused to give a clear mixture. The clear melt is cooled to 56-60°C. 10 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are introduced and homogenized until a uniform suspension is formed. The liquid suspension is prilled in the molten state in a prilling unit (Brace) having vibrating nozzles and the resulting drops are solidified in a cooling zone.

Example 11

50 g of solid paraffin and 40 g of cetyl palmitate (Cutina® CP) are fused to give a clear mixture at 100°C. The clear melt is cooled to 50-60°C. 10 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are introduced and homogeneously suspended. The liquid suspension is prilled in the molten state in a prilling unit (Brace) having vibrating nozzles (200 µm nozzle) and the resulting drops are solidified in a cooling zone.

Example 12

50 g of solid paraffin and 40 g of cetyl alcohol are fused to give a clear mixture at 100°C. The clear melt is cooled to 50-60°C. 10 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are introduced and homogeneously suspended. The liquid suspension is prilled in the molten state in a prilling unit (Brace) having vibrating nozzles (200 µm nozzle) and the resulting drops are solidified in a cooling zone.

Example 13

50 g of solid paraffin and 40 g of glyceryl trimyristate are fused to give a clear mixture at 100°C. The clear melt is cooled to 50-60°C. 10 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are introduced and homogeneously suspended. The liquid suspension is prilled in the molten state in a prilling unit (Brace) having vibrating nozzles (200 µm nozzle) and the resulting drops are solidified in a cooling zone.

Example 14

47 g of solid paraffin, 40 g of glyceryl tripalmitate (Dynasan 116, Hüls) and 3 g of sitosterol are fused to give a clear mixture at 100°C and cooled to 55-60°C. 10 g of lansoprazole are added and homogeneously suspended. The suspension is added to the feed container of a prilling unit (Brace) and prilled at about 0.1 bar from a 200 µm nozzle. A periodic oscillation of the frequency of about 390 Hz is transmitted to the nozzle head in the course of this. The resulting drops are solidified in a cooling zone using air with a temperature of -30°C.

Example 15

30 g of tristearate, 60 g of solid paraffin, 4 g of sitosterol and 0.07 g of stearylamine are fused to give a clear mixture. The clear melt is cooled to 56-60°C. 15 g of pantoprazole sodium sesquihydrate are introduced and this is homogeneously dispersed. The suspension is prilled in the molten state in a prilling unit (Brace) having vibrating nozzles and the resulting drops are solidified in a cooling zone.

The preparations obtained according to Examples 1-15 have a particle size in the range 50-700 µm. By variation of the process conditions it is possible, for example, to obtain larger particles.

Preparation of the administration forms**Example A**

134.7 g of mannitol, 30 g of Kollidon® 30 and 20 g of xanthan are mixed in dry form. The mixture is granulated in a fluidized bed granulator using water. Granules having a particle size of 0.8-1.5 mm are obtained, which are mixed with the preparation (125 g) obtained according to Example 1. The mixture thus obtained is dispensed into sachets or compressed to give tablets – if desired together with further tablet excipients – in a manner known to the person skilled in the art.

Example B

An amount of the preparation obtained according to Example 2 corresponding to 22.6 mg of pantoprazole magnesium is mixed with 500 mg of lactose and 100 mg of xanthan. Depending on individual sense of taste, the mixture is additionally mixed with flavorings (sweetener, aroma) and then dispensed into a sachet. By dissolving the contents of a sachet in a glass of water with stirring, a suspension for oral administration is obtained.

Example C

An amount of the preparation from Example 3 corresponding to 45.2 mg of pantoprazole sodium sesquihydrate is mixed with the corresponding amount of lactose. This mixture is mixed with a mixture of citric acid and sodium carbonate. After addition of a suitable lubricant (e.g. sodium stearyl fumarate) and addition of one or more suitable flavorings, the mixture obtained is compressed directly (without further granulation) to give an effervescent tablet. By dissolving a tablet in a glass of water, a suspension for oral administration is obtained.

Example D

An amount of the preparation according to Example 4 corresponding to 45.2 mg of pantoprazole sodium sesquihydrate is mixed with lactose to improve the flow properties. The mixture is dispensed into hard gelatin capsules of suitable size together with other suitable active compounds (e.g. amoxicillin or NSAIDs in customary dose forms).

Example E

300 mg of lactose are added to an amount of the preparation according to Example 6 comprising 30 mg of lansoprazole. The two components are mixed with citric acid and sodium carbonate and, after addition of a suitable lubricant (e.g. sodium stearyl fumarate) and addition of suitable flavorings, compressed to give a tablet.

Example F

450 mg of sucrose and 300 mg of xanthan are added to an amount of the preparation according to Example 7 corresponding to 30 mg of rabeprazole. The components are mixed and treated with flavor corrigents. The granules are filled into sachets. The contents of a sachet can be added to a glass of water and, after stirring, are ready for use.

Example G

60 grams of the preparation according to Example 8 are mixed in dry form with 140 grams of mannitol, 30 grams of Kollidon 30 and 20 grams of xanthan. The mixture is granulated with water in a fluidized bed granulator. Granules are obtained with the particle size 0.8-1.5 mm. The mixture thus obtained is dispensed into sachets.

