


  
**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
   
 Internationales Büro
   
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
   
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p><b>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup> :</b> <b>A61K 9/22</b></p>	<b>A2</b>	<p><b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/56359</b></p> <p><b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 17. Dezember 1998 (17.12.98)</p>
<p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE98/01659</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 12. Juni 1998 (12.06.98)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b>        197 25 911.1      13. Juni 1997 (13.06.97)      DE        60/068,977      30. Dezember 1997 (30.12.97)      US</p> <p><b>(71)(72) Anmelder und Erfinder:</b> BODMEIER, Roland [DE/DE]; Ravenweg 18, D-14163 Berlin (DE). MCGINITY, James, W. [US/US]; 4209 Dunning Lane, Austin, TX 78746 (US).</p> <p><b>(74) Anwalt:</b> SCHUBERT, Klemens; Im Schönower Park 1E, D-14167 Berlin (DE).</p>	<p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p><b>(54) Title:</b> COMPOUNDS WHICH DELAY THE RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES</p> <p><b>(54) Bezeichnung:</b> ZUSAMMENSETZUNGEN, DIE DIE WIRKSTOFFFREISETZUNG VERZÖGERN</p> <p><b>(57) Abstract</b></p> <p>The invention relates to compounds which delay the release of active substances. The invention also relates to a method for the production thereof. The compounds are produced, for instance, by wet or spray granulation, spray drying or extrusion of a conventional filling material (e.g. microcrystalline cellulose or lactose) and a carrier material (hydroxypropylmethyl cellulose or polyethylene oxide). The inventive composition can be processed together with the active substance and other auxiliary agents into a solid medicament form, e.g. a tablet, which releases the active substance in a delayed manner.</p> <p><b>(57) Zusammenfassung</b></p> <p>Es werden Zusammensetzungen, welche die Wirkstofffreisetzung verzögern, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Die Zusammensetzungen werden z.B. durch Feucht- oder Sprühgranulierung, Sprühtrocknung oder Extrusion aus einem üblichen Füllstoff (z.B. mikrokristalline Cellulose oder Lactose) und einem Trägermaterial (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyethylenoxid) hergestellt. Diese erfindungsgemäße Zusammensetzung kann zusammen mit dem Wirkstoff und anderen Hilfsstoffen in eine feste Arzneiform, z.B. eine Tablette, verarbeitet werden, die den Wirkstoff verzögert freigibt.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidsschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Zusammensetzungen,  
die die Wirkstofffreisetzung verzögern**

5 Die Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die die Wirkstofffreisetzung verzögern.

Zur Tablettenherstellung werden verschiedene Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Zerfallsmittel, Bindemittel, Schmiermittel usw. eingesetzt. Aufgrund der wenigeren Herstellungsschritte und geringeren Wirkstoffbelastung ist die Direkttablettierung der Naß- oder Trockengranulierung vorzuziehen. Für die Direkttablettierung sind jedoch Hilfsstoffe mit besonderen Eigenschaften notwendig. Die verwendeten Hilfsstoffe sollen zahlreiche, z. T. gegenläufige Anforderungen, wie gute Fließfähigkeit, gute Komprimierbarkeit bei geringem Druck, hohe Härte und Abriebsfestigkeit und gute Zerfallsneigung nach der Einnahme erfüllen. Die Verwendung von Füllstoffen wie mikrokristalliner Cellulose (MCC), Cellulose, Dicalciumphosphat, Lactose u.a. ist für die Tablettenherstellung weithin üblich. Die gewünschten Anforderungen werden von den handelsüblichen Füllstoffen nur mehr oder weniger gut erfüllt. Weitere Hilfsstoffe wie Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel u.a. werden deshalb bei der Tablettenherstellung hinzugefügt.

Es ist daher wünschenswert, "bessere" Hilfsstoffe, die möglichst viele wünschenswerte Tablettiereigenschaften in sich vereinigen, zu entwickeln. In der Patentliteratur und der wissenschaftlichen Literatur sind einige Direkttablettierungsmittel, bestehend aus Mischungen verschiedener Hilfsstoffe, beschrieben. Dabei wird meist ein Füllstoff mit einem weiteren Hilfsstoff kombiniert und durch entsprechende Verfahren, z.B. Sprühtrocknung oder Sprühgranulierung, in einem bestimmten Verhältnis in Gra-

nulat- oder Pulverkörnchen fixiert. Dazu zählen z.B. bereits vermarktete Gemische aus MCC mit Lactose oder MCC mit Siliciumdioxid oder MCC mit Natriumcarboxymethylcellulose, die den oben genannten idealen Eigenschaften nahekommen und Vorteile gegenüber den Einzelkomponenten oder Gemischen der Einzelkomponenten besitzen.

Diese Zusammensetzungen werden meist in rasch zerfallenden festen Arzneiformen eingesetzt und haben selbst keinen retardierenden Effekt auf die Wirkstofffreisetzung.

