



(10) **DE 10 2011 115 690 A1** 2013.04.11

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2011 115 690.2**

(22) Anmeldetag: **11.10.2011**

(43) Offenlegungstag: **11.04.2013**

(51) Int Cl.: **A61K 31/554 (2011.01)**

A61K 9/16 (2011.01)

A61K 9/22 (2011.01)

(71) Anmelder:
Acino Pharma AG, Liesberg, CH

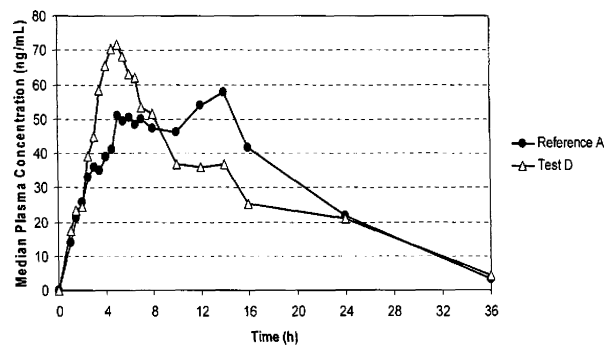
(72) Erfinder:
Neuer, Klaus, Möhlin, CH; Besser, Jörg, Basel, CH

(74) Vertreter:
**Patentanwälte Henkel, Breuer & Partner, 80333,
München, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Quetiapin enthaltende Formulierungen**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Quetiapin-Granulat bestehend aus Quetiapin oder einem Salz davon, einem Copolymer aus Methacrylsäureestern und einem Zuckeralkohol, worin das Massenverhältnis zwischen Quetiapin oder einem Salz davon und dem Copolymer aus Methacrylsäureestern von 3:1 bis 12:1, vorzugsweise von 5:1 bis 10:1 beträgt. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen Granulats sowie Tabletten, welche dieses Granulat enthalten, und deren Verwendung zur Behandlung von Schizophrenie oder von Angstzuständen. Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung einen funktionellen Lack zur Beschichtung von erfindungsgemäßen Tabletten.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Quetiapin-Granulat bestehend aus Quetiapin oder einem Salz davon, einem Copolymer aus Methacrylsäureestern und einem Zuckeralkohol, worin das Massenverhältnis zwischen Quetiapin oder einem Salz davon und dem Copolymer aus Methacrylsäureestern von 3:1 bis 12:1, vorzugsweise von 5:1 bis 10:1, beträgt. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen Granulats sowie Tabletten, welche dieses Granulat enthalten, und deren Verwendung zur Behandlung von Schizophrenie oder von Angstzuständen. Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung einen funktionellen Lack zur Beschichtung von erfindungsgemäßen Tabletten.

[0002] Quetiapin ist ein Dibenzothiazepin-Derivat und ist als atypisches Neuroleptikum in der Behandlung von akuter und chronischer Schizophrenie bekannt. Bisher verfügbare Zubereitungen von Quetiapin sind konventionelle Filmtabletten, die im Dosisbereich von 25 mg bis 300 mg 1- bis 2-mal täglich verabreicht werden oder Retardtabletten, die im Dosisbereich 50 mg bis 400 mg 1-mal täglich verabreicht werden (Handelsname: Seroquel®, Seroquel XR®, Seroquel® Prolong, von AstraZeneca). Der Dosisbereich von Quetiapin liegt zwischen 150 mg bis 750 mg/Tag. Höhere Dosen sind im Behandlungsverlauf oft notwendig.

[0003] Bei der Verwendung der konventionellen Filmtabletten gibt es Probleme. Ein Nachteil dieser Tabletten für den Patienten ist die Gefahr, dass der Blutspiegel sehr stark schwankt, da Quetiapin eine pH-abhängige Löslichkeit zeigt. Die damit zusammenhängenden Löslichkeitsprobleme führen zu unerwünschten Nebenwirkungen.

[0004] Die herkömmliche Retardtablette ist für die 1-mal tägliche Gabe unbefriedigend, weil erstens die Arzneimittelfreisetzung zu langsam verläuft, so dass anfänglich kein ausreichend hoher, therapeutisch wirksamer Blutspiegel erreicht wird, und zweitens der erst im unterem Darmabschnitt (Dickdarm) freigesetzte Arzneimittelanteil dort nicht mehr resorbiert wird, also unwirksam bleibt.

[0005] Ein weiteres Problem ist ein Versagen der retardierten Freisetzung durch das Auftreten des Phänomens „dose dumping“. Bei Retardarzneiformen, bei denen zur Erzielung der retardierten Freisetzung ein funktioneller Filmüberzug eingesetzt wird, kommt es zum „dose dumping“ auf Grund von Beschädigungen der Arzneiform. Es kann bei den konventionellen Umhüllungsverfahren (Wirbelschicht- und Dragierkesselverfahren) auch nicht regelmäßig verhindert werden, dass beim Umhüllen von Tabletten oder Kapseln die Filmdicke an den Kanten und an Orten mit kleinem Wölbungsradius unterdurchschnittlich gering ist. Dementsprechend kann es zu einer unbeabsichtigten Freisetzung des Wirkstoffs kommen. Dies ist besonders bei hochwirksamen Arzneistoffen nachteilig, da es zu schweren Nebenwirkungen führen kann, wenn die für eine längerfristige, kontinuierliche Abgabe vorgesehene Arzneistoffdosis auf einmal freigesetzt wird.

[0006] WO 2001/21179 beschreibt Quetiapin enthaltende Brausegranulate für eine schnelle Einnahme. Eine retardierte Freisetzung ist hier nicht erwünscht. Im Falle von Quetiapin ist es aber wünschenswert eine kontrollierte Freisetzung, insbesondere eine retardierte Wirkstofffreisetzung zu ermöglichen. Diese Art von Wirkstofffreisetzung hat den Vorteil, dass durch die genaue Einstellung von Plasmakonzentration des Wirkstoffes (Blutspiegel) im therapeutischen Bereich, Schwankungen in Plasmakonzentration und damit Nebenwirkungen vermieden werden.

[0007] Zusammensetzungen zur kontrollierten Freisetzung von Quetiapin sind aus WO 1997/45124, WO 2008/060228 und WO 2004/002445 bekannt. Diese enthalten wasserlösliche Cellulosederivaten als Geliermittel. Nachteilig ist die frühzeitige Wirkstofffreisetzung bereits im oberen Magen-Darm-Trakt.

[0008] Aus EP 0 131 485, EP 0 435 450 und WO 2005/041935 sind Quetiapin enthaltende Zusammensetzungen zur kontrollierten Freisetzung mit Zugabe von Zuckeralkoholen oder Wachs bekannt, zu deren Herstellung Temperaturen von bis zu 200°C benötigt werden, was aufwendig ist und Probleme der Wirkstoffstabilität nach sich zieht.

[0009] Die Druckschriften US 2009/0264408, WO 2010/001413, WO 2010/028794, WO 2007/133583, WO 2007/000778 und WO 2008/090569 offenbaren Quetiapin enthaltende Tabletten, bei denen ein Matrixkern bestehend aus mehreren unterschiedlichen Polymeren verwendet wird. Diese Formulierungen enthalten mindestens zwei verschiedene Polymere und zusätzlich mehrere Hilfsstoffe. Durch die großen Mengen an Hilfsstoffen werden die Darreichungsformen groß und damit das Schlucken bei einigen Patienten erschwert.

[0010] WO 2008/098969 und US 2009/0220593 beschreiben beschichtete Quetiapin-Granulate und daraus hergestellte Tabletten. Die Herstellung solcher beschichteten Granulate erweist sich aufgrund des zusätzlichen Verfahrensschritts als teuer und zeitaufwendig.

[0011] WO 2009/113051 offenbart eine orale Modified Release(MR)-Formulierung mit Quetiapin, welche die Verwendung von Geliermittel vermeidet. Dabei werden Polymethacrylate und Copolymere eingesetzt. Die Formulierung kann in Form von wirkstoffhaltigen Granulaten vorliegen. Mindestens 60% der Wirkstoffmenge wird über 4 Stunden oder länger, vorzugsweise 8 Stunden oder länger freigesetzt. Nach den dargestellten Beispielen, ist die Wirkstofffreisetzung mit dem handelsüblichen Präparat Seroquel XR® identisch.