Patent claims

1. An administration form for acid-labile active compounds, comprising pharmaceutical excipients and multiple individual active compound units, wherein the acid-labile active compound is present in the individual active compound units in a matrix made of a mixture comprising at least one fatty alcohol and at least one solid paraffin.
2. An administration form for acid-labile active compounds, comprising pharmaceutical excipients and multiple individual active compound units, wherein the acid-labile active compound is present in the individual active compound units in a matrix made of a mixture comprising at least one triglyceride and at least one solid paraffin or in a matrix made of a mixture comprising at least one fatty acid ester and at least one solid paraffin.
3. The administration form as claimed in claim 1 or 2, wherein the individual active compound units are microspheres.
4. ~~The administration form as claimed in claims 1 to 3, wherein the active compound present is an acid-labile proton pump inhibitor.~~
5. The administration form as claimed in claim 4, wherein the acid-labile proton pump inhibitor present is pantoprazole.
6. ~~The administration form as claimed in claim 1 or 2, wherein, in the mixture, one or more further excipients, selected from the group consisting of polymers, sterols and basic compounds, is/are present in the individual active compound units.~~
7. The administration form as claimed in claim 6, wherein the polymer is selected from the group consisting of povidone, vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer, polyvinyl acetate, cellulose ethers, cellulose esters, methacrylic acid/methyl methacrylate copolymer or methacrylic acid/ethyl methacrylate copolymer or wherein the polymer is mixtures thereof.
8. The administration form as claimed in claim 6, wherein the sterol is selected from the group consisting of ergosterol, stigmasterol, sitosterol, brassicasterol, campesterol, cholesterol and lanosterol or wherein the sterol is mixtures thereof.
9. The administration form as claimed in claim 6, wherein the basic compounds are inorganic basic salts such as ammonium carbonate and sodium carbonate, amines such as meglumine, di- or

triethylamine and TRIS (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol) or fatty amines such as stearylamine.

10. The administration form as claimed in claim 1 or 2, which consists of suspensions, gels, tablets, coated tablets, multicomponent tablets, effervescent tablets, rapidly disintegrating tablets, powders in sachets, sugar-coated tablets, capsules or suppositories.
11. An active compound unit comprising an acid-labile active compound, wherein the acid-labile active compound in the active compound unit is present in a matrix made of a mixture comprising at least one fatty alcohol and at least one solid paraffin.
12. An active compound unit comprising an acid-labile active compound, wherein the acid-labile active compound in the active compound unit is present in a matrix made of a mixture comprising at least one fatty acid ester and at least one solid paraffin or in a matrix made of a mixture comprising at least one triglyceride and at least one solid paraffin.
13. The active compound unit as claimed in claim 11 or 12, wherein one or more further excipients, selected from the group consisting of polymers, sterols and basic compounds, is/are present in the matrix.
14. The active compound unit as claimed in claims 11 to 13, wherein the active compound present is an acid-labile proton pump inhibitor.
15. The active compound unit as claimed in claims 11 to 14, which consists of a microsphere having a particle size range of 50-800 µm.
16. A process for the production of an active compound unit in the form of a microsphere comprising an acid-labile active compound, where the acid-labile active compound is present in the microsphere in a matrix comprising at least one fatty alcohol, by production of drops of a solution or dispersion of the acid-labile active compound in at least one fatty alcohol by means of vibrating nozzles and by solidification of the drops formed in a suitable medium.
17. A microsphere obtainable as claimed in claim 16.
18. A process for the production of an active compound unit in the form of a microsphere comprising an acid-labile active compound, where the acid-labile active compound is present in the microsphere in a matrix made of a mixture comprising at least one fatty alcohol and at least one solid paraffin, at least one triglyceride and at least one solid paraffin or at least one fatty acid

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 199 25 710 A 1**

51 Int. Cl. 7:
A 61 K 9/50
A 61 K 31/415

21 Aktenzeichen: 199 25 710.8
22 Anmeldetag: 7. 6. 1999
43 Offenlegungstag: 14. 12. 2000

D₂ 165
DE 199 25 710 A 1

71 Anmelder:
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,
78467 Konstanz, DE

72 Erfinder:
Dietrich, Rango, Dr., 78465 Konstanz, DE; Linder,
Rudolf, Dr., 78464 Konstanz, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Neue Zubereitung und Darreichungsform enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff

57 Es werden neue Darreichungsformen und Zubereitungen für säurelabile Wirkstoffe beschrieben. Die neuen Darreichungsformen enthalten individuelle Wirkstoff-Einheiten wobei der Wirkstoff in den Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.

DE 199 25 710 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der pharmazeutischen Technologie und beschreibt eine neue Darreichungsform enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, insbesondere einen säurelabilen Protonenpumpenhemmer. Weiterhin betrifft die Erfindung auch Verfahren zur Herstellung der Darreichungsform, Zubereitungen die zur Herstellung der Darreichungsform verwendet werden können sowie ein Verfahren zur Herstellung der Zubereitungen.

