



# PATENTSCHRIFT 146 547

## Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl. <sup>3</sup>	
(11)	146 547	(44)	18.02.81	3(51)	A 61 K 9/30 A 61 K 9/32
(21)	AP A 61 K / 214 300	(22)	12.07.79		
(31)	P 28 31 164.0	(32)	15.07.78	(33)	DE
	P 28 36 358.8		19.08.78		
	P 28 36 356.6		19.08.78		
	P 28 36 357.7		19.08.78		
	P 28 36 355.5		19.08.78		
	P 28 36 447.8		19.08.78		
	P 28 36 419.4		19.08.78		
	P 28 36 388.4		19.08.78		
	P 28 36 387.3		19.08.78		
	P 29 05 602.8		14.02.79		

---

(71) siehe (73)

(72) Stricker, Herbert, Dr.; Freund, Bernhard, Dr.; Harwalik, Heribert; Rominger, Karl L., Dr.; Darda, Siegfried, Dr.; Häselbarth, Volkmar, Dr.; Arndts, Dietrich, Dr.; Bechtel, Wolf D., Dr.; Bozler, Gerhard, Dr.; Brickl, Rolf, Dr.; Gruber, Peter, Dr., DE

(73) C.H. BOEHRINGER SOHN, Ingelheim, DE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

---

(54) Arzneimittel-Retardform mit unlöslichen porösen Diffusionshüllen

---

(57) Bei Anwendung kann das Arzneimittel pH-unabhängig über eine gewünschte Wirkungsdauer in gewünschter Dosierung verabreicht werden. Die neue Arzneimittel-Retardform von konstanter, pH-unabhängiger Freigabegeschwindigkeit mit semipermeabler Diffusionshülle ist erfindungsgemäß so gestaltet, daß der Formling mit einer Hülle aus 20 bis 90% eines wasserunlöslichen Filmbildners neben 10 bis 80% eines darin eingelagerten wasserlöslichen Polymeren überzogen ist, und die Hülle vorzugsweise unter konstanten Herstellungsbedingungen aufgebaut wird. Der Wassergehalt des bei der Herstellung der Hülle verwendeten Lösungsmittels wird beim Auftreffen auf die Tabletten konstant gehalten und eine erhöhte Sprühgeschwindigkeit eingestellt. Innerhalb der Umhüllung wird ein saures Milieu eingestellt mittels in ihrer Auflösung verzögerten organischen Genußsäuren. Die Formlinge enthalten solche sauer reagierenden Stoffe, welche mit basischem Wirkstoff besonders gut wasserlösliche Massen bilden. Erfindungsgemäß können mehrere Retardeinheiten mit unterschiedlich durchlässigen Diffusionshüllen und gegebenenfalls Formlingen zu einer größeren Dosierungseinheit

214300 -1-

Berlin, den 19.11.1979

AP A 61 K/214 300

(55 743 / 12)

Arzneimittel-Retardform mit unlöslichen porösen Diffusions-  
hüllen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine Retardform von konstanter pH-unabhängiger Freigabegeschwindigkeit mit einer semi-permeablen Diffusionshülle, die vorzugsweise unter Standardbedingungen hergestellt ist, sowie einem damit überzogenen Formling (Kern), in dem gegebenenfalls ein saures Milieu herrscht.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Verzögerung der Freigabegeschwindigkeit von Arzneistoffen ist in zahllosen Veröffentlichungen beschrieben; einen Überblick über die wichtigsten dabei angewandten Prinzipien gibt beispielsweise die DE-PS 1 467 781.

Die ideale orale Depotform muß ähnlich wirken wie eine intravenöse Dauerinfusion, d. h. sie muß (nach zunächst raschem Anstieg) für die gewünschte Wirkungsdauer des Medikamentes einen möglichst konstanten Blutspiegel (ein sog. "Plateau") aufrechterhalten.

Die Annäherung an dieses Ideal wird in der Praxis durch die verschiedensten Faktoren erschwert, die (im Unterschied zur intravenösen Verabreichung) auf ein oral einzunehmendes Präparat während des Durchlaufens des Magen-Darm-Trakts einwirken. Zu nennen sind hier beispielsweise der pH-Gradient, die Motilität, der Enzymgehalt sowie der Elektrolyt- und Wassergehalt des Magen-Darm-Trakts.

29. NOV 1979 \* 820847

214300 -2-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

Für die Erzielung einer konstanten Wirkstoff-Freigabe (Reaktion nullter Ordnung, s. Soliva und Speiser, Pharmaceutica Acta Helvetiae 41, 176 - 191 (1966) hat sich mehr und mehr das Prinzip des Überziehens wirkstoffhaltiger Formlinge mit semipermeablen Diffusionshüllen durchgesetzt. Eine von äußeren Einflüssen, insbesondere dem pH-Wert im Bereich des Gastrointestinaltrakts weitgehend unabhängige Wirkstoff-Freigabe ist jedoch oft so nicht zu erzielen. Die Löslichkeit von Substanzen mit  $pK_a$ -Werten, die im pH-Bereich des Magens (1-3) bzw. des Darms (5-8) liegen, ist in diesem Bereich oft sehr unterschiedlich. Dies wirkt sich auf die Geschwindigkeit der Wirkstoff-Diffusion durch die Hüllenbarriere aus.

Es ist versucht worden, diesem Problem dadurch zu begegnen, daß man für jeden Wirkstoff eine individuell auf ihn abgestimmte Hülle entwickelt. Dies ist jedoch mit erheblichem Arbeits- und Kostenaufwand verbunden.

Es ist auch bereits vorgeschlagen worden, eine pH-unabhängige konstante Freigabegeschwindigkeit ohne individuelle Anpassung des Überzugs dadurch zu erreichen, daß eine aktive Komponente im Gemisch mit Puffersalzen in Form kleinerer Teilchen gebracht wird, die mit filmbildenden, die Diffusion von Magen- und Darmsäften erlaubenden, jedoch durch diese Säfte nicht aufzulösenden Materialien überzogen sind. (s. DE-OS 24 14 868).

Entsprechende Versuche haben jedoch ergeben, daß auf diese Weise lediglich zu Beginn der Freigabe für eine begrenzte

214300

-3-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

Zeitspanne eine Kompensation der pH-Abhängigkeit zu erreichen ist; danach tritt relativ schnell die ursprüngliche pH-Abhängigkeit wieder auf.

#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung einer Arzneimittel-Retardform, die pH-unabhängig für die gewünschte Wirkungs-dauer Arzneistoffe in konstanter Konzentration freigibt.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein geeignetes Material für die semipermeable Diffusionshülle ausfindig zu machen sowie ein Verfahren zur Herstellung einer Dosierungseinheit.

Es wurde nun gefunden, daß sich bei Depotformen mit semipermeablen Diffusionshüllen ein pH-unabhängiges Freigabeverhalten dadurch erreichen läßt, daß man Formlinge wie z. B. Lösetabletten oder Pellets, mit einer Hülle von 20 bis 90 % eines wasserunlöslichen Fimbildners (z. B. Äthylcellulose) und 10 bis 80 % einer wasserlöslichen eluierbaren Komponente wie z. B. Polyäthylenglykol, Methylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon überzieht. Besonders günstige Ergebnisse (insbesondere eine besonders

geringe Standardabweichung der Hüllenpermeabilität) werden erhalten, wenn bestimmte Herstellungsbedingungen konstant gehalten werden. Derartige Standardbedingungen sind neben Einflußgrößen wie Ausdehnungs- und Zerfallverhalten der Formlinge, Zusammensetzung des zum Auftragen benutzten Lösungsmittelgemischs, Dicke der Diffusionshülle etc., insbesondere die Einhaltung einer sehr hohen Sprügeschwindigkeit, die Standardisierung des Wassergehalts des Lösungsmittels beim Auftreffen auf die Tablettenkerne sowie das Erhitzen der Sprühluft. Hierdurch wird eine niedrige Streuung der Freigabegeschwindigkeit gewährleistet.