[0012] WO 2010/066342 beschreibt Quetiapin enthaltende Formulierungen, welche eine 24-stündige Wirkstofffreisetzung ermöglichen. Dabei werden anionische Polymere eingesetzt, welche bei niedrigen pH-Werten (pH 1,0 bis 4,0), die üblicherweise im oberen Magen-Darm-Trakt auftreten, keine Löslichkeit aufweisen. Es wird eine Vielzahl von Zusammensetzungen beschrieben, ohne dass entsprechende Wirkstofffreisetzungsprofile angegeben werden.

[0013] WO 2010/012490 und WO 2010/082220 beschreiben Quetiapin-Formulierungen mit Carrageen. Carrageen ist ein Naturstoff und bringt hohe Qualitätsunterschiede mit sich. Diese unkontrollierbaren Unterschiede in der Qualität des Hilfsstoffes sind für pharmazeutische Produkte nicht akzeptabel, denn sie können die Wirkstofffreisetzung unterschiedlich beeinflussen.

[0014] Im Falle des Wirkstoffs Quetiapin sind bislang noch keine Formulierungen bekannt, bei denen die Freisetzung von Quetiapin bei pH-Werten, wie sie typischerweise im Darm vorherrschen (pH von 4,0 bis 8,0) im Wesentlichen pH-unabhängig erfolgt.

[0015] Der menschliche Darm (Dünn- und Dickdarm) hat nicht konstante pH-Werte. In einem Zeitraum von 24 Stunden variieren die pH-Werte in Abhängigkeit von verschiedenen Einflüssen, z. B. durch Nahrungsaufnahme oder Krankheiten. Aus diesem Grund ist eine möglichst pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung in einem pH-Bereich von 4,0 bis 8,0 wünschenswert. Somit besteht die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, verbesserte Quetiapin enthaltende Zusammensetzungen bereitzustellen, welche eine im Wesentlichen pH-unabhängige Freisetzung in einem pH-Bereich von 4,0 bis 8,0 aufweisen und gegebenenfalls Nachteile der herkömmlichen Formulierungen überwinden.

[0016] Gelöst wird die Aufgabe durch ein Granulat umfassend Quetiapin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, ein Copolymer aus Methacrylsäureestern und einen Zuckeralkohol, wobei das Massenverhältnis zwischen Quetiapin oder einem pharmazeutisch verträgliches Salz davon, bezogen auf Quetiapin, und dem Copolymer aus Methacrylsäureestern von 3:1 bis 12:1, vorzugsweise von 5:1 bis 10:1, beträgt.

[0017] Unter „Granulat“ wird eine Zubereitungsform verstanden, die aus festen und trockenen Körnern besteht, wobei jedes Korn ein Agglomerat aus Pulverpartikeln darstellt.

[0018] Bevorzugte pharmazeutisch verträgliche Salze von Quetiapin umfassen Quetiapinfumarat oder Quetiapinhemifumarat, wobei Quetiapinhemifumarat besonders bevorzugt ist.

[0019] Mit dem erfindungsgemäßen Granulat hergestellte Tabletten ermöglichen überraschenderweise in einem pH-Bereich von 4,0 bis 8,0, insbesondere in einem pH-Bereich von 4,5 bis 6,8 eine im Wesentlichen pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung. Damit wird der Einfluss der unterschiedlichen pH-Werte im Darmbereich auf die Wirkstofffreisetzung weitgehend unterbunden.

[0020] In bevorzugten Granulaten gemäß der Erfindung ist der Zuckeralkohol ausgewählt aus Mannitol, Sorbitol, Xylitol, Lactilol oder Isomalt.

[0021] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist der Zuckeralkohol im Granulat Mannitol oder Sorbitol.

[0022] Ein Granulat gemäß der Erfindung enthält ein Copolymer aus Methacrylsäureestern, welches ausgewählt ist aus: Polyethyl(meth)acrylat, Ethylacrylat/Methylmethacrylat-Copolymer, Ethylacrylat/Methylacrylat-Copolymer mit quartären Ammoniumgruppen, Poly-(methylmethacrylat-methacrylsäure) (70:30); Poly-(methylmethacrylat-methacrylsäure) (50:50); Poly-(methylmethacrylat-methacrylsäure) (30:70) oder Poly-(ethyla-

crylat-methacrylsäure) (50:50); vorzugsweise Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50), besonders bevorzugt in Form von Eudragit L 100-55.

[0023] Ein Granulat gemäß der Erfindung enthält als Zuckeralkohol Mannitol oder Sorbitol und als Copolymer aus Methacrylsäureestern Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50); vorzugsweise in Form von Eudragit L 100-55.

[0024] Ein Granulat gemäß der Erfindung weist ein Massenverhältnis zwischen dem Zuckeralkohol und dem Copolymer aus Methacrylsäureestern, von 2:1 bis 6:1, vorzugsweise von 2:1 bis 4:1 auf.

[0025] Ein bevorzugtes Granulat gemäß der Erfindung enthält als Zuckeralkohol Mannitol und als Copolymer aus Methacrylsäureestern Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50), wobei das Massenverhältnis zwischen Mannitol und Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50), bezogen auf Mannitol, von 2:1 bis 6:1, vorzugsweise von 2:1 bis 4:1 beträgt.

[0026] Ein weiteres bevorzugtes Granulat gemäß der Erfindung enthält als Zuckeralkohol Sorbitol und als Copolymer aus Methacrylsäureestern Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50), wobei das Massenverhältnis zwischen Sorbitol und Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50), bezogen auf Sorbitol, von 2:1 bis 6:1, vorzugsweise von 2:1 bis 4:1 beträgt.

[0027] Ein Verfahren gemäß der Erfindung umfasst die Trocknung des erfindungsgemäßen Granulats in einer Wirbelschicht bei einer Zulufttemperatur von 40°C bis $70^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ bis die Restfeuchtigkeit des Granulats, ermittelt mittels Thermogravimetrie, $3,0\% \pm 0,2$, vorzugsweise $2,5\% \pm 0,2$; besonders bevorzugt $2,0\% \pm 0,2$ oder weniger beträgt.

[0028] Das erfindungsgemäße Verfahren ist einfach und ökonomisch, da lediglich ein Polymer eingesetzt wird, nur ein Granulationsschritt erforderlich ist und das Verfahren bei vergleichsweise niedrigen Temperaturen durchgeführt wird.

[0029] Die Bestimmung der Restfeuchtigkeit der erfindungsgemäßen Granulate erfolgt gravimetrisch, d. h. mittels Thermogravimetrie. Dabei wird eine Materialprobe gewogen und dann mit Infrarotlicht (IR) bestrahlt, bis sich Gewichtskonstanz bei aufeinanderfolgenden Wägungen einstellt. Aus der Wägedifferenz („loss on drying“) wird der Wassergehalt der Granulate (Restfeuchte) gemäß der folgenden Formel berechnet: $(m_{\text{feucht}} - m_{\text{trocken}})/m_{\text{trocken}}$.

[0030] Ferner wird die Aufgabe durch eine Tablette gelöst, die ein Granulat gemäß der Erfindung, einen Füllstoff und ein Schmiermittel enthält.

[0031] Eine bevorzugte erfindungsgemäße Tablette enthält zusätzlich ein Schmiermittel, welches ausgewählt ist aus Natriumstearylformurat, Magnesiumstearat oder Talkum und/oder einen Füllstoff, der ausgewählt ist aus Zuckeralkohol, Cellulose- oder Stärkederivaten.

[0032] Durch den Einsatz des erfindungsgemäßen Granulats in den Tabletten wird den Patienten eine Formulierung zur Verfügung gestellt, die auch weniger Hilfsstoffe enthält als herkömmliche Formulierungen und damit kleiner und einfacher zum Verabreichen ist.

[0033] In einer bevorzugten Tablette sind die als Füllstoff eingesetzten Cellulosederivate ausgewählt aus: Mikrokristalline Cellulose (MCC), Ethylcellulose (EC), Carboxymethylcellulose (CMC), Carboxyethylcellulose (CEC) in neutraler oder in anionischer Form.