Stand der Technik

Es ist allgemein bekannt, perorale Darreichungsformen, z. B. Tabletten oder Pellets, die einen säurelabilen Wirkstoff enthalten, mit einem magensaftresistenten Überzug zu beschichten, der sich nach der Magenpassage im alkalischen Milieu des Darms rasch auflöst. Ein Beispiel für solche säurelabilen Wirkstoffe sind säurelabile Protonenpumpenhemmer (H^+/K^+ -ATPase Inhibitoren) insbesondere Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, wie sie beispielsweise aus EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726 und EP-A-0 268 956 bekannt sind. Diese sind auf Grund ihrer H^+/K^+ -ATPase hemmenden Wirkung von Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensäuresekretion herrühren. Beispiele für bereits im Handel befindliche Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

Wegen ihrer starken Neigung zur Zersetzung in neutraler und insbesondere saurer Umgebung, wobei auch stark gefärbte Zersetzungsprodukte entstehen, ist es auch in diesem Fall für orale Zubereitungen erforderlich, die Wirkstoffe vor der Einwirkung von Säuren zu schützen. Bei den stark säurelabilen Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen ist es darüber hinaus notwendig, diese im Tablettenkern oder in Pellets in Form ihrer alkalischen Salze, beispielsweise als Natriumsalze, oder zusammen mit alkalischen Substanzen zu verarbeiten. Da es sich bei den für magensaftresistente Überzüge in Frage kommenden Stoffen um solche mit freien Carboxylgruppen handelt, ergibt sich das Problem, daß der magensaftresistente Überzug wegen des alkalischen Milieus im Innern von innen heraus an- oder gar aufgelöst wird und die freien Carboxylgruppen die Zersetzung der Wirkstoffe fördern. Es ist daher erforderlich, zwischen dem magensaftresistenten Überzug und dem alkalischen Tablettenkern oder Pellet eine isolierende Zwischenschicht (subcoating) vorzusehen. In der EP-A-0 244 380 wird vorgeschlagen, Kerne, die den Wirkstoff zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten, mit mindestens einer in Wasser löslichen oder in Wasser rasch zerfallenden Schicht aus nicht sauren, inerten pharmazeutisch annehmbaren Substanzen zu beschichten, bevor die magensaftresistente Schicht aufgebracht wird. Die Zwischenschicht bzw. Zwischenschichten wirken als pH-puffernde Zonen, in der die von außen hineindiffundierenden Wasserstoffionen mit den aus dem alkalischen Kern diffundierenden Hydroxyionen reagieren können. Um die Pufferkapazität der Zwischenschicht zu erhöhen, wird vorgeschlagen, Puffersubstanzen in die Zwischenschicht(en) einzuarbeiten. In der

Praxis ist es nach diesem Verfahren möglich, einigermaßen stabile Zubereitungen zu erhalten. Jedoch benötigt man relativ dicke Zwischenschichten um die bereits bei einer nur geringfügigen Zersetzung auftretenden unansehnlichen Verfärbungen zu vermeiden. Außerdem ist bei der Herstellung ein erheblicher Aufwand zur Vermeidung von Feuchtigkeitsspuren zu treiben.

In der EP-A-0 519 365 wird für den Wirkstoff Pantoprazol eine Formulierung nach dem Prinzip des mit einer wasserlöslichen Zwischenschicht und einer magensaftresistenten Schicht überzogenen alkalischen Kerns vorgeschlagen, bei dem eine verbesserte Stabilität durch Verwendung von Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose als Bindemittel für den alkalischen Kern erreicht wird.

Aus der EP-A-0 342 522 ist eine Formulierung für säureempfindliche Benzimidazole bekannt, bei der sich zwischen dem alkalischen Kern und dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht befindet, die aus einem nur wenig wasserlöslichen filmbildenden Material, wie Ethylcellulose und Polyvinylacetat, und einem darin suspendierten wenig wasserlöslichen feinkörnigen anorganischen oder organischen Material, wie beispielsweise Magnesiumoxid, Siliziumoxid oder Sucrosefettsäureestern, zusammengesetzt ist.

Die EP-A-0 277 741 beschreibt kugelförmige Körnchen bzw. Granulat mit einem Kern, der mit Sprühpulver beschichtet ist, das niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose und eine Benzimidazolverbindung mit Antiulkuswirksamkeit enthält. Diese Körnchen können mit einem darmlöslichen Beschichtungsmittel beschichtet sein.

Die WO 96/01 623, WO 96/01 624 und WO 96/01 625 beschreiben eine Darreichungsform für säurelabile H^+/K^+ -ATPase Inhibitoren, bei der Wirkstoffpellets zusammen mit Tablettenhilfsstoffen zu einer Tablette verpreßt werden. Die Pellets bestehen aus Kernen, die den säurelabilen H^+/K^+ -ATPase Inhibitor zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten. Die Kerne der Pellets sind mit einer oder mehreren Schichten überzogen, wobei mindestens eine Schicht magensaftresistente Eigenschaften aufweist. Die magensaftresistente Schicht muß dabei in mechanischer Hinsicht so beschaffen sein, daß bei der Verpressung zu Tabletten die Säureresistenz der Pellets nicht beeinträchtigt wird. Es wird erwähnt, daß die Herstellung der Kerne der Pellets durch Sprühtrocknung erfolgen kann.

Die WO 97/25 030 beschreibt die Verarbeitung der vorstehend genannten Pellets zu einer Brausetablette.

Die WO 98/52 564 beschreibt eine pharmazeutische Zusammensetzung in Pelletform die einen inerten Kern, ein Benzimidazol auf oder im Kern, eine feuchtigkeitsresistente Schicht um den Kern und einen magensaftresistenten Überzug über der feuchtigkeitsresistenten Schicht aufweist. Als Bestandteile der feuchtigkeitsresistenten Schicht werden hydrophobe Materialien wie beispielsweise Cetylalkohol erwähnt.