Zweckmäßig ist es ferner, falls Tablettenkerne verwendet werden, diese als sogenannte Lösetabletten, d.h. nicht zerfallende Tabletten herzustellen.

Eine weitere zweckmäßige und bei vielen (insbesondere schwerlöslichen basischen) Wirkstoffen sogar notwendige Maßnahme ist die Einstellung eines sauren Milieus im Innern der Umhüllung, d.h. im Kern. Besonders zweckmäßig ist es, wenn man das pH-Milieu innerhalb der Umhüllung durch saure Stoffe mit gesteuerter Auflösegeschwindigkeit beeinflusst.

Es konnte nachgewiesen werden, daß durch eine graduell abgestufte, d.h. auf die Penetrationsfähigkeit und die Löslichkeit des jeweiligen Wirkstoffs ausgerichtete Auflöseverzögerung saurer Tablettenhilfsstoffe der Freigabeverlauf basischer Substanzen im Darmsaft über nahezu die gesamte Funktionsdauer der Depotform weitgehend pH-unabhängig gestaltet werden kann.

Als saure Stoffe kommen insbesondere organische Genußsäuren wie Zitronensäure, Weinsäure etc. in Betracht.

Die Auflösungsverzögerung des Säurezusatzes läßt sich z. B. durch Mikroverkapselung oder mehr oder weniger intensives partielles Überziehen feinkristalliner Substanzen mit unlöslichen filmbildenden Substanzen vom Typ der Athylcellulose oder unlöslicher Eudragit<sup>®</sup>-Typen (polymere Lacksubstanzen auf Acrylat- oder Methacrylatbasis) erreichen, aber auch durch Verwendung von Polylactid (Anhydrid der Milchsäure) oder Einsatz der (in wäßrigem Medium schwerlöslichen) Apfelsäure. Eine weitere Möglichkeit ist es, den (oft nur schwach basischen) Wirkstoff selbst durch Umsetzung mit einer starken Säure in ein in wäßrigem Medium sauer reagierendes Salz zu überführen.

Bei manchen Arzneistoffen, wie z. B. dem Wirkstoff Dipyridamol, eignen sich vornehmlich solche sauer reagierenden Stoffe, welche mit dem Wirkstoff Dipyridamol in bis zu dreifach molarer Menge sehr gut wasserlösliche (> 1 g/ml) Massen bilden, wie etwa Weinsäure oder Zitronensäure. Bei Zusatz von etwas mehr Wasser - z. B. 5 Gewichtsteile/ 1,5 - 6 Teile Weinsäure / 2 ml Wasser - entsteht eine sirupöse wasserklare, später von selbst aushärtende Masse, die beim Granulieren Probleme bringt.

Bei der Herstellung der Dipyridamol-Granulate mit Hilfe geeigneter Säuren muß daher der Menge Granulierflüssigkeit besondere Beachtung geschenkt werden; d. h., es darf keinesfalls zuviel Wasser zugesetzt werden, wenn der Granulierungsvorgang problemfrei ablaufen soll.

Zur Erzielung eines weitgehend linearen Freigabeverhaltens ist es ferner wichtig, daß ein bestimmtes maximales Kernvolumen  $V_D$  nicht überschritten wird. Dieses Volumen hängt

mit der relativen Wirkstofflöslichkeit  $L_{rel}$  (= lösliche Menge . Dosis) sowie dem Prozentsatz der Dosis  $X_L$ , der linear freigegeben wird, durch folgende Gleichung zusammen:

$$X_L = 100 \cdot (1 - L_{rel} \cdot V_D)$$

Als Beurteilungskriterium dafür, ob eine Freigabe nullter Ordnung vorliegt, kann das Verhältnis der Zeiten, die für eine 90%ige bzw. 50%ige Wirkstoff-Freigabe erforderlich sind, benutzt werden ( $t_{90\%}/t_{50\%}$ ). Für eine Reaktion nullter Ordnung lautet dieser Wert 1,8; bei einer Reaktion erster Ordnung 3,3 und bei einer Reaktion zweiter Ordnung 9,0.

Eine weitere Verbesserung des Freigabeverhaltens der im Kern säurehaltigen Retardformen kann dadurch erreicht werden, daß der Diffusionshülle neben einer unlöslichen und einer in jedem pH-Bereich löslichen Komponente auch bis zu 80 % einer Komponente zugesetzt werden, die erst oberhalb pH 6 eluierbar ist. Hierfür kommen z. B. Stoffe wie Celluloseacetatphtalat (CAP), Hydroxypropylmethylcellulosephtalat (HPCP) bzw. partiell veresterte Polymethacrylsäure, denen ggf. noch ein Weichmacher zugesetzt wurde, infrage.

Die nach den vorstehenden Angaben hergestellten Depotformen zeigen eine pH-Unabhängigkeit der Wirkstofffreigabe bis zu sehr hohen Prozentsätzen. Sie können einzeln angeordnet oder auch zu größeren Dosiereinheiten zusammengefaßt werden. Dies kann beispielsweise in der Art geschehen, daß ein Formling ohne jede Verzögerungseffekte mit mehreren anderen,

die semipermeable Diffusionshüllen steigender Undurchlässigkeit (verursacht z. B. durch steigende Dicke oder unterschiedlicher Zusammensetzung der Hülle) besitzen, in eine Gelatinesteckkapsel eingebracht werden. Auf diese Weise kann z. B. eine mit der Zeit zunehmende Freigabegeschwindigkeit des ersten Formlings durch eine mit der Zeit abnehmende Freigabegeschwindigkeit der folgenden ausgeglichen werden.

Diese Retardform ist besonders geeignet für Fälle, in denen bei sehr großer relativer Wirkstofflöslichkeit  $L_{rel}$  das Kernvolumen  $V_D$  aus technologischen Gründen nicht entsprechend verkleinert werden kann oder die Säurefreisetzung im Kern nicht genau auf die Wirkstoff-Freisetzung abgestimmt werden kann. Auch bei Wirkstoffen mit abnehmender Resorbierbarkeit während der Magen-Darm-Passage oder wenn eine schubweise Resorption erwünscht erscheint, liefert dieser spezielle Typ gute Ergebnisse.

#### Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

In den folgenden Beispielen sind Herstellung und Zusammensetzung einiger erfindungsgemäßer Retardformen beschrieben.

Beispiel 1: Etilefrin-Zubereitungen

Bei dem unter der Kurzbezeichnung Etilefrin bekannten Sympathicomimeticum 1-(3-Hydroxyphenyl)-2-äthyl-amino-äthanol(1), welches im Dosierbereich von 5 - 100 mg wirkt, handelt es sich um eine außerordentlich wasserlösliche Substanz (ca. 660 mg/ml bei 25° im pH-Bereich von 1-8). Für Etilefrin ist es therapeutisch wünschenswert, einen hohen Plasma-Spiegel bereits nach etwa 2 Stunden zu erreichen und ihn über eine Gesamtdauer von 8 Stunden langsam abklingen zu lassen.

Beispiel 1 a: Etilefrin-Retardform

Die Herstellung der Tablettenkerne (Preßlinge) erfolgt in der üblichen Weise durch Zusammenmischen des Wirkstoffs mit üblichen Hilfsstoffen wie Lactose, Polyvinylpyrrolidon und einem Farbstoff, Feuchtgranulieren und Verpressen der homogenen Mischung zu gewölbten Preßlingen von ca. 5 mm Durchmesser. (Herstellung sog. "Lösetabletten" ohne Sprengmittelzusatz). Für die Initialtablette stellt man einen Preßling mit 8 mg Wirkstoff her und überzieht ihn mit einem in wäßrigem Medium schnell zerfallenden Überzug aus Hydroxypropylmethylcellulose ( 90 % ) und Polyäthylenglykol ( 10 % ). Anschließend wird getrocknet.

