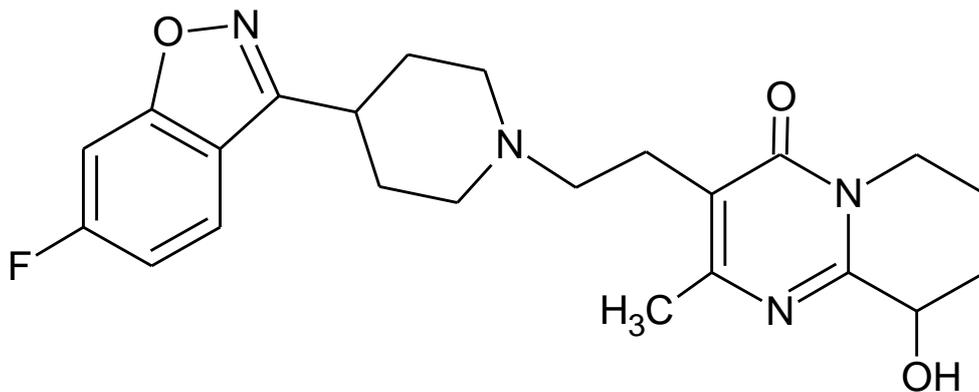


# Arzneistoffdossier



## Paliperidon

**IUPAC-Name:** 3-{2-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl) piperidino]ethyl}-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

**Handelsname:** INVEGA ®

Bianca Kühnhold

Regina Mildenerger

Jeannette Tang

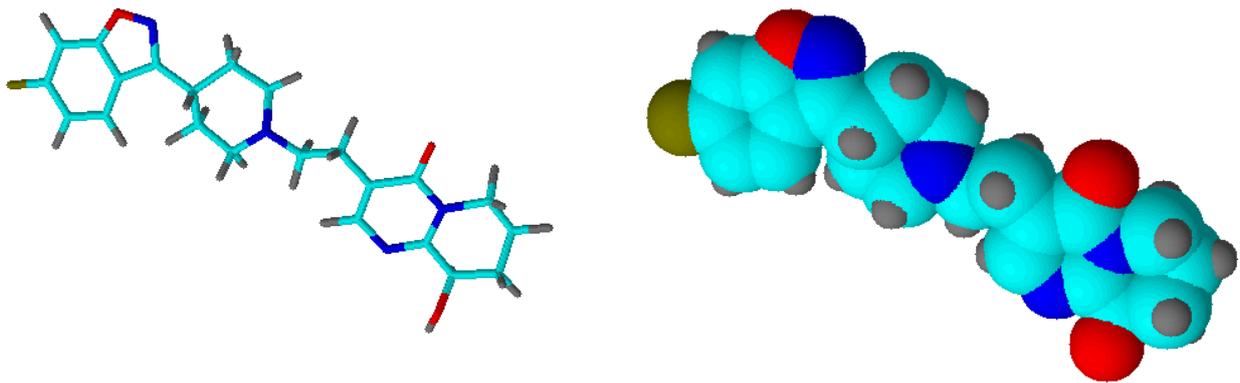
# Inhaltsverzeichnis

	Seite
Allgemeines & Patent.....	3
Physikalische Konstanten.....	4
Polymorphie.....	4
Chiralitätsbeschreibung.....	4
Toxikologische Daten.....	5
Instrumentelle Analytik.....	5
Organische Reaktivitätsanalytik.....	7
Synthese.....	8
Pharmakologie.....	11
- Indikation.....	11
- Pharmakodynamische Eigenschaften .....	12
- Wirkmechanismus.....	12
- Pharmakokinetische Eigenschaften.....	12
- Resorption.....	12
- Metabolisierung und Elimination.....	13
- Klinische Wirksamkeit.....	14
Dosierung.....	14
Gegenanzeigen.....	14
Nebenwirkungen.....	15
Wechselwirkungen.....	15
Schwangerschaft und Stillzeit.....	16
Ergänzendes.....	16
Literaturverzeichnis.....	18

## Allgemeines

Freiname:	Paliperidon
IUPAC-Name:	3-{2-[4-(6-Fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl}-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on <sup>[3]</sup>
Summenformel:	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>

3D-Darstellung (ChemSketch):



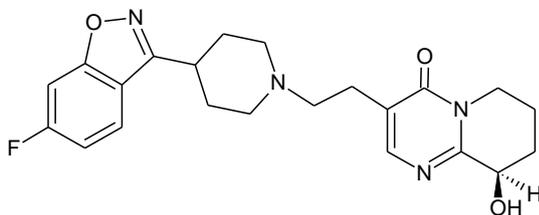
## Patent

Handelsname:	INVEGA®
Hersteller:	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien <sup>[2]</sup>
Jahr des Erstpatsents:	15. Juni. 2005 A1 / 19. September. 2007 B1 <sup>[12]</sup>
Patentnummer:	EP 1539115 <sup>[12]</sup>
CAS-Nummer:	144598-75-4 <sup>[3]</sup>
Datum der Erteilung der Zulassung:	25. Juni. 2007 <sup>[2]</sup>
Zulassungsnummern:	EU/1/07/395/001 – 005 EU/1/07/395/021 – 025 EU/1/07/395/041 – 044 EU/1/07/395/057 – 058 EU/1/07/395/065 – 067 <sup>[2]</sup>