Wie der vorstehend genannte Stand der Technik zeigt, erfordert die Herstellung von peroralen Darreichungsformen für säurelabile Wirkstoffe technisch aufwendige Verfahren.

Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine neue Darreichungsform für säurelabile Wirkstoffe bereitzustellen, die ohne großen technischen Aufwand hergestellt werden kann und eine gute Steuerbarkeit der Wirkstoffabgabe aufweist. Weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer Darreichungsform bei der der säurelabile Wirkstoff nicht durch einen magensaftresistenten Überzug geschützt werden muß.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß diese Aufgabe gelöst werden kann, durch eine Darreichungsform, die mehrfach individuelle Wirkstoff-Einheiten enthält, wobei der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung aus mindestens einem Fettalkohol und mindestens einem festen Paraffin vorliegt.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine Darreichungsform für säurelabile Wirkstoffe, enthaltend pharmazeutische Hilfsstoffe und mehrfach individuelle Wirkstoff-Einheiten, dadurch gekennzeichnet, daß der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

Bei den mehrfachen individuellen Wirkstoff-Einheiten (nachfolgend auch als Zubereitungen bezeichnet) im Sinne der Erfindung handelt es sich um mehrfache individuelle Einheiten, in denen mindestens ein Wirkstoffteilchen in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt. Bevorzugt handelt es sich bei den Wirkstoff-Einheiten um Mikrokugeln (engl. microspheres).

Die erfindungsgemäßen Wirkstoff-Einheiten zeichnen sich insbesondere durch eine gute Stabilität, eine über die Partikelgröße kontrollierbare Freisetzung des Wirkstoffs, gutes Fließverhalten, gute Verpreßbarkeit und durch eine konstante (durch die gleichmäßige Oberfläche bedingte) Wirkstoffabgabe aus.

Die Teilchengröße der individuellen Einheiten ist vorteilhafterweise kleiner oder gleich 2 mm, bevorzugt von 50–600 µm. Bevorzugt handelt es sich um Mikrokugeln mit einer Teilchengröße von 50–400 µm. Besonders bevorzugt handelt es um monomodale Mikrokugeln mit einer Teilchengröße von 50–200 µm.

Säurelabile Wirkstoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise säurelabile Protonenpumpenhemmer.

Als säurelabile Protonenpumpenhemmer (H^+/K^+ -ATPase Inhibitoren) im Sinne der vorliegenden Erfindung seien insbesondere substituierte Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole genannt, wie sie beispielsweise aus EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A 0 174 726, EP-A-0 184 322, EP-A-0 261 478 und EP-A-0 268 956 bekannt sind. Bevorzugt genannt seien dabei 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[(3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[(4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

Weitere säurelabile Protonenpumpenhemmer, beispielsweise substituierte Phenyl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, Cycloheptapyridin-9-yl-sulfinyl-1H-benzimidazole oder Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-thienoimidazole sind bekannt aus DE-OS-35 31 487, EP-A-0 434 999 bzw. EP-A-0 234 485. Beispielhaft genannt seien 2-[2-(N-Isobutyl-N-methylamino)benzylsulfinyl]benzimidazol (INN: Lemnopraxol) und 2-(4-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-ylsulfinyl)-1H-benzimidazol (INN: Napaprazol).

Bei den säurelabilen Protonenpumpenhemmern handelt es sich um chirale Verbindungen. Der Begriff säurelabile Protonenpumpenhemmer umfaßt auch die reinen Enantiomeren der säurelabilen Protonenpumpenhemmer sowie ihre Mischungen in jedem Mischungsverhältnis.

Die säurelabilen Protonenpumpenhemmer liegen dabei als solche oder bevorzugt in Form ihrer Salze mit Basen vor. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze erwähnt. Gewünschtenfalls können die Salze der säurelabilen Protonenpumpenhemmer mit Basen auch in Hydratform vorliegen. Ein solches Hydrat des Salzes eines säurelabilen Protonenpumpenhemmers mit einer Base ist beispielsweise bekannt aus WO 91/19 710.

Als besonders bevorzugter säurelabiler Protonenpumpenhemmer sei Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat (= Pantoprazol-Natrium $\times 1.5 H_2O$) genannt.

Bei dem Fettalkohol handelt es sich vorzugsweise um einen linearen, gesättigten oder ungesättigten primären Alkohol mit 10–30 Kohlenstoffatomen. Als beispielhafte Fettalkohole seien genannt Cetylalkohol, Myristylalkohol, Laurylalkohol oder Stearylalkohol, wobei Cetylalkohol bevorzugt ist. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Fettalkoholen vorliegen.

Bei dem festen Paraffin handelt es sich bevorzugt um Paraffinum solidum (Ceresin). Alternativ kann beispielsweise auch Ozokerit verwendet werden. Gewünschtenfalls können auch Gemische verwendet werden.

Gewünschtenfalls können die Mischungen in den individuellen Wirkstoff-Einheiten neben dem Fettalkohol und dem festen Paraffin ein oder mehrere weitere pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe aufweisen. Als beispielhafte weitere geeignete Hilfsstoffe seien genannt Polymere, Sterole und basische Verbindungen.

