



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 205 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 9/16
A 61 K 9/30

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 344 294 1	(22)	12.03.90	(44)	13.02.92
(31)	Hei1-58684	(32)	10.03.89	(33)	JP
(71)	siehe (73)				
(72)	Ohmura, Tadayoshi; Fukui, Muneo; Sigiura, Hiroshi; Yoneya, Sateru; Hosono, Toshiharu; Kajiyama, Atsushi, JP				
(73)	Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, JP				
(74)	Vossius + Partner, Patentanwälte, Siebertstraße 4, W - 8000 München 80, DE				
(54)	Verfahren zum Herstellen von langzeitwirkenden Arzneimittelzubereitungen				

(55) Überzugsmaterial; Steuerung; Arzneimittelfreisetzung; Langzeitwirkung; Granulat; Ethylacrylat; Methylmethacrylat; Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid; Methacrylsäure; Copolymer, magensaftlöslich, pH-Wertabhängigkeit

(57) Es wird ein Verfahren zum Herstellen von langzeitwirkenden, granulierten Zusammensetzungen, enthaltend ein Arzneimittel (insbesondere eines, das gewöhnlicherweise nur schwierig in langzeitwirkender Form zu erhalten ist) versehen mit dem Überzugsmaterial. Diese Zusammensetzung kann mit anderen granulierten Arzneimittelzubereitungen vermischt werden. Das Überzugsmaterial zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzung enthält in einem bestimmten Verhältnis gewisse wasserunlösliche und wasserundurchdringliche Polymere und zwei Stoffe, die sich voneinander in der pH-Wertabhängigkeit ihrer Löslichkeit unterscheiden.

Patentansprüche:

1. Verfahren zum Herstellen einer granulierten Arzneimittelzubereitung, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Arzneimittel enthaltende Körnchen oder Kügelchen mit einer Zusammensetzung auf
 - (a) etwa 60 bis 85 Gew.-Teilen eines Copolymers aus Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid in einem Molverhältnis von 1:2:0,1,
 - (b) einem Copolymer aus Methylmethacrylat und Methacrylsäure im Molverhältnis von etwa 1:1 und
 - (c) einem Copolymer aus Methylmethacrylat und Methacrylsäure in einem Molverhältnis von etwa 2:1, wobei die Gesamtmenge der Copolymere (b) und (c) etwa 15 bis 40 Gew.-Teile beträgt, und gegebenenfalls
 - (d) einem Copolymer aus Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid im Molverhältnis von 1:2:0,2 und in einer Menge von 0 bis etwa 30 Gew.-Teilen pro 100 Teile des Gesamtgewichts der Copolymere (a), (b) und (c), und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Zusätzen überzieht.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Körnchen oder Kügelchen aus Partikelchen bestehen, die mit einem Gemisch aus
 - (i) einem Arzneimittel und
 - (ii) einem im Darm löslichen Grundstoff und/oder einem im Magensaft löslichen Grundstoff und einem oberflächenaktiven Mittel überzogen sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Körnchen oder Kügelchen Nicardipin oder dessen Salze enthalten.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Körnchen oder Kügelchen
 - (i) ein Arzneimittel und
 - (ii) eine pharmazeutisch verträgliche, organische Säure enthalten.
5. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Körnchen oder Kügelchen Amosulalol-hydrochlorid enthalten.

Hierzu 7 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Anwendung der Erfindung erfolgt auf dem Gebiet von Arzneimitteln mit Zusatzstoffen zum Erzielen einer Langzeitwirkung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Typische Beispiele zur Herstellung von langzeitwirkenden Zubereitungen sind in JP-A-60-41609 und in JP-A-58-116414 beschrieben.

Langzeitwirkende Zubereitungen haben in der medizinischen Behandlung viele Vorteile, da die Häufigkeit der Verabreichungen abnimmt und dies die Verträglichkeit der verschriebenen Dosismenge erhöht. Zur Entwicklung einer langzeitwirkenden Zubereitung wurden verschiedene Zubereitungsformen untersucht. Für viele Arzneimittel ist es jedoch nicht einfach, eine Zubereitung mit ausreichender Langzeitwirkung zu entwickeln, insbesondere eine solche, die kurz nach der Verabreichung eine wirksame Arzneimittelkonzentration im Blut ergibt und diese für lange Zeit aufrechterhält.