Des weiteren werden pro Initialtablette vier Retardtabletten hergestellt. Sie enthalten jeweils 4,25 mg Wirkstoff und werden mittels einer üblichen Sprühpistole mit einer Sprühlösung überzogen, die folgende Zusammensetzung aufweist;

214300 -9-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

Äthylcellulose N 14	6 Teile
Polyäthylenglykol 6000	4 Teile
Äthanol (vergällt 0,3 % H <sub>2</sub> O)	45 Teile
Methylenchlorid	45 Teile

Für die Verzögerungsstufe 1 wird eine Lackmenge von 4 mg, für die Verzögerungsstufe 2 die doppelte Menge (8 mg) aufgetragen. Anschließend werden die Filmtabletten getrocknet.

Als letzter Schritt folgt das Einkapseln der Initialtablette zusammen mit je zwei Retardtabletten der zwei hergestellten Verzögerungsstufen in Hartgelatine-Steckkapseln mittels einer Kapselfüllmaschine.

Eine einmalige Gabe dieser Einheit genügt, um einen therapeutischen Effekt nach dreimaliger Gabe unverzögerter Etilefrin-Tabletten im Intervall von 1,5 Stunden zu erreichen, so daß das Dosierungsschema für den Arzt wesentlich vereinfacht wird. Ferner treten weniger Nebenwirkungen (z. B. Tachycardien) auf und die Wirkungsstärke ist insgesamt größer.

#### Retardform einer Kombination Etilefrin/DHEMS

Die neue Form eignet sich insbesondere auch für die Herstellung von Kombinationspräparaten des Etilefrins, z. B. mit Dihydroergotamin. Mit einem solchen Präparat kann die Behandlung des sogenannten Orthostase-Syndroms in Angriff genommen werden. Da die Dosis des Dihydroergotamins bei einem solchen Präparat wesentlich niedriger liegen kann als die des Etilefrins (0,5-10 mg gegenüber 5 - 100 mg) und dieser Wirkstoff in der üblicherweise verwendeten Form als Methansulfonat auch wesentlich schwerer löslich ist als Etilefrin, genügt es, der vorstehend beschriebenen Etilefrin-Retardeinheit eine weitere Initialtablette mit dem Wirkstoff

214300

-10-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

Dihydroergotamin-Methansulfonat (DHEMS) hinzuzufügen.

Die Herstellung der Preßlinge erfolgt in der gleichen Weise wie für das Einzelpräparat angegeben. Zusätzlich zu den 5 Etilefrin-Preßlingen mit 8 mg bzw. 4 x 4,25 mg Wirkstoff stellt man einen weiteren Preßling mit 2,5 mg Dihydroergotamin-Methansulfonat (DHEMS) her.

Auch die Herstellung der Überzüge erfolgt in der für das Einzelpräparat angegebenen Weise. Dabei wird der das DHEMS enthaltende Preßling in der gleichen Weise überzogen wie die Etilefrin-Initialtablette. Das Überziehen der Retardtabletten sowie das Einfüllen der fertigen Tabletten in Kapseln erfolgt analog dem Einzelpräparat, wobei Kapseln verwendet werden, die insgesamt 6 Tabletten mit 5 mm Durchmesser aufnehmen können.

#### Beispiel 1 b

In üblicher Weise durch Feuchtgranulation und Verpressen hergestellte Etilefrin-Tablettenkerne (sog. "Lösetabletten" ohne Sprengmittel) von ca. 5 mm Durchmesser und 50 mg Gewicht wurden mittels einer üblichen Sprühpistole mit einer Sprühlösung überzogen, die folgende Zusammensetzung aufwies (angegeben sind jeweils Gewichtsteile):

Äthylcellulose N 14 (=Äthoxygehalt 47,5 - 49 %, Viskos. 14 cps)	7 Teile
Polyäthylenglykol (Polywax <sup>®</sup> 6000) (mittleres MG = 6000)	3 Teile
Äthanol vergällt, ca. 0,6 % Wasser)	45 Teile
Methylenchlorid	45 Teile

Dabei wurden folgende Bedingungen stets konstant gehalten:

Kesselgröße  
 Hüllenmenge  
 Ansatzgröße  
 Sprüngerät  
 Sprühabstand  
 Trocknungsdauer  
 Sprühgeschwindigkeit  
 Wassergehalt des Lösungsmittels  
 Temperatur der Sprühluft.

Beispiel 1 c: Etilefrin-Zubereitung

1. Kern

a) Etilefrin	20,0 mg
b) Weinsäure (Teilchengröße 0,3-0,6 mm in logarithmischer Normal- verteilung)	25,0 mg
c) Milchzucker	59,7 mg
d) Magnesiumstearat	0,3 mg
	<hr/>
	105,0 mg

Die Substanzen a und b werden feucht granuliert, nach Trocknung mit den Substanzen c und d vermischt und zu Tabletten verpreßt.

2. Hülle

Die Tabletten werden in einem Dragierkessel unter Lufttrocknung mit einer 5 %igen Lösung von Äthylcellulose (4 Teile), Polyäthylenglykol, Molgewicht 5000-7000 (1 Teil), Triacetin (0,4 Teile) und Celluloseacetatphthalat (4,6 Teile) in einer wasserhaltigen Mischung aus Äthanol und Methylenchlorid gesprüht, bis eine Polymermenge von 12 mg/Tablettenkern aufgetragen ist.

Beispiel 2: Clonidin-Retardform

Bei dem unter der Kurzbezeichnung Clonidin bekannten Antihypertonicum 2-(2,6-Dichlorphenylamino)- $\Delta$  2-imidazolin handelt es sich um eine in Salzform (z.B. HCL-Salz) intensiv wasserlösliche Substanz. Für Clonidin ist es therapeutisch wünschenswert, einen 24-Stunden Zeitraum so abzudecken, daß der höchste Plasma-Wert nach etwa 4 Stunden erreicht und mindestens bis zur 10. Stunde gehalten wird, worauf dann ein langsames Abklingen bis zur 24. Stunde folgen soll.

Die Herstellung der Tablettenkerne (Preßlinge) erfolgt in der üblichen Weise durch Zusammenmischen des Wirkstoffs mit üblichen Hilfsstoffen wie Lactose, Polyvinylpyrrolidon und einem Farbstoff, (z.B. Lebensmittelorange 2) Feuchtgranulieren und Verpressen der homogenen Mischung zu gewölbten Preßlingen von ca. 5 mm Durchmesser. (Herstellung sog. "Lösetabletten" ohne Sprengmittelzusatz). für die Initialtablette stellt man einen Preßling mit 50 mcg Wirkstoff her und überzieht ihn mit einem in wäßrigem Medium schnell zerfallenden Überzug aus Hydroxypropylmethylcellulose ( 90 % ) und Polyäthylenglykol ( 10 % ). Anschließend wird getrocknet.

Des weiteren werden pro Initialtablette vier Retardtabletten hergestellt. Sie enthalten ebenfalls jeweils 50 mcg Wirkstoff und werden mittels einer üblichen Sprühpistole mit einer Sprühlösung überzogen, die folgende Zusammensetzung aufweist:

Äthylcellulose N 14	5 Teile
Polyäthylenglykol 6000	5 Teile
Äthanol (vergällt, 0,3 % Wasser)	45 Teile
Methylenchlorid	45 Teile

Für die Verzögerungsstufe 1 wird eine Lackmenge von 5 mg, für die Verzögerungsstufe 2 die doppelte Menge (10 mg) aufgetragen. Die Verzögerungsstufe 2 wird zusätzlich mit einer eingefärbten Suspersion überzogen, die einen löslichen Überzug ergibt. Anschließend werden die Filmtabletten getrocknet.

Als letzter Schritt folgt das Einkapseln der Initialtablette zusammen mit je zwei Retardtabletten der zwei hergestellten Verzögerungsstufen in Hartgelatine-Steckkapseln mittels einer Kapselfüllmaschine.

