



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 549 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27. 10. 1983

in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 9/26  
A 61 K 31/485

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

---

(21) DD A 61 K / 309 506 3 (22) 26.11.87 (44) 07.11.91

---

(71) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, O - 4010 Halle, DE

(72) Schneidewind, Eva-Maria, Dr.; Metzner, Jürgen, Doz. Dr.; Wenzel, Udo, Prof. Dr.; Steup, Albrecht, Dr.; Nindel, Horst, Dr. Dipl.-Chem., DE

(73) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, O - 4010 Halle; Zentralinstitut für Apothekenwesen und Medizintechnik, O - 4050 Halle, DE

(74) siehe (71)

---

(54) Verfahren zur Herstellung einer Ethylmorphin-Arzneiform mit gleichmäßig verzögerter Wirkstofffreisetzung

---

(55) Ethylmorphin; Retardarzneimittel; hydrophile Matrix; Mischung von Polyvinylalkoholen; Therapie des akuten und chronischen Reizhustens sowie schwerer chronischer bzw. terminaler Schmerzzustände

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer peroral applizierbaren Retardarzneiformulierung des Ethylmorphins in der der Wirkstoff in einer hydrophilen Matrix, die aus einem Gemisch von Polyvinylalkoholen mit unterschiedlichem Vinylacetatgehalt und nichttoxischen Hilfsstoffen besteht, eingebettet ist; sie trägt wesentlich zur Verbesserung der Therapie des akuten und chronischen Reizhustens sowie zur Kombinationsbehandlung starker chronischer bzw. schwerer terminaler Schmerzen bei, indem sie über einen gewünschten Zeitraum gleichmäßige Blutspiegelwerte des Wirkstoffes gewährleistet, und sie ist technologisch und ökonomisch vorteilhaft herzustellen.

## Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung einer Ethylmorphin-Arzneiform mit gleichmäßig verzögerter Wirkstofffreisetzung unter Verwendung einer Polyvinylalkoholmatrix, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 5 bis 85% Ethylmorphin mit einer Hilfsstoffmischung, bestehend aus 5 bis 95 Gewichtsteilen eines vollverseiften Polyvinylalkoholes mit 0 bis 3% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 40 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 60 000 bis 80 000 und einer Gesamtoberfläche von größer  $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$  und 95 bis 5 Gewichtsteilen eines teilverseiften Polyvinylalkoholes mit 10 bis 18% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 50 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 80 000, einer Gesamtoberfläche von größer  $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$  und einem spezifischen Porenvolumen von größer  $0,2 \text{ cm}^3/\text{g}$  vereinigt und diesem Gemisch, bezogen auf die Gesamtmasse dieser Arzneistoff-Hilfsstoffmischung, 0 bis 10% Talkum und 0 bis 15% Magnesiumstearat zusetzt.

Hierzu 1 Seite Zeichnung

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer peroral applizierbaren Arzneiform des Ethylmorphins mit gleichmäßig verzögerter Wirkstofffreisetzung. Die ideale orale Retardform muß ähnlich wirken wie eine intravenöse Dauerinfusion, das heißt, durch die gleichmäßige und vollständige Freisetzung des Wirkstoffes aus der Arzneiform über einen bestimmten Zeitraum wird ein konstanter therapeutischer Blutspiegel eingestellt, der eine Langzeitwirkung des Arzneimittels bei gleichzeitiger Reduzierung der Nebenwirkungen garantiert.

Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar und dient zur Herstellung eines vorzugsweise zur Therapie des akuten und chronischen Reizhustens sowie zur Kombinationsbehandlung starker chronischer bzw. schwerer terminaler Schmerzen bei Krebspatienten einsetzbaren Retardarzneimittels.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß man die Freisetzung von Wirkstoffen aus Arzneiformen durch Umhüllungs- oder Überzugs-, Einbettungs- und/oder Matrix- und Gerüstverfahren verzögern kann.

Die Anwendbarkeit aller dieser Verfahren ist vor allem abhängig von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes und den klinisch-pharmakologischen Anforderungen an die Retardform.

Es ist bekannt, daß hydrophobe Matrices z. B. aus PVC, Polyethylen, Silikonharz und wachs- oder fettartigen Stoffen als Gerüstsubstanz für die Retardierung löslicher Arzneistoffe geeignet sind. Es ist bekannt, daß nach der Applikation unlöslicher Matrices die ausgelaugten Gerüste bei einigen Patienten Reizungen der Darmschleimhaut bzw. Ileussympptome auslösen können.