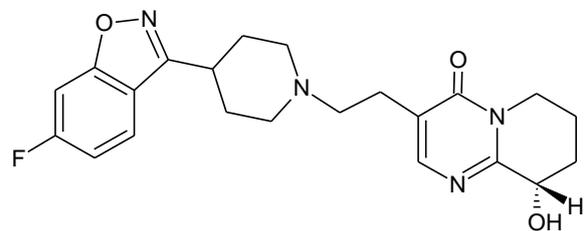
## Physikalische Konstanten

Molare Masse:	426,49 g·mol <sup>-1</sup>
Schmelzpunkt:	170-174 °C <sup>[4]</sup>
Aussehen:	weißes bis gelbes nicht hygroskopisches Pulver <sup>[5]</sup>
Löslichkeit:	praktisch unlöslich in Wasser (0,003 g / 100 ml); schwerlöslich in Ethanol (0,076 g / 100 ml), kaum löslich in 0,1 N Salzsäure (2,3 g / 100 ml) <sup>[5]</sup>
LogP Wert:	1,02 (pH: 7); 2,39 (pH: 11,9) <sup>[5]</sup>

## Chiralitätsbeschreibung <sup>[5]</sup>



(R)-Enantiomer



(S)-Enantiomer

Das Stereozentrum befindet sich an Position 9 des Tetrahydro-pyrido[1,2-a]pyrimidinon-Ringsystems. Paliperidon kommt als (R)- und (S)-Enantiomer vor und ist in INVEGA® als Racemat vorhanden.

## Polymorphie <sup>[8]</sup>

Paliperidon kommt in verschiedenen Polymorphen Formen sowie als stabiles Hydrat vor (2,5 - 4 % Wassergehalt). Die daraus entstehenden Eigenschaften wirken sich auf die Stabilität, Fließeigenschaften und Haltbarkeit aus. Daher ist es wichtig diese Polymorphen Formen mittels analytischen Methoden wie IR Spektroskopie, Differential Scanning Calorimetric (DSC) und X-Ray Diffraction (Röntgenbeugung) zu untersuchen. Im Handel befindet sich nur eine thermodynamisch stabile Polymorphe Form.

## Toxikologische Daten <sup>[9]</sup>

LD <sub>50</sub> (mg/kg):	65, peroral, Ratte
Gefahrenstoffkennzeichnung:	T
R- & S-Sätze:	R 25; S 45
H- & P-Sätze:	H 301; P 301 + 310

Toxikologische Eigenschaften von Paliperidon sind vergleichbar mit der Vorgängersubstanz Risperidon.

In Tierversuchen wurden bei Risperidon keine direkten Reproduktionsstörungen festgestellt. Dadurch zeigt Risperidon keine teratogenen Effekte. <sup>[6]</sup>

## Instrumentelle Analytik

### IR-Spektroskopie <sup>[8]</sup>

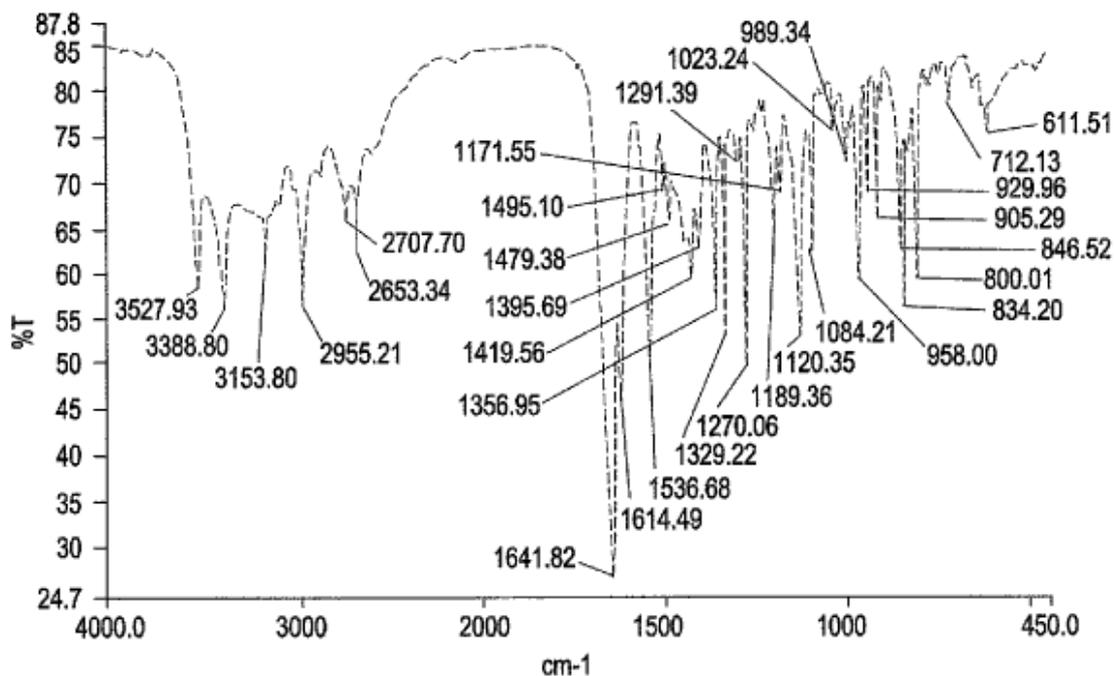


Abb.1: IR-Spektrum Paliperidon-Hydrat <sup>[8]</sup>

## Zuordnung der Banden

Wellenzahlen:	Funktionelle Gruppen:
1614 – 1641 cm <sup>-1</sup>	Valenzschwingung $\nu(\text{C=O})$ : Lactam-Struktur $\nu(\text{C=N})$
1536 cm <sup>-1</sup>	Valenzschwingung $\nu(\text{C=C})$ : Aromat
Oberhalb 3150 cm <sup>-1</sup>	Wasserabsorbtion (Paliperidon-Hydrat), Valenzschwingung $\nu(\text{O-H})$ : Hydroxylgruppe
2955 cm <sup>-1</sup>	Valenzschwingung $\nu(\text{C-H})$ : gesättigte Kohlenstoffatome

