(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. September 2012 (27.09.2012)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/126813 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/054615

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. März 2012 (15.03.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
11159031.1 21. März 2011 (21.03.2011) EP

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **BRICKL, Rolf-Stefan** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **KRENKEL, Herrad-Odilia** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Anwalt: **HAMMANN, Heinz**; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

WO 2012/126813 A1

(54) **Title**: SOLID AMBROXOL-CONTAINING PREPARATION

(54) **Bezeichnung** : FESTE AMBROXOLHALTIGE ZUBEREITUNG

(57) **Abstract**: The present invention relates to solid ambroxol-containing preparations, obtainable by melt extrusion of a mixture consisting of a) 30 to 80% by weight ambroxol hydrochloride, b) 2 to 68% by weight of at least one hydrogenated vegetable oil, c) 2 to 68% by weight of at least one mixture containing esters of fatty acids and/or esters of hydroxyl fatty acids and d) 0 to 66% by weight of one or more pharmaceutical auxiliaries, in each case based on the total amount of the preparation and also to the use thereof for secretolytic treatment in acute and chronic bronchopulmonary diseases.

(57) **Zusammenfassung**: Die vorliegende Erfindung betrifft feste ambroxolhaltige Zubereitungen, erhältlich durch Schmelzextrusion einer Mischung bestehend aus a) 30 bis 80 Gew.-% Ambroxol Hydrochlorid, b) 2 bis 68 Gew.-% mindestens eines hydrierten Pflanzenöl, c) 2 bis 68 Gew.-% mindestens eines Gemisches enthaltend Fettsäureester und/oder Hydroxyfettsäureester und d) 0 bis 66 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer Hilfsstoffe, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitung sowie deren Verwendung zur sekretolytische Behandlung bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen.

FESTE AMBROXOLHALTIGE ZUBEREITUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft feste ambroxolhaltige Zubereitungen, erhältlich durch gemeinsame Schmelzextrusion sowie deren Verwendung zur sekretolytische Behandlung bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen.

STAND DER TECHNIK

Ambroxol Hydrochlorid (trans-4-(2-Amino-3,5-dibrombenzylamino)-cyclohexanol Hydrochlorid) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Expektorantien, der in der Therapie akuter und chronischer Erkrankungen der unteren Atemwege, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen, und zur Linderung akuter Halsschmerzen verwendet wird. Ambroxol Hydrochlorid wird dabei in verschiedenen Darreichungsformen verwendet, beispielsweise als Lutschtabletten, Tropfen, Saft, Tabletten, Retardkapseln, Brausetabletten oder Inhalationskonzentrat.

Die kommerziell erhältlichen festen Darreichungsformen von Ambroxol bestehen üblicherweise aus Pellets, die durch Sprüherstarrung hergestellt werden und einen Wirkstoffgehalt von etwa 35 Gew.-% aufweisen.

Nachteil dieses Herstellungsverfahrens ist die starke Abhängigkeit der Wirkstofffreigabe von der Verteilung der Partikelgröße, die wiederum stark von den Sprühparametern abhängt. Dies erfordert einen besonderen Aufwand um die Reproduzierbarkeit der Wirkstofffreigabe zu gewährleisten. Ein weiterer Nachteil des Herstellungsverfahrens ist der niedrige erzielbare Wirkstoffanteil der festen Zubereitung, der üblicherweise aufgrund von Sprühproblemen geringer als 35 % ist.

AUFGABENSTELLUNG

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, feste ambroxolhaltige Zubereitungen bereitzustellen, die durch ein reproduzierbares Verfahren hergestellt werden können und eine gezielte Einstellung der Wirkstofffreisetzung erlauben. Das Herstellverfahren dieser Zubereitung sollte vorzugsweise einfach, robust und für die kontinuierliche Herstellung geeignet sein.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es feste pharmazeutische Darreichungsformen mit hohem Wirkstoffgehalt bereitzustellen, deren Freigabecharakteristik sich gezielt einstellen lässt, um beispielsweise bei Bedarf ohne weiteres Bioäquivalenz zu den kommerziell erhältlichen festen Darreichungsformen erzielen zu können.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Diese Aufgaben werden gelöst durch feste ambroxolhaltige Zubereitungen, erhältlich durch Schmelzextrusion einer Mischung bestehend aus a) 30 bis 80 Gew.-% Ambroxol Hydrochlorid, b) 2 bis 68 Gew.-% mindestens eines hydrierten Pflanzenöl, c) 2 bis 68 Gew.-% mindestens eines Gemisches enthaltend Fettsäureester und/oder Hydroxyfettsäureester und d) 0 bis 66 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer Hilfsstoffe, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitung.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung die beschriebenen ambroxolhaltigen Zubereitungen, ein Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Darreichungsformen enthaltend die erfindungsgemäßen Zubereitungen sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zur sekretolytische Behandlung bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen.