[0034] In einer bevorzugten Tablette sind die als Füllstoff eingesetzten Stärkederivate ausgewählt aus Maisstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke, Weizenstärke in neutraler oder in anionischer Form.

[0035] Eine bevorzugte erfindungsgemäße Tablette enthält Mannitol oder Sorbitol im Granulat, Natriumstearylformurat als Schmiermittel und einen Füllstoff ausgewählt aus Mannitol oder Mikrokristalliner Cellulose (MCC).

[0036] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der Zuckeralkohol in dem erfindungsgemäßen Granulat Sorbitol und der als Füllstoff in der erfindungsgemäßen Tablette eingesetzte Zuckeralkohol Mannitol.

[0037] Besonders bevorzugt ist eine Tablette gemäß der Erfindung, die Sorbitol als Zuckeralkohol in dem Granulat und Mannitol als Füllstoff enthält, wobei das Verhältnis Mannitol:Sorbitol 1:2, vorzugsweise 1:1,3 beträgt.

[0038] Eine Tablette gemäß der Erfindung hat nach 5 Stunden bei einem pH-Wert zwischen pH 4,0 und 8,0, insbesondere zwischen pH 4,5 und pH 6,8 mindestens 25% des Wirkstoffgehalts freigesetzt, nach 10 Stunden mindestens 40%, vorzugsweise mindestens 60% des Wirkstoffgehalts freigesetzt.

[0039] Die Erfindung betrifft gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ferner eine Tablette, welche Quetiapin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, bezogen auf den wirksamen Anteil Quetiapin, in einer Menge von 10 bis 80 Gew.-% enthält, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

[0040] Die erfindungsgemäße Tablette kann Quetiapin oder ein Salz davon in einer Menge von 40 Gew.-% bis 80 Gew.-%, von 50 Gew.-% bis 80 Gew.-%, von 60 Gew.-% bis 80 Gew.-% oder von 70 Gew.-% bis 80 Gew.-% enthalten, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

[0041] Die erfindungsgemäßen Tabletten lassen sich mit einem Film- oder Lacküberzug versehen. Der Film- oder Lacküberzug kann beispielsweise zum Einfärben verwendet werden. Außerdem kann der Film- oder Lacküberzug so ausgestattet sein, dass die Wirkstofffreisetzung bei $\text{pH} < 4,0$, insbesondere bei $\text{pH} 1,0$ retardiert wird.

[0042] Bevorzugt ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen funktionellen Lacks. Dieser kann als Überzug für die erfindungsgemäße Tablette verwendet werden und hat den zusätzlichen Effekt, dass die Freisetzung des Wirkstoffs bei $\text{pH} 1,0$ (Magensaft) verlangsamt wird. Ein solcher auf die Tabletten aufgetragene Lack besteht aus:

0,3 bis 5,0 Gew.-% Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50),

0,01 bis 0,5 Gew.-% Triethylcitrat,

0,5 bis 6,0 Gew.-% Mannitol und

0,1 bis 5,0 Gew.-% Talkum, bezogen auf das Gesamtgewicht einer erfindungsgemäßen Tablette.

[0043] Der erfindungsgemäße Lack wird vorzugsweise in Form einer Sprühsuspension bereitgestellt und auf die Tabletten aufgetragen. Entsprechende Beschichtungsanlagen (beispielsweise Innojet Aircoater[®] IAC 150 oder Pharmtech HLC 100) sind dem Fachmann bekannt. Die Trocknung der auf die Tabletten aufgetragenen Sprühsuspension ergibt den Lacküberzug. Die Zusammensetzung und Anwendung einer entsprechenden Sprühsuspension ist in den nachfolgenden Beispielen wiedergegeben.

[0044] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die erfindungsgemäße Tablette mit dem erfindungsgemäßen funktionellen Lack überzogen.

[0045] Besonders bevorzugt ist eine mit dem funktionellen Lack überzogene Tablette gemäß der Erfindung, die ein Granulat enthält, welches als Zuckeralkohol Mannitol oder Sorbitol und als Copolymer aus Methacrylsäureestern Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50) umfasst.

[0046] Erfindungsgemäße Tabletten werden bevorzugt zur Behandlung von Schizophrenie bzw. Angstzuständen eingesetzt.

[0047] Besonders bevorzugt wird eine mit dem funktionellen Lack überzogene Tablette gemäß der Erfindung, die ein Granulat enthält, welches als Zuckeralkohol Mannitol oder Sorbitol und als Copolymer aus Methacrylsäureestern Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50) umfasst, zur Behandlung von Schizophrenie beziehungsweise Angstzuständen eingesetzt.

[0048] Eine erfindungsgemäße Tablette kann zusätzlich einen weiteren Wirkstoff enthalten.

[0049] Die erfindungsgemäße Tablette kann in Kombination mit einem zweiten Wirkstoff verwendet werden. Unter „Kombination“ wird verstanden, dass die erfindungsgemäße Tablette entweder mit dem zweiten Wirkstoff formuliert wird, so dass eine Tablette mit zwei Wirkstoffen hergestellt wird oder die erfindungsgemäße Tablette wird mit dem zweiten Wirkstoff, der ebenfalls in Form einer Verabreichungsform vorliegt, verabreicht.

[0050] Vorteilhafterweise lässt sich die erfindungsgemäße Tablette auch so ausgestalten, dass die Tablette zusätzlich einen weiteren Wirkstoff enthält. Bevorzugte Wirkstoffe seien ausgewählt aus der Gruppe Neurolep-

tika wie Fluphenazin, Haloperidol, Clozapin, Amisulpirid, Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon, Flupentixol, Perazin, Perphenazin, Pimozid, Zotepin. Die erfindungsgemäße Tablette kann einen weiteren Wirkstoff aus der Gruppe der Antidepressiva enthalten, der ausgewählt ist aus Imipramin, Melitracen, Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Trimipramin, Opipramol.

[0051] Im Folgenden wird die Erfindung anhand der [Fig. 1](#) bis [Fig. 6](#) und der Ausführungsbeispiele näher erläutert.

[0052] [Fig. 1](#) ist eine graphische Darstellung der medianen Plasmakonzentration von Quetiapin nach Verabreichung des Referenzproduktes (Seroquel® Prolong) beziehungsweise einer erfindungsgemäßen Tablette (Formulierung D).

[0053] [Fig. 2](#) zeigt die Freisetzungsprofile des Referenzproduktes (Seroquel® Prolong) bei verschiedenen pH-Werten.

[0054] [Fig. 3](#) zeigt die Freisetzungsprofile einer erfindungsgemäßen Tablette (Formulierung D) bei verschiedenen pH-Werten.

[0055] [Fig. 4](#) zeigt die Freisetzungsprofile einer weiteren erfindungsgemäßen Tablette (Formulierung E) bei verschiedenen pH-Werten.

[0056] [Fig. 5](#) zeigt die Freisetzungsprofile des Referenzproduktes (Seroquel® Prolong), einer erfindungsgemäßen Tablette gemäß Beispiel 2 (Formulierung D) und einer weiteren erfindungsgemäßen Tablette gemäß Beispiel 3 (Formulierung E), bei pH 6,8.

[0057] [Fig. 6](#) zeigt die Freisetzungsprofile des Referenzproduktes (Seroquel® Prolong), einer erfindungsgemäßen Tablette gemäß Beispiel 2 (Formulierung D) und einer weiteren erfindungsgemäßen Tablette gemäß Beispiel 3 (Formulierung E), bei pH 4,5.

[0058] Die erfindungsgemäßen Tabletten weisen im Vergleich zum Stand der Technik verbesserte Eigenschaften auf. So erfolgt die Wirkstofffreisetzung aus den erfindungsgemäßen Tabletten in einem pH-Bereich von 4,0 bis 8,0 im Wesentlichen pH-unabhängig. Außerdem weisen die erfindungsgemäßen Tabletten eine retardierte, kontinuierliche Wirkstofffreisetzung auf, die einen lang anhaltenden Blutspiegel ermöglicht. Überraschenderweise weisen die erfindungsgemäßen Tabletten außerdem eine vergleichsweise hohe initiale Wirkstofffreisetzung auf, was grundsätzlich von Vorteil ist. Dies wird im Folgenden anhand der Beispiele und der [Fig. 1](#) bis [Fig. 6](#) näher erläutert.