Als beispielhafte Polymere seien genannt Povidon (z. B. Kollidon® 17, 30 und 90 von der Firma BASF), Vinylpyrrolidon/Vinylacetatcopolymer und Polyvinylacetat. Weiterhin genannt seien Celluloseether [wie beispielsweise Methylcellulose, Ethylcellulose (Ethocel®) und Hydroxypropylmethylcellulose], Celluloseester [wie Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetattrimelliat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50 und HP55) oder Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS)], Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat oder Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat (Eudragit® L). Gewünschtenfalls können auch Gemische von Polymeren vorliegen. Durch Zusatz geeigneter Polymere können beispielsweise die Eigenschaften der individuellen Wirkstoff-Einheiten in pharmazeutischer Hinsicht (z. B. Abgabe des Wirkstoffs) beeinflußt werden. Durch Zusatz geeigneter Polymere wie Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50 und HP55) läßt sich eine Magensaftresistenz (delayed release gemäß Definition United States Pharmacopeia) der individuellen Wirkstoff-Einheiten erreichen. Zur Erzeugung einer Wirkstoff-Einheit mit kontrollierter Freisetzung (controlled release; extended release gemäß Definition United States Pharmacopeia) des Wirkstoff können geeignete Polymere wie Ethylcellulose und Celluloseacetat zugesetzt werden.

Bei dem Sterol handelt es sich vorzugsweise um ein Phytosterin oder ein Zoosterin. Als beispielhafte Phytosterine seien genannt Ergosterin, Stigmasterol, Sitosterol, Brassicasterol und Campesterol. Als beispielhafte Zoosterine seien genannt Cholesterol und Lanosterin. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Sterolen vorliegen.

Geeignete basische Verbindungen sind beispielsweise anorganische basische Salze wie Ammoniumcarbonat und Natriumcarbonat, Amine wie Meglumin, Di-, Triethylamin und TRIS (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol) oder Fettamine wie Stearylamin. Bevorzugt genannt sei Stearylamin. Durch den Zusatz von basischen Verbindungen zu den Mischungen in den individuellen Einheiten werden besonders stabile Zubereitungen erhalten und eventuelle Verfärbungen vermieden.

Der Anteil (in Gewichtsprozent) an Wirkstoff in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 1–90%. Bevorzugt beträgt der Anteil an Wirkstoff 2–70%, besonders bevorzugt 5–40%, insbesondere 10–20%. Der Anteil an Fettalkohol in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 20–70%, bevorzugt 30–60%. Der Anteil an festem Paraffin beträgt vorteilhafterweise 10–70%, bevorzugt 30–60%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an Polymer in der individuellen Wirkstoff-Einheit zweckmäßigerweise 1–25%, bevorzugt 5–10%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an Sterol zweckmäßigerweise 1–10%, bevorzugt 1–5%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an basischer Verbindung 0,05–5%, bevorzugt 0,1–1%.

Bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 2–70% Wirkstoff, 30–60% Fettalkohol, 30–60% festem Paraffin, 1–15% Polymer und 0,1–2% einer basischen Verbindung.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 5–40% Wirkstoff, 40–60% Fettalkohol, 40–60% festem Paraffin, 1–15% Polymer und 0,1–1% einer basischen Verbindung.

Beispielhafte erfindungsgemäße Wirkstoff-Einheiten enthalten 5–40% Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, 10–40% Cetylalkohol, 5–60% festes Paraffin, 1–5% Polymer und 0,1–0,2% einer basischen Verbindung.

Die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten kann beispielsweise durch Sprühtrocknung oder bevorzugt durch Sprüherstarrung, insbesondere durch Sprühvertropfung erfolgen. Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung durch Vibrationsvertropfung. Die Sprühtrocknung erfolgt aus einem geeigneten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel für die Sprühtrocknung sind vorzugsweise solche, in denen der Fettalkohol und das feste Paraffin löslich sind, während der Wirkstoff unlöslich ist. Bei den geeigneten Lösungsmitteln kann es sich auch um Lösungsmittelgemische handeln.

Wird als Wirkstoff ein säurelabiler Protonenpumpenhemmer, insbesondere ein substituiertes Pyridin-2-yl-methylsulfanyl-1H-benzimidazol eingesetzt, so handelt es sich bei den geeigneten Lösungsmitteln beispielsweise um Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe und Essigester. Als Kohlenwasserstoffe seien insbesondere lineare oder verzweigte Alkane oder auch Cycloalkane genannt. Beispielhafte lineare Alkane sind Pentan, Hexan und Heptan. Als beispielhafte verzweigte Alkane seien 2-Methylpentan und 3-Methylpentan genannt. Als beispielhafte Cycloalkane seien Cyclohexan und Cyclopentan erwähnt. Gewünschtenfalls können auch Gemische der Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Petrolether eingesetzt werden. Als chlorierter Kohlenwasserstoff sei Chloroform und bevorzugt Dichlormethan genannt.

Für die Sprühtrocknung wird der Fettalkohol und das feste Paraffin sowie gewünschtenfalls die weiteren pharmazeutischen Bestandteile in dem geeigneten Lösungsmittel gelöst und der Wirkstoff darin suspendiert. Gewünschtenfalls kann auch der Wirkstoff zuerst suspendiert und der Fettalkohol und das feste Paraffin anschließend gelöst werden. Die Teilchengröße des eingesetzten Wirkstoffs sollte dabei vorteilhafterweise kleiner 40 µm sein. Die erhaltene Suspension wird anschließend in einem Sprühtrockner versprüht.