## NMR-Spektroskopie <sup>[11]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 297 K)

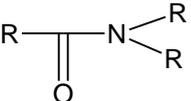
$\delta = 1.76$ ppm	(ddt, $J_d = 4.3, 12.9$ Hz, $J_t = 9.5$ Hz, 1 H) 8-H
$\delta = 1.89$ -2.04 ppm	(m, 1 H)
$\delta = 2.07$ -2.21 ppm	(m, 6 H)
$\delta = 2.25$ -2.42 ppm	(m, 2 H) CHHN von Piperidin
$\delta = 2.36$ ppm	(s, 3 H) CH <sub>3</sub> -Gruppe
$\delta = 2.55$ ppm	(mc, 2 H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N
$\delta = 2.79$ ppm	(mc, 2 H) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N
$\delta = 3.10$ ppm	(mc, 1 H) CH von Isoxazolyl
$\delta = 3.18$ ppm	(d, $J = 11.4$ Hz) CHHN von Piperidin
$\delta = 3.87$ -4.03 ppm	(m, 2 H) 6-H
$\delta = 4.42$ ppm	(s, 1 H) OH-Gruppe
$\delta = 4.51$ ppm	(dd, $J = 6.3, 10.2$ Hz, 1 H) 9-H
$\delta = 7.07$ ppm	(dt, $J_d = 2.2$ Hz, $J_t = 8.8$ Hz) 5-H vom Benzisoxazol

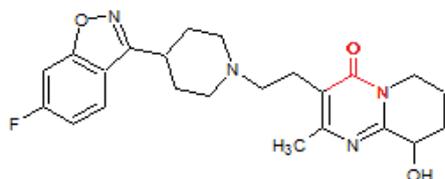
$\delta = 7.25$  ppm (dd,  $J = 2.2, 9.0$  Hz) 7-H vom Benzisoxazol

$\delta = 7.72$  ppm (dd,  $J = 5.4, 9.0$  Hz) 4-H vom Benzisoxazol

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 297 K):

$\delta = 18.5$  ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 (2  $\text{CH}_2$ ), 34.7 ( $\text{CH}$ ), 42.5 ( $\text{CH}_2$ ), 53.5 (2  $\text{CH}_2$ ), 56.7 ( $\text{CH}_2$ ), 67.1 ( $\text{CH}$ ), 97.5 (d,  $J = 27.0$  Hz,  $\text{CH}$ ), 112.4 (d,  $J = 25.3$  Hz,  $\text{CH}$ ), 117.4 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 120.6 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 122.7 (d,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{CH}$ ), 157.5 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 157.9 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 161.2 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 162.1 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 163.9 (d,  $J = 13.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{quat}}$ ),

164.0 (d,  $J = 248.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{quat}}$ ) ppm  $\rightarrow$   (Carbonyl-Gruppe: allg.  $\delta$ : 165 - 175 ppm) <sup>[13]</sup>



Massenspektroskopie <sup>[11]</sup>

LRMS (Low Resolution Mass Spectrometry) (ESI, Ionenfallen, 70 V):

$m/z$  (%) = 427 (9)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 209 (100)

Ergebnis: C 64.77, H 6.38, F 4.45, N 13.14

**Organische Reaktivitätsanalytik** <sup>[10]</sup>

Nachweis von Fluor: Kriechprobe

Hierzu wird die zu analysierende Substanz in einem trockenen Reagenzglas mit konzentrierter Schwefelsäure erhitzt. Sind Fluorid-Ionen anwesend, wird Fluorwasserstoff gebildet, der ölarzig die Glaswand emporkriecht und diese ätzt. Beim Umschütteln fließt Schwefelsäure wie Wasser an einer fettigen Unterlage ab. In

Folge Ätzung des Glases durch Fluorwasserstoff wurde dessen Oberfläche so verändert, dass sie von Schwefelsäure nicht mehr benetzt werden kann.

Nachweis von primären Aminen: Azokupplung

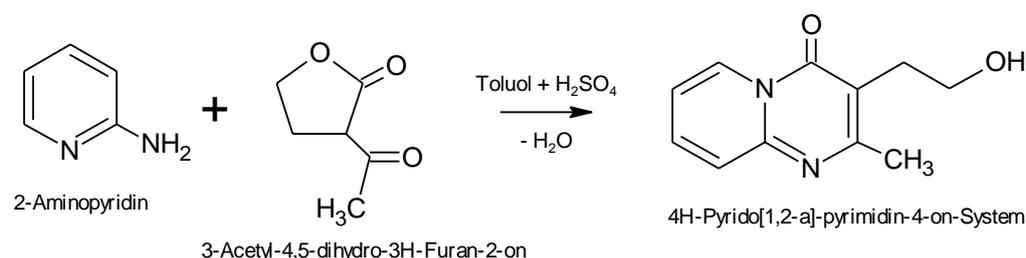
→ 2-Aminopyridin (nach Retrosynthese)

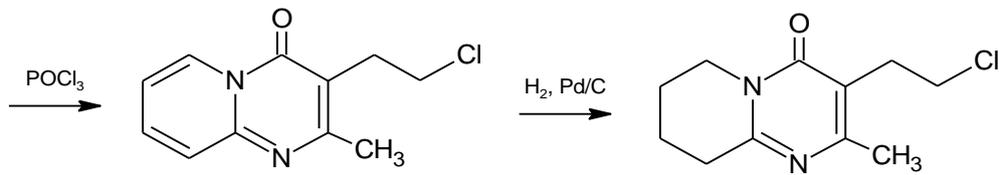
Zur Azokupplung wird ein primäres aromatisches Amin mit Salpetriger Säure diazotiert. Das entstandene Diazonium-Ion greift anschließend als Elektrophil den aktivierten Heteroaromaten an, unter Bildung der betreffenden Azoverbindung. Das Arzneibuch nutzt im Allgemeinen die Kupplung im schwach sauren pH-Bereich mit 2-Naphtol oder N-(1-Naphtyl)-ethylendiamin (Bartton-Marshall-Reagenz).