Beispiele

Beispiel 1: Zusammensetzung von Seroquel® Prolong

[0059] Das herkömmliche Produkt Seroquel® Prolong enthält als Wirkstoff Quetiapinhemifumarat und besteht aus einem Tablettenkern und einer Tablettenhülle.

[0060] Der Tablettenkern besteht aus Mikrokristalliner Cellulose, Natriumcitrat 2·H₂O, Laktose Monohydrat, Magnesiumstearat, Hypromellose und die Tablettenhülle besteht aus: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxidhydrat.

Beispiel 2: Erfindungsgemäße Tablette (Formulierung D):

[0061] Die folgende Tabelle zeigt die Zusammensetzung eines erfindungsgemäßen Granulats und einer erfindungsgemäßen Tablette:

			Formulierung D [mg]	Funktion
Granulat	Quetiapinhemifumarat		57.500	Wirkstoff
	Eudragit L 100-55	Ph. Eur.	5.750	Gerüstbildner und Bindemittel

	Sorbitol	Ph. Eur.	11.020	Füllstoff
Tablettenkern	Natriumstearylforma- rat	Ph. Eur.	4.390	Schmiermittel
	Mannitol	Ph. Eur.	8.250	Füllstoff
Film ¹	Hypromellose	Ph. Eur.	1.738	Filmbildner
	Propylenglykol	Ph. Eur.	0.174	Weichmacher
	Talkum	Ph. Eur.	0.869	Fließmittel
			89.691	

¹Nicht-funktioneller Lack

Beispiel 3: Erfindungsgemäße Tablette (Formulierung E):

[0062] Die folgende Tabelle zeigt die Zusammensetzung eines weiteren erfindungsgemäßen Granulats und einer weiteren erfindungsgemäßen Tablette:

			Formulierung E [mg]	Funktion
Granulat	Quetiapinhemifuma- rat		57.500	Wirkstoff
	Eudragit L 100-55	Ph. Eur.	11.500	Gerüstbildner und Bindemittel
	Mannitol	Ph. Eur.	36.750	Füllstoff
Tablettenkern	Natriumstearylforma- rat	Ph. Eur.	5.000	Schmiermittel
	Mikrokristalline Cellu- lose	Ph. Eur.	20.000	Füllstoff
Film ²	Hypromellose	Ph. Eur.	2.615	Filmbildner
	Talkum	Ph. Eur.	1.308	Fließmittel
			134.673	

²Nicht-funktioneller Lack.

Beispiel 4: Herstellung einer erfindungsgemäßen Tablette

[0063] Eine erfindungsgemäße Tablette kann wie folgt hergestellt werden:

Granulierung:

[0064] Die Granulierung wird in einem Schnellmischer (Diosna) durchgeführt. Der Wirkstoff sowie der Zuckeralkohol werden zuerst im Schnellmischer gemischt, anschließend wird Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50) (Eudragit L 100-55) in einer wässrigen Suspension oder in einer organischen Isopropanol- oder Ethanol-lösung zugegeben. Diese Mischung wird für 4–10 Minuten geknetet.

Trocknung:

[0065] Das Granulat wird in der Wirbelschicht (z. B. Aeromatic, Innojet Ventilus) bei einer Zulufttemperatur von 40–70°C getrocknet, bis eine Restfeuchte von 3,0% erreicht ist.

[0066] Die Restfeuchtebestimmung der erfindungsgemäßen Granulate erfolgt gravimetrisch, d. h. mittels Thermogravimetrie. Dabei wird eine Materialprobe gewogen und dann mit Infrarotlicht (IR) bestrahlt, bis sich Gewichtskonstanz bei aufeinanderfolgenden Wägungen einstellt. Aus der Differenz der Wägung („loss on drying“) wird der Wassergehalt der Materialprobe ermittelt: $(m_{\text{feucht}} - m_{\text{trocken}})/m_{\text{trocken}}$

Mahlung:

[0067] Das trockene Granulat wird über ein Sieb der Maschenweite 0.6–1.2 mm gebrochen (z. B. Frewitt, Comill).

Endmischung:

[0068] Die Bestandteile der äußeren Phase werden in einem Freifallmischer (z. B. Turbula) homogen verteilt. Diese Endmischung wird zu Tabletten gepresst. Diese Tabletten werden mit einem nicht-funktionellen Lack überzogen. Wahlweise können die Tabletten mit dem erfindungsgemäßen funktionellen Lack überzogen werden.

Beispiel 5: Vergleichende Bioverfügbarkeitsstudie (Fig. 1)

[0069] In einer vergleichenden Bioverfügbarkeitsstudie wurde die mediane Plasmakonzentration von Quetiapin nach Verabreichung des Referenzproduktes (Seroquel® Prolong) und einer erfindungsgemäßen Tablette bestimmt; wie in [Fig. 1](#) wiedergegeben.

[0070] Dabei wurde das Referenzprodukt (Seroquel® Prolong) und eine erfindungsgemäße Tablette (Formulierung D) an 19 gesunden, erwachsenen männlichen Testpersonen verabreicht (Einmalgabe, nüchtern). Dabei erfüllte die Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Tablette die Kriterien, die auf eine Bioäquivalenz mit dem Referenzprodukt hindeuten. Bioäquivalenz zwischen Test- und Referenzprodukt liegt vor, wenn die Quotienten der C_{max} und AUC-Werte von Testprodukt/Original in einem 90% Vertrauensintervall im Bereich 80–125% liegen.

Parameter (Einheit)	Verhältnis der geometrischen Mittel basierend auf Methode der kleinsten Quadrate (D/A)%	90% Vertrauensintervall (Parametrisch) n = 19
C_{max} (ng/ml)	105.9	90.7–123.7
AUC_{0-T} (ng·h/ml)	92.5	81.9–104.5
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	95.0	83.8–107.7

C_{max} :	Maximale Plasmakonzentration
AUC_{0-T} :	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis zur letzten messbaren Konzentration
$AUC_{0-\infty}$:	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis Unendlich

Beispiel 6: In-vitro Freisetzungstests

[0071] In-vitro Freisetzungstests wurden durchgeführt mit den erfindungsgemäßen Tabletten und dem Referenzprodukt (Seroquel® Prolong). Die experimentellen Bedingungen sind nachfolgend aufgeführt.

Dissolutionsgerät

[0072] Ein Dissolutionsgerät (Sotax AT7 Smart) mit Kolbenpumpe und einem geeigneten Spektrophotometer wurde für die in-vitro Untersuchung der Wirkstofffreisetzung verwendet.

Dissolutionsmedium

[0073] Drei verschiedene Lösungen wurden eingesetzt um die Freisetzungsprofile einer erfindungsgemäßen Tablette bei unterschiedlichen pH-Werten zu untersuchen:

- (a) Medium:
0.1 M HCl
- (b) Acetatpuffer-Lösung pH 4.5
Herstellung gemäß Europäischer Pharmakopöe EP 07/2010:51701
- (c) Phosphatpuffer-Lösung pH 6.8
Herstellung gemäß Europäischer Pharmakopöe EP 07/2010:51701

Experimentelle Bedingungen

Apparatur:	Körbchen (USP I)
Prüfgefäß:	Plastikmaterial
Rührgeschwindigkeit:	100 rpm
Medium:	(a), (b) & (c); siehe "Dissolutionsmedium"
Volumen:	1000 ml
Temperatur:	37 ± 0.5°C
Pumpvolumen:	25 ml
Detektion:	Online Absorptionsmessung bei 290 nm mit Durchflusszellen; optischer Pfad 2.5 mm;
Filter:	Glasfaser-Mikrofilter (z. B. Whatman GF/D)
Testzeit:	1200 min

Verfahren

[0074] In jedes Prüfgefäß wurden 1000 ml Dissolutionsmedium gegeben und die Temperatur des Mediums auf 37°C ± 0.5°C eingestellt. Dann wurde ein Tablettenkern in jedes Prüfgefäß gegeben und die Dissolution gestartet. Die Konzentrationen an gelöster Wirksubstanz wurden zu bestimmten Zeitpunkten automatisch mit einem UV/VIS-Spektrophotometer gemessen und erfasst. Die Daten wurden anschließend graphisch als Prozent Freisetzung (% Freisetzung) gegen Zeit (Zeit in Minuten ab Testbeginn) bei unterschiedlichen pH-Werten aufgetragen.