Durch die neue Retardform kann gegenüber im Handel befindliche Clonidinformen eine Reduzierung der Einnahmehäufigkeit wegen der erheblichen Verlängerung der Wirkungsdauer sowie auch eine Vermeidung von Häufigkeit und Intensität der Nebenwirkungen (u.a. Mundtrockenheit) erreicht werden. Dies trifft sowohl im angegebenen Dosisbereich von 250 mcg wie auch bei erhöhten Dosen, wie 450 bzw. 500 mcg zu. Die neue Form kann jedoch im gesamten Dosisbereich von 0,1 bis 1,5 mg mit günstigem Ergebnis verwendet werden.

Die neue Form eignet sich insbesondere auch für die Herstellung von Kombinationspräparaten des Clonidins mit anderen blutdrucksenkenden Wirkstoffen, z. B. mit dem Chlorthalidon oder Hydrochlorothiazid. Die Dosis des zweiten Wirkstoffs liegt bei einem solchen Präparat wesentlich höher als die des Clonidins (10 - 50 mg gegenüber 0,05 - 1,5 mg). Es genügt daher, der vorstehend beschriebenen Clonidin-Retardeinheit eine weitere Initialtablette mit dem zweiten Wirkstoff hinzuzufügen.

### Retardform einer Kombination Clonidin/Chlorthalidon

Die Herstellung der Preßlinge erfolgt in der gleichen Weise wie für das Einzelpräparat angegeben. Zusätzlich zu den 5 Clonidin-Preßlingen mit 50 mcg Wirkstoff stellt man einen weiteren Preßling mit 15 mg Chlorthalidon her.

Auch die Herstellung der Überzüge erfolgt in der für das Einzelpräparat angegebenen Weise. Dabei wird der das Chlorthalidon enthaltende Preßling in der gleichen Weise überzogen wie die Clonidin-Initialtablette. Das Überziehen der Retardtabletten sowie das Einfüllen der fertigen Tabletten in Kapseln erfolgt analog dem Einzelpräparat, wobei Kapseln verwendet werden, die insgesamt 6 Tabletten mit 5 mm Durchmesser aufnehmen können.

### Beispiel 3: Fenoterol-Retardform

Bei dem unter der Kurzbezeichnung Fenoterol bekannten broncholytisch und tokolytisch wirksamen 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2-[(4-hydroxyphenyl)-isopropylamino]-äthan handelt es sich um eine in Salzform, z.B. als Hydrobromid gut wasserlösliche Substanz mit sehr kurzer Halbwertszeit (22 Min.). Der übliche Dosierbereich liegt zwischen 2,5 und 30 mg.

Die Herstellung der Tablettenkerne (Preßlinge) erfolgt in der üblichen Weise durch Zusammenmischen des Wirkstoffs mit üblichen Hilfsstoffen wie Lactose, Polyvinylpyrrolidon und einem Farbstoff, Feuchtgranulieren und Verpressen der homogenen Mischung zu gewölbten Preßlingen von ca. 5 mm Durchmesser. (Herstellung sog. "Lösetabletten" ohne Sprengmittelzusatz). Für die Initialtablette stellt man einen Preßling mit 2,2 mg Wirkstoff her und überzieht ihn mit einem in wäßrigem Medium schnell zerfallenden Überzug aus

Hydroxypropylenmethylcellulose (90 %) und Polyäthylenglykol (10 %). Anschließend wird getrocknet.

Desweiteren werden Retardtabletten hergestellt, Sie enthalten jeweils 1,6 mg Wirkstoff und werden mittels einer üblichen Sprühpistole mit einer Sprühlösung überzogen, die folgende Zusammensetzung aufweist:

Äthylcellulose N 14	5 Teile
Polyäthylenglykol 6000	5 Teile
Äthanol (vergällt, 0,3 % Wasser)	45 Teile
Methylenchlorid	45 Teile

Für die Verzögerungsstufe 1 wird eine Lackmenge von 9 mg, für die Verzögerungsstufe 2 die Menge von 12 mg aufgetragen, Anschließend werden die Filmtabletten getrocknet.

Als letzter Schritt folgt das Einkapseln der Initialtablette, beispielsweise zusammen mit drei Retardtabletten der zweiten Verzögerungsstufe in Hartgelatine-Steckkapseln mittels einer Kapselfüllmaschine.

Mit der vorbeschriebenen Retardform gelingt es, nach raschem Anstieg des Plasmaspiegels ein Plateau zwischen 1,5 bis 5,5 Stunden nach der Verabreichung einzustellen. Es wird also der Wirkungsbereich zweier üblicher Fenoterol-Tabletten à 2,5 mg überdeckt, d. h. Mehrfacheinnahme vermieden und gleichzeitig die bei Mehrfachapplikation auftretenden extremen Plasmaspiegel-Schwankungen vermieden. Dies ist besonders wichtig bei tokolytischer Anwendung von Fenoterol, bei der nach neueren Forschungen eine stetige Belegung der Uterus-Rezeptoren angestrebt werden muß.

Die neue Form eignet sich insbesondere auch für die Herstellung von Kombinationspräparaten des Fenoterols, z.B. mit dem Wirkstoff Ipratropiumbromid (= 8r-8-Isopropyl-3a [<sup>±</sup> tropoyloxy]-1aH,5aH-tropaniumbromid), mit welchem z.B. die Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen in Angriff genommen werden kann. Die Dosis des zweiten Wirkstoffs liegt bei einem solchen Präparat höher als die des Fenoterols (7,5-50 gegenüber 3,5-30). Es genügt, der vorstehend beschriebenen Fenoterol-Retardeinheit eine weitere Initialtablette mit dem Wirkstoff Ipratropiumbromid hinzuzufügen; wie im folgenden dargestellt:

#### Retardform einer Kombination Fenoterol/Ipratropiumbromid

Die Herstellung der Fenoterol-Preßlinge erfolgt in der gleichen Weise wie für das Einzelpräparat angegeben, jedoch mit der halben Wirkstoffmenge. Zusätzlich zu den 4 Fenoterol-Preßlingen mit 1,1 mg bzw. 3 x 0,8 mg Wirkstoff stellt man einen weiteren Preßling mit 7,5 mg Ipratropiumbromid her, indem man den Wirkstoff zusammen mit den Hilfsstoffen Milchzucker, Maisstärke und Magnesiumstearat granuliert und verpreßt. Der Preßling wird mit einem wäßrigen Filmüberzug, z.B. aus 30 % Polyäthylenglykol, 20 % Talkum, 5 % TiO<sub>2</sub>, einer zur Färbung ausreichenden Menge eines Lebensmittel-Farblacks und 40 % Hydroxypropylmethylcellulose überzogen.

Die Herstellung der Überzüge der Fenoterol-Preßlinge erfolgt in der für das Einzelpräparat angegebenen Weise. Das Überziehen der Retardtablette sowie das Einfüllen der fertigen Tabletten in Kapseln erfolgt analog dem Einzelpräparat, wobei Kapseln verwendet werden, die insgesamt 5 Tabletten mit 5 mm Durchmesser aufnehmen können.

Beispiel 4: Mexiletin-Retardform

Bei dem unter der Kurzbezeichnung Mexiletin bekannten Antiarrhythmicum 1-(2,6-Dimethylphenoxy)-2-aminopropan handelt es sich um eine in Salzform (z.B. als HCl-Salz) gut wasserlösliche Substanz. Bei Mexiletin ist es therapeutisch wünschenswert, einen langsamen Plasmaspiegel-Anstieg mit verlängerter Plateaubildung zu erhalten. Der übliche Dosisbereich liegt zwischen 0,1 und 1,5 mg.

Die Herstellung der Tablettenkerne (Preßlinge) erfolgt in der üblichen Weise durch Zusammenmischen des Wirkstoffs mit üblichen Hilfsstoffen wie Lactose, Polyvinylpyrrolidon und Magnesiumstearat, Feuchtgranulieren und Verpressen der homogenen Mischung zu gewölbten Preßlingen von ca. 6,2 mm Durchmesser. (Herstellung sog. "Lösetabletten" ohne Sprengmittelzusatz).