Die Verweilzeit von oral verabreichten Arzneimitteln beträgt im Dünndarm etwa 2 bis 6h, und die Aufnahmegeschwindigkeit ist innerhalb des Magendarmtrakts sehr unterschiedlich. Allgemein werden Arzneimittel über den Magenbereich nur schlecht und hauptsächlich über den Dünndarm aufgenommen. Die Aufnahmegeschwindigkeit des Arzneimittels nimmt in der Reihe Zwölffingerdarm, Leerdarm und Krummdarm ab, und das Arzneimittel wird im Dickdarm (insbesondere im Colon) fast überhaupt nicht oder mit einer niederen Geschwindigkeit aufgenommen. Somit müssen bei der Entwicklung einer langzeitwirkenden Zubereitung die Art des Arzneimittels und die Aufnahmeeigenschaften im Magendarmtrakt berücksichtigt werden. Bisher wurden zur Lösung dieser Probleme verschiedene Möglichkeiten untersucht.

Ein typisches Beispiel dafür ist eine binäre, thermodynamische Durchdringungsanordnung gemäß JP-A-60-41609. Die Vorrichtung besteht aus einer Durchdringungskammer mit einer Trennwand und besteht aus einem mindestens teilweise halbdurchlässigen Stoff. Die so gebildeten abgetrennten Kammern enthalten das erste bzw. zweite Durchdringungsmittel. Ein Durchgang führt durch die Kammer von der Außenseite zum ersten Durchdringungsmittel, um so das Arzneimittel nach außen zu bringen. Die Vorrichtung kann ununterbrochen eine bestimmte Arzneimittelmeng an der gewünschten Stelle im Körper abgeben und ist unabhängig vom pH-Wert im Körper (Freisetzung nullter Ordnung). Jedoch können Arzneimittel, die stark von den Eigenschaften der Aufnahmestelle abhängen oder zum Abbau neigen, nicht ausreichend durch langzeitwirkende Zubereitungen der nullten Ordnung aufgenommen werden.

Es wird als schwierig erachtet, Nicardipin-hydrochlorid (Trivial-Name) in Form einer langzeitwirkenden Form zuzubereiten, jedoch wurde eine etwas längervirkende Zubereitung erhalten, indem man kleine Körnchen, wie z. B. Nonpareil (Handelsname von Freund Sangyo K.K.), mit Nicardipin-hydrochlorid, einem im Darm und/oder im Magen löslichen Grundstoff, und einem oberflächenaktiven Mittel überzieht, gefolgt von einem Mittel zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzung, wie z. B. Eudragit RL (Handelsname, hergestellt von Rohm und Haas Co., ein Copolymer aus Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid (1:2:0,2); vgl. JP-A-58-11614. Diese granuliert Zubereitung wird in der Praxis als ein mäßig langzeitwirkendes Präparat zur zweimal täglichen Verabreichung eingesetzt, kann jedoch nicht zufriedenstellend einmal täglich verabreicht werden.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, ein Verfahren zum Herstellen von neuen langzeitwirkenden Arzneimittelzubereitungen bereitzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zum Herstellen von Granulaten mit langanhaltender Wirksamkeit bereitzustellen, bestehend aus einem oder mehreren Wirkstoffen (insbesondere solche, die schwierig in langzeitwirkender Form zu erhalten sind), umhüllt mit dem Überzugsmaterial. Die Granulate können mit anderen Zubereitungen in Granularform gemischt werden, so daß granuliert Arzneimittel mit mäßig anhaltender Wirksamkeit und/oder granuliert, magensaftlösliche Arzneimittel erhalten werden.

Diese Aufgabe wurde auf der Basis von verschiedenen Untersuchungen gelöst, um Zubereitungen zur einmal täglichen Verabreichung von Arzneimitteln zu erhalten, die schwierig in einer langzeitwirkenden Form herzustellen sind. Dabei wurden Überzugsmaterialien zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzung bei langzeitwirkenden Zubereitungen erhalten, indem man in einem bestimmten Verhältnis wasserunlösliche Polymere mit geringer Wasserdurchlässigkeit (a) und mindestens zwei Stoffe (gewöhnlich Polymere) (b) und (c), die sich voneinander in der pH-Wertabhängigkeit ihrer Löslichkeit unterscheiden (z. B. nur löslich bei pH-Werten von über 6 bzw. 7) vermischt. Es wurde gefunden, daß die so erhaltenen Überzugsmaterialien zu Arzneimittelzubereitungen mit unerwartet guten Ergebnissen führen.

