



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 248 057 A5

4(51) A 61 K 31/365

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP A 61 K / 292 273 1	(22)	08.07.86	(44)	29.07.87
(31)	P3524572.7	(32)	10.07.85	(33)	DE
(71)	siehe (73)				
(72)	Etienne, Alain; Gruber, Peter, Dr. Dipl.-Chem.; Busch, Ulrich, Dr. Dipl.-Chem., FR				
(73)	Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach an der Riss, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]-oxy]-(9S)-erythromycin				

(57) Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung solcher Arzneimittelformen, die oral angewendet werden können und hohe, langanhaltende Blut- und Gewebespiegelwerte ergeben. Erfindungsgemäß wird der Wirkstoff mit einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Grammäquivalenten basischer Hilfsstoff, wie Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, u. a. vermischt und

- die innige Mischung nach Zusatz weiterer Hilfsstoffe granuliert und zur Tablette verpreßt oder
- die innige Mischung kompaktiert, zu einem Granulat aufgebrochen und eine Fraktion der gewünschten Granulatgröße ausgesiebt oder
- die innige Mischung mit einem Klebstoff versetzen und pelletiert oder
- die innige Mischung in einer Schmelze suspendiert und in einem Kühlturm versprüht

und die so erhaltenen Verabreichungsformen mit einem magensaftresistenten Überzug versehen, der den Wirkstoff in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 freigibt.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen zur oralen Anwendung, enthaltend 9-Deoxy-11-deoxy-9,11-[imino-[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]oxy]-(9S)-erythromycin als Wirkstoff, **gekennzeichnet dadurch**, daß dieser Wirkstoff mit einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Grammäquivalenten basischer Hilfsstoff innig vermischt wird und entweder
 - a) diese innige Mischung nach Zusatz weiterer Hilfsmittel granuliert und zu Tabletten verpreßt oder
 - b) diese innige Mischung mit einem Klebstoff versehen und pelletiert oder
 - c) diese innige Mischung kompaktiert, zu einem Granulat aufgebrochen und hieraus eine Fraktion der gewünschten Granulatgröße ausgesiebt oder
 - d) diese innige Mischung in einer Schmelze suspendiert und die Schmelze in einem Kühlturm zu sphäroiden Teilchen bestimmter Durchmesser versprüht wird
 und die so erhaltenen Formen anschließend mit einem magensaftresistenten Lacküberzug versehen werden, der den Wirkstoff in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 freigibt, und, gewünschtenfalls, die nach den Verfahrensschritten c) oder d) erhaltenen Teilchen in einem Suspensionsmittel zur Herstellung eines Sirups suspendiert werden.
2. Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß diese ein Sprengmittel enthalten.
3. Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff zusammen mit üblichen Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt ist und die Tabletten mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.
4. Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff zu Pellets geformt vorliegt und die Pellets mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.
5. Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff zu Granulaten geformt vorliegt und die Granulate mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoffen freigibt.
6. Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff in Form von sprüherstarteten sphäroiden Teilchen vorliegt, die mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.
7. Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß diese mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 6,0 und 6,4 den Wirkstoff freigibt.
8. Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen, zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß als basische Hilfsstoffe Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydrogencarbonat, Calciumhydroxid, Calciumcarbonat, Magnesiumaluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Trinatriumphosphat in einem Verhältnis von 1 Grammoll Wirkstoff zu 2 bis 50 Grammäquivalenten basischen Hilfsstoff vorliegen, die Formen mit einem Lack aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Copolymerisaten aus Methacrylsäure und -methylester, Celluloseacetatphthalat oder Gemischen dieser Verbindungen mengenmäßig so überzogen sind, daß die Überzüge bis 2 Stunden magensaftresistent bleiben und die Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff noch weitere Hilfsmittel enthält.
9. Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß Anspruch 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß als basischer Hilfsstoff eine Mischung verschiedener basischer Hilfsstoffe vorliegt.