Es werden sechs Retardtabletten der gleichen (mäßigen) Verzögerungsstufe hergestellt. Sie enthalten jeweils 72 mg Wirkstoff und werden mittels einer üblichen Sprühpistole mit einer Sprühlösung überzogen, die folgende Zusammensetzung aufweist:

Äthylcellulose N 14	6 Teile
Polyäthylenglykol 6000	4 Teile
Äthanol (vergällt, 0,3 % Wasser)	45 Teile
Methylenchlorid	45 Teile

Für die verwendete Verzögerungsstufe 1 wird eine Lackmenge von ca. 6 mg aufgetragen. Anschließend werden die Filmtabletten getrocknet.

Als letzter Schritt folgt das Einkapseln der sechs so hergestellten Retardtabletten in Hartgelatine-Steckkapseln mittels einer Kapselfüllmaschine.

Das vorstehende Beispiel beschreibt eine Mexiletin-Form, welche zu einer optimalen Freigabekurve im vorstehend bezeichneten Sinne (langsamer Anstieg bei verlängerter Plateaubildung) führt, bei der aber zentrale Nebenwirkungen (Schwindel, Übelkeit) nur vermindert auftreten. Wegen der längeren Wirkungsdauer tritt überdies eine deutliche Vereinfachung des Dosierungsschemas ein.

Beispiel 5: Bunitrolol-Retardform

Bei dem unter der Kurzbezeichnung Bunitrolol bekannten  $\beta$ -Adrenolyticum 1-(2-Cyanophenoxy)-3-tert. butylamino-propanol(2) handelt es sich um eine in Salzform (z.B. als Hydrochlorid) gut wasserlösliche Substanz. Der übliche Dosisbereich liegt bei 10-150 mg.

Die Herstellung der Tablettenkerne (Preßlinge) erfolgt in der üblichen Weise durch Zusammenmischen des Wirkstoffs mit üblichen Hilfsstoffen wie Lactose, Polyvinylpyrrolidon und einem Farbstoff, Feuchtgranulieren und Verpressen der homogenen Mischung zu gewölbten Preßlingen von ca. 5 mm Durchmesser. (Herstellung sog. "Lösetabletten" ohne Sprengmittelzusatz). Für die Initialtablette stellt man einem Preßling mit 10 mg Wirkstoff her und überzieht ihn mit einem in wäßrigem Medium schnell zerfallenden Überzug aus Hydroxypropylmethylcellulose ( 90 % ) und Polyäthylenglykol ( 10 % ) . Anschließend wird getrocknet.

Des weiteren werden pro Initialtablette zwei Retardtabletten hergestellt. Sie enthalten jeweils 10 mg Wirkstoff und werden mittels einer üblichen Sprühpistole mit einer Sprühlösung überzogen, die folgende Zusammensetzung aufweist:

Äthylcellulose N 14	5 Teile
Polyäthylenglykol 6000	5 Teile
Äthanol (vergällt, 0,3% Wasser)	45 Teile
Methylenchlorid	45 Teile

Für die verwendete Verzögerungsstufe 1 wird eine Lackmenge von 6 mg aufgetragen. Anschließend werden die Filmtabletten getrocknet.

Als letzter Schritt folgt das Einkapseln der Initialtablette zusammen mit je zwei Retardtabletten der hergestellten Verzögerungsstufe in Hartgelatine-Steckkapseln mittels einer Kapselfüllmaschine.

Auf diese Weise erhält man einen raschen Plasmaspiegelanstieg mit verlängerter Plateaubildung. Die so erhaltene Dosiereinheit vereinfacht das Dosierschema des  $\beta$ -Adrenolyticums wesentlich und reduziert die Gefahr der unfreiwilligen Überdosierung, die bei  $\beta$ -Adrenolytica nicht zu unterschätzen ist. Sie führt ferner zu einem Abbau der (auf Plasma-Spitzen zurückgehende) Nebenwirkungen wie zu starke Absenkung des Blutdrucks oder starke Bradycardie.

Die neue Form eignet sich auch für die Herstellung von Kombinationspräparaten des Bunitrolols, z.B. mit Antihypertonica wie Hydrochlorothiazid und/oder Triamteren, oder gefäßerweiternden Mitteln wie Isosorbiddinitrat.

214300

-20-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

Die Dosis der genannten Antihypertonica kann bei einem solchen Präparat bei 5 - 50 mg bzw. 10 - 50 mg liegen. (Bunitrolol: 10 - 150 mg, vorzugsweise 30 mg). Bei der Kombination mit Isosorbiddinitrat kann eine Dosis von 10 - 150 mg, vorzugsweise 30 mg Isosorbiddinitrat kombiniert werden. Es genügt, der vorstehend beschriebenen Bunitrolol-Retardeinheit eine bzw. auch weitere Initialtabletten mit den zusätzlichen Wirkstoffen hinzuzufügen; wie im Nachfolgenden dargestellt:

Retardform einer Kombination Bunitrolol/Hydrochlorothiazid/Triamteren.

Die Herstellung der Bunitrolol-Preßlinge erfolgt in der gleichen Weise wie vorstehend angegeben. Zusätzlich zu den 3 Bunitrolol-Preßlingen mit je 10 mg Wirkstoff stellt man einen weiteren Preßling mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid sowie einen Preßling mit 25 mg Triamteren her, indem man jeweils den Wirkstoff zusammen mit Milchzucker, Maisstärke sowie Magnesiumstearat und Farbstoff mischt und verpreßt.

Auch die Herstellung der Überzüge erfolgt in der für das Einzelpräparat angegebenen Weise. Dabei wird der die zusätzlichen Wirkstoffe enthaltende Preßling in der gleichen Weise überzogen wie die Bunitrolol-Initialtablette. Das Überziehen der Bunitrolol-Retardtabletten sowie das Einfüllen der fertigen Tabletten in Kapseln erfolgt analog dem Einzelpräparat, wobei Kapseln verwendet werden, die insgesamt 5 Tabletten mit 5 mm Durchmesser aufnehmen können.

214300

-21-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

Beispiel 7: Codeinphosphat-Retardform

Bei dem Analgeticum Codein handelt es sich um eine in Salzform (z. B. als Phosphat) mäßig wasserlösliche Substanz, welche üblicherweise im Dosisbereich von 15 - 150 mg, vorzugsweise 25 - 75 mg, angewendet wird.

Eine optimale Freigabekurve für das Codeinphosphat (Erreichen des höchsten Plasma-Werts nach ca. 2 Stunden, dann Plateaubildung mit nachfolgendem langsamem Abklingen über 8 - 10 Stunden) wird mit der im nachstehenden Beispiel beschriebenen Depotform erreicht.

Die Herstellung der Tablettenkerne (Preßlinge) erfolgt in der üblichen Weise durch Zusammenmischen des Wirkstoffs mit üblichen Hilfsstoffen wie Lactose, Polyvinylpyrrolidon und einem Farbstoff, Feuchtgranulieren und Verpressen der homogenen Mischung zu gewölbten Preßlingen von ca. 5 mm Durchmesser. (Herstellung sog. "Lösetabletten" ohne Sprengmittelzusatz). Für die Initialtablette stellt man einen Preßling mit 20 mg Wirkstoff her und überzieht ihn mit einem in wässrigem Medium schnell zerfallenden Überzug aus Hydroxypropylmethylcellulose (90 %) und Polyäthylenglykol (10 %). Anschließend wird getrocknet.

Des weiteren werden pro Initialtablette drei Retardtabletten hergestellt. Sie enthalten jeweils 10 mg Wirkstoff und werden mittels einer üblichen Sprühpistole mit einer Sprühlösung überzogen, die folgende Zusammensetzung aufweist:

Äthylcellulose N 14	5 Teile
Polyäthylenglykol 6000	5 Teile
Äthanol (vergällt, 0,3 % Wasser)	45 Teile
Methylenchlorid	45 Teile

Für die verwendete Verzögerungsstufe wird eine Lackmenge von ca. 6 mg aufgetragen. Anschließend wird noch mit einer eingefärbten Suspension überzogen, die einen löslichen Überzug ergibt, und getrocknet.