## Synthese <sup>[7]</sup>

Da sich Paliperidon nur in der 9-Hydroxy-Gruppe von Risperidon unterscheidet, läuft die Synthese analog der Risperidon-Synthese ab, jedoch mit einer zusätzlichen Einführung der Hydroxylgruppe.

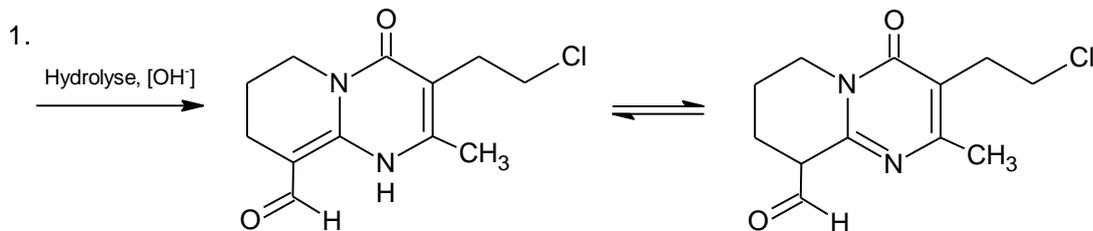
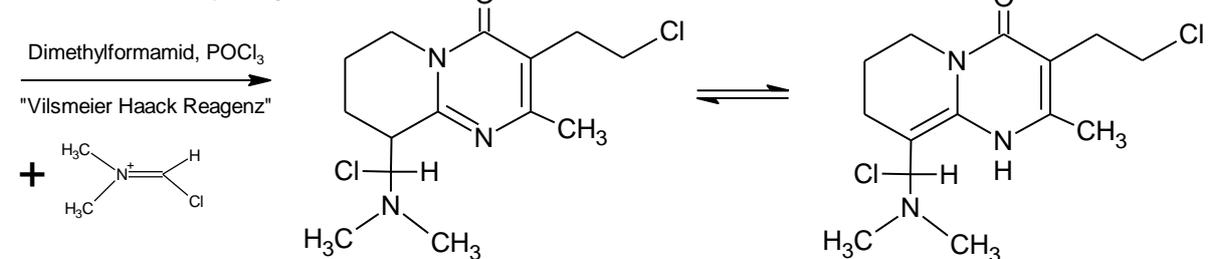
Als Ausgangsmaterial reagiert 2-Aminopyridin mit 3-Acetyl-4,5-dihydro-3H-Furan-2-on in einer Kondensationsreaktion unter Ringöffnung des Lactons zu einem 4H-Pyrido[1,2-a]-pyrimidin-4-on-System. Notwendig für die Reaktion sind ein aromatisches Lösungsmittel (wie z.B. Toluol) sowie ein wasserentziehendes Mittel (z.B.  $H_2SO_4$ ). Mit Hilfe von  $POCl_3$  wird die bei der Ringöffnung gebildete primäre aliphatische Hydroxylgruppe durch eine nucleophile Substitution in das entsprechende Alkylchlorid überführt. Bei dieser Synthese dient Chlorid als Abgangsgruppe, das ebenso durch Bromid oder Jodid ersetzt werden kann. Daraufhin wird mithilfe eines Katalysators wie Pd/C und molekularem Wasserstoff der Pyridin-Ring des Systems reduziert.





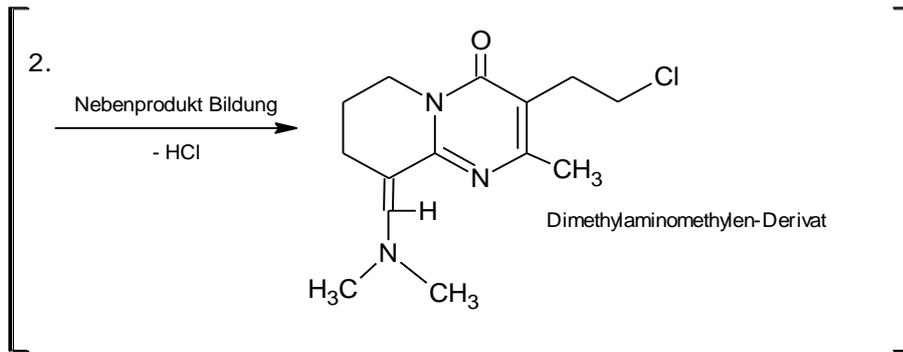
Im zweiten Schritt der Synthese findet mittels einer Vilsmeier-Haack-Formylierung oder unter Friedel-Crafts-Bedingungen eine Acylierung des Kohlenstoffatoms in Position 9 statt. Vorteilhaft für die Paliperidon-Synthese ist die Vilsmeier-Haack-Formylierung; die Friedel-Crafts-Acylierung bevorzugt die Darstellung von Paliperidon-Estern. Die Reaktion erfordert die Anwesenheit von Dimethylformamid und Phosphoroxychlorid, die das elektrophile Vilsmeier-Haack-Reagenz bilden. Anschließend wird die Reaktionsmischung zur Carbonylverbindung alkalisch hydrolysiert und daraufhin mit z.B. Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Unter milden Bedingungen liefert diese Reaktion eine hohe Ausbeute des reinen Produktes, wobei das Nebenprodukt (Dimethylaminomethylen-Derivat) durch Abspaltung von Salzsäure kaum gebildet wird.