Die verwendeten Ausdrücke „Teile“, „Verhältnis“ und „Prozent“ beziehen sich auf das Gewicht, falls nicht anders bezeichnet.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zum Herstellen einer granulierten Arzneimittelzubereitung, bei dem man Arzneimittel enthaltende Körnchen oder Kügelchen mit einer Zusammensetzung aus

- (a) einem Copolymer aus Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid (1:2:0,1, Molverhältnis) in einer Menge von etwa 60 bis 85 Gew.-Teilen,
- (b) einem Copolymer aus Methylmethacrylat/Methacrylsäure (1:1, Molverhältnis) und
- (c) einem Copolymer aus Methylmethacrylat/Methacrylsäure (2:1, Molverhältnis), wobei die Gesamtmenge der Copolymere (b) und (c) etwa 15 bis 40 Gew.-Teile beträgt, und gegebenenfalls
- (d) einem Copolymer aus Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid (1:2:0,2 Molverhältnis) in einer Menge von 0 bis etwa 30 Gew.-Teilen pro 100 Teile des Gesamtgewichts der Copolymere (a), (b) und (c), und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch üblichen Zusätzen, überzieht.

Fig. 1 u. 2: zeigen die Ergebnisse der Auflösungsversuche im Testbeispiel 1

Fig. 3: zeigt die Ergebnisse von Testbeispiel 2

Fig. 4: zeigt die Ergebnisse von Testbeispiel 3

Fig. 5: zeigt die Ergebnisse von Testbeispiel 4

Fig. 6: zeigt die Ergebnisse von Testbeispiel 5

Fig. 7: zeigt die Ergebnisse von Testbeispiel 6.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Überzugsmaterials beträgt bei einem pH-Wert von 7,2 20 bis 70% (vorzugsweise 30 bis 50%) innerhalb 3h, und das Überzugsmaterial weist eine schnelle Arzneimittelfreisetzung nach 3h auf. Die Freisetzungsgeschwindigkeit bei einem pH-Wert von 7,5 beträgt mehr als 50% (vorzugsweise mehr als 70%) innerhalb 2h. Das Überzugsmaterial hat somit ideale Eigenschaften zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzung.

Das vorstehende Copolymer (a) ist geeigneterweise ein wasserunlöslicher Stoff mit hohem Molekulargewicht (z. B. etwa 150000) und einer geringen Wasserdurchlässigkeit. Ein geeignetes Copolymer (a) ist im Handel unter dem Namen Eudragit RS (von Rohm und Haas Co., z. B. Eudragit RS 100) erhältlich. Die Copolymere (b) und (c) sind Stoffe mit geeignet hohem Molekulargewicht (z. B. etwa 135000). Sie unterscheiden sich vorzugsweise in der pH-Wertabhängigkeit ihrer Lösungen. Zum Beispiel ist Copolymer (b) nur bei einem pH-Wert über 6,0 und Copolymer (c) nur bei einem pH-Wert über 7,0 löslich, während sie unterhalb der entsprechenden pH-Werte unlöslich oder nur schlecht löslich sind. Geeignete Copolymere (b) und (c) sind unter dem Namen Eudragit L (von Rohm und Haas Co., z. B. Eudragit L 100) bzw. Eudragit S (von Rohm und Haas Co., z. B. Eudragit S 100) ebenfalls im Handel erhältlich und werden in der Praxis als im Darm lösliches Grundmaterial verwendet. Copolymer (d) ist geeigneterweise ein wasserunlöslicher Stoff mit hohem Molekulargewicht (z. B. etwa 150000), der in Wasser mehr aufquillt und wasserdurchlässiger als Copolymer (a) ist. Ein geeignetes Copolymer (d) ist im Handel unter dem Namen Eudragit RL (von Rohm und Haas Co., z. B. Eudragit RS 100 L – frühere Bezeichnung: Eudragit RL 100) erhältlich.

Die Menge an Copolymer (c) beträgt vorzugsweise das 0,4- bis 2,3fache von Copolymer (b). Falls gewünscht, können Weichmacher, Schmiermittel, Geschmacks- oder Duftstoffe, d. h. die gewöhnlichen Zusätze für Zubereitungen, dem erfindungsgemäßen Überzugsmaterial zugesetzt werden. Die Menge dieser Zusätze beträgt gewöhnlich nicht mehr als 20%, vorzugsweise nicht mehr als 10%.