Die Herstellung fester Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreigabe kann durch verschiedene Maßnahmen erreicht werden. Dazu zählen vor allem das Überziehen der Arzneiform mit einer Diffusionsbarriere, meist einem Polymer und die Herstellung von Matrix-Systemen (z.B. Tabletten) auf der Basis wasserunlöslicher oder wasserlöslicher Trägermaterialien (Hilfsstoffe, welche die Wirkstofffreisetzung retardieren). Bei den letztgenannten Systemen werden der Wirkstoff und die Hilfsstoffe mit dem Trägermaterial gemischt und in eine feste Arzneiform, meist Tabletten, verarbeitet. Das Trägermaterial ist für die Verzögerung der Wirkstofffreisetzung verantwortlich. Als wasserlösliche Trägermaterialien werden unter anderem Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyethylenoxide eingesetzt. Diese Polymere quellen in Kontakt mit wäßrigen Medien. Der Arzneistoff wird z.B. aus Tabletten entweder durch Erosion der Gelschicht und/oder durch Diffusion durch die Gelschicht verzögert freigesetzt.

Den Trägermaterialien fehlen meist die oben beschriebenen idealen Tablettiereigenschaften, wie z.B. gute Fließeigenschaften oder Komprimierbarkeit. Die Tabletten werden daher meist über Granulierverfahren und unter Zusatz von Hilfsstoffen hergestellt.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, Kombinationen des Trägermaterials mit geeigneten Hilfsstoffen zu entwickeln, welche die genannten Anforderungen weitgehend erfüllen und eine Direkttablettierung mit dem Wirkstoff erlauben.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß eine Zusammensetzung zur Verfügung gestellt wird, welche aus einer innigen Mischung eines Hilfsstoffes und einem Trägermaterial besteht und die Wirkstofffreisetzung aus Zubereitungen retardierte.

Während die bekannten Hilfsstoff-Kombinationen die Wirkstofffreisetzung nicht oder nur unerheblich retardieren, sind die erfindungsgemäßen neuen Hilfsstoff-Trägermaterial-Kombinationen Zusammensetzungen, welche die Wirkstofffreisetzung verzögern.

Erfindungsgemäß ist vorgesehen, daß das Trägermaterial retardierende Eigenschaften aufweist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß das Trägermaterial ein hydrophiles Polymer, ein Cellulosederivat, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyethylenoxid und/oder ein Vinylderivat (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetate oder Copolymere) ist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß der Hilfsstoff ein Füllstoff ist. Besonders bevorzugt ist es dabei, daß der Hilfsstoff Cellulose oder mikrokristalline Cellulose, ein Zucker oder Zuckeralkohol, wie Sorbit oder Mannit, Lactose und/oder ein Calciumsalz ist.

Bevorzugt ist es ferner, daß weitere Hilfsstoffe vor der Herstellung der Zusammensetzung zugegeben werden.

5 Erfindungsgemäß ist es ferner, daß die Zusammensetzung in wesentlich frei von Wirkstoffen ist und ein retardieren- des hydrophiles oder hydrophobes Trägermaterial und einen Hilfsstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cellu- losen, Kohlenhydraten, Calciumsalzen oder Polyolen ent- hält, wobei das Trägermaterial und der Hilfsstoff in ei- 10 nem derartigen Verhältnis vorliegen, daß eine verzögerte Freisetzung eines Wirkstoffes erzielt wird, wenn man den Wirkstoff mit der Zusammensetzung formuliert.

Insbesondere bevorzugt ist es dabei, daß das retardieren- 15 de Material aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenoxid, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Acrylatpolymeren, Fetten, Wachsen, hydrierten Pflanzen- ölen, Lipiden, Fettsäuren, Fettalkoholen oder aus Kombi- nationen von zwei oder mehreren dieser Materialien ausge- wählt ist. 20

Weiterhin bevorzugt ist es, daß das retardierende Materi- al Polyethylenoxid umfaßt.

25 Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße Ausführungsformen, wobei das retardierende Material etwa 10 bis 90 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt, besonders be- vorzugt etwa 15 bis 35 Gew.-% der retardierenden Zusam- mensetzung umfaßt, insbesondere bevorzugt etwa 15 bis 85 30 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt. Ganz besonders bevor- zugt ist es, daß das Polyethylenoxid etwa 20 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

Weiterhin bevorzugt ist es, daß der Hilfsstoff mikrokri- 35 stalline Cellulose ist. Besonders bevorzugt ist hierbei, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 15 bis 95 Gew.-%

der Zusammensetzung umfaßt, insbesondere etwa 65 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt und ganz besonders bevorzugt etwa 70 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

5 Bevorzugterweise sind erfindungsgemäße Ausführungsformen, wobei das Wachs hydriertes Pflanzenöl, Glycerin, Carnaubawachs, Bienenwachs, ein Acrylatpolymer oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist. Hierbei ist es ferner bevorzugt, daß das Fett ein Mono-  
10 glycerid, ein Diglycerid, ein Triglycerid oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist. Bevorzugt ist außerdem, daß das Polyol Xylit, Mannit, Sorbit oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist. Ganz besonders bevorzugt ist es, daß  
15 das Wachs hydriertes Pflanzenöl ist.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Zusammensetzungen, die als Pulver oder Granulat vorliegen. Auch ist bevorzugt, daß das Wachs Glycerin ist.