Als letzter Schritt folgt das Einkapseln der Initialtablette zusammen mit drei Retardtabletten der hergestellten Verzögerungsstufe in Hartgelatine-Steckkapseln mittels einer Kapselfüllmaschine.

Eine einmalige Gabe dieser Einheit entspricht etwa einer im zeitlichen Abstand von 3 Stunden gegebenen zweimaligen Dosis von je 25 mg unverzögertem Codeinphosphat; jedoch ist der zweite Kurvenverlauf des Plasma-Spiegels wesentlich gleichmäßiger. Durch die neue Form wird zudem das Dosischema für den Arzt wesentlich vereinfacht und die Verträglichkeit verbessert.

Die neue Form eignet sich insbesondere auch für die Herstellung von Kombinationspräparaten des Codeinphosphats, z.B. mit dem analgetischen Wirkstoff Doxylaminsuccinat. Die Dosis des Doxylaminsuccinats kann bei einem solchen Präparat niedriger liegen als die des Codeinphosphats (5-50 mg gegenüber 10-150 mg). Es genügt, der vorstehend beschriebenen Codeinphosphat-Retardeinheit eine weitere Initialtablette mit dem Wirkstoff Doxylaminsuccinat hinzuzufügen, wie nachstehend beschrieben.

Retardform einer Kombination Codeinphosphat/Doxylaminsuccinat.

Die Herstellung der Preßlinge erfolgt in der gleichen Weise wie für das Einzelpräparat angegeben. Zusätzlich zu den vier Codeinphosphat-Preßlingen mit 20 mg bzw. 3 x 10 mg Wirkstoff stellt man einen weiteren Preßling mit 10 mg

Doxylaminsuccinat her, indem man diesen Wirkstoff zusammen mit Milchzucker, Maisstärke, kolloidaler Kieselsäure, löslicher Stärke und Magnesiumstearat granuliert und verpreßt.

Auch die Herstellung der Überzüge erfolgt in der für das Einzelpräparat angegebenen Weise. Dabei wird der das Doxylaminsuccinat enthaltende Preßling in der gleichen Weise überzogen wie die Codeinphosphat-Initialtablette. Das Überziehen der Retardtablette sowie das Einfüllen der fertigen Tabletten in Kapseln erfolgt analog Beispiel 1, wobei Kapseln verwendet werden, die insgesamt 5 Tabletten mit 5 mm Durchmesser aufnehmen können.

Beispiel 7:

Neue Retardform des 2-Amino-6-äthyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo-[5,4d]-azepin-dihydrochlorids

Bei dem im nachfolgenden Beispiel verwendeten blutdrucksenkend und antaginös wirkenden Stoff handelt es sich um ein in Salzform (z.B. als Dihydrochlorid) sehr gut wasserlösliche Substanz.

Die Herstellung der Tablettenkerne (Preßlinge) erfolgt in der üblichen Weise durch Zusammenmischen des Wirkstoffs mit üblichen Hilfsstoffen wie Lactose, Polyvinylpyrrolidon und einem Farbstoff, Granulieren und Verpressen der homogenen Mischung zu gewölbten Preßlingen von ca. 5 mm Durchmesser. (Herstellung sog. "Lösetabletten" ohne Sprengmittelzusatz). Für die Initialtablette stellt man einen Preßling mit 5 mg Wirkstoff her und überzieht ihn mit einem in wäßrigem Medium schnell zerfallenden Überzug aus Hydroxypropylmethylcellulose ( 90 %) und Polyäthylenglykol ( 10 %). Anschließend wird getrocknet.

214300

-24-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

Des Weiteren werden pro Initialtablette drei Retardtabletten hergestellt. Sie enthalten jeweils 5 mg Wirkstoff und werden mittels einer üblichen Sprühpistole mit einer Sprühlösung überzogen, die folgende Zusammensetzung aufweist:

Äthylcellulose N 14	8 Teile
Polyäthylenglykol	2 Teile
Äthanol (vergällt, 0,3 % Wasser)	45 Teile
Methylenchlorid	45 Teile

Für die Verzögerungsstufe wird eine Lackmenge von 3 mg aufgetragen. Anschließend werden die Filmtabletten getrocknet.

Bei allen Maßnahmen ist möglichst unter Ausschluß von Wasser zu arbeiten, da der Wirkstoff bei Anwesenheit von Wasser instabil ist.

Als letzter Schritt folgt das Einkapseln der Initialtablette zusammen mit je zwei Retardtabletten der zwei hergestellten Verzögerungsstufen in Hartgelatine-Steckkapseln mittels einer Kapselfüllmaschine.

Durch die neue Form gelingt es, einen gleichmäßigen Verlauf des Plasma-Spiegels zu erreichen und damit unerwünschte Nebenwirkungen (z. B. eine temporär zu starke Blutdrucksenkung) hinzuhalten. Ferner wird das Dosierungsschema für den Arzt vereinfacht.

#### Beispiel 8: Dihydroergotaminmethansulfonat-(DHEMS-)Zubereitung

##### 1. Kern:

a) Dihydroergotaminmethansulfonat	0,5 mg
b) Milchzucker	26,9 mg

214300

-25-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

c) Zitronensäure (Teilchengröße 0,3 - 0,6 mm in logarithmischer Normalverteilung)	20 mg
d) Äthylcellulose	2,4 mg
e) Magnesiumstearat	0,2 mg
	<hr/>
	50,0 mg

Die Substanz c wird mit der Substanz d im Wirbelbett überzogen und Substanz a mit Substanz b feucht granuliert. Nach Mischung der Komponenten mit Substanz e werden entsprechende beidseitig gewölbte Tabletten von 5 mm Durchmesser gepreßt.

## 2. Hülle

Die Tabletten werden in einem Dragierkessel unter Lufttrocknung mit einer 5%igen Lösung von Äthylcellulose (3 Teile) und Polyäthylenglykol Molgewicht 5000 - 7000 (7 Teile) in einer wasserhaltigen Mischung aus Äthanol-Methylenchlorid besprüht, bis eine Polymermenge von 6 mg/ Tablettenkern aufgetragen ist.

## Beispiel 9: Papaverin-Zubereitung

### 1. Kern

a) Papaverin	10,0 mg
b) Milchzucker	18,6 mg
c) Zitronensäure (Teilchengröße 0,3-0,6 mm in logarithmischer Normalverteilung)	20,0 mg
d) Äthylcellulose	1,2 mg
e) Magnesiumstearat	0,2 mg
	<hr/>
	50,0 mg

Die Herstellung des Kerns erfolgt wie bei Beispiel 8.

## 2. Hülle

Die Hülle wird ebenfalls analog dem Beispiel 8 hergestellt, wobei jedoch 4 Teile Äthylcellulose, 6 Teile Polyäthylenglykol (Molgewicht 5000 - 7000) verwendet und bis zu einer Polymer-Menge von 9 mg/Tablettenkern aufgebracht wird.

### Beispiel 10: Chinidinsulfat-Retardform

Bei dem (meist als Sulfat zum Einsatz kommenden) Antiarrhythmicum Chinidin handelt es sich um eine relativ schlecht wasserlösliche Substanz. Der Dosisbereich liegt bei 150 - 1500 mg.

Hier ist es zweckmäßig, alle unverzögerten Initialtabletten leicht zerfallbar (z. B. unter Zusatz von Maisstärke und/oder mikrokristalliner Cellulose) herzustellen. Wichtig ist ferner der Zusatz von sauren Stoffen (z. B. organischen Genußsäuren) zu den Retardtabletten zwecks Verbesserung der Löslichkeit des Wirkstoffs im Inneren der Hülle.