Wie man aus dem nachfolgenden Lösungsversuch (Testbeispiel 1) sieht, ist eine typische Auflösungseigenschaft des Überzugsmaterials zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzung eine geringe Lösungsgeschwindigkeit bei einem pH-Wert von 1,2 (etwa 5 bis 20% in 3 h). Bei einem pH-Wert von 7,2 jedoch besitzt das Überzugsmaterial eine gesteuerte Auflösungsgeschwindigkeit von 30 bis 50% in 3 h, eine schnelle Auflösungsgeschwindigkeit nach 3 h, und bei einem pH-Wert von 7,5 beträgt die Auflösungsgeschwindigkeit über 70% innerhalb 2 h. Somit besitzt das Überzugsmaterial einzigartige Auflösungseigenschaften, wobei die Arzneimittelfreisetzung im Magenbereich gehemmt, mäßig im neutralen pH-Bereich und schnell im alkalischen Bereich (pH-Wert: 7,2 bis 7,8) ist, d. h. bei solch einem alkalischen pH-Wert wird eine große Menge des Arzneimittels innerhalb kurzer Zeit freigesetzt.

Eine typische Auflösungseigenschaft ist vorstehend gemäß Testbeispiel 1 beschrieben, das Überzugsmaterial ist jedoch nicht immer auf solch typische Auflösungseigenschaften beschränkt.

Durch die Erfindung ist es möglich geworden, die Arzneimittelfreisetzung in verschiedenen Bereichen des Magen-Darm-Traktes zu regeln.

Arzneimittel, die nur schwierig in einer langzeitwirkenden Form hergestellt werden können, werden nachstehend als „schwierig in der Langzeitwirkung“ bezeichnet.

Das Überzugsmaterial zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzung ist vorzugsweise zur Herstellung der erfindungsgemäßen langzeitwirkenden Arzneimittelzubereitungen wertvoll, die schwierig in der Langzeitwirkung sind, da sie eine der folgenden Eigenschaften aufweisen:

- (1) geringe biologische Halbwertszeit (im Blut),
- (2) wechselnde Aufnahmefähigkeit entlang des Magendarmtrakts, so daß die Langzeitwirkung verschlechtert wird,
- (3) geringe Löslichkeit bei hohen pH-Werten.

Beispiele für Arzneimittel mit diesen Eigenschaften sind Amosulalol, Nicardipin, Propanolol, Diltiazem, Nifedipin, Isosorbidnitrat, Cephalixin, usw.

Ein Arzneimittel mit einer Eigenschaft (4), d. h. das es empfindlich gegenüber dem ersten Durchgang in der Leber ist, ist in Verbindung mit den vorstehend beschriebenen Eigenschaften (1), (2) oder (3) besonders schwierig in einer langzeitwirkenden Form herzustellen; solch ein Arzneimittel wird nachstehend als „sehr schwierig in der Langzeitwirkung“ beschrieben. Ein Beispiel dafür ist Nicardipin.

Nachfolgend werden langzeitwirkende, granuliert zubereitete Zubereitungen, die durch das Überziehen von Körnchen, die in der Langzeitwirkung schwierige Arzneistoffe enthalten, mit dem erfindungsgemäßen Überzugsmaterial zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzung hergestellt werden, im einzelnen beschrieben, ebenso wie gemischte Körnchen und Kügelchen, die eine solche granuliert zubereitete Zubereitung und andere granuliert zubereitete Zubereitungen umfassen, wobei letztere gewöhnlich weniger langzeitwirkende und/oder schneller freizusetzende Stoffe enthalten und somit eine zusammengesetzte Zubereitung mit einer gewünschten umfassenden anfänglichen und langzeitwirkenden Arzneimittelfreisetzung entsteht.

Es gibt keine bestimmte Einschränkung der Körnchen oder Kügelchen, die das in der Langzeitwirkung schwierige Arzneimittel enthalten.

Die erfindungsgemäßen Körnchen oder Kügelchen können abhängig von den Eigenschaften des verwendeten Arzneimittels auch andere im Magen lösliche Grundstoffe, im Darm lösliche Grundstoffe, organische Säuren, oberflächenaktive Mittel, Exzipienten, Bindemittel usw. enthalten.

Wenn beispielsweise das Arzneimittel im alkalischen Bereich nur schlecht löslich und seine Aufnahmegeschwindigkeit im unteren Teil des Magen-Darm-Traktes gering ist (z. B. Nicardipin-hydrochlorid), werden die Körnchen oder Kügelchen vorzugsweise durch Überziehen von feinen Partikelchen mit dem vorstehenden Arzneimittel, im Darm löslichem Grundstoff und/oder im Magen löslichem Grundstoff und einem oberflächenaktiven Mittel hergestellt. Zur Anwendung mit einem weiteren Arzneimittel, wie z. B. Amosulalol-hydrochlorid, enthalten die Körnchen oder Kügelchen vorzugsweise eine pharmazeutisch verträgliche organische Säure.