20 Erfindungsgemäß bevorzugt ist es ferner, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist und in einer Menge von etwa 50 Gew.-% in der Zusammensetzung vorliegt.

25 Bevorzugt ist auch, daß das retardierende Material eine wäßrige Polymerdispersion ist, insbesondere eine Cellulosepolymer oder eine Acrylatpolymerdispersion ist.

30 Ein weitere Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Zubereitung, enthaltend eine erfindungsgemäße Zusammensetzung. Dabei ist bevorzugt, daß die Zubereitung weiterhin mindestens einen Wirkstoff enthält.

35 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine Zubereitung, erhältlich durch Verpressen einer erfindungsgemä-

mäßen Zusammensetzung mit mindestens einem Wirkstoff und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen.

5 Erfindungsgemäß ist die Freisetzung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von Wirkstoff zur erfindungsgemäßen Zusammensetzung kontrolliert und einstellbar.

10 Erfindungsgemäß ist es auch, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von Hilfsstoff zu Trägermaterial einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung kontrolliert und einstellt. Erfindungsgemäß ist es ferner, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 mit von-  
15 einander unterschiedlichem Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis kontrolliert und einstellt.

20 Erfindungsgemäß ist es außerdem, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier oder mehrerer Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 mit jeweils unterschiedlichen Trägermaterialien und/oder Hilfsstoffen kontrolliert und einstellt.

25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung, wobei man das retardierende Trägermaterial mit dem Hilfsstoff bei einer Temperatur trocken vermischt, bei welcher das retardierende Trägermaterial  
30 schmilzt oder erweicht, wobei man eine erfindungsgemäße Zusammensetzung erhält, und daß man der Zusammensetzung einen pharmakologisch wirksamen Stoff hinzufügt und vermischt und man die so erhaltene Mischung einer Schmelzextrusion unterwirft, wobei der Hilfsstoff der Zusammensetzung bei der Temperatur der Schmelzextrusion nicht  
35 schmilzt.



Bevorzugt ist es dabei, daß der Hilfsstoff ein Calciumsalz, ein Polyol oder ein Kohlenhydrat ist. Besonders bevorzugt ist es hierbei, daß man die Extrusion wasserfrei ausführt.

5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen erfolgt nach bekannten Methoden, z. B. durch Sprühgranulierung, Feuchtgranulierung, Extrusion oder Sprühtrocknung. Bei den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen handelt es sich um eine innige Mischung der Hilfsstoffe und Trägermaterialien. Die Komponenten sind also in dieser Mischung in einem bestimmten Verhältnis fixiert und unterscheiden sich dadurch auch von einfachen physikalischen Mischungen der Einzelkomponenten. Es kann also nicht zur Entmischung während der weiteren Verarbeitung kommen, während physikalische Mischungen entmischbar sind.

10  
15

Zu den Trägermaterialien zählen hydrophile Hilfsstoffe die in Kontakt mit wäßrigen Medien, z.B. Körperflüssigkeiten, die Wirkstofffreisetzung verzögern. Dazu gehören vor allem Polymere wie Cellulosederivate (z. B. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose) Polysaccharide, Acrylatderivate, Polyethylenoxide, Vinylderivate (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetate) und Derivate (z.B. vernetzte Polymere) oder Copolymere.

20  
25

Die geeigneten Hilfsstoffe kommen in erster Linie aus der Gruppe der Füllstoffe. Füllstoffe wie mikrokristalline Cellulose, Cellulose, Dicalciumphosphat oder Lactose sind für die Tablettenherstellung weithin üblich. Als Füllstoffe können auch Zucker/Zuckeralkohole wie Saccharose, Mannit oder Sorbit verwendet werden. Es können auch Mischungen von Füllstoffen wie z. B. Lactose/mikrokristalline Cellulose verwendet werden.

30  
35

Selbstverständlich können den Füllstoff-Trägermaterial-  
Mischungen auch noch andere Bestandteile zugesetzt wer-  
den, die während der Herstellung entsprechend mit einge-  
arbeitet werden. Diese Bestandteile gehören zu den übli-  
5 cherweise bei pharmazeutischen Zusammensetzungen verwen-  
deten Hilfsstoffen, z. B. Schmiermittel, Gleitmittel, Ge-  
schmacksstoffe, Farbstoffe u.a.

10 Die Herstellung der Mischungen aus den verschiedenen Kom-  
ponenten erfolgt nach bekannten Methoden, z. B. durch  
Sprühgranulierung, Feuchtgranulierung, Sprühtrocknung  
oder Extrusion.