Vilsmeier Haack Formylierung

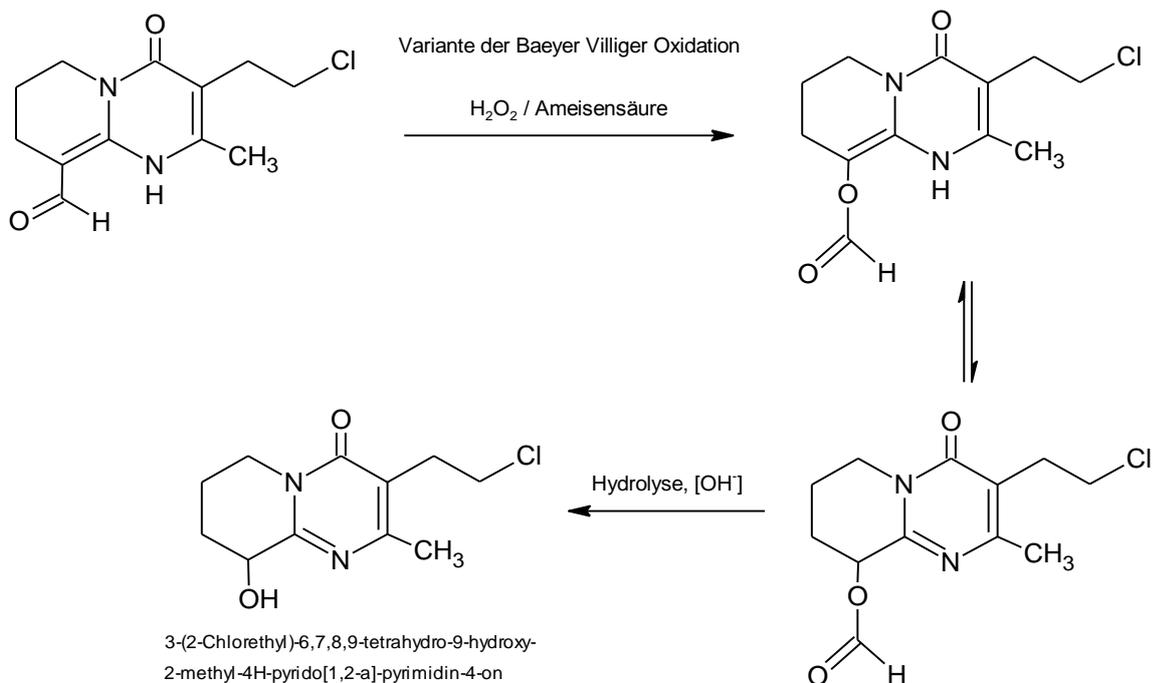


9-Formyl-Derivat des Tetrahydro-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ons

oder



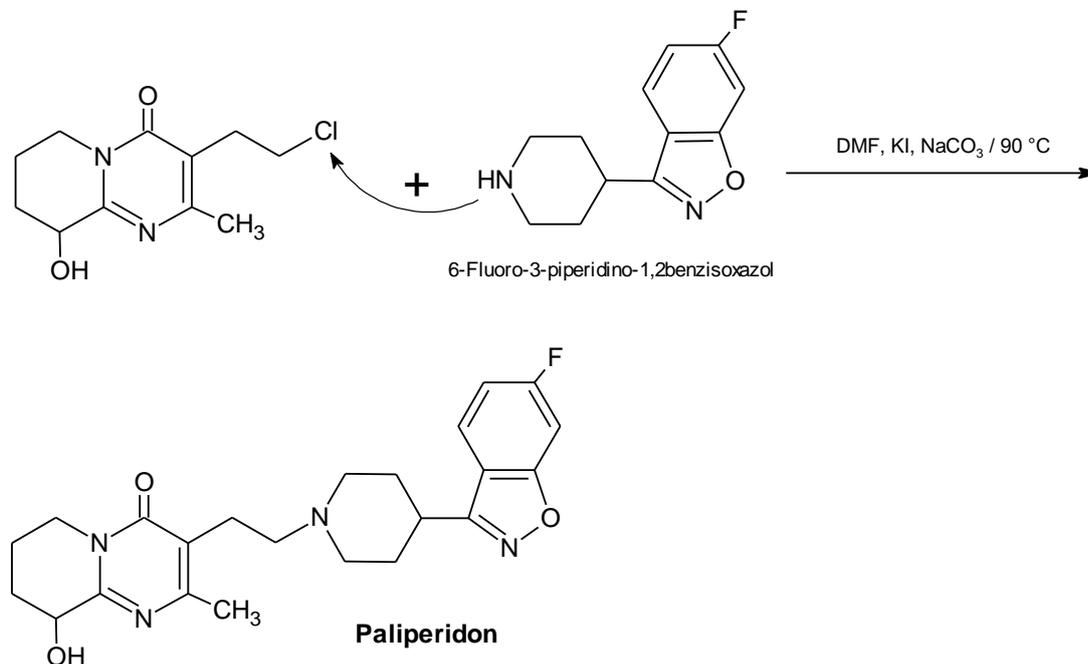
Über eine Variante der Baeyer-Villiger-Oxidation wird der entstandene Aldehyd mithilfe von Wasserstoffperoxid kombiniert mit Ameisensäure zu einem Ameisensäure-Ester überführt. Dieser Ester reagiert daraufhin durch eine alkalische Hydrolyse zur 9-Hydroxyverbindung (3-(2-Chlorethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on).