Im Darm lösliche Grundstoffe für die vorstehend erwähnte Verwendung sind z. B. Stoffe mit hohem Molekulargewicht, die beim pH-Wert der Eingeweide löslich sind. Spezielle Beispiele hierfür sind Eudragit L und Eudragit S, sowie Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetatphthalat, Schellack usw.

Im Magen lösliche Grundstoffe für die vorstehende Verwendung sind beispielsweise HPC (Handelsname von Shin-etsu Chemical Industry Co., Ltd., Komponente: Hydroxypropylcellulose), Macrogol (allgemeiner Name für Polyethylenglykol), Metholose (Handelsname von Shin-etsu Chemical Industry Co., Ltd., Komponente: Methylcellulose), TC-5 (Handelsname von Shin-etsu Chemical Industry Co., Ltd., Komponente: Hydroxypropylmethylcellulose) usw.

Beispiele für oberflächenaktive Mittel sind Tween 80 (Handelsname von Kao Atlas Co., Komponente: Polyoxyethylenorbit-ölsäureester), Renex 30 (Handelsname von ICI PLC., Komponente: Polyoxyethylenalkylether), Nikkol HCO-60 (Handelsname von Nikko Chemicals Co., Ltd., Komponente: Polyoxyethylen-substituiertes hydriertes Rizinusöl) usw.

Beispiele für organische Säuren sind Zitronensäure, Weinsäure usw.

Die feinen Partikelchen können aus Glucose, kristalliner Cellulose, einem Gemisch aus Zucker und Maisstärke, einem Gemisch aus kristalliner Cellulose und Lactose usw. hergestellt werden. Beispiele für feine Partikelchen sind Nonpareil (z. B. 103) (Handelsname von Freund Sangyo K. K.) aus Glucose.

Gemäß einer erfindungsgemäßen Ausführungsform kann eine langzeitwirkende, granuliert und Nicardipin enthaltende Arzneimittelzubereitung nach folgendem Verfahren hergestellt werden: (i) Nicardipin oder seine Salze und (ii) im Darm löslicher Grundstoff und/oder magensaftlöslicher Grundstoff und oberflächenaktive Mittel werden in einem organischen Lösungsmittel gelöst. Die erhaltene Lösung wird auf feine Partikelchen aufgesprüht (z. B. Überziehen im Zentrifugalstrom oder in einer Wirbelschicht) und nachfolgend getrocknet. Die getrockneten Körnchen oder Kügelchen werden sodann mit einer Lösung besprüht, die das erfindungsgemäße Material zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzung und Weichmacher enthält, und getrocknet.

Organische Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, Chloroform, Aceton und Dichlormethan, können entweder einzeln oder als Gemisch verwendet werden.

Das Trocknen wird vorzugsweise bei niedriger Temperatur durchgeführt, die ausreicht, um das organische Lösungsmittel ausreichend zu verdampfen, wie z. B. 40°C über einen Zeitraum von wenigen Stunden, vorzugsweise etwa 5 bis 6 h.

Während dieses Vorgangs nimmt Nicardipin oder seine Salze amorphe Formen an.

Weichmacher, wie z. B. Macrogol (Polyethylenglykol), Tween 80 (Polyoxyethylensorbit-monoölsäureester), Triacetin (Glyceryltriacetat) und Triethylcitrat können verwendet werden.

Jegliche Art von üblichen Füllstoffen, Schmier- und Bindemitteln können in der Erfindung ohne Einschränkung verwendet werden.

Körnchen oder Kügelchen einer langzeitwirkenden, Amosulalol enthaltenden Arzneimittelzubereitung können nach folgendem Verfahren hergestellt werden: (i) Amosulalol oder seine Salze und (ii) organische Säuren und Füllstoffe werden mit einer geeigneten Menge Wasser verknetet, granuliert und getrocknet. Diese Körnchen oder Kügelchen können in eine langzeitwirkende Zubereitung durch Überziehen mit einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung umgewandelt werden. Die erhaltenen granulierten langzeitwirkenden Arzneimittelzubereitungen können einmal täglich verabreicht werden, oder übliche granulierten, mäßig langzeitwirkende Mittel und/oder granulierten, schnellwirkende Mittel können mit der vorstehend erwähnten granulierten, langzeitwirkenden Arzneimittelzubereitung vermischt werden und führen zu einer langzeitwirkenden gemischten Zubereitung, die ebenso einmal täglich verabreicht werden kann. Diese gemischte, langzeitwirkende Zubereitung ist wertvoll für Arzneimittel, die eine sehr kurze Halbwertszeit im Blut ($\approx 1/2$), geringe Löslichkeit unter alkalischen Bedingungen und große Durchtritts-Effekte aufweisen und somit schwierig in der Langzeitwirkung sind.