Hierzu 1 Seite Zeichnung

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer oraler, fester Arzneimittelformen enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)-ethyliden]oxy]-(9S)-erythromycin, im Folgenden AS-E 136 genannt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der DE-AL-2.515.075 (vgl. auch GB-PS Nr. 1 520 963) wird AS-E 136 als eine besonders gut antibakteriell wirkende Substanz beschrieben. Eine gute antibakterielle Wirkung wird vor allen Dingen dann erzielt, wenn diese Substanz in gelöster Form unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes, z.B. intravenös, appliziert wird. AS-E 136 zeigt gegenüber anderen Makrolid-Antibiotika wesentliche Vorteile, da es nur 1mal pro Tag mit einer Gesamtdosis bis 500 mg appliziert werden muß; es zeichnet sich im Vergleich zu anderen Antibiotika gleichen Strukturtyps, z. B. gegenüber Erythromycin, durch ungewöhnlich hohe und langanhaltende Gewebespiegel aus.

In üblicher Weise hergestellte oral zu applizierende Formen, die die Substanz AS-E 136 enthalten, führen jedoch nach ihrer Applikation nur zu sehr geringen und meistens schwankenden Gewebespiegelwerten, solche Formen haben sich deshalb bisher für die Applikation dieser Wirksubstanz als ungeeignet erwiesen. Es bestand ein dringendes Bedürfnis, oral zu applizierende Arzneimittelformen, die AS-E 136 enthalten, und diese Nachteile nicht besitzen, aufzufinden bzw. zu entwickeln.

AS-E 136 ist charakterisiert durch eine ausgeprägte Empfindlichkeit in sauren Medien, die Wirksubstanz wird, wie für viele Makrolid-Antibiotika, wie Erythromycin, üblich, bei der Einwirkung von Magensaft (pH 1,0 bis 2,0) in kurzer Zeit zerstört. Das Hauptzerfallsprodukt des AS-E 136 ist Erythromycylamin, das zwar auch eine antibakterielle Aktivität entfaltet, aber bei oraler Applikation am Menschen in einem nur so geringen Ausmaß resorbiert wird, daß mikrobiologisch wirksame Blutspiegel mit dieser Substanz bei sehr hohen Dosierungen nicht oder nur unvollständig aufgebaut werden können. Dies läßt sich anhand der erzielten Werte für die Flächen unter der Plasmaspiegelkurve (AUC — „area under the curve“) verdeutlichen.

Tabelle 1 zeigt die AUC-Werte nach Gabe von Erythromycylamin

Tabelle 1

AUC-Werte (gerundet) von Plasmaspiegeln nach peroraler Gabe als Tablette an 7 Probanden.

Proband	AUC bis 24 Stunden post applic. (mcg/ml x h) x 1000
1	700
2	300
3	500
4	500
5	550
6	100
7	250

Selbst bei pH-Werten um 5,5, bei denen Erythromycin für eine Resorption bereits ausreichend lang chemisch stabil ist, hält bei AS-E 136 die Hydrolyseempfindlichkeit noch unverändert an. Erst bei pH-Werten um oder über 7,0 gewinnt AS-E 136 an Stabilität, wie sich auch aus den nachfolgenden Tabellen 2 und 3 ergibt:

Tabelle 2

pH-Wert	% intakte Erythromycin-Base	
	nach 30 Min.	nach 60 Min.
1,3	30	10
4,5	55	50
5,5	100	85

Tabelle 3

pH-Wert	% intakte Substanz AS-E 136 nach 30 Minuten
1,0	10
6,0	20
6,5	20
7,0	50
7,5	80
8,0	95