Die vorgenannten Nachteile können durch die bekannten Verfahren der Mikropelletierung umgangen werden, indem der Wirkstoff zu Pellets mit zeitlich verschiedener Wirkstofffreisetzung verarbeitet und in Hartgelatinekapselform gebracht wird (WO 8300264). Eine andere Möglichkeit, Arzneistoffe zu retardieren, besteht in der Verwendung einer hydrophilen Matrix. So sind vor allem Zellulose-Matrices beschrieben (US 4443428, DE 3045634, DE 3246492, DE 3309516 u. a.).

Für den Wirkstoff Ethylmorphin und seine physiologisch verträglichen Salze sind mehrere Möglichkeiten der Herstellung fester peroraler Arzneiformen bekannt. Die bisher verwendeten Arzneiformen mit sofortiger Freigabe des Wirkstoffes weisen zum Teil mehrere Mängel auf. So ist zum Beispiel infolge von Spitzenkonzentrationen des Wirkstoffes im Blut das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen nicht zu vermeiden. Als besonders nachteilig für die Schmerzbehandlung erweist sich die relativ kurze Wirkungsdauer nach Gabe der entsprechenden herkömmlichen Arzneiformen.

## Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung einer peroral applizierbaren Ethylmorphin-Retardarzneiform, die den Wirkstoff über einen gewünschten Zeitraum hinweg vollständig und gleichmäßig freigibt, wobei die Arzneistoffretardierung durch geeignete, industriell verfügbare, pharmazeutisch-technologisch gut zu verarbeitende Hilfsstoffe erfolgen soll.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Liberation des Arzneistoffes durch Inkorporation desselben in ein hydrophiles, unter physiologischen Bedingungen quellfähiges und erodierbares Matrixgerüst zu verzögern, wobei die Steuerung der Freisetzung des Arzneistoffes durch die eingearbeiteten hydrophilen Hilfsstoffe erfolgen soll.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß man 5 bis 85% Ethylmorphin mit einer Hilfsstoffmischung, bestehend aus 5 bis 95 Gewichtsteilen eines vollverseiften Polyvinylalkoholes mit 0 bis 3% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 40 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 60 000 bis 80 000 und einer Gesamtoberfläche von größer  $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$

und 95 bis 5 Gewichtsteilen eines teilverseiften Polyvinylalkoholes mit 10 bis 18% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 50 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 80000 und einer Gesamtoberfläche von größer  $0,5\text{m}^2/\text{g}$  und einem spezifischen Porenvolumen von größer  $0,2\text{cm}^3/\text{g}$  vereinigt, der bezogen auf die Gesamtmasse dieser Arzneistoff-Hilfsstoffmischung 0 bis 10% Talkum und 0 bis 15% Magnesiumstearat zugesetzt werden; die Arzneiform kann auch durch Direktverpressung hergestellt werden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch die erfindungsgemäße Mischung zweier Polyvinylalkohole mit unterschiedlichem Vinylacetatgehalt die Nachteile der Retardierungsverfahren auf der Basis diffusionsgesteuerter hydrophober und hydrophiler Matrices überwunden werden, und daß man durch das erfindungsgemäße Verfahren eine Ethylmorphin-Retardarzneiform erhält, die den Wirkstoff über einen gewünschten Zeitraum hinweg gleichmäßig und vollständig in vitro und in vivo freigibt (siehe Abb. 1).

Die Abbildung zeigt, daß mit der erfindungsgemäßen Arzneiform relativ konstante, therapeutisch relevante Serumspiegel im Dosierungsintervall von 12 Stunden realisiert werden können.

Überraschenderweise wurde weiterhin festgestellt, daß die Liberation des Ethylmorphins aus der erfindungsgemäßen Retardarzneiform durch die abgestimmte Ausnutzung von Erosions- und Diffusionsvorgängen dem idealen „Sustained-release-Typ“ sehr nahe kommt.

Darüber hinaus ist es ein Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens, daß die Steuerung der Freisetzung des inkorporierten Arzneistoffes sowohl über das Arzneistoff-Hilfsstoffverhältnis als auch über das Verhältnis der Polyvinylalkohole mit unterschiedlichem Vinylacetatgehalt untereinander in weiten Grenzen erfolgen kann.

#### **Ausführungsbeispiel**

In einen Wirbelschichtgranulator werden 2000g Ethylmorphin-Hydrochlorid, 4000g Polyvinylalkohol mit einem Vinylacetatgehalt von 12%, 4000g Polyvinylalkohol mit einem Vinylacetatgehalt von 3% und 500g Magnesiumstearat gefüllt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gemischt.

Die so erhaltene Mischung wird auf einer Rundläufertablettenpresse zu Tabletten von 7mm Durchmesser und 105,0mg Tablettenmasse verpreßt.

## Abbildung

In-vitro-Freisetzung von Ethylmorphin aus der erfindungsgemäßen Arzneiform (●) im Vergleich zu einer Ethylmorphin (○) mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