Als Komponente a) wird erfindungsgemäß Ambroxol Hydrochlorid verwendet. Dieses zersetzt sich unter den erfindungsgemäßen Verarbeitungsbedingungen der Schmelzextrusion nicht.

Die Menge der Komponente a) in der erfindungsgemäßen Zubereitung kann je nach gewünschter Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. So wird der Ambroxolgehalt üblicherweise im Bereich von 30 bis 80 Gew.-% liegen, bevorzugt im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%. Eine spezielle Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Zubereitungen mit einem Ambroxolgehalt im Bereich von 60 bis 80 Gew.-%, vorzugsweise von 70 bis 80 Gew.-% und insbesondere von 75 bis 79 Gew.-%. Überraschenderweise wurde festgestellt, dass mit den erfindungsgemäßen Zubereitungen trotz hohen Ambroxolgehalts ein äquivalentes Freisetzungsprofil zu den kommerziellen Zubereitungen mit geringem Wirkstoffgehalt eingestellt werden kann.

Die Partikelgrösse des in den erfindungsgemässen Zubereitungen verwendeten Ambroxolhydrochlorids ist in weiten Bereichen unkritisch. Die gewählte Partikelgröße kann dabei zur Feineinstellung des gewünschten Freisetzungsprofils dienen. Hierbei gilt grundsätzlich, dass mit zunehmender Partikelgröße die Retardierung zunimmt.

Als Komponenten b) enthalten die erfindungsgemässen Zubereitungen wenigstens ein hydriertes Pflanzenöl.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten Komponenten b) üblicherweise in einer Menge von 2 bis 68 Gew.-%, bevorzugt in einer Menge von 4 bis 30 Gew.-% und besonders bevorzugt in einer Menge von 5 bis 20 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Geeignete hydrierte Pflanzenöle b) weisen üblicherweise einen Schmelzpunkt von wenigstens 50°C auf. Der Schmelzpunkt der hydrierten Pflanzenöle bzw. derer Gemische liegt beispielsweise im Bereich von 50 bis 100°C, vorzugsweise 60 bis 95°C, besonders bevorzugt im Bereich von 70 bis 90°C. Hierdurch wird die Extrudierbarkeit der Zubereitung gewährleistet.

Als geeignete hydrierte Pflanzenöle b) seien beispielsweise gehärtetes Rizinusöl (hydriertes Castoröl), hydriertes Palmkernöl, hydriertes Palmöl, gehärtete Kokosglyceride, hydriertes Kokosöl oder hydriertes Jojobaöl sowie deren Gemische. Bevorzugt wird in den erfindungsgemäßen Zubereitungen hydriertes Castoröl als Komponente b) verwendet.

Als Komponenten c) enthalten die erfindungsgemässen Zubereitungen wenigstens ein Gemisch enthaltend Fettsäureester und/oder Hydroxyfettsäureester.

Geeignete Gemische c) enthaltend Fettsäureester und/oder Hydroxyfettsäureester weisen üblicherweise einen Schmelzpunkt von wenigstens 45°C auf. Der Schmelzpunkt der Gemische c) enthaltend Fettsäureester und/oder Hydroxyfettsäureester liegt beispielsweise im Bereich von 45 bis 95°C, vorzugsweise 55 bis 90°C, besonders bevorzugt im Bereich von 65 bis 85°C. Hierdurch wird die Extrudierbarkeit der Zubereitung gewährleistet.

Als geeignete Gemische c) enthaltend Fettsäureester und/oder Hydroxyfettsäureester seien beispielsweise Carnaubawachs, Candelillawachs, Japanwachs oder Reiskleiewachs sowie

deren Gemische genannt. Bevorzugt wird in den erfindungsgemäßen Zubereitungen Carnaubawachs als Komponente c) verwendet.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten Komponente c) üblicherweise in einer Menge von 2 bis 68 Gew.-%, bevorzugt in einer Menge von 5 bis 30 Gew.-% und besonders bevorzugt in einer Menge von 5 bis 20 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Die Gesamtmenge der Komponenten b) und c) in den erfindungsgemäßen Zubereitungen beträgt dabei üblicherweise von 10 bis 70 Gew.-%, bevorzugt von 12 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt von 14 bis 30 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt von 15 bis 25 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Innerhalb der angegebenen Grenzen richtet sich die Menge an Komponente b) relativ zur Menge an Komponente c) bevorzugt danach, welches Freisetzungsprofil gewünscht ist. Üblicherweise liegt das Mengenverhältnis von b) zu c) dabei in einem Bereich von 10 : 1 bis 1 : 10, bevorzugt im Bereich von 5 : 1 bis 1 : 5.

Die Partikelgröße der in den erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzten Komponenten b) und c) ist in weiten Bereichen unkritisch.