Man kann AS-E 136, gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen, wie Trägerstoffe und Sprengmittel, auch nicht einfach mit einem magensaftresistenten Lack, der den Wirkstoff erst bei pH-Werten über 7,0 freigibt, umhüllen, da ein derartiger pH-Bereich in dem zu Resorption zur Verfügung stehenden Magendarmtrakt nicht vorkommt. Dies ergibt sich bereits aus folgenden Überlegungen: Die durchschnittlichen pH-Werte des menschlichen Darmes liegen zwischen 5,0 und 7,0 und zwar 5,0 im obersten Darmabschnitt (Duodenum) und 7,0 im untersten Abschnitt (Colon). Weiterhin ist bekannt, daß das Ausmaß der Resorption in tieferen Darmabschnitten stark eingeschränkt ist. Dies gilt insbesondere für große Moleküle, wie das Makrolid AS-E 136. Es wäre zum Beispiel für einen magensaftlabilen Wirkstoff wie Erythromycin nicht schwierig, eine zuverlässige Arzneiform zu entwickeln, da der Wirkstoff im obersten Darmabschnitt (pH ca. 5–5,5) bereits ausreichend stabil ist. Es gehört in diesem Fall zum Stand des Wissens, den Wirkstoff, zum Beispiel mit geeigneten Hilfsstoffen, zu einer Tablette zu verpressen und diese mit sogenannten magensaftresistenten Lacken, wie Celluloseacetatphthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, zu überziehen. Nach Verlassen des Magens löst sich im Darmsaft dieser Lack ab, der Wirkstoff wird gelöst und resorbiert. Dieses bekannte Prinzip ist im Falle von AS-E 136 nicht anwendbar, weil der Wirkstoff, wie aus der Tabelle 2 ersichtlich, erst im pH-Bereich von 7,5 ausreichende Stabilität aufweist. Dieser pH-Wert wird in der Regel jedoch im Darm nicht erreicht bzw. nur im Bereich des Colon transcendens bzw. descendens. Hier aber ist die Arzneiform in den eingedickten Faeces eingeschlossen und das Resorptionsausmaß nur mehr sehr gering.

Die komplexe Abhängigkeit der AS-E 136 Resorption vom pH-Profil in den einzelnen Darmabschnitten und dem aus anderen Gründen abnehmenden Resorptionsausmaß in tieferen Darmbereichen kann mit AS-E-Formen, die aufgrund des gewählten magensaftresistenten Lackes den Wirkstoff in verschiedenen Darmbereichen abgeben, genau gezeigt werden. (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4

AUC-Werte (gerundet) von Plasmaspiegeln von verschiedenen Chargen mit Wirkstoff-Freigabe bei unterschiedlichen pH-Werten

Chargen-Nr.	Freigabe pH-Wert	AUC-Werte 0–24 Stunden ($\mu\text{g/ml} \times \text{h}$) $\times 100$		
		min.		max.
ZP 234/12	5,0	1,0	—	56,0
ZP 234/13	6,2–6,7	650,0	—	1 650,0
ZP 234/14	7,0–7,4	130,0	—	390,0

Die Charge ZP 234/12 besteht aus 23,52 % Starterkerne aus 70 % Saccharose und 30 % Maisstärkepuder, 46,37 % Wirkstoff, 15,65 % Talk, 5,65 % Polyvinylpyrrolidon, 7,05 % Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und 1,96 % Rizinusöl; die Charge ZP 234/13 aus 24,91 % Starterkerne derselben Zusammensetzung, 49,54 % Wirksubstanz, 11,52 % Talk, 6,05 % Polyvinylpyrrolidon, 4,36 % Eudragit S, 1,09 % Eudragit L, 1,64 % Rizinusöl, 0,91 % Magnesiumstearat; die Charge ZP 234/14 aus 23,5 % Starterkerne derselben Zusammensetzung, 46,74 % Wirkstoff, 11,60 % Talkum, 5,71 % Polyvinylpyrrolidon, 7,89 % Eudragit S, 1,03 % Eudragit L, 2,67 % Rizinusöl, 0,86 % Magnesiumstearat (die Prozente sind als Gewichtsprozente angegeben, Wirkstoff ist AS-E 136).