Zuletzt reagiert die 9-Hydroxyverbindung mit 6-Fluor-3-piperidino-1,2-benzisoxazol zu dem gewünschten Produkt Paliperidon. Dieser letzte Schritt der Synthese beruht auf einer nucleophilen Substitution des Chlor-Atoms durch das sekundäre

Stickstoffatom des Piperidin-Ringes. Die Reaktion erfolgt mit Dimethylformamid als Lösungsmittel unter Zusatz von Kaliumiodid und Natriumcarbonat.

Um Paliperidon aufzureinigen wird mit Hilfe von Dichlormethan nach Wasserzusatz extrahiert und mit Acetonitril umkristallisiert.



## Pharmakologie

### Indikation <sup>[2]</sup>

Paliperidon wird zur Behandlung von Schizophrenie eingesetzt. Es gehört zu einer der neuesten atypischen Antipsychotika. Der Wirkstoff kommt als Fertigarzneimittel mit dem Handelsnamen INVEGA® in Europa vor. Zugelassen ist es zur Behandlung psychotischer oder manischer Symptome bei schizoaffektiven Störungen. INVEGA® ist das Hauptmetabolit „9-Hydroxyrisperidon“ des Risperidons, ein in Deutschland bewährtes Neuroleptikum. Das Besondere an INVEGA® ist, dass es sich um ein Antipsychotikum handelt, welches in einer retardierten Form vorliegt. Der Wirkstoff wird somit aus einer Hülle kontrolliert freigesetzt.

## Pharmakodynamische Eigenschaften

### Wirkmechanismus <sup>[1], [2]</sup>

Der Wirkstoff Paliperidon ist ein selektiver Inhibitor monoaminerger Effekte, dessen pharmakologische Eigenschaften sich von denen klassischer Neuroleptika unterscheiden. Er besitzt eine große Affinität zu den serotonergen 5-HT<sub>2A</sub> und dopaminerge D<sub>2</sub>-Rezeptoren.  $\alpha_1$ -adrenerge Rezeptoren und in etwas geringerem Ausmaß H<sub>1</sub>-histaminerge sowie  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoren werden von Paliperidon blockiert. Die (+)- und (-)-Enantiomere von Paliperidon ähneln sich qualitativ und quantitativ in ihrer pharmakologischen Wirkung. Paliperidon bindet nicht an cholinerge Rezeptoren. Da Paliperidon ein zentraler Serotonin-Antagonist ist, könnte die Auslösung von extrapyramidalen Nebenwirkungen vermindert werden. Außerdem führt es in geringerem Maße zu einer Katalepsie und Verminderung der motorischen Funktionen als klassische Neuroleptika.

## Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption <sup>[1], [2]</sup>

Das Besondere an Paliperidon ist die Technik der osmotisch regulierten Freisetzungsgalenik, die OROS® Technologie genannt wird. Daraus ergibt sich eine stetig ansteigende Freisetzungsrage, die ein stetiges Ansteigen der Plasmakonzentration ermöglicht. Etwa 24 Stunden nach der Anwendung wird die Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) erreicht. Wir INVEGA® einmal täglich gegeben, werden Steady-State-Konzentrationen innerhalb 4-5 Tagen nach der ersten Anwendung erreicht. Diese Freisetzungsgalenik ermöglicht einen gleichmäßigen Plasmaspiegel. Herkömmliche orale Antipsychotika mit nicht retardierte Galenik weisen zum Teil ausgeprägte Wirkstoffschwankungen auf, die bei INVEGA® reduziert wurden. Dies ermöglicht eine anwendungsfreundliche tägliche Einmalgabe. Eine anfängliche Initialdosis ist nicht notwendig, da eine allmählich ansteigende Wirkstofffreisetzung die Zieldosis innerhalb des empfohlenen Wirkstoffbereichs gewährleistet. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Paliperidon nach Anwendung von INVEGA® beträgt 28 %. Im Vergleich zu einer nüchternen Einnahme steigt die Resorptionsrate um 50-60 % an mit einer gleichzeitigen Mahlzeit mit hohem Fett- und Kaloriengehalt.

## Metabolisierung und Elimination <sup>[1], [2]</sup>

Paliperidon wird nicht extensiv in der Leber metabolisiert sondern 59 % der Gesamtdosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Da Paliperidon eine Hydroxylgruppe besitzt, schließt die Metabolisierung an Phase II an. In vivo wurden insgesamt 4 Stoffwechselwege identifiziert: Dealkylierung, Hydroxylierung, Dehydrogenierung und Benzisoxazol-Abspaltung, wobei keiner dieser Wege mehr als 6,5 % der Dosis ausmacht (siehe Abb.1: Paliperidon-Metabolisierungswege). In vitro Studien zeigen eine Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 an der Metabolisierung, dies wurde aber in vivo nicht bestätigt. Hierdurch sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln die durch CYP450-Isoenzyme metabolisiert werden zu erwarten. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Paliperidon beträgt etwa 23 Stunden.

