



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **236 260 A1**

4(51) **A 61 K 47/00**
A 61 K 9/20

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP A 61 K / 275 213 5	(22)	16.04.85	(44)	04.06.86
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	VEB Fahlberg-List, 3013 Magdeburg, Alt-Salbke 60/63, DD
(72)	Fahr, Frank, Dr. rer. nat.; Kala, Helmut, Prof. Dr. sc.; Fries, Gerhard, Dr. rer. nat., DD

(54) **Verfahren zur Verbesserung der Resorption schwerlöslicher Arzneistoffe von schwach saurem Charakter**

(57) Verfahren zur Verbesserung der Resorption schwerlöslicher Arzneistoffe von schwach saurem Charakter. Die Erfindung bezieht sich auf das Gebiet der Arzneimittelherstellung. Das Ziel der Erfindung bestand darin, die Resorption schwerlöslicher Arzneistoffe von schwach saurem Charakter unter Verwendung von Hilfsstoffen, die gut verträglich sind, zu verbessern. Dadurch erzielt man mit geringeren Wirkstoffmengen gleich gute therapeutische Ergebnisse. Die Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß eine Polyvinylalkohol-Adipinsäure-Natriumcarbonat-Kombination als Resorptionsbeschleuniger verwendet wird.

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Verbesserung der Resorption schwerlöslicher Arzneistoffe von schwach saurem Charakter, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Polyvinylalkohol-Adipinsäure-Natriumcarbonat-Kombination als Resorptionsbeschleuniger verwendet wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich allgemein auf das Gebiet der Arzneimittelherstellung. Insbesondere werden Möglichkeiten aufgezeigt, um die Resorption schwerlöslicher Arzneistoffe von schwach saurem Charakter zu verbessern. Einfluß hat diese Maßnahme auf bestimmte Pharmazeutika insofern, daß mit geringeren Wirkstoffmengen gleich gute therapeutische Ergebnisse erzielt bzw. erwartet werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß die Resorption schwerlöslicher Verbindungen durch chemische Abwandlung des Arzneistoffes, durch Veränderung der Molekülgröße, durch Schaffung geeigneter pH-Verhältnisse, durch Mikronisierung, durch geeignete Wahl der Applikationsform, durch Bereitung sogenannter Feststoffdispersionen sowie durch Verwendung von Resorptionsbeschleunigern – auch als Sorptionsvermittler und Absorptionsbeschleuniger bezeichnet – beeinflusst werden kann.

Nach W. A. Ritschel (Ritschel, W. A., Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1973) werden als Resorptionsbeschleuniger organische Lösungsmittel, wie Ethanol, Fettalkohole und Fettsäureester, oberflächenaktive Stoffe, wie nichtionogene, anionenaktive und kationenaktive Tenside, Gallensalze, Saponine, Enzyme, Komplexbildner und Kohlenhydrate, wie Sorbit und Glucosamin, eingesetzt.

Das verbesserte Auflösungsverhalten von schwerlöslichen Arzneistoffen aus Feststoffdispersionen beruht auf einer Reduzierung der Teilchengröße, auf dem Vorliegen des Arzneistoffes in metastabilen Zuständen und auf solubilisierenden Eigenschaften der verwendeten pharmazeutischen Hilfsstoffe (PVP, PEG, Cyclodextrine, verschiedene organische Säuren, Zucker und Zuckeralkohole). Ein wesentlicher Nachteil dieser bekannten Verfahren besteht darin, daß sich das Auflösungsverhalten schwerlöslicher Arzneistoffe durch Feststoffdispersionen nur bei einem ungünstigen Verhältnis von Arznei- zu Hilfsstoff verbessern läßt.

Wie bekannt, besteht ein Zusammenhang zwischen der Löslichkeit und der Resorption einer Substanz. Extrem schwer lösliche Arzneistoffe werden oftmals auch schlecht resorbiert. Allgemein ist damit zu rechnen, daß sich bei einer Löslichkeit von weniger als 0,3% Probleme bezüglich der Resorption ergeben werden (Ritschel, W. A., Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1953, S. 55; Thoma, K., Österreich.-Apotheker-Ztg. 32 (1978) 8, 157).

Es ist weiterhin bekannt (DDR-Pat. 72 349), daß man die Löslichkeit schwerlöslicher Verbindungen durch Polyvinylalkohol verbessern kann. Am Beispiel von Phenobarbital, Benzocain und Thymol konnte nachgewiesen werden, daß Polyvinylalkohol die Löslichkeit dieser Stoffe in einer Konzentration von 5% bis auf 400 Relativ-% (Benzocain) erhöht.

Polyvinylalkohol wird bereits für verschiedene Zwecke in der Arzneimittelherstellung, z. B. als Granulierflüssigkeit für Klebstoffgranulate, anstelle von Gummi arabicum beim Andecksirup zum Dragieren, verwendet. Weiterhin sind sogenannte Quellstoff-Tabletten bekannt, die z. B. Agar, Cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol oder ihre Derivate enthalten, die im Verdauungstrakt aufquellen und den wirksamen Stoff langsam, aber unvollständig freigeben (vergleiche z. B. BRD-Pat. 632 201 und BRD-Pat. 939 282). Auch wurde Polyvinylalkohol zur Herstellung fester, steuerbar resorbierbarer Arzneimittelzubereitungen schwerlöslicher Wirkstoffe verwendet (BRD-Pat. 1 931 910).