15 Im Falle der Sprühgranulierung wird die Pulvermischung im  
Wirbelbett bei leicht erhöhter Temperatur vorgelegt und  
mit einer Flüssigkeit, meist Wasser oder Alkohol oder ei-  
ner wäßrigen (organischen) Lösung eines entsprechenden  
Hilfsmittels besprüht, agglomeriert und dann getrocknet.

20 Zur Feuchtgranulierung mischt man beispielsweise den  
Hilfsstoff mit dem Trägermaterial in einem geeigneten Mi-  
scher, granuliert mit Wasser oder einer geeigneten Flüs-  
sigkeit und trocknet das Feuchtgut, nachdem es durch ein  
25 Sieb passiert wurde.

Bei den Granulierverfahren können die Hilfsstoffe  
und/oder Trägermaterialien oder Teilmengen auch in die  
Granulierflüssigkeit gegeben werden.

30 Bei der Sprühtrocknung wird eine flüssige Mischung der  
Komponenten in einer geeigneten Sprühvorrichtung bei er-  
höhten Temperaturen versprüht. Der Füllstoff kann dabei  
dispergiert (z. B. Cellulose, MCC oder Calciumsalze) oder  
35 gelöst (z. B. Lactose, Sorbit, Mannit) vorliegen.

Zur Retardierung der Freisetzung werden häufig HPMC-Typen mit hoher Molmasse eingesetzt. Diese HPMC-Typen bilden im Kontakt mit Wasser schon bei niedrigen Konzentrationen eine hochviskose Masse, die sich nur schwer verarbeiten läßt. Bei der Feuchtgranulierung wird daher meist nicht mit einer wäßrigen sondern mit einer alkoholischen Granulierflüssigkeit gearbeitet. Bei der Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung aus Füllstoff und HPMC, z.B. durch Sprühtrocknung, können daher nur sehr niedrig konzentrierte wäßrige HPMC-Lösungen versprüht werden. Alternativ kann mit organischen Lösungsmitteln und damit mit Dispersionen gearbeitet werden.

Ein besonderer Aspekt der Erfindung ist daher die Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung aus höherkonzentrierten wäßrigen Systemen von Celluloseethern wie HPMC. Die Löslichkeit von HPMC in Wasser nimmt mit steigender Temperatur ab. Bei erhöhten Temperaturen können höherkonzentrierte HPMC-Dispersionen hergestellt werden. HPMC ist also bei erhöhten Temperaturen überwiegend dispergiert und nicht mehr gelöst. Zusammen mit dem Füllstoff können nun höherkonzentrierte wäßrige Mischungen versprüht werden. Der Vorteil liegt in der Verarbeitung konzentrierterer flüssiger Systeme und damit kürzeren Prozeßzeiten und Kosteneinsparungen.

Bestimmte MCC- und Lactose-Typen werden industriell bereits durch Sprühtrocknung gewonnen. Das Trägermaterial könnte also den Hilfsstoffdispersionen oder -lösungen vor der Trocknung beigegeben werden.

Die Teilchengröße der Zusammensetzungen läßt sich durch entsprechende Auswahl der Prozeß- und Formulierungsparameter kontrollieren.

Die erfindungsgemäßen Mischungen haben bessere Tablet-  
tiereigenschaften als der reine Träger und zeichnen sich  
durch folgende Vorteile aus: gute Fließfähigkeit, gute  
Komprimierbarkeit, hohe Härte, geringer Abrieb. Durch die  
5 Vorabherstellung der innigen Mischung wird die nachfol-  
gende Tablettierung durch Einsparung von Herstellungsschritten erleichtert.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können dann mit  
10 dem Wirkstoff und anderen Hilfsstoffen vermischt werden  
und z.B. in eine Tablette verpreßt werden. Zu den Wirkstoffen  
zählen nieder- und höhermolekulare Arzneistoffe (z.B. auch Peptide,  
Proteine) zur human- und veterinärmedizinischen Anwendung  
15 und Substanzen, die in der Landwirtschaft, im Haushalt, in der  
Nahrungsmittel-, kosmetischen und chemischen Industrie und  
anderen Industriezweigen genutzt werden. Selbstverständlich können  
auch Kombinationen von Wirkstoffen verwendet werden.

Die Arzneistofffreisetzung aus Matrixsystemen basierend  
20 auf hydrophilen Trägermaterialien wird neben den Eigenschaften  
des Trägermaterials auch von den Eigenschaften des Wirkstoffes  
beeinflusst. Dazu zählen in erster Linie die notwendige Dosis  
und die Löslichkeit des Wirkstoffes.  
25 Um die gewünschten Freisetzungsprofile zu erhalten, kann  
der Wirkstoff mit erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit  
unterschiedlichem Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis  
verarbeitet werden. Die Freisetzung kann dabei durch das  
Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis variiert werden. Das  
30 für den jeweiligen Wirkstoff ideale Hilfsstoff-Trägermaterial  
Verhältnis kann auch durch Zusammenmischen zweier Hilfsstoff-  
Gemische unterschiedlicher Zusammensetzung erreicht werden,  
z.B. durch Mischen zweier mit Trägermaterial hoch und niedrig  
konzentrierten Zusammensetzungen.  
35

Die neuen Tablettierhilfsstoffe können selbstverständlich auch in anderen Herstellungsverfahren von Retardsystemen eingesetzt werden, z.B. zur Pelletherstellung oder zur Befüllung von Kapseln.