Aus obiger Tabelle ist ersichtlich, daß Pellets, die mit einem Lack überzogen sind, der die Freigabe des Wirkstoffs bei pH 5,0 erlaubt (pH-Bereich im Duodenum am Magenausgang) praktisch keine Blutspiegel an antimikrobieller Wirkung aufweisen. Wählt man eine Überzug für die gleichen Pellets, der eine Freigabe des Wirkstoffs bei pH-Wert zwischen 6,2 und 6,7 gestattet (Bereich des unteren Duodenum bis Ileum), so erzielt man damit nur schwankende und niedrige Blutspiegel, überzieht man aber diese Pellets mit einem Film, der die Freigabe des Wirkstoffs erst bei einem pH-Wert von 7,0 bis 7,4 erlaubt, so beobachtet man wiederum ein deutliches Absinken der Blutspiegel. Wird also ein Lack verwendet, der den Wirkstoff in einem Darmbereich mit pH 5,0 freigibt, so tritt praktisch kein Blutspiegel auf, d. h. der Wirkstoff wird rascher zersetzt als resorbiert. Setzt man dagegen den Wirkstoff in einem pH-Bereich frei, in welchem er stabiler ist (pH 7,0 bis 7,4), erzielt man praktisch ebenfalls keinen Blutspiegel, da in diesem Darmbereich (Colon) fast keine Resorption erfolgt. Bei einer Freisetzung des Wirkstoffes durch die Verwendung eines Lackes, der ihn in einem Darmbereich von pH-Werten zwischen 6,2 bis 6,7 freigibt, erreicht man nur sehr mäßige Blutspiegelwerte, da, wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist, die Geschwindigkeit der Wirkstoffzersetzung größer ist als die der Wirkstoffresorption. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich bei Einsatz der verfügbaren, verschiedenartigsten magensaftresistenten Lacken keine geeignete feste Arzneiform mit zuverlässiger Resorption für AS-E 136 herstellen läßt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung fester, oral zu applizierender Arzneimittelformen, die 9-Deoxy-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxy-ethoxy)ethyliden]-oxy]-(9S)-erythromycin enthalten und hohe, langanhaltende Blut- und Gewebespiegelwerte ergeben.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, den Wirkstoff AS-E 136 durch die Zugabe von Hilfsstoffen vor Zersetzung bei niedrigen pH-Werten zu schützen.

Es wurde nun gefunden, daß sich feste, oral applizierbare Arzneimittelformen, die AS-E 136 enthalten und hohe und gering streuende Blutspiegelwerte garantieren, dann herstellen lassen, wenn man den feinverteilten Wirkstoff innig mit einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Grammäquivalenten basischer Hilfsstoffe vermischt. Die Mischung kann einmal granuliert und gegebenenfalls nach Hinzufügung weiterer Hilfsstoffe, wie Sprengmittel, Bindemittel, Schmierstoffe, zu Tabletten verpresst werden oder die Mischung wird, gegebenenfalls nach Hinzufügung von

Klebstoffen, pelletiert, z. B. durch Auftragen auf Zuckerkügelchen. Außerdem kann die Mischung zur Herstellung von Granulaten, gegebenenfalls nach Hinzufügen weiterer Hilfsstoffe, brikettiert werden, z. B. mittels eines Walzenkompektors. Weiter kann die Mischung in einer Schmelze von Fetten, wie Stearylalkoholen, oder von Polyethylenglykolen, suspendiert und in einem Kühlturm zu kleinen, gleichmäßigen Teilchen sprüherstartet werden. Die nach diesen Verfahren erhaltenen Formen, wie Tabletten, Pellets, Granulate, werden anschließend mit einem magensaftresistenten Lack, der in dem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 löslich ist bzw. der den Wirkstoff bei einem pH-Wert zwischen 5,5 und 6,8, vorzugsweise 6,0 und 6,4 freigibt, überzogen.