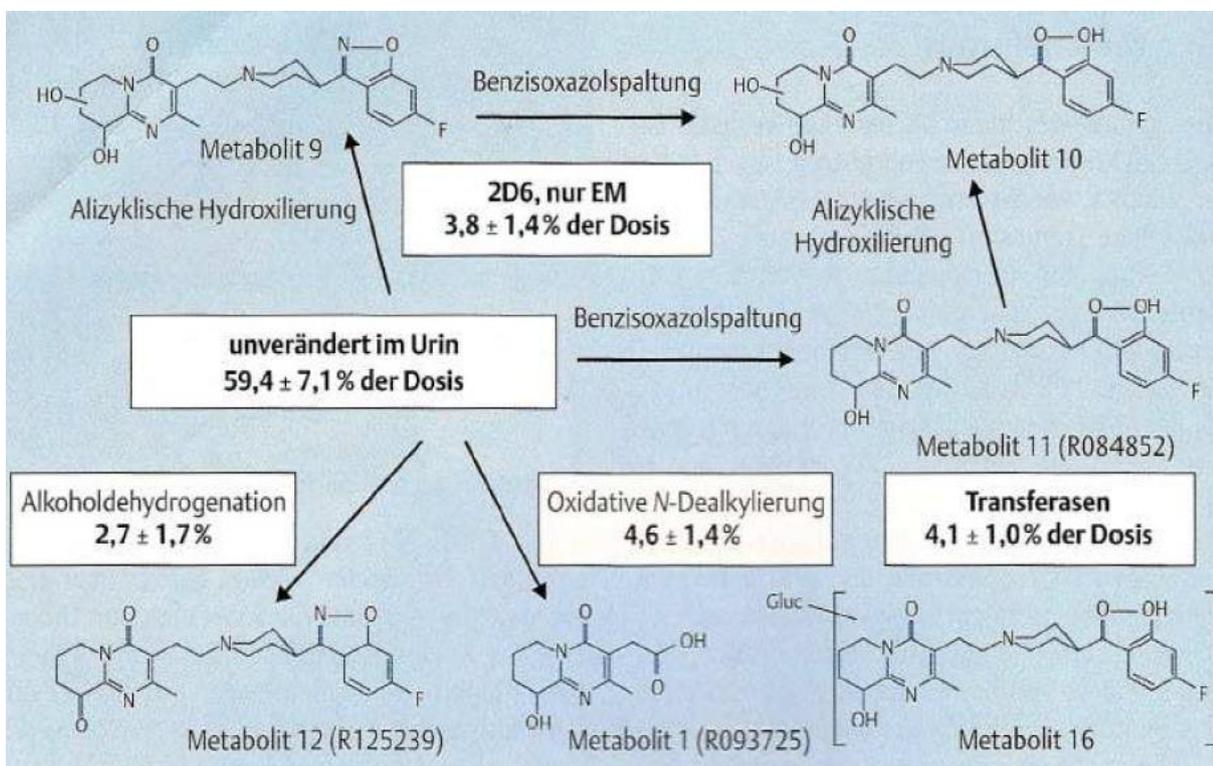


Abb.2: Paliperidon-Metabolisierungswege <sup>[1]</sup>

## Klinische Wirksamkeit <sup>[1], [2]</sup>

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von INVEGA® 6 Wochen getestet. Die Einnahme erfolgte einmal täglich in einer Dosis von 3,9 und 15 mg. Nach dem 4.Tag war bei allen untersuchten Dosierungen von INVEGA® ein positiver Unterschied zum Placebo erkennbar. Die Studien haben gezeigt, dass auch bei einer Langzeiteinnahme die Wirkung von INVEGA® im Vergleich zum Placebo signifikant besser war. Als Fazit dieser 6-wöchigen Studie wurde festgestellt, dass INVEGA® 3,9 und 15 mg sich als Wirksam und gut verträglich erwies.

## Dosierung <sup>[1], [2]</sup>

INVEGA® ist zur oralen Anwendung bestimmt. Es ist als Retardtablette in den Stärken 3 mg, 6 mg, 9 mg und 12 mg erhältlich. Die empfohlene Dosis beträgt morgens einmal täglich 6 mg. Die Einnahme sollte entweder grundsätzlich auf nüchternen Magen oder prinzipiell mit dem Frühstück erfolgen. Es sollte vermieden werden zwischen einer Einnahme im nüchternen oder im nicht-nüchternen Zustand zu wechseln. Die Retardtablette muss als Ganzes mit Hilfe von Flüssigkeit geschluckt werden und darf nicht gekaut, zerkleinert oder geteilt werden. Da eine nicht resorbierbare Hülle vorliegt, wird diese zusammen mit nicht löslichen Bestandteilen des Tablettenkerns aus dem Körper ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Tagesdosis der Clearance anzupassen und zu überwachen.

## Gegenanzeigen <sup>[1], [2]</sup>

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Risperidon oder gegen einen der sonstigen Bestandteile sollte INVEGA® nicht eingenommen werden.

## **Nebenwirkungen** <sup>[1], [2]</sup>

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen: Kopfschmerzen, Tachykardie, Akathisie, Sinustachykardie, extrapyramidale Störungen, Somnolenz, Schwindel, Sedierung, Tremor, Hypertonie, Dystonie, orthostatische Hypotonie und Mundtrockenheit.

Zu den dosisabhängigen Nebenwirkungen werden genannt: Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, verstärkter Speichelfluss, Erbrechen, Dyskinesie, Akathesie, Dystonie, extrapyramidale Störungen, Hypertonie, Parkinsonismus.

Bei höheren Dosierungen von INVEGA® (9 und 12 mg) wurden häufiger extrapyramidale Symptome beobachtet.

In den Studien wurden vermehrt erhöhte Serum-Prolaktin-Werte festgestellt.

Aufgrund der ZNS-Wirkung von Paliperidon ist das Führen von Maschinen und Lenken von Fahrzeugen zu unterlassen.