Eine erfindungsgemäße granulierten, langzeitwirkende Arzneimittelzubereitung (I) kann mit einer granulierten, mäßig langzeitwirkenden Arzneimittelzubereitung (II) und/oder einer granulierten magensaftlöslichen Arzneimittelzubereitung (III) vermischt werden. Beispiele für (II) und (III) sind z. B. in JP-B-1-7047 (1989) in Form von Kügelchen beschrieben. Die granulierten, mäßig langzeitwirkenden Arzneimittelzubereitungen dieser Druckschrift sind:

(i) feine Partikelchen, überzogen mit (a) in der Langzeitwirkung schwierigen Arzneimitteln, wie z. B. amorphes Nicardipin oder seine Salze, und (b) einem oder mehreren im Darm löslichen Grundstoffen, wie Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Methylmethacrylat-Methacrylsäure-Copolymer, Celluloseacetatphthalat und Schellack und/oder einem oder mehreren magensaftlöslichen Grundstoffen, wie Hydroxypropylcellulose, Polyethylenglykol, Methylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose, und einem oder mehreren oberflächenaktiven Mitteln, wie Polyoxyethylensorbit-monoölsäureester, Polyoxyethylenalkylether und polyethylen-substituiertes hydriertes Rizinusöl, und
(ii) granulierten, langzeitwirkenden Arzneimittelzubereitungen in Kugelform, hergestellt durch Überziehen der vorstehend beschriebenen Partikelchen (i) mit einem oder mehreren Copolymeren zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzung, wie Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammonioethylmethacrylchlorid oder Ethylcellulose.

Die Körnchen für die magensaftlöslichen Arzneimittelzubereitungen (III) sind kugelförmige Körnchen, die durch Überziehen der feinen Partikelchen mit einem Arzneimittel, das in der Langzeitwirkung sehr schwierig ist, und mit einem magensaftlöslichen Grundstoff hergestellt werden. Geeignete Verhältnisse der Kombination der vorstehenden Stoffe sind z. B. im Fall des Mischens von (I) und (II) 100 Teile (I) zu 20 bis 300 Teilen, vorzugsweise 30 bis 200 Teile, Körnchen (II). Die Körnchen (III) können wahlweise hinzugefügt werden, und in diesem Falle wird (III) in Mengen von 5 bis 30 Teilen, vorzugsweise 5 bis 25 Teilen, pro 100 Teile der Gesamtmenge des granulierten Gemisches zugesetzt, welches (II) enthält oder nicht.

Die granulierten Mischung führt zu einer schnellen Erhöhung der Konzentration des Wirkstoffes im Blut und hält die geforderte Konzentration 24 h lang aufrecht. Sie sind deshalb besonders bevorzugt, da sie zu langzeitwirkenden Arzneimittelzubereitungen mit schnellem Wirksamwerden bei einer einmal täglichen Verabreichung führt.

Das erfindungsgemäße Überzugsmaterial zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzung kann auch herkömmlichen Tabletten, Körnchen und Kügelchen langzeitwirkende Eigenschaften verleihen.

Die erfindungsgemäßen granulierten, langzeitwirkenden Arzneimittelzubereitungen weisen ausgezeichnete Eigenschaften der Arzneimittelfreisetzung in Lösungsversuchen mit künstlichen Verdauungssäften auf. Weiterhin werden geeignete Blutkonzentrationskurven der Anwendung einer langzeitwirkenden Arzneimittelzubereitung in einem Versuch mit Hunden (Beagles) gezeigt.

Ausführungsbeispiele

Testbeispiel 1

Ein Lösungsversuch wird mit den freisetzungsgesteuerten Arzneimittelzubereitungen aus den Beispielen 1 und 2 durchgeführt. Der Versuch wird gemäß einem allgemeinen Testverfahren nach dem japanischen Arzneimittelbuch XI (Lösungsversuch) durchgeführt. Die erste Versuchslösung (pH 1,2) und Phosphatpuffer (pH 7,2 und 7,5) werden in den Testlösungen verwendet. Die Ergebnisse sind in Fig. 1 (Arzneimittel aus Beispiel 1) und Fig. 2 (Arzneimittel aus Beispiel 2) dargestellt, die klar zeigen, daß die Arzneimittelfreisetzung bei einem pH-Wert von 7,2 oder niedriger gesteuert ist und schnell bei einem pH-Wert von 7,5 zunimmt.