Die Sprühtrocknung erfolgt auf an sich bekannte Weise. Eine ausführliche Darstellung dieser Technik findet sich bei K. Masters, *Spray Drying Handbook*, 5th Ed. 1991, und J. Broadhead, S. K. Edmond Ronan, C. T. Rhodes, *The Spray Drying of Pharmaceuticals*, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18, 1169 (1992). Das Prinzip der Sprühtrocknung besteht darin, eine Lösung oder Suspension des zu trocknenden Produkts in

feine Tröpfchen zu zerteilen und mit einem heißen Gasstrom zu trocknen. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Feststoffanteil wird aus dem Gasstrom mittels eines Zyklons und/oder durch eine Filtereinheit abgetrennt und gesammelt.

Als Trocknungsgase kommen insbesondere Luft und bevorzugt Stickstoff in Frage. Die Gaseintrittstemperatur richtet sich nach dem Lösungsmittel.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Zubereitung enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin, erhältlich durch Sprühtrocknung einer Suspension des säurelabilen Wirkstoffs in einer Lösung des Fettalkohols und des festen Paraffins in einem geeigneten Lösungsmittel.

Bevorzugt erfolgt die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten durch Sprüherstarrung, insbesondere durch Sprühvertropfung wobei die Vibrationsvertropfung ganz besonders bevorzugt ist.

Für die Sprüherstarrung wird zweckmäßigerweise der Fettalkohol, das feste Paraffin und gewünschtenfalls weitere Hilfsstoffe zu einer klaren Schmelze verflüssigt. Der Wirkstoff wird in dieser Lösung gelöst oder dispergiert und die erhaltene Lösung bzw. Dispersion in einer geeigneten Vorrichtung versprüht oder bevorzugt vertropft. Bevorzugt wird eine Dispersion des Wirkstoffs in einer Schmelze der Hilfsstoffe verwendet.

Die Sprüherstarrung erfolgt auf an sich bekannte Weise. Eine ausführliche Darstellung dieser Technik findet sich bei P. B. Deasy, *Microencapsulation and Related Drug Process* (1984).

Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten durch Sprüherstarrung aus flüssiger Phase durch Erzeugung von Tropfen mittels vibrierender Düsen und durch Verfestigung der gebildeten Tropfen nach ihrer Stabilisierung durch Trocknen oder Abkühlen in einem geeigneten Medium (bevorzugt gasförmigen oder flüssig). Besonders bevorzugt wird dabei die der Düse zufließende flüssige Phase auf konstanter Temperatur gehalten. Bevorzugt erfolgt die Verfestigung durch schlagartiges Abschrecken in einem geeigneten Kühlmedium. Ein solches Verfahren und eine zur Durchführung dieses Verfahrens geeignete Vorrichtung sind beispielsweise beschrieben in der EP 0 467 221 B1. Für die Sprühvertropfung mittels vibrierender Düsen geeignete Anlagen werden beispielsweise von der Firma Brace GmbH, Alzenau, Deutschland vertrieben. Mit Hilfe dieses Verfahrens werden die individuellen Wirkstoff-Einheiten in Form von Mikrokugeln mit engem monomodalem Kornspektrum im Korngrößenbereich von 50 µm bis 2 mm erhalten. Durch das enge monomodale Kornspektrum und eine gleichmäßige, sphärische Form der so erhaltenen Mikrokugeln ist eine gleichmäßig glatte Oberfläche, eine gleichmäßige, definierte Wirkstoffabgabe und im Hinblick auf die Magenpassage bei oralen Darreichungsformen (bedingt durch die kleinen Partikel) ein Verhaften wie das einer Lösung zu erwarten. Damit unterscheiden sich die erfindungsgemäßen individuellen Wirkstoff-Einheiten von durch Extrusion gewonnenen wirkstoffhaltigen Pellets.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung daher Mikrokugeln enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff und pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe. Bevorzugt handelt es sich bei den Mikrokugeln um monomodale Mikrokugeln mit einem Korngrößenbereich von 50–400 µm, bevorzugt von 50–200 µm. Bevorzugt enthalten die Mikrokugeln einen säurelabilen Protonenpumpenhemmer.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch Mikrokugeln enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff und mindestens einen Fettalkohol als pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff.

Besonders bevorzugt handelt es sich um Mikrokugeln erhältlich durch Erzeugung von Tropfen einer Lösung oder Dispersion des säurelabilen Wirkstoffs in mindestens einem Fettalkohol mittels vibrierender Düsen und durch Verfestigung der gebildeten Tropfen nach ihrer Stabilisierung in einem geeigneten Medium. Bevorzugt wird die der Düse zufließende Lösung bzw. Dispersion auf konstanter Temperatur gehalten.

Die Teilchengröße des bei der Sprühtrocknung oder Sprüherstarrung eingesetzten Wirkstoffs ist vorteilhafterweise kleiner oder gleich 100 µm, insbesondere kleiner als 40 µm. Bevorzugt ist die Teilchengröße im Bereich von 1–20 µm, besonders bevorzugt im Bereich von 3–15 µm. Solch eine Teilchengröße kann beispielsweise durch Mahlen des Wirkstoffs in einer geeigneten Mühle erreicht werden.