5

Durch die nachfolgenden Beispiele wird die Erfindung erläutert, soll dadurch jedoch nicht eingeschränkt werden.

#### Beispiel 1

10

Der Hilfsstoff (z.B. Lactose,  $\text{Ca}_3(\text{PO})_4$  oder mikrokristalline Cellulose) und das Trägermaterial (Hydroxypropylmethylcellulose - HPMC K4M oder Polyethylenoxid - Polyox) werden mit einem wäßrigen oder alkoholisch-wäßrigen Medium in unterschiedlichen Verhältnissen feucht granuliert, durch ein Sieb gedrückt und anschließend zu Granulaten getrocknet.

15

#### Beispiel 2

20

Der Hilfsstoff (Lactose,  $\text{Ca}_3(\text{PO})_4$  oder mikrokristalline Cellulose) und das Trägermaterial (Hydroxypropylmethylcellulose - HPMC K4M) werden in heißem Wasser in einer Konzentration von 30% in unterschiedlichen Verhältnissen gelöst oder dispergiert und in einem Sprühtrockner bei einer Einlaßtemperatur von ca. 130 °C versprüht. Das getrocknete Agglomerat kann direkt verwendet werden.

25

#### Beispiel 3

30

Wie Beispiel 1, nur wurden die Granulate durch Sprühgranulierung in einem Sprühgranulator (Aeromatic) durch ein Top-Spray Verfahren hergestellt. Der Hilfsstoff (z.B. Lactose,  $\text{Ca}_3(\text{PO})_4$  oder mikrokristalline Cellulose) und das Trägermaterial (Hydroxypropylmethylcellulose - HPMC K4M oder Polyethylenoxid - Polyox) wurden vorgelegt und

35

durch Einsprühen der Lösungsmittel bei leicht erhöhten Temperaturen granuliert. Alternativ kann auch etwas Trägermaterial in die Granulierflüssigkeit eingearbeitet werden.

5

#### Beispiel 4

Das Beispiel beschreibt ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung zur raschen Wirkstofffreisetzung unter Verwendung eines Schmelzextrusionsverfahrens.

10

Materialien:

	Gew.-%
MCC (mikrokristalline Cellulose)	82
15 Xylit	10
kreuzvernetztes PVP, Sprengmittel	5
Natriumstearylfumarat, Schmiermittel	3

Die Extrusion bei ca. 90 °C liefert rasch freisetzende Granulate enthaltend Füllstoffe, Bindemittel, Sprengmittel und Schmiermittel. Diese rasch freisetzenden Granulate werden dann mit trockenen Inhaltsstoffen nach Wahl, einschließlich Wirkstoffen, einem Gleitmittel und bei bestimmten Ausführungsformen der Erfindung gegebenenfalls mit erfindungsgemäßen Zusammensetzungen gemischt und zu Tabletten verpreßt.

20  
25

#### Beispiel 5

Im folgenden wird eine exemplarische Liste von Füllstoffen wiedergegeben, welche in der Praxis erfindungsgemäß allein oder in Kombination mit den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können.

35 MCC (mikrokristalline Cellulose)  
Calciumsulfat

Polyole (z.B. Mannit, Sorbit, Malit, Xylit)  
Calciumphosphat  
Calciumcarbonat  
Dextrose, Lactose  
5 Saccharose, Maltose  
Fructose  
Polysaccharide

Beispiel 6

10

Im folgenden wird eine exemplarische Liste von retardierenden Materialien wiedergegeben, welche in der Praxis der vorliegenden Erfindung verwendet werden können. Diese retardierenden Materialien, welche auch als Trägermaterial bezeichnet werden können, können erfindungsgemäß allein oder in Kombination mit anderen Trägermaterialien und/oder den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

20

HPC  
Polysaccharide  
HPMC, Polyethylenoxid  
Lipide und Triglyceride, Monoglyceride, Diglyceride  
Wachse, Fettsäuren und hydrierte Pflanzenöle

25

Acrylatpolymere  
Ethylcellulose  
Carbomere (Carbopol® 97IP) Polycarbophil  
HPMCAS und HPMCP

30

Andere Inhaltsstoffe:  
Die Zusammensetzungen können ferner enthalten: 0,1 bis 20%  
Zerfallsmittel oder Bindemittel (z. B. Natruimstärkeglycolut (Expoltab®, Prinojel®)  
Natriumcroscarmellose (Ac-Di-Sol®) (Zerfallsmittel)  
35 kreuzvernetztes PVP (Polyplasdone® XL10)

Veegum® und andere Tone, Stärken, Alginat, PVP und andere dem Fachmann bekannte Zerfallsmittel und Bindemittel.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ferner Xylit,  
5 AHA's und andere wasserlösliche Materialien, Elektrolyten und Nichteurolyten enthalten, welche unterhalb 150 °C Schmelzen. Die Mittel wirken als porenbildende Stoffe in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung.