Testbeispiel 2

Eine langzeitwirkende Arzneimittelzubereitung mit 100 mg Nicardipin-hydrochlorid gemäß Beispiel 1 wird zusammen mit 20 ml Wasser sechs männlichen Beagle-Hunden verabreicht. Nach der Verabreichung wird in vorbestimmten Zeitabschnitten Blut abgenommen, und die Plasmakonzentration an Nicardipin wird bestimmt. Die Ergebnisse sind in Fig. 3 dargestellt.

Testbeispiel 3

Eine langzeitwirkende Arzneimittelzubereitung mit 100 mg Amosulalol-hydrochlorid gemäß Beispiel 2 wird einmal täglich verabreicht, und eine Vergleichstablette, hergestellt nach Vergleichsbeispiel 1 mit 50 mg Amosulalol-hydrochlorid, wird zweimal

täglich männlichen Beagle-Hunden verabreicht. Nach der Verabreichung wird in vorbestimmten Zeitabschnitten Blut abgenommen, und die Plasmakonzentration an Amosulalol wird bestimmt und verglichen. Die Ergebnisse sind in Fig. 4 dargestellt.

Die übliche Arzneimittelzubereitung zeigt einen schnellen Anstieg der Plasmakonzentration, während die erfindungsgemäße Zubereitung gemäß Beispiel 2 eine gute, langzeitwirkende Plasmakonzentrationskurve zeigt.

Testbeispiel 4

Eine langzeitwirkende Arzneimittelzubereitung mit 200mg Nicardipin-hydrochlorid gemäß Beispiel 3 wird einmal täglich vier Tage lang sechs männlichen Beagle-Hunden verabreicht. Die Plasmakonzentrationen an Nicardipin am ersten und vierten Tag der Verabreichung sind in Fig. 5 dargestellt.

Testbeispiel 5

Eine langzeitwirkende Arzneimittelzubereitung mit 180mg Nicardipin-hydrochlorid gemäß Beispiel 4 wird einmal täglich vier Tage lang sechs männlichen Beagle-Hunden verabreicht. Die Plasmakonzentration an Nicardipin am ersten und vierten Tag der Verabreichung sind in Fig. 6 dargestellt.

Testbeispiel 6

Eine langzeitwirkende Arzneimittelzubereitung mit 100mg Amosulalol-hydrochlorid gemäß Beispiel 6 wird einmal täglich verabreicht, und eine Vergleichstablette gemäß Vergleichsbeispiel 1 mit 50mg Amosulalol-hydrochlorid wird zweimal täglich männlichen Beagle-Hunden verabreicht. Nach der Verabreichung wird in vorbestimmten Zeitabschnitten Blut abgenommen, und die Plasmakonzentration von Amosulalol wird bestimmt und verglichen. Die Ergebnisse sind in Fig. 7 dargestellt.

Die übliche Arzneimittelzubereitung zeigt einen schnellen Anstieg der Plasmakonzentration, während die erfindungsgemäße Zubereitung gemäß Beispiel 6 eine gute langzeitwirkende Plasmakonzentrationskurve aufweist.

Die Erfindung wird im einzelnen in den nachfolgenden Beispielen dargestellt, die jedoch nicht dem Umfang der Erfindung einschränken.

Zubereitungen von im Darm löslichen Körnchen (mäßig langzeitwirkende Arzneimittelzubereitungen) und magensaftlösliche Körnchen werden in Bezugsbeispielen dargestellt. Eine Zubereitung von üblichen Amosulalol-hydrochlorid enthaltenden Tabletten ist als Vergleichsbeispiel dargestellt.

Bezugsbeispiel 1

500g Nonparell 103 werden mit 2,6kg eines Methanol-Dichlormethan-Gemisches (1:1 G/G), enthaltend 200g Nicardipin-hydrochlorid, 275g Hydroxypropylmethylcellulose, 25g Macrogol 6000 und 20g Macrogol 400 in einer Wirbelschicht überzogen und getrocknet. Es werden kugelförmige, magensaftlösliche Körnchen erhalten.