[0075] Es wurden drei unterschiedliche Freisetzungstests (Beispiele 6a bis 6c) durchgeführt. Untersucht wurde die Freisetzung des Referenzprodukts (Seroquel® Prolong) gemäß Beispiel 1 (Beispiel 6a) und die Freisetzung einer erfindungsgemäßen Tablette gemäß Beispiel 2 bzw. 3 (Beispiele 6b und 6c).

Beispiele 6a bis 6c: In vitro Freisetzungstest

[0076] Die Beispiele 6a bis 6c beschreiben jeweils in-vitro Freisetzungstests des Referenzprodukts (Seroquel® Prolong), einer erfindungsgemäßen Tablette (Formulierung D) gemäß Beispiel 2 und einer weiteren erfindungsgemäßen Tablette (Formulierung E) gemäß Beispiel 3.

Beispiel 6a:

[0077] Das Ergebnis des Freisetzungstests des Referenzprodukts (Seroquel® Prolong) gemäß Beispiel 1 ist in [Fig. 2](#) wiedergegeben. Demgemäß weist das Referenzprodukt (Seroquel® Prolong) eine pH-abhängige Wirkstofffreisetzung auf ([Fig. 2](#)). Bei einem pH-Wert von 4,5, der üblicherweise im oberen Darmbereich herrscht, wird nach 4 Stunden 40% der Wirkstoffmenge freigesetzt. Dagegen wird bei einem pH-Wert von 6,8, der im unteren Darmbereich üblich ist, die gleiche Menge an Wirkstoff erst nach 9 Stunden freigesetzt. Bei pH 4,5 braucht das Referenzprodukt (Seroquel® Prolong) 13 Stunden um die Gesamtmenge (100%) des Wirkstoffes freizusetzen.

Beispiel 6b:

[0078] Das Ergebnis des Freisetzungstests einer erfindungsgemäßen Tablette (Formulierung D) gemäß Beispiel 2 ist in [Fig. 3](#) wiedergegeben. Die erfindungsgemäße Tablette gemäß Beispiel 2 (Formulierung D) setzt 40% des Wirkstoffes bei pH 4,5 nach 7 Stunden, bei pH 6,8 nach 9 Stunden frei. Das Freisetzungsprofil der Formulierung D hat im Darmbereich vorherrschenden pH-Werten einen im Wesentlichen konstanten Verlauf.

[0079] Im Gegensatz zu dem Referenzprodukt (Seroquel® Prolong; vergleiche [Fig. 2](#)) setzt eine erfindungsgemäße Tablette (vergleiche [Fig. 3](#)) nach 13 Stunden weniger als 60% des Wirkstoffes frei und bewirkt damit einen retardierten, lang anhaltenden Blutspiegel (vergleiche [Fig. 3](#), [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#)).

[0080] Hinzukommt eine frühere Initialfreisetzung des Wirkstoffes als das Referenzprodukt (Seroquel® Prolong) (siehe [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#)). 20% des Wirkstoffes ist aus einer erfindungsgemäßen Tablette (Formulierung D) in einem pH-Bereich von 4,0 bis 8,0 nach 3 Stunden freigesetzt. Das Referenzprodukt (Seroquel® Prolong) braucht hierfür mindestens 4 Stunden (siehe [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#)).

Beispiel 6c

[0081] Das Freisetzungsprofil einer weiteren erfindungsgemäßen Tablette gemäß Beispiel 3 (Formulierung E) bei verschiedenen pH-Werten wurde bestimmt. Das Ergebnis dieses Freisetzungstests ist in [Fig. 4](#) wiedergegeben.

[0082] Das Ergebnis des Freisetzungstests der weiteren erfindungsgemäßen Tablette gemäß Beispiel 3 bestätigt eine im Wesentlichen pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung in einem pH-Bereich von 4,0 bis 8,0 (siehe [Fig. 4](#)). [Fig. 4](#) macht deutlich, dass eine erfindungsgemäße Tablette gemäß Beispiel 3 (Formulierung E) bei pH 4,5 nach 4 Stunden 60% des Wirkstoffes freisetzt. Die gleiche Menge an Wirkstoff wird bei pH 6,8 nach 6 Stunden freigesetzt.

[0083] Im Vergleich zu dem Referenzprodukt (Beispiel 6a) setzt eine erfindungsgemäße Tablette nach Beispiel 3 (Formulierung E) nach 13 Stunden weniger als 100% des Wirkstoffes frei und bewirkt einen retardierten, lang anhaltenden Blutspiegel (siehe [Fig. 4](#)).

[0084] Eine frühere Initialfreisetzung des Wirkstoffes ist auch durch das Freisetzungsprofil der erfindungsgemäßen Tablette nach Beispiel 3 bestätigt worden (siehe [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#)). 20% des Wirkstoffes ist in einem pH-Bereich von 4,0 bis 8,0 bereits nach einer Stunde freigesetzt. Das Referenzprodukt (Seroquel® Prolong) braucht hierfür mindestens 2 Stunden (siehe [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#)).

[0085] Die vorstehenden Beispiele zeigen, dass die erfindungsgemäßen Tabletten bei pH-Werten, die im menschlichen Dick- und Dünndarm herrschen, einen im Wesentlichen pH-unabhängigen Blutspiegel aufweisen. Darüber hinaus ermöglichen die erfindungsgemäßen Tabletten bei diesen pH-Werten eine überraschend frühe Initialfreisetzung des Wirkstoffes.

Beispiel 7a bis 7c: Funktioneller Lack

Beispiel 7a:

[0086] Die erfindungsgemäßen Tabletten werden bevorzugt mit einem funktionellen Lacküberzug versehen. Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammensetzung für einen solchen Lack:

Hilfsstoff	Funktion
Eudragit L 30D-55	Retardierender Überzug
Triethylcitrat	Trägerstoff
Mannitol	Porenbildner
Talkum	Gleitmittel

[0087] Eine Menge von 100 mg funktioneller Lack in Form einer Sprühsuspension wird wie folgt hergestellt: In 18.52 g Eudragit L 30 D 55 (enthält 5.55 g Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50)) werden 0.55 g Triethylcitrat eingerührt (Suspension 1). In 67.04 g Wasser werden 11.11 g Mannitol gelöst. In dieser Lösung werden 2.78 g Talkum suspendiert (Suspension 2). Die Suspension 2 wird in die Suspension 1 eingerührt.

[0088] Der funktionelle Lack wird als Sprühsuspension mit einem Innojet Aircoater® IAC 150 auf die Tabletten aufgesprüht. Diese werden anschließend getrocknet.