Als Komponenten d) können die erfindungsgemässen Zubereitungen übliche pharmazeutische Hilfsstoffe wie Sprengmittel, Füllstoffe, Schmiermittel, Trennmittel, Fliessregulierungsmittel, Weichmacher und Farbstoffe in Mengen bis zu etwa 66 Gew.-%, bevorzugt von, 0 bis 36 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0 bis 5 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt von 0 bis 3 Gew.-% enthalten. Diese und die im Folgenden angegebenen Mengen beziehen sich jeweils auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Als geeignete Sprengmittel seien beispielsweise Crospovidon, Croscarmellose, Natriumalginat, Natriumstärkeglykolat, Carboxymethylnatriumstärkeglykolat, getrocknete Maisstärke und Gemische davon genannt, wobei die Menge an Sprengmittel, sofern verwendet, üblicherweise im Bereich von 0,01 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 0,05 bis 20 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-% liegt.

Als geeignet Füllstoffe seien beispielsweise die Oxide von Magnesium, Aluminium, Silicium und Titan sowie Laktose, Mannit, Sorbit, Xylit, Pentaerythrit und seine Derivate genannt, wobei die Menge an Füllstoff, sofern verwendet, üblicherweise im Bereich von 0,01 bis 5, vorzugsweise von 0,05 bis 2 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich von 0,1 bis 1 Gew.-% liegt.

Als geeignete Fliessregulierungsmittel seien beispielsweise Wachse wie, Lecithine, Mono-, Di- und Triglyceride langkettiger Fettsäuren, wie C_{12}-, C_{14}-, C_{16}- und C_{18}-Fettsäuren, genannt, wobei die Menge, sofern verwendet, üblicherweise im Bereich von 0,01 bis 5, vorzugsweise 0,05 bis 2 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich von 0,1 bis 1 Gew.-% liegt.

Als geeignete Weichmacher seien beispielsweise neben niedermolekularen Polyalkylenoxiden wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol und Polyethylenpropylenglykol auch mehrwertige Alkohole wie Propylenglykol, Glycerin, Pentaerythrit und Sorbit sowie Natriumdiethylsulfosuccinat, Mono-, Di- und Triacetat des Glycerin und Polyethylenglykol-stearinsäureester genannt, wobei die Menge an Weichmacher, sofern verwendet, üblicherweise im Bereich von 0,01 bis 5, vorzugsweise 0,05 bis 2 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich von 0,1 bis 1 Gew.-% liegt.

Als geeignete Schmiermittel seien beispielsweise langkettige Alkohole, wie Stearylalkohol, Stearate von Aluminium oder Calcium sowie Talkum und Silikone genannt, wobei die Menge an Schmiermittel, sofern verwendet, üblicherweise im Bereich von 0,01 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise von 0,05 bis 20 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-% liegt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen, wobei eine Mischung aus a) Ambroxol Hydrochlorid b) dem hydrierten Pflanzenöl, c) dem Gemisch enthaltend Fettsäureester und/oder Hydroxyfettsäureester und d) gegebenenfalls den Hilfsstoffen bereitgestellt und durch Schmelzextrusion weiterverarbeitet wird.

Das Extrudieren wirkstoffhaltiger Schmelzen wird beispielsweise in EP 0809487, EP 0809488, EP 0854707 oder EP 0998919 beschrieben.

Um die erfindungsgemässen Zubereitungen herzustellen, kann Ambroxolhydrochlorid in Form einer physikalischen Mischung mit den übrigen Komponenten b), c) und d) extrudiert werden, wobei das Mischen der Komponenten a) bis d) vor und/oder während des Extrusionsvorgangs erfolgen kann. Üblicherweise wird man die voneinander getrennten Komponenten a) bis d) gleichzeitig in den Extruder einbringen und während des Extrusionsvorgangs mischen.

Im Übrigen erfolgt die Extrusion aller Komponenten in an sich bekannter Weise in Extrudern, vorzugsweise in Ein- oder Doppelschneckenextrudern in einem Temperaturbereich zwischen 40 und 80°C, bevorzugt 60 bis 75°C. Die Formgebung der ambroxolhaltigen Schmelze zu den erfindungsgemässen Zubereitungen kann beispielsweise durch Düsenplatten mit entsprechenden Bohrungen erfolgen. Die Zerkleinerung des Extrudates in volumengleiche Stücke kann entweder mit rotierenden Messern direkt an der Düsenplatte erfolgen oder die extrudierten Stränge werden nach dem Erstarren in geeigneten Mühlen (z.B. Comill mit Raspelsieben) gemahlen oder in Sphäronizern gebrochen. Die Extrudatstücke können direkt weiterverwendet werden oder sie werden in Sphäronizern bei Temperaturen zwischen 40 und 80 °C, vorzugsweise bei 50 bis 65 °C noch gerundet, um das Fließverhalten zu verbessern.