Ein Beispiel für ein erfindungsgemäßes Produkt zeigt Tabelle 5, auf der die AUC-Werte von Plasmaspiegeln nach Gabe einer Mischung von 100 mg AS-E 136 und 100 mg Magnesiumcarbonat gemäß Beispiel 1 aufgelistet werden.

Tabelle 5

AUC-Werte (gerundet) von Plasmaspiegeln nach p.o.-Gabe von 500 mg AS-E 136 als Tablette an 12 Probanden

Proband	AUC bis 24 Stunden p.a. ($\mu\text{g/ml} \times \text{h}$) $\times 1000$
1	2600
2	1900
3	3800
4	1900
5	2100
6	2800
7	1500
8	1000
9	2800
10	2600
11	2600
12	3800

Als basische Hilfsstoffe dienen, für sich oder in Kombination miteinander Oxide, Hydroxide oder Carbonate von Magnesium oder Calcium, wie Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydrogencarbonat, Calciumhydroxid, Calciumcarbonat, Magnesiumaluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat, oder Carbonate, Hydrogencarbonate oder Hydroxide von Natrium oder Kalium, wie Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumhydroxid, aber auch stark basische Alkalisalze, wie Trinatriumphosphat. Bevorzugte basische Hilfsstoffe sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid und Natriumcarbonat. Der Wirkstoff und der basische Hilfsstoff sind in einem Verhältnis von mindestens 1 Grammolekül Wirkstoff zu 2 Grammäquivalente basische Hilfsstoff zu vermischen. Eine obere Mengenbegrenzung des basischen Hilfsstoffes ergibt sich aus der Größe der dabei resultierenden Arzneiformen und/oder aus der physiologischen Verträglichkeit des basischen Hilfsstoffes. Eine volumenmäßig große Arzneimittelform läßt sich schlecht applizieren. Im allgemeinen liegt die obere Grenze des basischen Hilfsstoffes bei 200 Grammäquivalenten. Das bevorzugte Verhältnis von Wirkstoff zu basischen Hilfsstoff beträgt 1 Grammolekül Wirkstoff zu 15 bis 50 Grammäquivalenten basischer Hilfsstoff.

Als magensaftresistente Lacke dienen vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Copolmerisate aus Methacrylsäure und -methylester (Eudragit L^(R) und Eudragit S^(R)), Celluloseacetatphthalat, Gemische dieser Lacke, aber auch sonstige Lacke, die sich im Bereich von pH 5,5 und 6,8 auflösen. Die Menge des Lackes wird so gewählt, daß die mit dem entsprechenden Lack überzogenen Formen zwischen 30 Minuten und 2 Stunden magensaftresistent sind; kleine Teile, z. B. Granulat, Pellets, sollten mindestens 30 Minuten, größere Tabletten aber 2 Stunden magensaftresistent sein. Magensaftresistent bedeutet, diese Formen sollten innerhalb der oben genannten Zeiten praktisch nicht den Wirkstoff bei einem Freigabetest mit künstlichem Magensaft nach außen abgeben.

Der Zusatz eines Sprengmittels bringt vor allem bei volumenmäßig großen Arzneimittelformen eine rasche Freisetzung des mit dem basischen Hilfsmittel versehenen Wirkstoffes und sorgt so für rasch einsetzende Resorption und Wirkung. Das Sprengmittel sorgt z. B. bei Tabletten für den raschen Zerfall in Granulatkörner. Dadurch wird die Oberfläche der Arzneiformmasse vergrößert, der basische Hilfsstoff schützt den säurelabilen Wirkstoff über einen genügenden Zeitraum, innerhalb dessen der Wirkstoff zur Resorption kommt. Die Menge, des Sprengmittels wird in Abhängigkeit von dessen Aktivität so bemessen, daß der Arzneimitteln Kern, z. B. Tablettenkern, innerhalb einer Stunde, bevorzugt innerhalb von 30 Minuten zerfällt. Als Sprengmittel kommen die hierfür üblicherweise verwendeten Hilfsstoffe, wie Stärke, Croscarmellose-Natrium (AC-DT-SOL^(R)), Natrium-Stärkeglycolat oder Crospovidone, allein oder in Kombination miteinander in Frage.