Beispiel 7b: Erfindungsgemäße Tablette überzogen mit dem funktionellen Lack (Formulierung D mit dem funktionellen Lack):

[0089] Die folgende Tabelle zeigt die Zusammensetzung eines erfindungsgemäßen Granulats und einer erfindungsgemäßen Tablette, die mit dem erfindungsgemäßen funktionellen Lack überzogen ist:

			Formulierung D [mg]	Funktion
Granulat	Quetiapinhemifumarat		57.500	Wirkstoff
	Eudragit L 100-55	Ph. Eur.	5.750	Gerüstbildner und Bindemittel
	Sorbitol	Ph. Eur.	11.020	Füllstoff
Tablettenkern	Natriumstearylformurat	Ph. Eur.	4.390	Schmiermittel
	Mannitol	Ph. Eur.	8.250	Füllstoff
Funktioneller Lack	Eudragit L 30D-55	Ph. Eur.	2.193	Retardierender Überzug
	Triethylcitrat	Ph. Eur.	0.219	Trägerstoff
	Mannitol	Ph. Eur.	4.386	Porenbildner
	Talkum	Ph. Eur.	1.097	Fließmittel
			94.805	

Beispiel 7c: Erfindungsgemäße Tablette überzogen mit dem funktionellen Lack (Formulierung E mit dem funktionellen Lack):

[0090] Die folgende Tabelle zeigt die Zusammensetzung eines weiteren erfindungsgemäßen Granulats und einer weiteren erfindungsgemäßen Tablette, die mit dem erfindungsgemäßen funktionellen Lack überzogen ist:

			Formulierung E [mg]	Funktion
Granulat	Quetiapinhemifumarat		57.500	Wirkstoff
	Eudragit L 100-55	Ph. Eur.	11.500	Gerüstbildner und Bindemittel
	Mannitol	Ph. Eur.	36.750	Füllstoff
Tablettenkern	Natriumstearylformurat	Ph. Eur.	5.000	Schmiermittel
	Mikrokristalline Cellulose	Ph. Eur.	20.000	Füllstoff
Funktioneller Lack	Eudragit L 30D-55	Ph. Eur.	2.193	Retardierender Überzug
	Triethylcitrat	Ph. Eur.	0.219	Trägerstoff
	Mannitol	Ph. Eur.	4.386	Porenbildner
	Talkum	Ph. Eur.	1.097	Fließmittel
			138.645	

[0091] Die Erfindung wurde anhand der obigen Beispiele ausführlich erläutert. Diese Beispiele sind jedoch nicht einschränkend auszulegen.

ZITATE ENHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- WO 2001/21179 [0006]
- WO 1997/45124 [0007]
- WO 2008/060228 [0007]
- WO 2004/002445 [0007]
- EP 0131485 [0008]
- EP 0435450 [0008]
- WO 2005/041935 [0008]
- US 2009/0264408 [0009]
- WO 2010/001413 [0009]
- WO 2010/028794 [0009]
- WO 2007/133583 [0009]
- WO 2007/000778 [0009]
- WO 2008/090569 [0009]
- WO 2008/098969 [0010]
- US 2009/0220593 [0010]
- WO 2009/113051 [0011]
- WO 2010/066342 [0012]
- WO 2010/012490 [0013]
- WO 2010/082220 [0013]

Patentansprüche

1. Granulat umfassend Quetiapin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, ein Copolymer aus Methacrylsäureestern und einen Zuckeralkohol, wobei das Massenverhältnis zwischen Quetiapin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, bezogen auf Quetiapin, und dem Copolymer aus Methacrylsäureestern von 3:1 bis 12:1, beträgt.
2. Quetiapin-Granulat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Massenverhältnis zwischen Quetiapin oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, bezogen auf Quetiapin, und dem Copolymer aus Methacrylsäureestern von 5:1 bis 10:1, beträgt.
3. Quetiapin-Granulat nach einem Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Zuckeralkohol ausgewählt ist aus Mannitol, Sorbitol, Xylitol, Lactilol oder Isomalt.
4. Quetiapin-Granulat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Copolymer aus Methacrylsäureestern ausgewählt ist aus Polyethyl(meth)acrylat, Ethylacrylat/Methylmethacrylat-Copolymer, Ethylacrylat/Methylacrylat-Copolymer mit quartären Ammoniumgruppen, Poly-(methylmethacrylat-methacrylsäure) (70:30); Poly-(methylmethacrylat-methacrylsäure) (50:50); Poly-(methylmethacrylat-methacrylsäure) (30:70) oder Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50).
5. Quetiapin-Granulat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Zuckeralkohol Mannitol oder Sorbitol und das Copolymer aus Methacrylsäureestern Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50) ist.
6. Quetiapin-Granulat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Massenverhältnis zwischen dem Zuckeralkohol und dem Copolymer aus Methacrylsäureestern von 2:1 bis 6:1 beträgt.
7. Quetiapin-Granulat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Massenverhältnis zwischen dem Zuckeralkohol und dem Copolymer aus Methacrylsäureestern von 2:1 bis 4:1 beträgt.
8. Verfahren zur Herstellung des Quetiapin-Granulats nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend die Trocknung des Granulats in einer Wirbelschicht bei einer Zulufttemperatur von 40°C bis 70°C ± 5°C, bis die Restfeuchtigkeit des Granulats 3,0% ± 0,2 oder weniger beträgt.
9. Tablette, enthaltend ein Granulat nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, einen Füllstoff und ein Schmiermittel.
10. Tablette nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Schmiermittel ausgewählt ist aus Natriumstearylfumarat, Magnesiumstearat oder Talkum.
11. Tablette nach Anspruch 9 oder 10 dadurch gekennzeichnet, dass der Füllstoff ausgewählt ist aus Zuckeralkohol, Cellulose- oder Stärkederivaten.
12. Tablette nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Zuckeralkohol in dem Granulat Sorbitol und der Zuckeralkohol eingesetzt als Füllstoff in der Tablette Mannitol ist.
13. Tablette nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis Mannitol:Sorbitol 1:2, vorzugsweise 1:1,3 beträgt.
14. Tablette nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Tablette nach 5 Stunden bei pH-Werten von 4,0 bis 8,0, vorzugsweise bei pH-Werten von 4,5 bis 6,8 mindestens 25% des Wirkstoffgehalts freigesetzt hat.
15. Tablette nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie Quetiapin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, bezogen auf den wirksamen Anteil Quetiapin, in einer Menge von 10 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette enthält.
16. Funktioneller Lack bestehend aus

0,3 bis 5,0 Gew-% Poly-(ethylacrylat-methacrylsäure) (50:50),

0,01 bis 0,5 Gew-% Triethylcitrat,

0,5 bis 6,0 Gew.-% Mannitol und

0,1 bis 5,0 Gew.-% Talkum, bezogen auf das Gesamtgewicht einer Tablette nach einem der Ansprüche 9 bis 15.

17. Tablette nach einem der Ansprüche 9 bis 15 überzogen mit einem Film oder Lack.

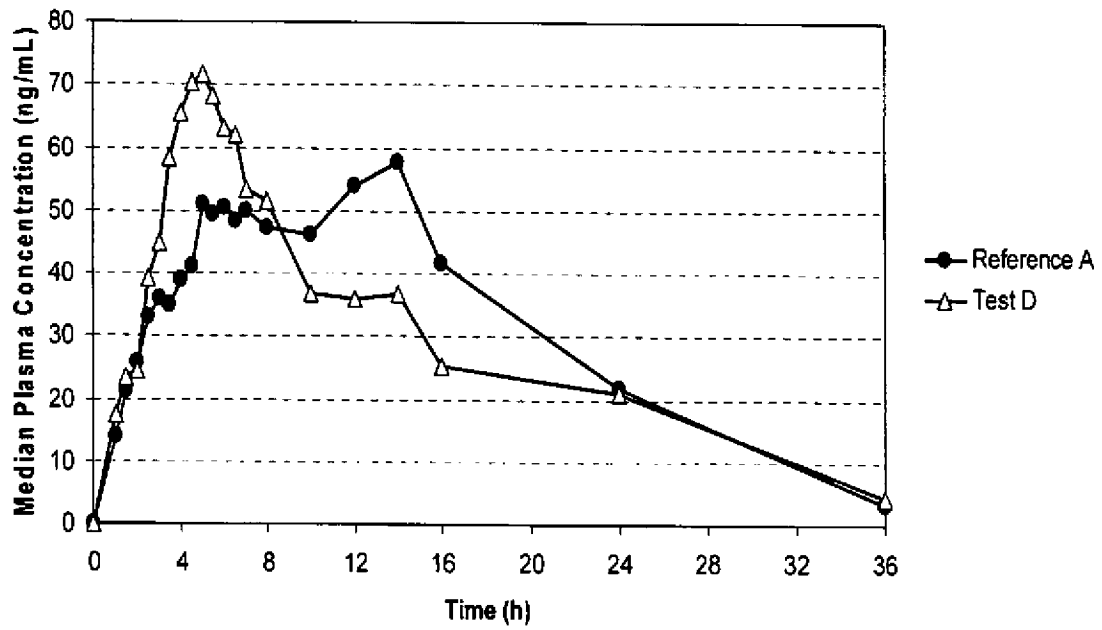
18. Tablette nach einem der Ansprüche 9 bis 15 überzogen mit dem funktionellen Lack nach Anspruch 16.