Die so erhaltenen Extrudate können entweder unmittelbar in loser Form, d.h. als Pellets oder Granulat, mit Dosiersystemen verabreicht oder in Kapseln abgefüllt werden oder nach Mischen mit Tablettierhilfsstoffen in üblichen Tablettiermaschinen zu Tabletten verpresst werden.

Die erfindungsgemässen Zubereitungen sowie die daraus hergestellten Darreichungsformen sind pharmazeutische Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.

Gewünschtenfalls kann die erfindungsgemäße feste Zubereitung oder pharmazeutische Darreichungsform mit einem üblichen Überzug zur Verbesserung des Aussehens und/oder des Geschmacks oder zur zusätzlichen Verzögerung der Wirkstofffreigabe versehen werden. Die vorliegende Erfindung ermöglicht auf einfache Weise eine gezielte Einstellung des Wirkstofffreisetzungsprofils der erfindungsgemässen pharmazeutische Darreichungsform, vor allem bei der Herstellung von pharmazeutischen Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.

Abbildung 1 zeigt den Einfluss des Anteils an Carnaubawachs auf die Wirkstofffreisetzung sowie den Einfluss der Partikelgröße des Extrudats. Aufgetragen ist die Wirkstofffreisetzung in [%] über die Zeit in [h]. Der Partikeldurchmesser des verwendeten Extrudats der einzelnen Messreihen ist jeweils mit „0.6 mm“ bzw. „1.0 mm“ angegeben.

Abbildung 2 zeigt den Einfluss eines Sprengmittels auf die Wirkstofffreisetzung sowie den Einfluss der Partikelgröße des Extrudats. Aufgetragen ist die Wirkstofffreisetzung in [%] über die Zeit in [h]. Der Partikeldurchmesser des verwendeten Extrudats der einzelnen Messreihen ist jeweils mit „0.6 mm“ bzw. „1.0 mm“ angegeben.

Abbildung 3 zeigt den Einfluss der Partikelgröße von Ambroxolhydrochlorid auf die Wirkstofffreisetzung sowie den Einfluss der Partikelgröße des Extrudats. Aufgetragen ist die Wirkstofffreisetzung in [%] über die Zeit in [h]. Der Partikeldurchmesser des verwendeten Extrudats der einzelnen Messreihen ist jeweils mit „0.6 mm“ bzw. „1.0 mm“ angegeben.

Abbildung 4 zeigt den Einfluss der Anteile an hydriertem Castoröl und Carnaubawachs auf die Wirkstofffreisetzung. Aufgetragen ist die Wirkstofffreisetzung in [%] über die Zeit in [h]. Die Form (Spheronisierung) des jeweils verwendeten Extrudats ist durch (s) für Stäbchen und (p) für Pellet gekennzeichnet.

Abbildung 5 zeigt den Einfluss der Spheronisierung auf die Wirkstofffreisetzung. Aufgetragen ist die Wirkstofffreisetzung in [%] über die Zeit in [h]. Die Form (Spheronisierung) des jeweils verwendeten Extrudats ist durch (s) für Stäbchen und (p) für Pellets gekennzeichnet.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand nicht einschränkender Beispiele näher erläutert.

AUSFÜHRUNGSBEISPIEL

Beispiele 1 bis 6:

Tabelle 1. Zusammensetzung der Beispiele 1 bis 6

Bsp.	Ambroxol-hydrochlorid [mg]	hydriertes Castoröl [mg]	Carnauba-wachs [mg]	Stearyl-alkohol [mg]	Kollidon CL [Gew.-%]	Ambroxol-hydrochlorid [Gew.-%]
1	30	6	2	-	-	79
2	60	12	4	4	-	75
3	60	4	12	4	-	75
4	60	12	4	4	4	71
5	60	12	4	4	-	75
6	60	12	4	4	-	75

Die in der Tabelle 1 angegebenen Mengen an Ambroxolhydrochlorid und den Komponenten b), speziell hydriertes Castoröl mit einem nominalen Schmelzpunkt von 80 °C, c), speziell Carnaubawachs und d), speziell Stearylalkohol und Kollidon CL, wurden gemischt, in einen gleichläufigen 9 mm Doppelschnecken-Extruder (Typ Fa Three-Tec, Schweiz) eingebracht und bei einer Barrel-Temperatur von 78°C extrudiert. Als Düsendurchmesser wurden 0.6 mm und 1.0 mm eingesetzt Die über die Extruderdüsenleiste austretenden Schmelzstränge wurden durch eine Mühle mit Raspelsieb pelletiert, zerkleinert und in Hartgelatinekapseln mit 75 mg Wirkstoffgehalt abgefüllt. Für Beispiele 1 und 4 wurde strahlgemahlener Wirkstoff mit besonders kleiner Partikelgröße, für Beispiele 2, 3, 5 und 6 wurde etwas gröberer stiftgemahlener Wirkstoff eingesetzt.