Es ist wichtig für alle erfindungsgemäßen Arzneiformen, daß der bis zu pH-Werten von 7 empfindliche Wirkstoff immer in enger Verbindung mit dem basischen Hilfsstoff vorliegt. Dies wird durch das innige Vermischen beider Substanzen und, beispielsweise, durch das Verpressen dieses Gemisches, gegebenenfalls nach Hinzufügung weiterer Hilfsstoffe, zu Tabletten erreicht. Als weitere Hilfsstoffe sind besonders die oben geschilderten Sprengmittel, aber auch sonst übliche Zusatzstoffe, wie Polyvinylpyrrolidon, oder Schmiermittel, wie Magnesiumstearat gemeint. Das zu tablettierende Gut wird befeuchtet, granuliert und das getrocknete Granulat zu Tabletten verpreßt. Eine solche Tablette wird erfindungsgemäß mit einem oben genannten magensaftresistenten Lack überzogen, beispielsweise durch Besprühen mit einer geeigneten Lacklösung.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, das innige Gemisch aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff mit einem Klebstoff, wie Polyvinylpyrrolidon, zu versehen und dieses Gemisch auf Pellet-Starterkerne „aufzukleben“. Als Pellet-Starterkerne dienen z. B. ausgerundete Zuckerkügelchen; die Suspension aus Wirkstoff, basischem Hilfsstoff und Klebstoff wird auf diese Pellet-Starterkerne aufgesprüht. Zur Pelletierung des oben genannten innigen Gemisches eignen sich auch viele andere, an sich bekannte Methoden.

Will man dagegen ein Wirkstoffgranulat herstellen, so kann man auch ein inniges Gemisch aus Wirkstoff, basischem Hilfsstoff und weiteren Zusatzstoffen, z. B. Klebstoffen wie Polyvinylpyrrolidon, in angefeuchtetem Zustand über einen Walzenkompektor brikettieren. Die dabei erzeugten groben Teilchen werden aufgebrochen, die geeignete Fraktion wird abgesiebt und der Rest nochmals an den Walzenkompektor zurückgegeben.

Will man besonders kleine und gleichmäßig große Teilchen erzeugen, z. B. für die Herstellung von Arzneimittelsuspensionen, wobei die Teilchen dann bevorzugt einen Durchmesser von 0,2 bis 0,5 mm aufweisen sollten, so bedient man sich vorteilhafterweise der Sprüherstarrung. In diesem Fall wird der Wirkstoff mit dem basischem Hilfsstoff in einer Schmelze suspendiert und diese Schmelze in einem Kühlturm versprüht. Als Schmelze eignen sich z. B. Fette bzw. Fettalkohole mit einem scharfen Schmelzpunkt, z. B. Stearylalkohol, aber auch andere Materialien mit ähnlichen physikalischen Eigenschaften, z. B. Polyethylenglykole.

Alle nach diesen Verfahren erhaltenen Teilchen werden jeweils anschließend mit einem magensaftresistenten Lack, der sich in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 löst, überzogen.

Nach dem Ablösen des magensaftresistenten Lackes im Darmtrakt bildet sich um den Wirkstoff eine basische Mikrosphäre mit einem gegenüber der Umgebung erhöhten pH-Wert, der den Wirkstoff in diesem Bereich stabilisiert. Die vorliegenden Teilchen mit ihren Mikrosphären bewegen sich bevorzugt entlang der Darmschleimhaut. Aufgrund des dadurch resultierenden kurzen Diffusionsweges wird es ermöglicht, daß der Wirkstoff weitgehend unzersetzt resorbiert wird, wobei dem Wirkstoff zugute kommt, daß er eine verhältnismäßig hohe Resorptionsrate aufweist im Gegensatz zu Erythromycylamin, seinem Zersetzungsprodukt.