Die Herstellung der leicht zerfallenden Initialtabletten erfolgt durch Zusammenmischen des Wirkstoffs mit den Hilfsstoffen Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, kolloidale Kieselsäure, mikrokristalline Cellulose sowie Magnesiumstearat, Feuchtgranulieren und Verpressen der homogenen Mischung zu gewölbten Preßlingen von ca. 6,2 mm Durchmesser. Die Kerne der Retardtabletten werden ohne Maisstärke hergestellt, es wird jedoch zusätzlich Zitronensäure zugegeben. Für die Initialtabletten (pro Einheit je zwei) stellt man Preßlinge mit 50 mg Wirkstoff her und überzieht sie mit einem in wäßrigem Medium schnell zerfallenden Überzug aus Hydroxypropylmethylcellulose (90 %) und Polyäthylenglykol (10 %). Anschließend wird getrocknet.

214300

-27-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

Des Weiteren werden pro Einheit vier Retardtabletten hergestellt. Sie enthalten ebenfalls jeweils 50 mg Wirkstoff und werden mittels einer üblichen Sprühpistole mit einer Sprühlösung überzogen, die folgende Zusammensetzung aufweist:

Äthylcellulose N 14	6 Teile
Polyäthylenglykol 6000	4 Teile
Äthanol (vergällt, 0,3 % Wasser)	45 Teile
Methylenchlorid	45 Teile

Für die verwendete Verzögerungsstufe wird eine Lackmenge von 5 mg aufgetragen. Anschließend werden die Filmtabletten getrocknet.

Als letzter Schritt folgt das Einkapseln der zwei Initialtabletten zusammen mit vier Retardtabletten der hergestellten Verzögerungsstufe in Hartgelatine-Steckkapseln mittels einer Kapselfüllmaschine.

Durch die neue Form wird das Dosierungsschema des Arztes wesentlich vereinfacht. Ferner werden (durch Plasmaspiegel-Spitzen) leicht eintretende zu starke Effekte vermieden, was für ein Antiarrhythmicum besonders wichtig ist.

Die neue Form eignet sich insbesondere auch für die Herstellung von Kombinationspräparaten des Chinidins, bei welchem der zusätzliche Wirkstoff z. B. in einer weiteren Initialtablette untergebracht werden kann.

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

Beispiel 11: Dipyridamol-Retardform

Bei dem als Base zum Einsatz kommenden Coronartherapeuticum Dipyridamol handelt es sich um eine relativ schlecht wasserlösliche Substanz, die im Dosisbereich von 150 - 400 mg angewendet wird.

Als Kernhilfsstoffe für eine Retardform mit pH-unabhängiger Freigabe eignen sich vornehmlich solche sauer reagierenden Stoffe, welche mit dem Wirkstoff Dipyridamol in bis zu dreifacher molarer Menge sehr gut wasserlösliche ( $> 1$  g/ml) Massen bilden, wie etwa Weinsäure oder Zitronensäure. Bei Zusatz von etwa mehr Wasser - z. B. 5 Gewichtsteile / 1,5 - 6 Teile Weinsäure / 2 ml Wasser - entsteht eine sirupöse wasserklare, später von selbst aushärtende Masse, die beim Granulieren Probleme bringt.

Bei der Herstellung der Dipyridamol-Granulate mit Hilfe geeigneter Säuren muß daher der Menge Granulierflüssigkeit (Wasser) besondere Beachtung geschenkt werden; d. h., es darf keinesfalls zuviel Wasser zugesetzt werden, wenn der Granuliertvorgang problemfrei ablaufen soll.

Die Herstellung der leicht zerfallenden Initialtabletten erfolgt durch Zusammenmischen des Wirkstoffs mit üblichen Hilfsstoffen wie Milchzucker, Maisstärke etc., Feuchtgranulieren und Verpressen der homogenen Mischung zu gewölbten Preßlingen von ca. 6,2 mm Durchmesser. Die Kerne der Retardtabletten werden aus Milchzucker, Weinsäure (25 mg) und Magnesiumstearat hergestellt. Die Initialtablette enthält 25 mg Wirkstoff und ist mit einem in wäßrigem Medium schnell zerfallenden Überzug aus Hydroxypropylmethylcellu-

214300

-29-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

lose (90 %) und Polyäthylenglykol (10 %) versehen.

Des Weiteren werden pro Einheit fünf Retardtabletten (als Lösetabletten) hergestellt. Sie enthalten ebenfalls jeweils 25 mg Wirkstoff und 25 mg Weinsäure und werden mittels einer Sprühpistole mit einer Sprühlösung überzogen, die folgende Zusammensetzung aufweist:

Äthylcellulose N 14	4 Teile
Polyäthylenglykol 6000	6 Teile
Äthanol (vergällt, 0,3 % Wasser)	45 Teile
Methylenchlorid	45 Teile

Für die verwendete Verzögerungsstufe wird eine Lackmenge von 6 mg aufgetragen. Anschließend werden die Filmtabletten getrocknet.

Als letzter Schritt folgt das Einkapseln einer Initialtablette zusammen mit fünf Retardtabletten der hergestellten Verzögerungsstufe in Hartgelatine-Steckkapseln mittels einer Kapselfüllmaschine.

Durch die neue Form wird das Dosierungsschema des Arztes wesentlich vereinfacht. Ferner werden (durch Plasmaspiegel-Spitzen) leicht eintretende zu starke Effekte vermieden, was für ein Herzmittel besonders wichtig ist.

Die neue Form eignet sich insbesondere auch für die Herstellung von Kombinationspräparaten des Dipyridamols, z. B. mit Acetylsalicylsäure, bei welchem der zusätzliche Wirkstoff in weiteren Retardtabletten untergebracht wird.

214300

30  
-29a-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

Beispiel 12: Dipyridamol-Retardform

Die wie in Beispiel 11 hergestellten Dipyridamol-Tabletten werden wie in Beispiel 11 beschrieben, mit einer 5%igen Lösung aus

Äthylcellulose N 14	4 Teile
Polyäthylenglykol 6000	2 Teile
Celluloseacetatphthalat	3,6 Teile
Triacetin	0,4 Teile

in einer wasserhaltigen Mischung aus Äthanol und Methylenchlorid gesprüht, bis eine Polymerenmenge von 4 mg pro Kern aufgetragen ist.

Kommentar zu den Beispielen

Die Wirkstoff-Freigabe der verschiedenen Formulierungen in künstlichen Darmsäften wurde im Sartorius-Lösemodell (Pharm. Ind. 33, 446 (1971), 38, 232, 289 (1976)) untersucht. Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

a) Etilefrin (s. Beispiele 1 b und 1 c)

Bei der Freigabe von Etilefrin ( $pK_a$ -Werte: 2,6; 8,8; 10) aus Tabletten, die mit einer semipermeablen Diffusionshülle umgeben wurden, zeigt der pH-Wert des Lösungsmittels (künstl. Magen- bzw. Darmsaft) sowohl bei Tabletten ohne Säurezusatz als auch bei Tabletten mit umhüllter und nichtumhüllter Zitronensäure keinen Einfluß auf die Wirkstoff-Freigabe. Dies ist auf die weitgehend pH-

214300

<sup>31</sup>  
-30-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

unabhängige sehr gute Löslichkeit von Etilefrin zurückzuführen. Im Bereich pH 1 - pH 8 lösen sich gleichermaßen ca. 660 mg/ml (25 °C). Bei Variation der Hüllenzusammensetzung, zeigt sich, daß in künstlichem Darmsaft von pH 7 Hüllen aus 100 % Äthylcellulose weitgehend undurchlässig sind. Bei Hüllen aus Äthylcellulose mit eingelagertem Polyäthylenglykol erfolgt die Freigabe bis etwa 60 % linear. Dies gilt auch für Hüllen mit Anteilen des säureunlöslichen Polymers Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPCP), wenn die Tablettenkerne keinen Säurezusatz enthalten.