Die Wirkstofffreisetzung wurde in einer Sotax Dissolution Anlage Typ AT7 mittels Paddlemethode mit 100 Upm in Phosphatpuffer pH 7.5 bei 37 °C über 24 Stunden gemessen. Diese in-vitro-Methode dient zur Bestimmung der Lösungsrate von wirkstoffhaltigen Zubereitungen.

Die Ergebnisse dieses Tests sind in den Abbildungen 1 bis 3 dargestellt.

Abb. 1 zeigt, dass eine Erhöhung des Carnaubawachsanteils die Retardierung deutlich erhöht, ebenso wie eine Erhöhung des Extrudatdurchmessers.

Abb. 2 zeigt, dass der Zusatz eines Sprengmittels die Retardierung deutlich vermindert, ebenso wie eine Erhöhung des Extrudatdurchmessers.

Abb. 3 zeigt, dass eine geringere Partikelgröße des Ambroxolhydrochlorids die Retardierung deutlich vermindert, ebenso wie eine Erhöhung des Extrudatdurchmessers.

Beispiele 7 bis 10

Tabelle 2: Zusammensetzungen der Beispiele 7 – 10

Bsp.	Ambroxolhydrochlorid [mg]	hydriertes Castoröl [mg]	Carnaubawachs [mg]	Ambroxolhydrochlorid [Gew.-%]
7	150	30	10	78.9
8	150	25	15	78.9
9	150	20	20	78.9
10	150	10	30	78.9

Die in der Tabelle 2 angegebenen Mengen an strahlgemahlenen Ambroxolhydrochlorid und der Komponente b), speziell hydriertes Castoröl mit einem nominalen Schmelzpunkt von 80 °C, und der Komponente c), speziell Carnaubawachs, wurden gemischt, in einen gleichläufigen 34 mm Doppelschnecken-Extruder (Typ Fa Werner & Pfleiderer) eingebracht und bei einer Material-Temperatur von 70°C extrudiert. Als Düsendurchmesser wurden 0.7 mm bzw. 0.8 mm eingesetzt. Die über die Extruderdüsenleiste austretenden Schmelzstränge wurden in einem Spheronizer bei 36 °C und 1000 Upm 5 Minuten lang zu Stäbchen gebrochen und anschließend bei 60 °C und 100 Upm 20 Minuten lang zu runden Pellets spheronisiert. Dann wurden die Stäbchen bzw. Pellets in Hartgelatinekapseln mit 75 mg Wirkstoffgehalt abgefüllt.

Für Die Wirkstofffreisetzung wurde in einer Sotax Dissolution Anlage Typ AT7 mittels Paddlemethode mit 100 Upm in Phosphatpuffer pH 6.8 bei 37 °C über 7 Stunden gemessen. Diese in-vitro-Methode dient zur Bestimmung der Lösungsrate von wirkstoffhaltigen Zubereitungen.

Die Ergebnisse dieses Tests sind in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt.

Abbildung 4 zeigt, dass durch die Variation des Verhältnisses von b), speziell hydriertes Castoröl, und c), speziell Carnaubawachs, eine Feinabstimmung der Wirkstofffreisetzung ohne weiteres möglich ist. Die hierfür verwendeten Zusammensetzungen gemäß Beispielen 7 und 8 lagen jeweils in Stäbchenform (s) vor.

Abbildung 5 zeigt, dass auch durch die Variation der Spheronisierung eine Feinabstimmung der Wirkstofffreisetzung ohne weiteres möglich ist. Die hierfür verwendeten Zusammensetzungen gemäß Beispiel 8 lagen sowohl in Stäbchenform (s) als auch in Pelletform (p) vor.

Diese Beispiele zeigen, dass die Freigabecharakteristik (Wirkstofffreisetzung) über einen sehr weiten Bereich gut steuerbar ist, d.h. es kann nahezu jedes gewünschte Retardierungsprofil eingestellt werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Feste ambroxolhaltige Zubereitungen, erhältlich durch Schmelzextrusion einer Mischung bestehend aus a) 30 bis 80 Gew.-% Ambroxol Hydrochlorid, b) 2 bis 68 Gew.-% mindestens eines hydrierten Pflanzenöl, c) 2 bis 68 Gew.-% mindestens eines Gemisches enthaltend Fettsäureester und/oder Hydroxyfettsäureester und d) 0 bis 66 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer Hilfsstoffe, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitung.

2. Zubereitungen nach Anspruch 1, wobei das hydrierte Pflanzenöl b) einen Schmelzpunkt von wenigstens 50°C aufweist.

3. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das hydrierte Pflanzenöl b) hydriertes Castoröl ist.

4. Zubereitungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Gemisch enthaltend Fettsäureester und/oder Hydroxyfettsäureester c) einen Schmelzpunkt von wenigstens 50 °C aufweist.

5. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Gemisch enthaltend Fettsäureester und/oder Hydroxyfettsäureester c) Carnaubawachs ist.

6. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitungen gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei eine Mischung aus a) Ambroxol Hydrochlorid b) dem hydrierten Pflanzenöl, c) dem Gemisch enthaltend Fettsäureester und/oder Hydroxyfettsäureester und d) gegebenenfalls den Hilfsstoffen bereitgestellt wird und durch Schmelzextrusion weiterverarbeitet wird.

7. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend eine Zubereitungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.

8. Verwendung einer Darreichungsform gemäß Anspruch 7 zur sekretolytische Behandlung bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen.

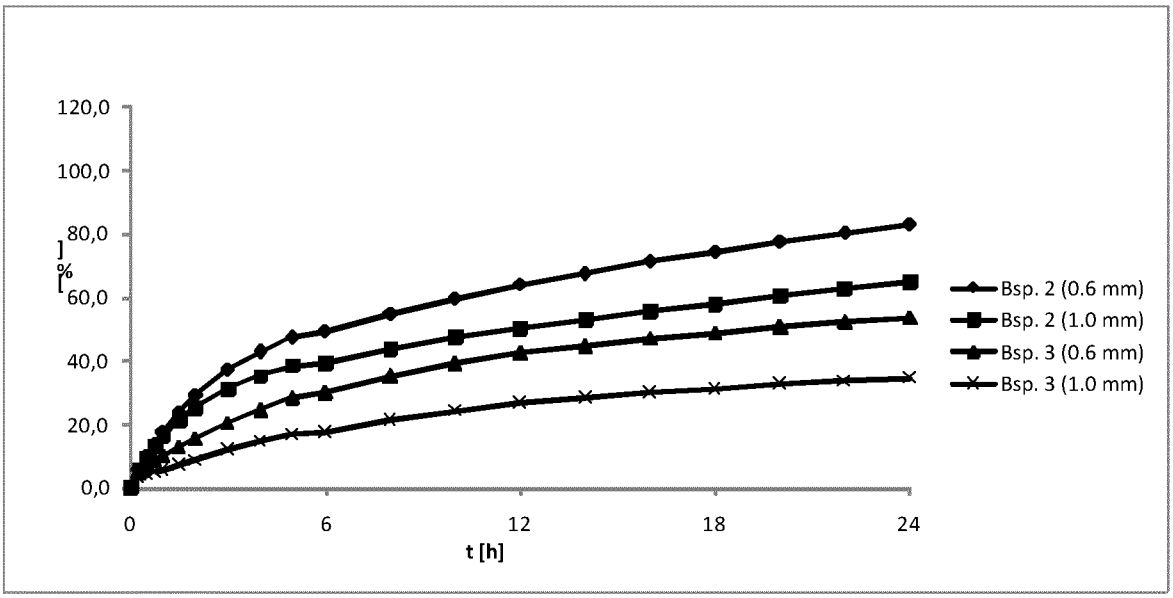

120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
]%[
0
6
12
18
24
t [h]
Bsp. 2 (0.6 mm)
Bsp. 2 (1.0 mm)
Bsp. 3 (0.6 mm)
Bsp. 3 (1.0 mm)