19. Tablette nach einem der Ansprüche 9 bis 15, 17 oder 18, zur Behandlung von Schizophrenie oder von Angstzuständen.

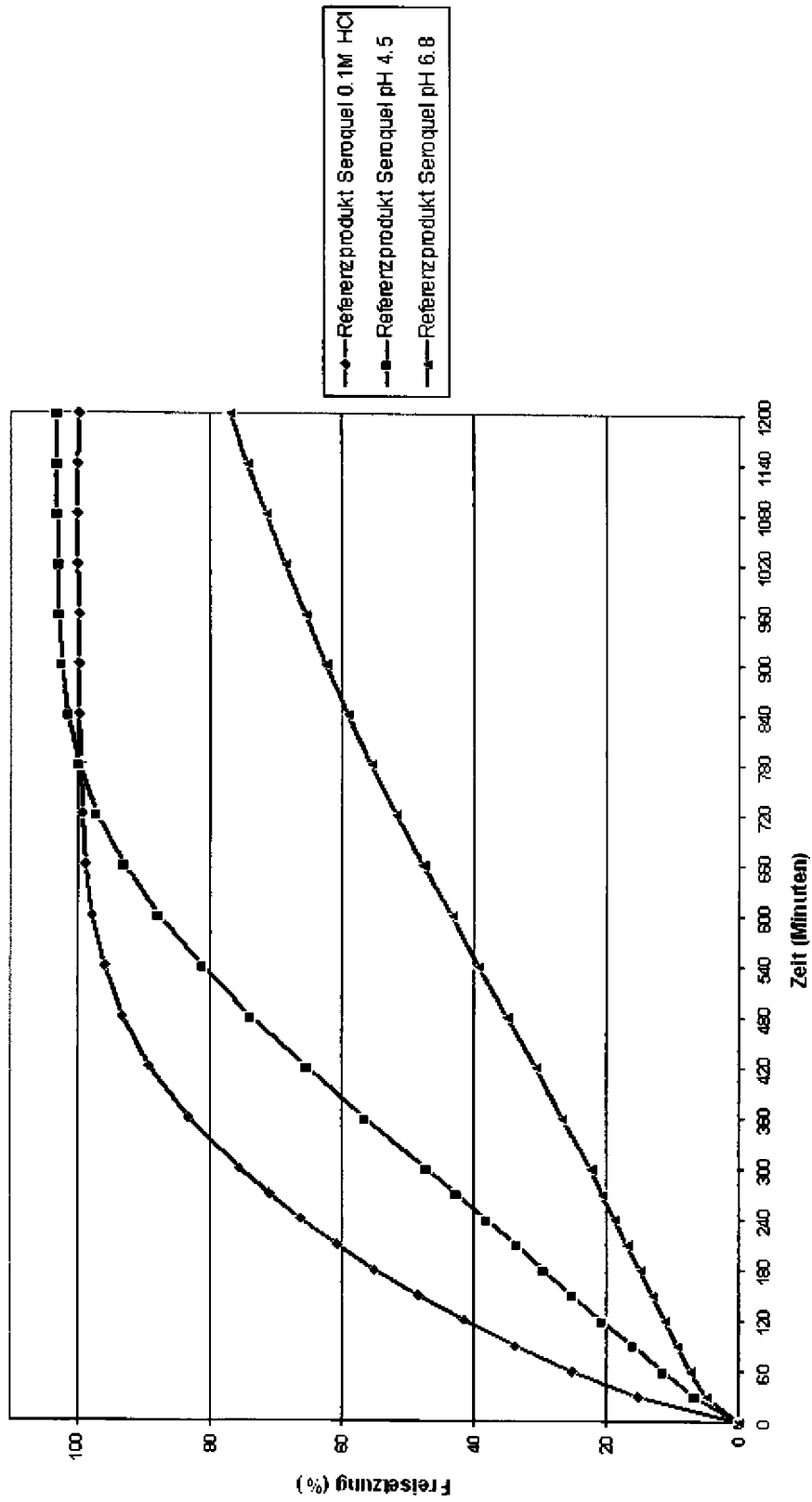
Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