10 Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ferner Schmiermittel und Gleitmittel enthalten, welche den Fließvorgang in Tablettier- und Kapselfüllmaschinen unterstützen und auch ein gutes Fließen in Kapselzubereitungen fördern. Schmiermittel umfassen Magnesium- und Calciumstearat und  
15 Stearinsäure, Natriumstearlyfumarat und hydrierte Pflanzenöle.

Wichtige Inhaltsstoffe der Zusammensetzung:

1. HPC oder HPMC  
20 2. MCC in einem Verhältnis 80:20 oder 50:50 (MCC:HPC oder MPMC:PE) in Kombination mit MCC im beschriebenen Verhältnis stellen eine beispielhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung dar.

25 Optionale Inhaltsstoffe:

Siliciumdioxid, Talkum, Stärke und Polyethylenglycol

#### Beispiel 7

30 Das Beispiel beschreibt ein Verfahren zur Anwendung bei der Schmelzextrusion der langsam freisetzenden Zusammensetzung.

Die Verfahrenstemperatur der Schmelzextrusion liegt typischerweise bei 60 bis 150 °C während 1 ½ bis 3 Minuten,  
35 abhängig von der Größe der Vorrichtung und der Chargen-



größe und den Eigenschaften der Stoffe der Pulvermischung.

Das Maß der Erosion und der verzögerten Freisetzung der Wirkstoffe aus einer Matrixtablette hängt vom Verhältnis der retardierenden Stoffe zu den Hilfsstoffen in der Zusammensetzung ab. Das Material wird ferner keinen hohen Temperaturen über längere Zeiträume ausgesetzt. Restfeuchte und Lösemittel sind daher nicht von Bedeutung.

10

Die Anwendung der Schmelzextrusion sichert eine hohe Gleichförmigkeit der Inhaltsstoffe in der Zusammensetzung, da eine zusätzlich Mischung in inneren des Extruders erfolgt. Entmischung, welche bei der direkten Verpressung auftritt, wird gleichfalls vermieden.

15

Die Vorteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, welche mittel der Schmelzextrusion hergestellt werden, sind u. a.:

20

- kontinuierliches und rasches Verfahren
- keine Lösemittel oder Wasser
- durchführbar mit hohen Gehalten an Bindemitteln/retardierenden Stoffen
- Recycling und erneute Verarbeitung der Stoffe ist möglich
- anwendbar bei retardierenden Stoffen und Füllstoffen, wenn ein Inhaltsstoff bei der Verarbeitungstemperatur schmilzt oder erweicht
- gute Fließ- und physikalische Eigenschaften
- gleichförmige Verteilung der Komponenten in der fertigen Zusammensetzung
- Zusammensetzung ist trocken mischbar mit Wirkstoffpulver und -granulat
- weitere in der Tablettenformulierung enthaltene inaktive Stoffe können sein:  
Füllstoffe

35

Bindemittel  
Zerfallsmittel  
Farbstoffe  
Puffer  
5 Gleitmittel  
Schmiermittel

10 Zusätzliche Schmiermittel oder Zerfallsstoffe können der Zusammensetzung gleichzeitig zusammen mit dem Wirkstoff oder der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zugesetzt werden.

#### Beispiel 8

15 Sprühgranulations-, Sprühtrocknungs- und Feuchtgranulationsverfahren

20 Die Verbindungen können mit Hilfe der dem Fachmann bekannten klassischen Verfahren zur Herstellung pharmazeutischen Formulierungen im Lichte der vorliegenden Offenbarung hergestellt werden. Derartige Verfahren umfassen beispielsweise Feucht- oder Sprühgranulation, Sprühtrocknung, Sprüherstarrung, Schmelzgranulation oder Kaltextusion.

25 Bei der Sprühgranulation wird die Pulvermischung, bestehend aus dem retardierenden Trägermaterial und der Hilfsstoff in einem fluidisierten Bett mit einem Lösemittel/Lösemittelgemisch (z. B. Wasser oder Alkohol) granuliert. Ein Bindemittel oder das retardierende Trägermaterial oder Teile davon können dem Lösemittel/Lösemittelgemisch zugegeben werden.

30

35 Bei der Sprühtrocknung wird eine flüssige Lösung oder Dispersion der Komponenten durch Einsprühen in eine beheizte Luftkammer und Entfernung des Lösemittels in die

5 trocknen Komponenten überführt. Verschiedene direkt verpreßbare Zusammensetzungen (z. B. MCC, Lactose) wurden durch eine Sprühtrocknung hergestellt. Die Zusammensetzungen können durch Zugabe der Komponenten zur Flüssigkeit vor dem Versprühen hergestellt werden.