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, die Resorption schwerlöslicher Arzneistoffe von schwach saurem Charakter unter Verwendung von Hilfsstoffen, die gut verträglich sind, zu verbessern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Verwendung von Polyvinylalkohol allein zur Resorptionsverbesserung schwerlöslicher Arzneistoffe von schwach saurem Charakter erbringt keinen meßbaren Effekt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß man eine wesentliche Resorptionsbeschleunigung erzielt, wenn man eine Polyvinylalkohol-Adipinsäure-Natriumcarbonat-Kombination verwendet.

Diese Hilfsstoffkombination läßt sich zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen in Granulat- oder Tablettenform verwenden. Zweckmäßigerweise verwendet man Polyvinylalkohol und einen Teil des Natriumcarbonates in der inneren und Adipinsäure sowie Natriumcarbonat in der äußeren Phase, indem man den schwach sauren Arzneistoff mit Polyvinylalkohol und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen, z. B. Natriumcarbonat, vermischt, mit Wasser granuliert und die äußere Phase, bestehend aus Adipinsäure und weiteren Hilfsstoffen, wie z. B. Natriumcarbonat und Fließmitteln, hinzufügt und homogen verteilt. Das erhaltene Granulat kann entweder direkt appliziert oder zu Tabletten verpreßt werden.

Ausführungsbeispiele

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele erläutert und das Auflösungsverhalten in vitro an Hand von Tabellen dokumentiert.

Beispiel 1:

Zusammensetzung der Rezeptur:

2 000 g	N-Methyl-N-(2,4,6-triiod-3-aminophenyl)-glutaramidsäure (Iomeglamsäure)
470 g	Polyvinylalkohol (Typ 55/02)
200 g	Natriumcarbonat, wasserfrei
343 g	Natriumcarbonat, wasserfrei
842 g	Adipinsäure
120 g	Talk
25 g	Calciumstearat

2000 g Iomeglamsäure, 470 g Polyvinylalkohol und 200 g Natriumcarbonat, wasserfrei, werden trocken, z. B. im Wirbelschichtgranulator, vermischt und durch Einsprühen von etwa 333 K warmem Wasser granuliert. Das erhaltene Granulat wird gesiebt und mit der äußeren Phase, bestehend aus 343 g Natriumcarbonat, wasserfrei, 842 g Adipinsäure, 120 g Talk und 25 g Calciumstearat, homogen vermischt. Das so erhaltene Produkt kann direkt als Applikationsform verwendet oder zu Tabletten von 400 mg Gewicht verpreßt werden.

Beispiel 2:

Zusammensetzung der Rezeptur:

2 000 g	Phenylbutazon
500 g	Polyvinylalkohol (Typ 45/02)
200 g	Natriumcarbonat, wasserfrei
340 g	Natriumcarbonat, wasserfrei
840 g	Adipinsäure
120 g	Talk

2 000 g Phenylbutazon, 500 g Polyvinylalkohol und 200 g Natriumcarbonat, wasserfrei, werden trocken, z. B. im Wirbelschichtgranulator, vermischt und durch Einsprühen von etwa 333 K warmem Wasser granuliert. Das erhaltene Granulat wird gesiebt und mit der äußeren Phase, bestehend aus 340 g Natriumcarbonat, wasserfrei, 840 g Adipinsäure und 120 g Talk, homogen vermischt. Das so erhaltene Produkt kann direkt als Applikationsform verwendet oder zu Tabletten verpreßt werden.

Beispiel 3:

Zusammensetzung der Rezeptur:

2 000 g	Indometazin
500 g	Polyvinylalkohol (Typ 45/02)
74 g	Natriumcarbonat, wasserfrei
126 g	Natriumcarbonat, wasserfrei
310 g	Adipinsäure
90 g	Talk

2 000 g Indometazin, 500 g Polyvinylalkohol und 74 g Natriumcarbonat, wasserfrei, werden trocken, z. B. im Wirbelschichtgranulator, vermischt und durch Einsprühen von etwa 333 K warmem Wasser granuliert. Das so erhaltene Granulat wird gesiebt und mit der äußeren Phase, bestehend aus 126 g Natriumcarbonat, wasserfrei, 310 g Adipinsäure und 90 g Talk, homogen vermischt. Das so erhaltene Produkt kann direkt als Applikationsform verwendet oder zu Tabletten verpreßt werden.

Tabelle 1

Auflösungsverhalten von Iomeglamsäurezubereitungen nach der Paddle-Methode

t (min)	Handelsprodukt c (mg/100 ml)	Iomeglamsäure- zubereitung c (mg/100 ml)
15	0,84	5,23
30	0,85	5,21
45	0,91	4,80
60	1,00	4,78
75	1,03	4,51
90	1,04	4,33
105	1,02	4,16120
1,08	4,10	
180	1,08	3,94
300	1,11	3,96
420	1,14	3,93

Tabelle 2

Auflösungsverhalten von Phenylbutazon nach der Paddle-Methode

t (min)	Arzneistoff c (mg/100 ml)	Granulat c (mg/100 ml)	Tablette c (mg/100 ml)
15	0,62	2,02	2,63
30	0,78	1,72	2,20
45	0,86	1,63	2,01
60	0,91	1,58	1,95
75	0,96	1,53	1,88
90	0,97	1,47	1,88
105	0,95	1,44	1,83
120	0,96	1,41	—
180	0,99	1,32	1,84
300	0,99	1,28	1,92
420	0,99	1,77	1,94