Die erfindungsgemäßen individuellen Wirkstoff-Einheiten (Zubereitungen) können nun als Grundlage für die Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen dienen. Als erfindungsgemäße Darreichungsformen, zu denen die Zubereitungen verarbeitet werden können, seien beispielsweise Suspensionen, Gele, Tabletten, überzogene Tabletten, Mehrkomponententabletten, Brausetabletten, schnell zerfallende Tabletten, Pulver in Beuteln (Sachets), Dragees, Kapseln oder auch Suppositorien genannt. Bevorzugte Darreichungsformen sind dabei perorale Darreichungsformen. Insbesondere bevorzugt sind schnell zerfallende Tabletten und Brausetabletten. Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Darreichungsformen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Bei den peroralen Darreichungsformen ist es überraschenderweise möglich auf den magensaftresistenten Überzug zu verzichten.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen enthalten den säurelabilen Wirkstoff in der für die Behandlung der jeweiligen Krankheit üblichen Dosis. Die erfindungsgemäßen säurelabilen Protonenpumpenhemmer können zur Behandlung und Verhütung all der Krankheiten eingesetzt werden, die durch die Anwendung von Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazolen als therapierbar bzw. vermeidbar gelten. Insbesondere können solche erfindungsgemäßen Darreichungsformen bei der Behandlung von Erkrankungen des Magens eingesetzt werden. Solche erfindungsgemäßen Darreichungsformen enthalten zwischen 1 und 500 mg, bevorzugt zwischen 5 und 60 mg eines säurelabilen Protonenpumpenhemmers. Beispielfhaft genannt seien Tabletten oder Kapseln die 10, 20, 40 oder 50 mg Pantoprazol enthalten. Die Verabreichung der Tagesdosis (z. B. 40 mg Wirkstoff) kann beispielsweise in Form einer einzigen Gabe oder mittels mehrerer Gaben der erfindungsgemäßen Darreichungsformen erfolgen (z. B. 2 mal 20-mg Wirkstoff).

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, entweder in verschiedenen Kombinationen oder in fixer Kombination. In Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Darreichungsformen die säurelabile Protonenpumpenhemmer als Wirkstoffe enthalten sind Kombinationen mit antimikrobiellen Wirkstoffen und Kombinationen mit NSAIDs (non steroidal anti inflammatory drugs) erwähnenswert. Besonders zu erwähnen ist die Kombination mit antimikrobiellen Mitteln, wie sie für die Bekämpfung des Keimes *Helicobacter pylori* (H. pylori) eingesetzt werden.

Beispiele von geeigneten antimikrobiellen Wirkstoffen (wirksam gegen *Helicobacter pylori*) sind in der EP-A-0 282 131 beschrieben. Als Beispiele für die Bekämpfung des Keimes *Helicobacter pylori* geeignete antimikrobielle Mittel seien beispielsweise Bismutsalze [z. B. Bismutsubcitrat, Bismutsubsalicylat, Ammoniumbismut(III)kaliumcitrat-dihydroxid, Bismutnitrat-oxid, Dibismut-tris(tetra-

oxodialuminat)], insbesondere aber β -Lactam-Antibiotika, beispielsweise Penicilline (wie Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Propicillin, Azidocillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Oxacillin, Amoxicillin, Bacampicillin, Ampicillin, Mezlocillin, Piperacillin oder Azlocillin), Cephalosporine (wie Cefadroxil, Cefaclor, Cefalexin, Cefixim, Cefuroxim, Cefetamet, Cefadroxil, Cefibuten, Cefpodoxim, Cefotetan, Cefazolin, Cefoperazon, Ceftizoxim, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefamandol, Cefepim, Cefoxitin, Cefodizim, Cefsulodin, Ceftriaxon, Cefotiam oder Cefmenoxim) oder andere β -Lactam-Antibiotika (z. B. Aztreonam, Loracarbefoder Meropenem); Enzyminhibitoren, beispielsweise Sulbactam; Tetracycline, beispielsweise Tetracyclin, Oxytetracyclin, Minocyclin oder Doxycyclin; Aminoglycoside, beispielsweise Tobramycin, Gentamicin, Neomycin, Streptomycin, Amikacin, Netilmicin, Paromomycin oder Spectinomycin; Amphenicole, beispielsweise Chloramphenicol oder Thiamphenicol; Lincomycine und Makrolid-Antibiotika, beispielsweise Clindamycin, Lincomycin, Erythromycin, Clarithromycin, Spiramycin, Roxithromycin oder Azithromycin; Polypeptid-Antibiotika, beispielsweise Colistin, Polymixin B, Teicoplanin oder Vancomycin; Gyrasehemmer, beispielsweise Norfloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Pefloxacin, Enoxacin, Nalidixinsäure, Pefloxacin, Fleroxacin oder Ofloxacin; Nitroimidazole, beispielsweise Metronidazol; oder andere Antibiotika, beispielsweise Fosfomycin oder Fusidinsäure genannt. Besonders erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Verabreichung eines säurelabilen Protonenpumpenhemmer mit der Kombination einer Vielzahl von antimikrobiellen Wirkstoffen zusammen, beispielsweise mit der Kombination eines Bismuthsalzes und/oder Tetracyclins mit Metronidazol oder die Kombination von Amoxicillin oder Clarithromycin mit Metronidazol und Amoxicillin mit Clarithromycin.