10 Bei der Schmelzgranulation wird das geschmolzene Trägermaterial mit anderen Hilfsstoffen gemischt und in einer beheizten Kammer zusammengegeben und dann gekühlt und gemahlen. Bei der Sprüherstarrung wird das geschmolzene Trägermaterial mit den anderen Hilfsstoffen dispergiert und dann in Partikel versprüht und gekühlt.

15 Bei der Sprüherstarrung wird der Hilfsstoff zum geschmolzenen retardierenden Trägermaterial hinzugefügt, gefolgt von der Sprüherstarrung der Masse in Partikel.

20 Lipide (Wachse, Triglyceride und dergleichen) könnten in die langsam freisetzende Zusammensetzung in Form eines Pulvers oder einer heißen Schmelze eingefügt werden, wobei die Zusammensetzung mit der heißen Schmelze granuliert wird.

25 Bei den wäßrigen Polymerdispersionen werden die Hilfsstoffe in der Dispersionsmischung gelöst oder dispergiert, gefolgt von einer Sprühtrocknung, oder der Hilfsstoff wird mit der Polymerdispersion granuliert. Plastifizierungsmittel können zur Spaltung der Polymerpartikel zugesetzt werden. Geeignete Polymerdispersionen enthalten  
30 entweder Cellulose- (Ethylcellulose in Aquacoat oder Sust-release) oder Acryl- (Eudragit) Polymere.

35 Die erfindungsgemäße Zusammensetzung besteht aus einer innigen Mischung des retardierenden Materials und des Hilfsstoffs in einem festgelegten Verhältnis. Diese Zu-

sammensetzungen entmischen sich nicht im Vergleich mit physikalischen Mischungen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen weisen bessere  
5 Tablettierungseigenschaften auf, als die reinen retardierenden Materialien, einschließlich Fließverhalten, Kompressibilität, Härte und Abrieb.

Sprühtrocknung und Feuchtgranulation sind gebräuchliche  
10 Verfahren in der pharmazeutischen Industrie, um Granulate zum Verpressen zu Tabletten herzustellen. Da Tablettenformulierungen viele Komponenten enthalten, ermöglicht die erfindungsgemäße Zusammensetzung die Herstellung eines Granulats durch physikalisches Mischen des Wirkstoffs  
15 mit einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung unter anschließendem Verpressen der Mischung zu einer langsam freisetzenden Matrixtablette.

Die hier beschriebenen Zusammensetzungen und Verfahren  
20 können vom Fachmann in einfacher Weise ohne großen experimentellen Aufwand nachvollzogen werden. Neben den ausführlich beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen kann der Fachmann diese verändern und anpassen, ohne damit die erfinderische Idee zu verlassen. Es ist klar, daß neben  
25 den beschriebenen und verwendeten Materialien auch solche, dem Fachmann geläufige, verwendet werden können, die zu den gleichen oder vergleichbaren Ergebnissen führen und unter den Umfang der vorliegenden Erfindung fallen.

30

## Patentansprüche

1. Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie  
5 a) aus einer innigen Mischung eines Hilfsstoffes und  
einem Trägermaterial besteht und  
b) die Wirkstofffreisetzung aus Zubereitungen retar-  
diert.
- 10 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeich-  
net, daß das Trägermaterial retardierende Eigenschaf-  
ten aufweist.
- 15 3. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorher-  
gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das  
Trägermaterial ein hydrophiles Polymer ist.
- 20 4. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorher-  
gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das  
Trägermaterial ein Cellulosederivat ist.
- 25 5. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorher-  
gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das  
Trägermaterial Hydroxypropylmethylcellulose ist.
- 30 6. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorher-  
gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das  
Trägermaterial Hydroxypropylcellulose ist.
- 35 7. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorher-  
gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das  
Trägermaterial Polyethylenoxid ist.
8. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorher-  
gehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das  
Trägermaterial ein Vinylderivat (z.B. Polyvinylpyrro-

lidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetate oder Copolymeren) ist.

- 5 9. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Füllstoff ist.
- 10 10. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff Cellulose oder mikrokristalline Cellulose ist.
- 15 11. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Zucker oder Zuckeralkohol, wie Sorbit oder Mannit ist.
- 20 12. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff Lactose ist.
- 25 13. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Calciumsalz ist.
- 30 14. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß weitere Hilfsstoffe vor der Herstellung der Zusammensetzung zugegeben werden.
- 35 15. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung in wesentlich frei von Wirkstoffen ist und ein retardierendes hydrophiles oder hydrophobes Trägermaterial und einen Hilfsstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cellulosen, Kohlenhydraten, Calciumsalzen oder Polyolen enthält,

wobei das Trägermaterial und der Hilfsstoff in einem derartigen Verhältnis vorliegen, daß eine verzögerte Freisetzung eines Wirkstoffes erzielt wird, wenn man den Wirkstoff mit der Zusammensetzung formuliert.