Abb. 1

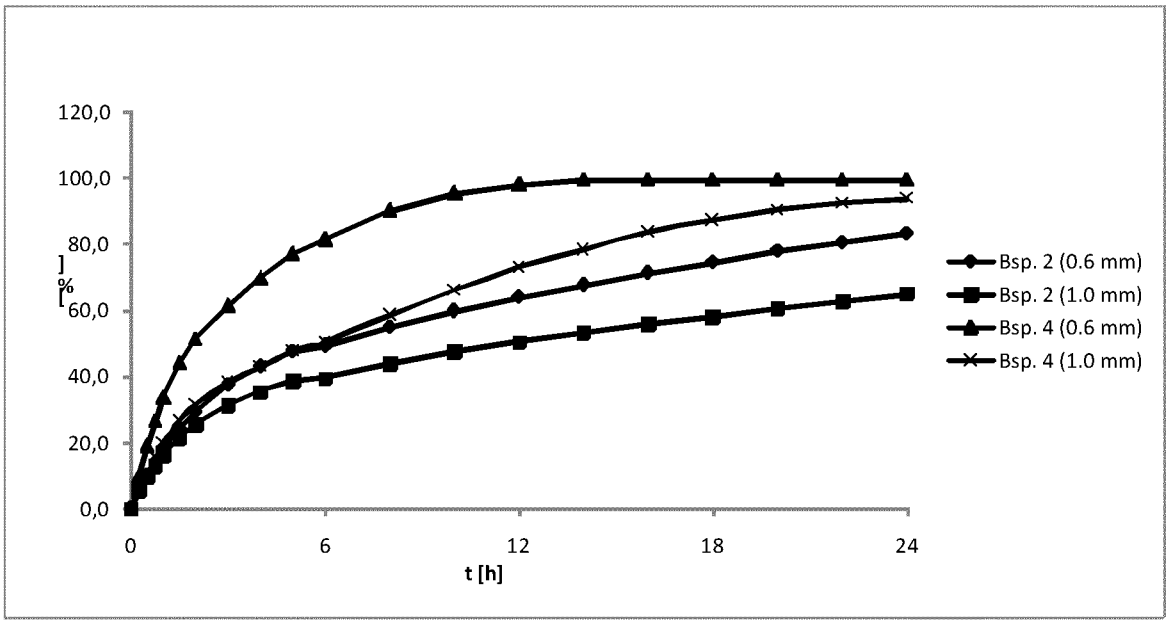

120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
]%[
0
6
12
18
24
t [h]
Bsp. 2 (0.6 mm)
Bsp. 2 (1.0 mm)
Bsp. 4 (0.6 mm)
Bsp. 4 (1.0 mm)

Abb. 2

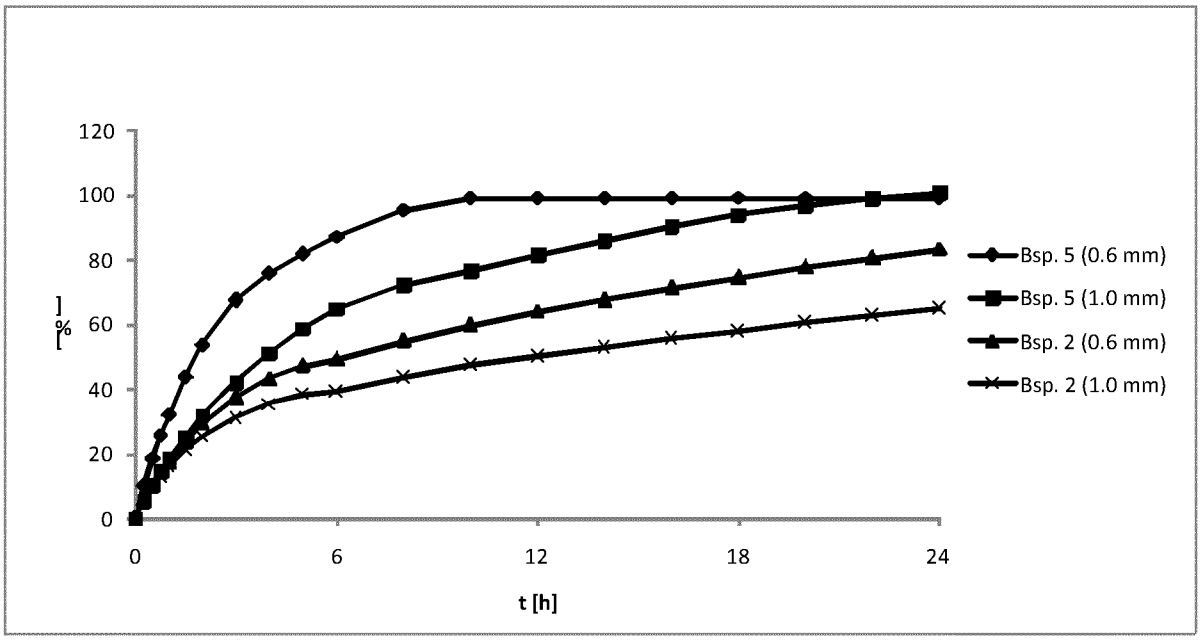

120
100
80
60
40
20
0
]%[
0
6
12
18
24
t [h]
Bsp. 5 (0.6 mm)
Bsp. 5 (1.0 mm)
Bsp. 2 (0.6 mm)
Bsp. 2 (1.0 mm)