Nachfolgend wird die Herstellung von erfindungsgemäßen Darreichungsformen und Zubereitungen beispielhaft beschrieben. Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

Beispiele

Herstellung der Zubereitungen

Beispiel 1

50 g festes Paraffin, 34,9 g Cetylalkohol und 0,1 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 5,0 g Povidone gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 10,0 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

Beispiel 2

55 g festes Paraffin, 30,9 g Cetylalkohol und 0,1 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 4,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 10,0 g Pantoprazol-Magnesium zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

Beispiel 3

45,0 g festes Paraffin, 33,8 g Cetylalkohol, 1,0 g β -Sito-sterin und 0,2 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze werden 1,0 g Povidon und 4,0 g Ethyl-

cellulose gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 15,0 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

Beispiel 4

52,0 g festes Paraffin, 30,3 g Cetylalkohol und 0,2 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 5,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 12,5 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

Beispiel 5

77,2 g Cetylalkohol und 0,3 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 10,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 12,5 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

Die nach den Beispielen 1–5 erhaltenen Zubereitungen besitzen eine Teilchengröße im Bereich von 50–300 µm. Durch Variation der Prozeßbedingungen ist es beispielsweise möglich, größere Teilchen zu erhalten.

Herstellung der Darreichungsformen

Beispiel A

134,7 g Mannit, 30 g Kollidon® 30 und 20 g Xanthan werden trocken gemischt. Die Mischung wird in einem Wirbelschichtgranulator mit Wasser granuliert. Man erhält ein Granulat mit einer Teilchengröße von 0,8–1,5 mm, das mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Zubereitung (125 g) gemischt wird. Die so erhaltene Mischung wird in Beutel (Sachet) abgefüllt oder – gewünschtenfalls zusammen mit weiteren Tablettenhilfsstoffen – in einer dem Fachmann bekannten Weise zu Tabletten verpreßt.

Beispiel B

Eine 22,6 mg Pantoprazol-Natrium entsprechende Menge der nach Beispiel 2 erhaltenen Zubereitung wird mit 500 mg Lactose und 100 mg Xanthan gemischt. Die Mischung wird je nach individuellem Geschmacksempfinden noch mit Geschmacksstoffen (Süßstoff, Aroma) versetzt und dann in einen Beutel (Sachet) abgefüllt. Durch Auflösen des Inhalts eines Beutels in einem Glas Wasser unter Rühren wird eine Suspension zur oralen Einnahme erhalten.

Beispiel C

Eine 45,2 mg Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechende Menge der Zubereitung aus Beispiel 3 wird mit der entsprechenden Menge Lactose gemischt. Diese Mischung wird mit einer Mischung aus Zitronensäure und Natriumcarbonat gemischt. Nach Zugabe eines geeigneten Gleitmittels (z. B. Natriumstearylformat) und Zusatz eines oder mehrerer geeigneter Geschmacksstoffe wird die erhaltene Mischung direkt (ohne weiteres Granulieren) zu einer Brausetablette verpreßt. Durch Auflösen einer Tablette in einem Glas Wasser wird eine Suspension zur oralen Einnahme erhalten.

Beispiel D

Eine 45,2 mg Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechende Menge der Zubereitung nach Beispiel 4 wird mit Lactose zur Verbesserung der Fließeigenschaften versetzt. Die Mischung wird zusammen mit geeigneten anderen Wirkstoffen (z. B. Amoxicillin oder NSAIDs in üblichen Dosierungsformen) in Hartgelatinekapselformen geeigneter Größe abgefüllt.

Patentansprüche

1. Darreichungsform für säurelabile Wirkstoffe, enthaltend pharmazeutische Hilfsstoffe und mehrfach individuelle Wirkstoff-Einheiten, **dadurch gekennzeichnet**, daß der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den individuellen Wirkstoff-Einheiten um Mikrokugeln handelt.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein säurelabiler Protonenpumpenhemmer enthalten ist.
4. Darreichungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als säurelabiler Protonenpumpenhemmer Pantoprazol enthalten ist.
5. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Mischung in den individuellen Wirkstoff-Einheiten ein oder mehrere weitere Hilfsstoffe, ausgewählt aus der Gruppe Polymere, Sterole und basische Verbindungen, enthalten sind.
6. Darreichungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe Povidon, Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer, Polyvinylacetat, Celluloseether, Celluloseester, Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat oder Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat oder daß es sich bei dem Polymer um Gemische davon handelt.
7. Wirkstoff-Einheit enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.
8. Verfahren zur Herstellung einer Wirkstoff-Einheit in Form einer Mikrokugel enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, wobei der säurelabile Wirkstoff in der Mikrokugel in einer Matrix enthaltend mindestens einen Fettalkohol vorliegt, durch Erzeugung von Tropfen einer Lösung oder Dispersion des säurelabilen Wirkstoffs in mindestens einem Fettalkohol mittels vibrierender Düsen und durch Verfestigung der gebildeten Tropfen in einem geeigneten Medium.
9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.
10. Mikrokugel, erhältlich nach einem Verfahren nach Anspruch 8.