5

16. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenoxid, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Acrylatpolymeren, Fetten, Wachsen, hydrierten Pflanzenölen, Lipiden, Fettsäuren, Fettalkoholen oder aus Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Materialien ausgewählt ist.
- 10
17. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material Polyethylenoxid umfaßt.
- 15
18. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material etwa 10 bis 90 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt.
- 20
19. Zusammensetzung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material etwa 15 bis 35 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt.
- 25
20. Zusammensetzung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material etwa 15 bis 85 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.
- 30
21. Zusammensetzung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyethylenoxid etwa 20 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

22. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist.
- 5 23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 15 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.
- 10 24. Zusammensetzung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 65 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.
- 15 25. Zusammensetzung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 70 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.
- 20 26. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs hydriertes Pflanzenöl, Glycerin, Carnaubawachs, Bienenwachs, ein Acrylpolymer oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist.
- 25 27. Zusammensetzung nach Anspruch 15 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Fett ein Monoglycerid, ein Diglycerid, ein Triglycerid oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist.
- 30 28. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyol Xylit, Mannit, Sorbit oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist.
- 35 29. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs hydriertes Pflanzenöl ist.



30. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß diese als Pulver oder Granulat vorliegt.
- 5 31. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs Glycerin ist.
32. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist und in einer Menge von etwa 50 Gew.-% in der  
10 Zusammensetzung vorliegt.
33. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material eine wäßrige  
15 Polymerdispersion ist.
34. Zusammensetzung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrige Polymerdispersion eine Cellulosepolymer oder eine Acrylatpolymerdispersion ist.  
20
35. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach Anspruch 1, in dem man das Trägermaterial und den Hilfsstoff in inniger Weise mischt.
- 25 36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Sprüh- oder Feuchtgranulierung durchführt.
37. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet,  
30 daß man eine Extrusion durchführt.
38. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Sprühtrocknung durchführt.
- 35 39. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung oder Dispersion des Hilfsstoffes

mit einem überwiegend dispergiertem Trägermaterial  
sprühtrocknet.

- 5 40. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 35  
bis 39, wobei als Flüssigkeit Wasser eingesetzt wird.
- 10 41. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 35  
bis 40, wobei eine Flüssigkeit eingesetzt wird, in  
der das Trägermaterial während der Herstellung der  
Zusammensetzung überwiegend nicht löslich ist.
- 15 42. Zubereitung, enthaltend eine Zusammensetzung nach An-  
spruch 1.
43. Zubereitung nach Anspruch 42, enthaltend weiterhin  
mindestens einen Wirkstoff.
- 20 44. Zubereitung nach einem der Ansprüche 42 oder 43, er-  
hältlich durch Verpressen einer Zusammensetzung gemäß  
Anspruch 1 mit mindestens einem Wirkstoff und gegebe-  
nenfalls weiteren Hilfsstoffen.
- 25 45. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42  
bis 44, wobei die Freisetzung eines Wirkstoffes durch  
das Verhältnis von Wirkstoff zur Zusammensetzung ge-  
mäß Anspruch 1 kontrolliert und einstellbar ist.
- 30 46. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42  
bis 45, dadurch gekennzeichnet, daß man die Freiset-  
zung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von  
Hilfsstoff zu Trägermaterial einer erfindungsgemäßen  
Zusammensetzung kontrolliert und einstellt.
- 35 47. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42  
bis 46, dadurch gekennzeichnet, daß man die Freiset-  
zung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier Zusam-

mensetzungen gemäß Anspruch 1 mit voneinander unterschiedlichem Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis kontrolliert und einstellt.

- 5 48. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42  
bis 47, dadurch gekennzeichnet, daß man die Freiset-  
zung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier oder  
mehrerer Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 mit je-  
weils unterschiedlichen Trägermaterialien und/oder  
10 Hilfsstoffen kontrolliert und einstellt.
49. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach An-  
spruch 42, dadurch gekennzeichnet, daß man das retar-  
dierende Trägermaterial mit dem Hilfsstoff bei einer  
15 Temperatur trocken vermischt, bei welcher das retar-  
dierende Trägermaterial schmilzt oder erweicht, wobei  
man eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 erhält, und  
daß man der Zusammensetzung einen pharmakologisch  
wirksamen Stoff hinzufügt und vermischt und man die  
20 so erhaltene Mischung einer Schmelzextrusion unter-  
wirft, wobei der Hilfsstoff der Zusammensetzung bei  
der Temperatur der Schmelzextrusion nicht schmilzt.
50. Verfahren gemäß Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet,  
25 daß der Hilfsstoff ein Calciumsalz, ein Polyol oder  
ein Kohlenhydrat ist.
51. Verfahren nach einem der Ansprüche 49 oder 50, da-  
durch gekennzeichnet, daß man die Extrusion wasser-  
30 frei ausführt.