Die Zeichnung zeigt das Auflösungsprofil einer gemäß Beispiel 1 hergestellten Tablette in einem künstlichen Darmsaft von pH 6,0 im Vergleich zu einer Tablette ohne basischen Hilfsstoff. Die Tablettenkerne wurden jeweils in eine USPXX-Apparatur gegeben und bei 100 U/min. mit dem Paddle gerührt. In der Figur ist auf der Ordinate das unzersetzte AS-E 136 in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Die Kurve A entspricht der gemäß Beispiel 1 hergestellten Tablette, Kurve B der Vergleichstablette ohne Zusatz basischer Hilfsstoffe.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele sollen das Wesen der Erfindung erläutern:

Beispiel 1

Zusammensetzung einer Tablette:

AS-E 136	100 mg	(1)
Magnesiumcarbonat	100 mg	(2)
Polyvinylpyrrolidon, quervernetzt	44,5 mg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg	(4)
Magnesiumstearat	1,0 mg	(5)
Celluloseacetatphthalat	24,8 mg	(6)
Dibutylphthalat	1,2 mg	(7)
	<u>276,5 mg</u>	

In dem angegebenen Verhältnis werden der Wirkstoff (1), der basische Hilfsstoff (2) und das Sprengmittel (3) gemischt und mit dem Klebstoff (4), gelöst in Isopropanol, befeuchtet, granuliert und getrocknet. Nach Zumischung des Schmiermittels (5) wird das Material zu Tabletten verpreßt, die mit einem Gemisch der Lackkomponenten (6) und (7), gelöst in Äthanol/Methylenchlorid, durch Besprühen überzogen werden.

Die magensaftresistente Tablette wird in einer USPXX-Freigabeapparatur getestet (Paddle-Methode, 100 U/Min., 37°C). Die gleiche Form wird nacheinander in den einzelnen Medien gerührt.

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	0
1 Stunde	künstl. Darmsaft	4,5	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	21,1
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	98,4

Beispiel 2

Zusammensetzung einer Tablette:

AS-E 136	100 mg	(1)
Magnesiumcarbonat	250 mg	(2)
Sprengmittel Stärke	44,5 mg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg	(4)
Magnesiumstearat	1,0 mg	(5)
Celluloseacetatphthalat	27,7 mg	(6)
Dibutylphthalat	1,4 mg	(7)
	<u>432,6 mg</u>	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden Tabletten mit dieser Zusammensetzung hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	0
1 Stunde	künstl. Darmsaft	4,5	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	10,9
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	99,2

Beispiel 3

Zusammensetzung einer Tablette:

AS-E 136	100 mg	(1)
Magnesiumoxid	175 mg	(2)
Sprengmittel Stärke	65 mg	(3)
Mikrokristalline Cellulose	110 mg	(4)
Polyvinylpyrrolidon	2 mg	(4)
Magnesiumstearat	2,5 mg	(5)
Celluloseacetatphthalat	31,8 mg	(6)
Dibutylphthalat	1,6 mg	(7)
	<u>482,9 mg</u>	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden nach dieser Zusammensetzung magensaftresistente Tabletten hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	0
1 Stunde	künstl. Darmsaft	4,5	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	0
20 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	77,9
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	99,4

Beispiel 4

Zusammensetzung einer Tablette:

AS-E 136	125 mg	(1)
Aluminiumhydroxid	20 mg	(2)
Calciumhydroxid	10 mg	(2)
Sprengmittel Stärke	35 mg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	6 mg	(4)
Magnesiumstearat	1 mg	(5)
Copolymerisat Methacrylsäure-ester (Eudragit L)	18 mg	(6)
Triacetin	2 mg	(7)
	<u>217 mg</u>	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden nach dieser Zusammensetzung magensaftresistente Tabletten hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
2 Stunden	künstl. Magensaft	1,2	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,2	32
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,2	96,4

Beispiel 5

Zusammensetzung einer Tablette:

AS-E 136	125 mg	(1)
Natriumcarbonat	125 mg	(2)
Sprengmittel Stärke	56 mg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	6 mg	(4)
Magnesiumstearat	3 mg	(5)
Celluloseacetatphthalat	30 mg	(6)

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden nach dieser Zusammensetzung magensaftresistente Tabletten hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
2 Stunden	künstl. Magensaft	1,2	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	24,3
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	98,2

Beispiel 6

AS-E 136 enthaltende Pellets:

AS-E 136	2,8 kg	(1)
Calciumhydroxid	4,2 kg	(2)
Sprengmittel Stärke	1,2 kg	(3)
Methylcellulose	0,4 kg	(4)
Polyäthylenglykol 6 000	1,4 kg	(5)
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	0,8 kg	(6)
Rizinusöl	0,2 kg	(7)
Talcum	0,4 kg	(8)

Die Komponenten (1) bis (5) werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die befeuchtete und gesiebte Masse extrudiert man durch ein Sieb von 0,8 mm. Die Stränge werden in einem Merumerizer gerundet. Die Komponenten (6) bis (8) werden in Isopropanol/Aceton 6:3/v:v gelöst bzw. suspendiert und die Lösung auf die getrockneten Pellets gesprüht. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
2 Stunden	künstl. Magensaft	1,2	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,4	47,5
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,4	96,9

Beispiel 7

AS-E 136 Granulat:

AS-E 136	2,72 kg	(1)
Magnesiumhydrogencarbonat	2,72 kg	(2)
Sprengmittel Stärke	0,95 kg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	0,14 kg	(4)
Celluloseacetatphthalat	3,38 kg	(5)
Dibutylphthalat	0,09 kg	(6)

Die Komponenten (1) bis (4) werden gemischt und mit Hilfe eines Walzenkompaktors brikettiert. Dieses Material wird gebrochen und die Fraktion 0,2–0,45 mm abgesiebt. Feinanteil und Grobanteil wird erneut verdichtet und gebrochen. Die 0,2–0,45 mm großen Teilchen werden mit den Komponenten (5) und (6), gelöst in Äthanol/Methylenchlorid 1:1/v:v, überzogen. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	< 3
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	69
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	99,3

Suspension aus diesem Granulat:

Die überzogenen Teilchen werden anschließend mit den genannten Zusatzstoffen vermischt und in Wasser suspendiert. Die Suspension enthält pro 20 ml:

magensaftresist. AS-E 136 Granulat	919,2 mg
Zitronensäure	150,0 mg
Saccharose	5000,0 mg
Natrium-Saccharinat	5,0 mg
Orange Aroma	60,0 mg
Xanthan-Gummi	125,0 mg

Beispiel 8

AS-E 136 Pellets:

AS-E 136	1,8 kg	(1)
Trinatriumphosphat	1,2 kg	(2)
Stearylalkohol	6,0 kg	(3)
Milchzucker	0,5 kg	(4)
Copolymerisat Methacrylsäure-ester (Eudragit S)	2,2 kg	(5)
Hydroxypropylmethyl- cellulosephthalat (HP 55)	0,8 kg	(6)
Talcum	3,0 kg	(7)

Der Stearylalkohol (3) wird bei 75°C geschmolzen, die Komponenten (1), (2) und (4) werden darin kräftig suspendiert. Die Suspension wird über eine Einstoffphase in einem Kühlturm versprüht. Die sprüherstarrten Teilchen (mehr als 80 % zwischen 0,2 und 0,5 mm Durchmesser) werden mit den Lackkomponenten (5), (6) und (7), gelöst bzw. suspendiert in Isopropanol/Aceton (1:1, v:v) vorsichtig versprüht, um ein Zusammenkleben der feinen Teilchen weitgehend zu vermeiden. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
30 Min.	künstl. Magensaft	1,2	< 3
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,5	74
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,5	99,1

-9-

-23-