## **Wechselwirkungen** <sup>[1], [2]</sup>

Wechselwirkungen treten mit Medikamenten auf, die die QT-Intervall verlängern zum Beispiel Antiarrhythmika der Klasse IA und III. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme einiger Antihistaminika sowie einiger anderer Antipsychotika und einiger anderer Antimalariawirkstoffe. Aufgrund der primären ZNS-Effekte von Paliperidon soll bei der Einnahme von INVEGA® mit anderen zentralwirksamen Medikamenten Acht gegeben werden. Ebenfalls kommt es zu Wechselwirkungen mit Levodopa und anderen Dopaminagonisten. Arzneimittel wie Metoclopramid können die Resorption beeinflussen.

Da es sich bei Paliperidon um den aktiven Metaboliten von Risperidon handelt, kommt es bei der gleichzeitigen Einnahme mit Risperidon zu einer additiven Exposition.

## Schwangerschaft und Stillzeit <sup>[1], [2]</sup>

Im Tierversuch erwies sich Paliperidon als nicht teratogen. Allerdings wird von einer Einnahme während der Schwangerschaft abgeraten, da hierzu keine Studien vorliegen. Allgemein ist zu sagen, dass die Einnahme von Antipsychotika während des letzten Trimenons beim Säugling zu langanhaltenden, aber reversiblen, neurologischen Störungen extrapyramidaler Art führen. Aufgrund der lipophilen Eigenschaften von Paliperidon geht es in die Muttermilch über und soll daher in der Stillzeit nicht angewendet werden.

## Ergänzendes <sup>[1]</sup>

Die OROS® Technologie kommt bei INVEGA® zum Einsatz und nutzt das Prinzip der Osmose aus. Dadurch wird eine gleichmäßigere Freisetzung des Wirkstoffes über 24 Stunden ermöglicht. Die OROS® Technologie (**O**smotic controlled **R**elease **O**ral delivery **S**ystem) bedient sich der Funktion einer semipermeablen Membran. Sie umschließt hüllenartig drei Kompartimente, die physikalisch nicht voneinander getrennt sind. Zwei dieser Kompartimente sind mit Arzneistoff beladen.

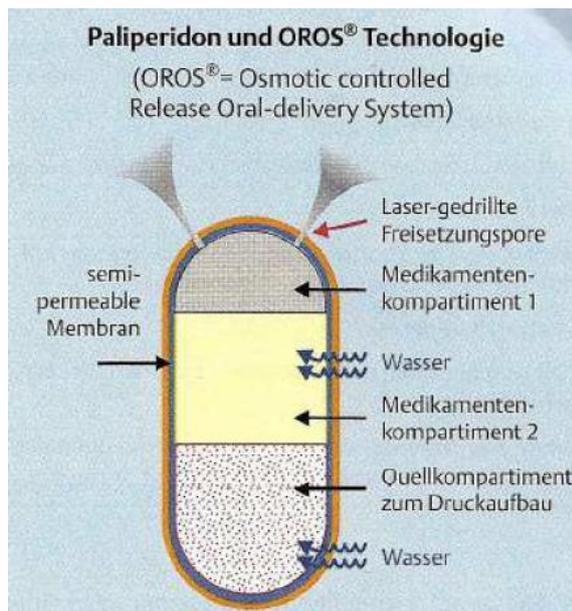


Abb.3: Paliperidon ER und OROS®-Technologie <sup>[1]</sup>

Das erste Kompartiment enthält die Initialdosis des Wirkstoffes. Im zweiten ist der Wirkstoff höher konzentriert. Das unterste Kompartiment besteht aus einem Quellmittel. Nach dem osmotischen Prinzip dringt Wasser im Gastrointestinaltrakt in die Tablette ein und führt zur Ausdehnung des Quellmittels. Der entstehende Druck drückt den Wirkstoff durch zwei lasergedrungte Öffnungen aus der Tablette. Gleichzeitig verdünnt das aufgenommene Wasser den Wirkstoff im höher konzentrierten Kompartiment. Dies ermöglicht eine gleichmäßige Wirkstofffreisetzung über einen längeren Zeitraum. Die biologisch inerten Kompartimente der Tablette bleiben während der Passage des Gastrointestinaltraktes unverändert und werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Tablette darf nicht geteilt werden, denn damit würde die Galenik zerstört und das pharmakologische Prinzip unwirksam gemacht werden.

## Literaturverzeichnis

- [1] Paliperidon ER (INVEGA®) – Der nächste Schritt zur optimalen Schizophrenietherapie (Thieme Verlag); Peter Falkai, Ekkehard Haen, Ludger Hargartner
- [2] Fachinformation INVEGA® 6mg Retardtabletten, Janssen-Cilag
- [3] SciFinder Scholar
- [4] NATCO PHARMA LIMITED; RAVI, Janaki Rama Rao; PULLA REDDY, Muddasani; ADIBHATLA KALI SATYA, Bhujanga Rao; VENKAIAH CHOWDARY, Nannapaneni; Patent: WO2009/16653 A1, 2009
- [5] <http://www.emea.europa.eu> (Invega, Paliperidone)
- [6] <http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/58092/chapter/preclinic>
- [7] Patent Application Publication US 2009/0156810 A1 (Synthesis of Paliperidone)
- [8] Patent Application Publication US 2009/0061005
- [9] Sicherheitsdatenblatt Paliperidon
- [10] Analytik I, Eberhard Ehlers, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, 2001
- [11] Riva, Renata; Banfi, Luca; Musumeci, Francesca; Castaldi, Graziano; Ghislieri, Diego; Tufaro, Roberto; Rasparini, Marcello; Malpezzi, Luciana; European Journal of Organic Chemistry, 2011, # 12 p. 2319 - 2325
- [12] Methods and dosage forms for controlled delivery of paliperidone; PCT Int. Appl. (2004), Patent: WO 2004010981 A1 20040205
- [13] Instrumentelle pharmazeutische Analytik; Rücker, Neugebauer, Willems; 4.Auflage