Abb. 3

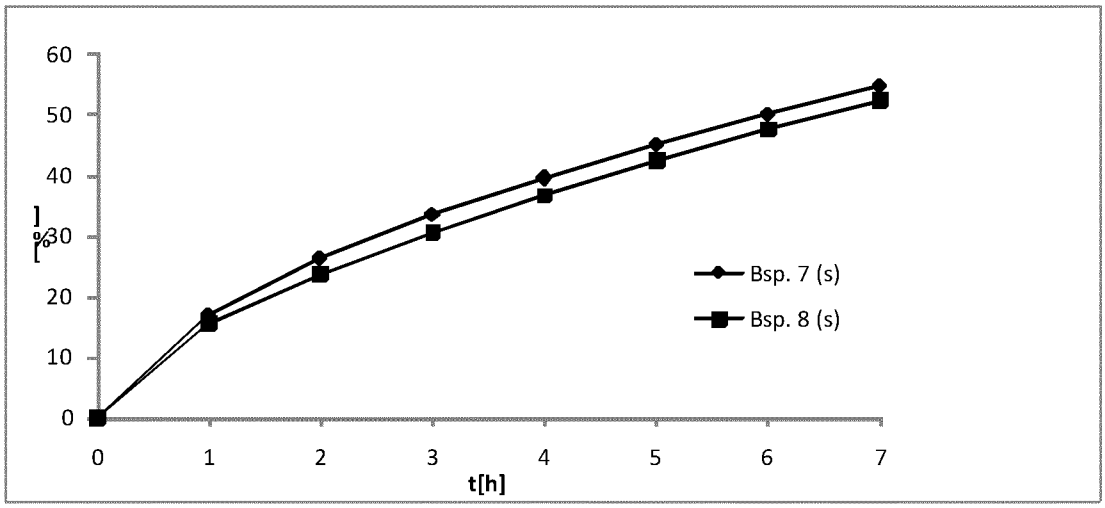

60
50
40
30
20
10
0
]%[
0
1
2
3
4
5
6
7
t[h]
Bsp. 7 (s)
Bsp. 8 (s)

Abb. 4

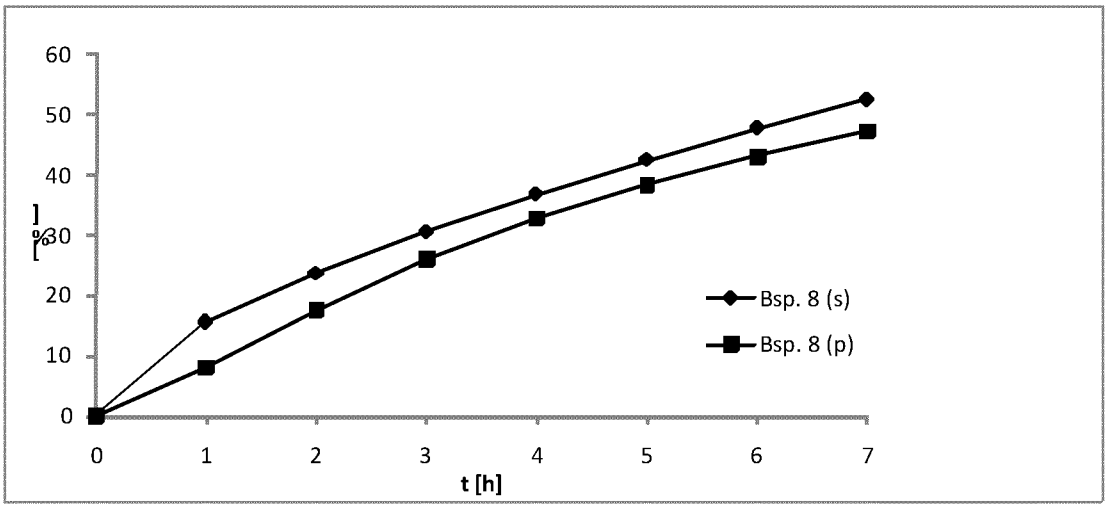


Abb. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/054615

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/16 A61K31/137
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 208 144 A1 (HEUMANN PHARMA GMBH & CO [DE]) 14 January 1987 (1987-01-14) page 1, lines 1-10 page 6, lines 16-22 page 7, lines 18-23 page 9, lines 10-19 example 1 -----	1-5,7,8
X	DATABASE WPI Week 200427 Thomson Scientific, London, GB; AN 2004-286857 XP002657184, -& JP 2004 024686 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 29 January 2004 (2004-01-29) abstract the whole document example 5 -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 May 2012	29/05/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schwald, Claudia

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/054615

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0208144 A1	14-01-1987	DE 3524003 A1	08-01-1987
		EP 0208144 A1	14-01-1987
JP 2004024686 A	29-01-2004	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/054615

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/16 A61K31/137
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 208 144 A1 (HEUMANN PHARMA GMBH & CO [DE]) 14. Januar 1987 (1987-01-14) Seite 1, Zeilen 1-10 Seite 6, Zeilen 16-22 Seite 7, Zeilen 18-23 Seite 9, Zeilen 10-19 Beispiel 1 -----	1-5,7,8
X	DATABASE WPI Week 200427 Thomson Scientific, London, GB; AN 2004-286857 XP002657184, -& JP 2004 024686 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 29. Januar 2004 (2004-01-29) Zusammenfassung das ganze Dokument Beispiel 5 -----	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. Mai 2012	29/05/2012

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schwald, Claudia

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/054615

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0208144 A1	14-01-1987	DE 3524003 A1	08-01-1987
		EP 0208144 A1	14-01-1987
JP 2004024686 A	29-01-2004	KEINE	