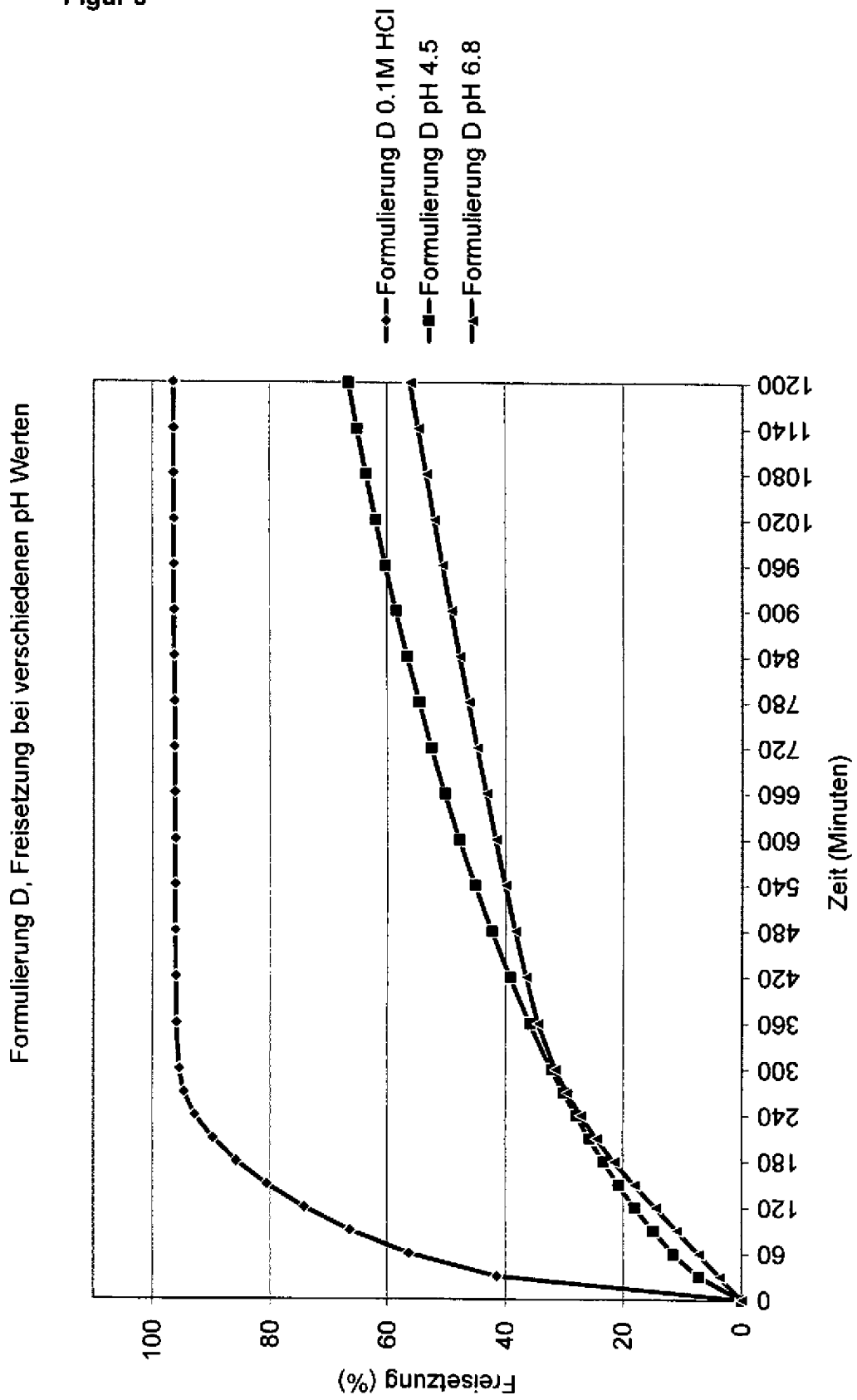
Figur 1



Figur 2

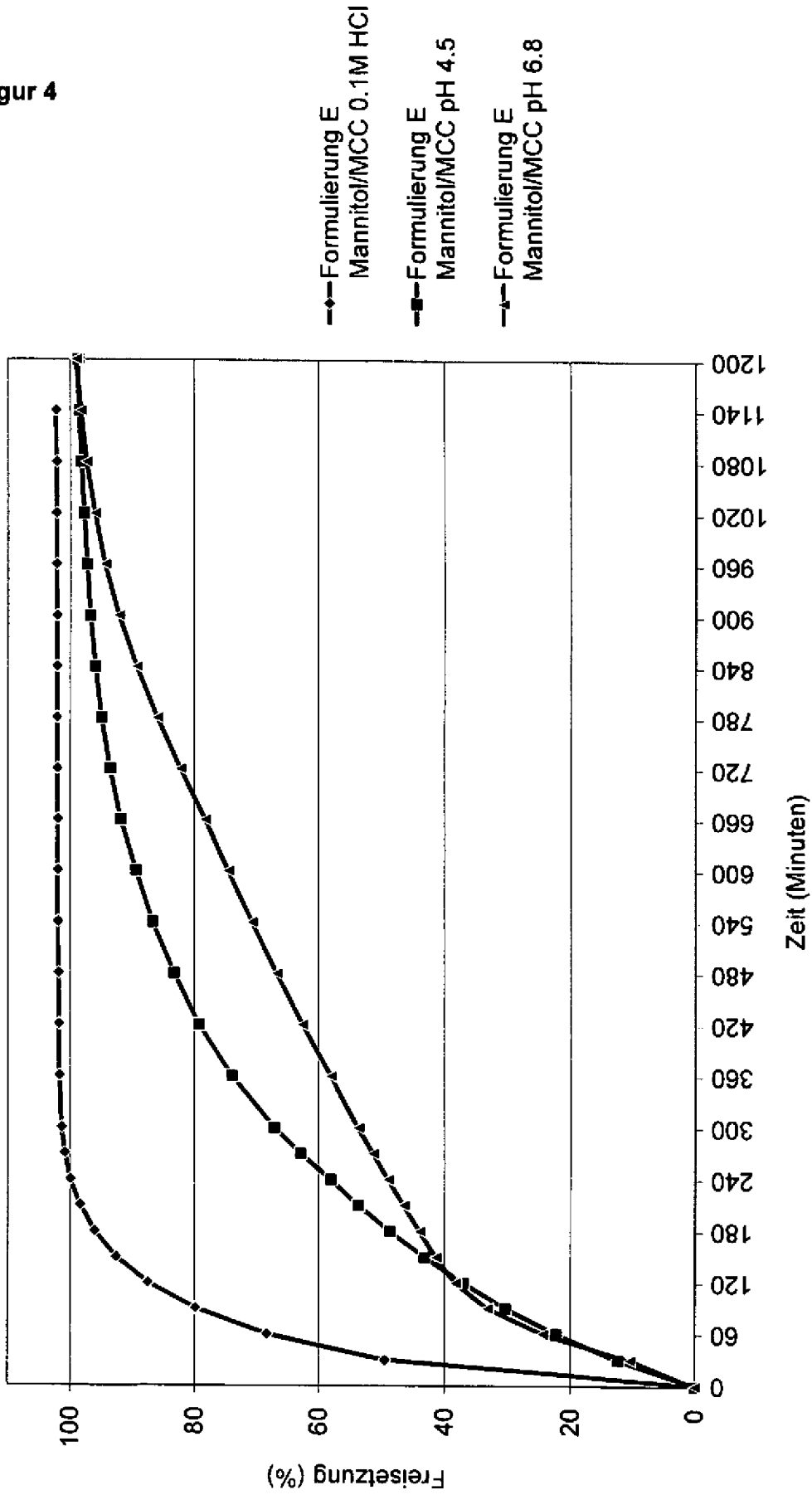


Figur 3

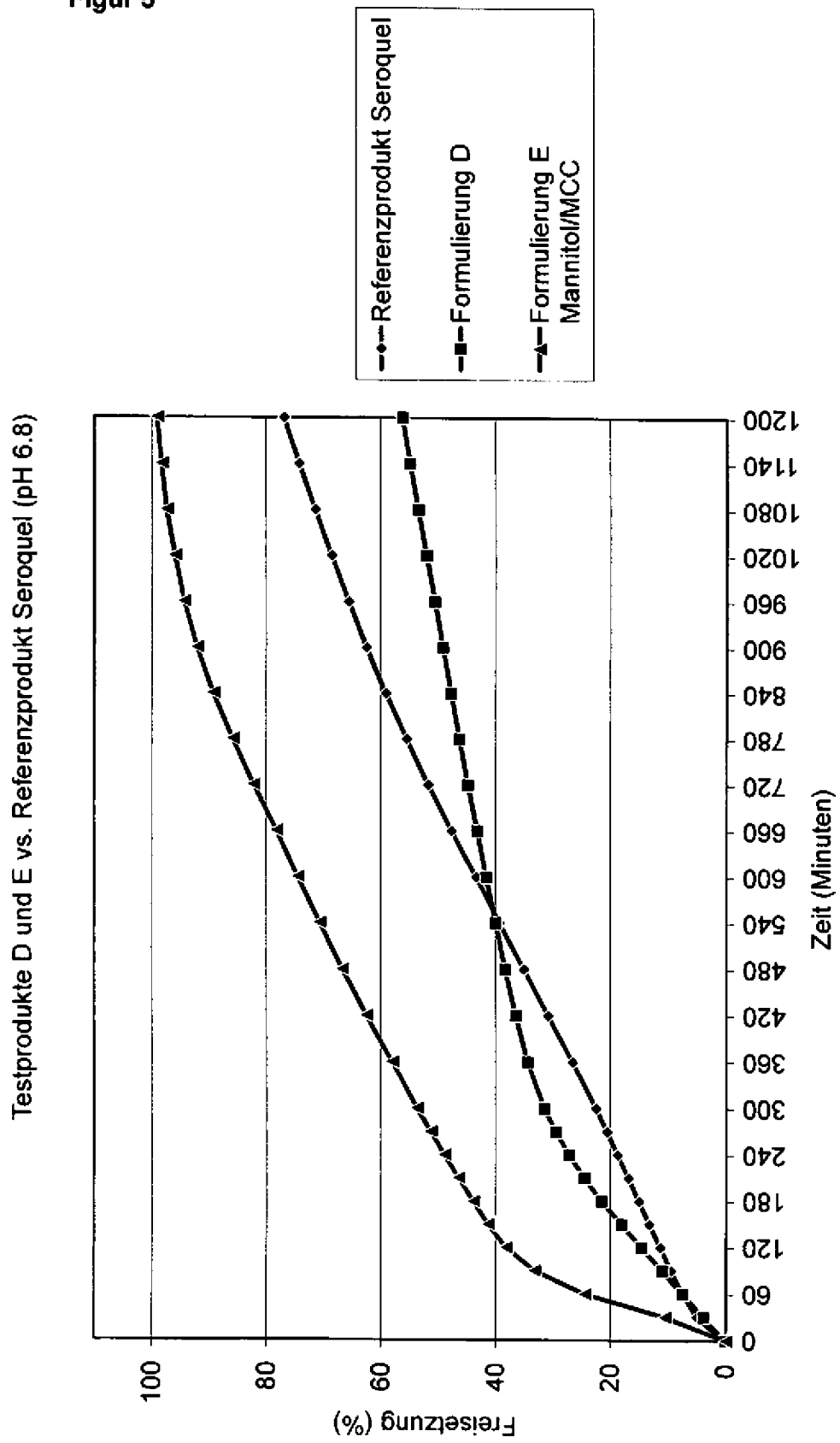


Formulierung E Mannitol/MCC, Freisetzung bei verschiedenen pH Werten

Figur 4



Figur 5



Figur 6