Demgegenüber nimmt die Geschwindigkeit der Wirkstoff-Freigabe bis zu ca. 60 % mit der Zeit zu, wenn es sich um säurehaltige Tabletten mit Hüllen handelt, die zum Teil aus dem säureunlöslichen Polymer CAP bestehen.

b) DHEMS (s. Beispiel 8)

Ein völlig anderes Freigabeverhalten als Etilefrin zeigt z. B. Dihydroergotaminmethansulfonat (DHEMS,  $pK_a = 6,7$ ). Aus überzogenen Tabletten ohne Säurezusatz erfolgt im pH-Bereich des Darmes: pH 6,0 - pH 7,5 nur eine sehr langsame Wirkstoff-Freigabe. Die pH-Abhängigkeit und das geringe Ausmaß der Freigabe beruht auf der Löslichkeit von DHEMS. Sie beträgt ca.  $2 \times 10^{-1}$  mg/ml bei pH 6,0 bzw.  $2 \times 10^{-2}$  mg/ml bei pH 7,3. Die geringe Freigabe-Geschwindigkeit wird durch Zusatz saurer Tabletten-Hilfsstoffe wie z. B. Zitronensäure wesentlich gesteigert, die pH-Abhängigkeit

jedoch nicht gänzlich beseitigt, da in diesem Falle der saure Hilfsstoff rascher aus der umhüllten Zubereitung herausdiffundiert als der Wirkstoff. Erst durch partielle Umhüllung des sauren Tabletten-Hilfsstoffes, die eine verzögerte Auflösung im Innern der umhüllten Form zur Folge hat, läßt sich auch die pH-Abhängigkeit der DHEMS-Freigabe beheben. Der optimale Umhüllungsgrad des sauren Hilfsstoffes hängt u.a. von den Diffusionseigenschaften des betreffenden Wirkstoffes ab: für DHEMS beträgt er ca. 12 %. Eine zu starke Verzögerung der Säureauflösung beeinflußt die Wirkstoff-Freigabe wieder negativ.

c) Dipyridamol (s. Beispiel 12)

Die stark pH-abhängige Löslichkeit des Wirkstoffes (pH 1: >1000 mg/l, pH 6: 7 mg/l, pH 7: 1 mg/l) hat eine äußerst langsame Freigabe im neutralen pH-Bereich zur Folge, wenn die Tabletten keinen Säurezusatz enthalten bzw. der Wirkstoff nicht in ein saures Salz (z.B. Dipyridamol-citrat) überführt ist.

Säurehaltige Tabletten mit Hüllen aus Äthylcellulose und einem wasserlöslichen Polymer geben den Wirkstoff in einer Zeitabhängigkeit frei, die in etwa einer Reaktion 1. Ordnung entspricht. Enthalten die Tablettenhüllen z.T. säureunlösliche Polymere, wird die Tendenz der Freigabegeschwindigkeits-Änderung umgekehrt: Die Geschwindigkeit nimmt mit der Zeit zu.

Die Freigabegeschwindigkeit kann auch über die Hüllendicke variiert werden, sie ist letzterer umgekehrt proportional.

## d) Papaverin (s. Beispiel 9)

Papaverin ist ähnlich DEHMS eine schwach basische Substanz mit einem  $pK_a$ -Wert von 6,4. Die Löslichkeit ist stark pH-abhängig (ca. 3,8 mg/ml bei pH 3,0, ca.  $5,10^{-2}$  mg/ml bei pH 6,0 und ca.  $2,10^{-2}$  mg/ml bei pH 7,3). Die geringe Löslichkeit in künstlichem Darmsaft hat zur Folge, daß die Geschwindigkeit der Freigabe aus Tabletten mit Diffusionshüllen äußerst klein ist. Wie bei DHEMS wird durch saure Tablettenhilfsstoffe (z.B. Zitronensäure) die Freigabegeschwindigkeit sehr ausgeprägt gesteigert, die pH-Abhängigkeit der Freigabe jedoch nur anfangs beseitigt.

Ein partieller Überzug des sauren Tablettenhilfsstoffes mit einem unlöslichen Filmbildner, z.B. Äthylcellulose, beseitigt diese pH-Abhängigkeit. Der optimale Umhüllungsgrad hängt nicht nur von den Diffusionseigenschaften des Wirkstoffs ab, sondern auch von der Permeabilität bzw. Dicke der Diffusionshülle ferner von Art und Teilchengrößenverteilung des sauren Hilfsstoffes.

Für Papaverin in Form von säurehaltigen Tabletten mit 6,0 mg Diffusionshülle/Tablette beträgt die optimale Überzugsmenge ca. 12 mg Äthylcellulose/100 mg Zitronensäure, bei entsprechenden Tabletten mit 9,0 mg Diffusionshülle/Tablette ca. 6 mg Äthylcellulose/100 g Zitronensäure, (wasserfrei, Teilchengröße 0,3-0,6 mm in logarithmischer Normalverteilung).

214300

-34-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

Erfindungsanspruch

1. Arzneimittel-Retardform von konstanter, pH-unabhängiger Freigabegeschwindigkeit mit semipermeabler Diffusionshülle, gekennzeichnet dadurch, daß der Formling mit einer Hülle aus 20 bis 90 % eines wasserunlöslichen Filmbildners neben 10 bis 80 % eines darin eingelagerten wasserlöslichen Polymeren überzogen ist, und die Hülle vorzugsweise unter konstanten Herstellungsbedingungen aufgebaut wird.
2. Retardform nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß der Wassergehalt des bei der Herstellung der Hülle verwendeten Lösungsmittels beim Auftreffen auf die Tabletten konstant gehalten und eine erhöhte Sprühgeschwindigkeit eingestellt wird.
3. Retardform nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß ein saures Milieu innerhalb der Umhüllung eingestellt wird.
4. Retardform nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß der Formling in ihrer Auflösung verzögerte organische Genußsäuren enthält.
5. Retardform nach Punkt 3 oder 4, gekennzeichnet dadurch, daß die Formlinge solche sauer reagierenden Stoffe enthalten, welche mit basischem Wirkstoff besonders gut wasserlösliche Massen bilden.

214300

35  
-34-

19.11.1979  
AP A 61K/214 300  
55 743 / 12

6. Retardform nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß die sauren Formling-Hilfsstoffe mikroverkapselt sind.
7. Retardform nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß die sauren Formling-Hilfsstoffe je nach dem Auflöseverhalten des jeweiligen Wirkstoffs mehr oder weniger intensiv mit wasserlöslichen Filmbildnern partiell überzogen sind.
8. Retardform nach Punkt 4, gekennzeichnet dadurch, daß der Formling langsam in Lösung gehende sauer reagierende Substanzen enthält, wobei die Auflösung nicht schneller erfolgt als die des Wirkstoffs.
9. Retardform nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß der Formling den Wirkstoff in Form eines sauer reagierenden Salzes enthält.
10. Retardform nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß ein nach der Formel

$$V_D = \frac{100 - X_L}{100 \cdot L_{rel}}$$

$X_L$  = Prozentsatz der Dosis, die nach Oter Ordnung freigegeben wird,

$L_{rel}$  = lösliche Menge/Dosis,

$V_D$  = Volumen des umhüllten Depots,

214300 -36-

19.11.1979

AP A 61K/214 300

55 743 / 12

zu berechnendes Maximalvolumen eingehalten ist.

11. Retardform nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß die semipermeable Diffusionshülle zusätzlich noch bis zu 80 % eines säureunlöslichen Polymers enthält.
12. Retardform nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß mehrere Retardeinheiten mit unterschiedlich durchlässigen Diffusionshüllen und gegebenenfalls Formlingen, in denen ein saures Milieu herrscht, zu einer größeren Dosierungseinheit zusammengefaßt sind.
13. Verfahren zur Herstellung einer Retardform nach Punkt 11, gekennzeichnet dadurch, daß der Formling der Retardeinheit unter Verwendung von saurer reagierenden Stoffen hergestellt und anschließend mit einer semipermeablen Diffusionshülle überzogen wird.