Bezugsbeispiel 2

500g Nonparell 103 werden mit 3,0kg eines Methanol-Dichlormethan-Gemisches (1:1 G/G), enthaltend 200g Nicardipin-hydrochlorid, 200g Eudragit L 100 und 50g Polysolvat 80 in einer Wirbelschicht überzogen und getrocknet. Es werden kugelförmige Körnchen erhalten. 500g der getrockneten Körnchen werden weiter mit 200g eines Methanol-Dichlormethan-Gemisches (1:1 G/G), enthaltend 18,2g Eudragit RS 100L und 1,8g Macrogol 400, überzogen und getrocknet. Es werden im Darm lösliche Körnchen erhalten.

Vergleichsbeispiel 1

100g Amosulalol-hydrochlorid, 800g Lactose und 200g Maisstärke werden gründlich vermischt und unter Erhalt von Körnchen 34g einer wäßrigen Hydroxypropylcellulose-Lösung zugesetzt. Die erhaltenen Körnchen werden getrocknet und mittels einer gewöhnlichen Tablettiermaschine unter Zugabe von 60g Carboxymethylcellulose-Calciumsalz und 6g Magnesiumstearat zu Tabletten gepreßt.

Beispiel 1

630g Nonparell 103 werden mit 3,3kg eines Methanol-Dichlormethan-Gemisches (1:1 G/G), enthaltend 400g Dicardipinhydrochlorid, 200g Eudragit L 1000 und 60g Polysolvat 80 in einer Wirbelschicht überzogen und getrocknet. Es werden kugelförmige Körnchen erhalten. 600g der getrockneten Körnchen werden in einer Wirbelschicht mit 420g einer Lösung eines Methanol-Dichlormethan-Gemisches (1:1 G/G), enthaltend 30,0g Eudragit RS 100, 5,0g Eudragit S 100, 5,0g Eudragit L 100 und 2,0g Macrogol 400, unter Bildung eines Films zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzung überzogen. Die überzogenen Körnchen werden bei 40°C 4h lang getrocknet und in üblicher Weise in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 2

500g Amosulalol-hydrochlorid, 580g Lactose und 1020g kristalline Cellulose werden vermischt. 2,0kg einer 15%igen wäßrigen Zitronensäurelösung werden zugesetzt, und das Gemisch wird geknetet. Das geknetete Gemisch wird granuliert, abgerundet, getrocknet und ergibt Amosulalol enthaltende Körnchen. 500g der Körnchen werden mit 350g einer Lösung eines Methanol-Dichlormethan-Gemisches (1:1 G/G), enthaltend 22,2g Eudragit RS 100, 5,5g Eudragit S 100, 5,5g Eudragit L 100 und 1,8g Macrogol 400 unter Bildung eines Films zum Steuern der Arzneimittelfreigabe überzogen, bei 40°C 4h lang getrocknet und in üblicher Weise in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 3

Die gemäß Beispiel 1 und Bezugsbeispiel 1 und 2 hergestellten Körnchen werden im Verhältnis 4:1:5 bezüglich des Hauptbestandteils (Arzneimittel) vermischt und in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 4

Die in Beispiel 1 und Bezugsbeispiel 2 hergestellten Körnchen werden in einem Verhältnis von 4:5 bezüglich des Hauptbestandteils (Arzneimittel) vermischt und in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 5

Die in Beispiel 1 und Bezugsbeispiel 1 und 2 hergestellten Körnchen werden in einem Verhältnis von 6:1:2 bezüglich des Hauptbestandteils (Arzneimittel) vermischt und in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 6

500g Amosulalol-hydrochlorid, 580g Lactose und 1020g kristalline Cellulose werden vermischt, 2,0kg einer 15%igen wäßrigen Zitronensäurelösung werden zugesetzt, und das Gemisch wird geknetet. Das geknetete Gemisch wird granuliert, abgerundet, getrocknet und ergibt Amosulalol enthaltende Körnchen.

500g der Körnchen werden in einer Wirbelschicht mit 400g einer Lösung eines Methanol-Dichlormethan-Gemisches (1:1 G/G) enthaltend 24,5g Eudragit RS 100, 8,2g Eudragit RS 100 (neuer Name RS 100 L), 4,1g Eudragit S 100, 1,6g Eudragit L 100 und 1,6g Macrogol 400 unter Bildung eines Films zur Steuerung der Arzneimittelfreisetzung überzogen, bei 40°C 4h lang getrocknet und in bekannter Weise in Kapseln abgefüllt.

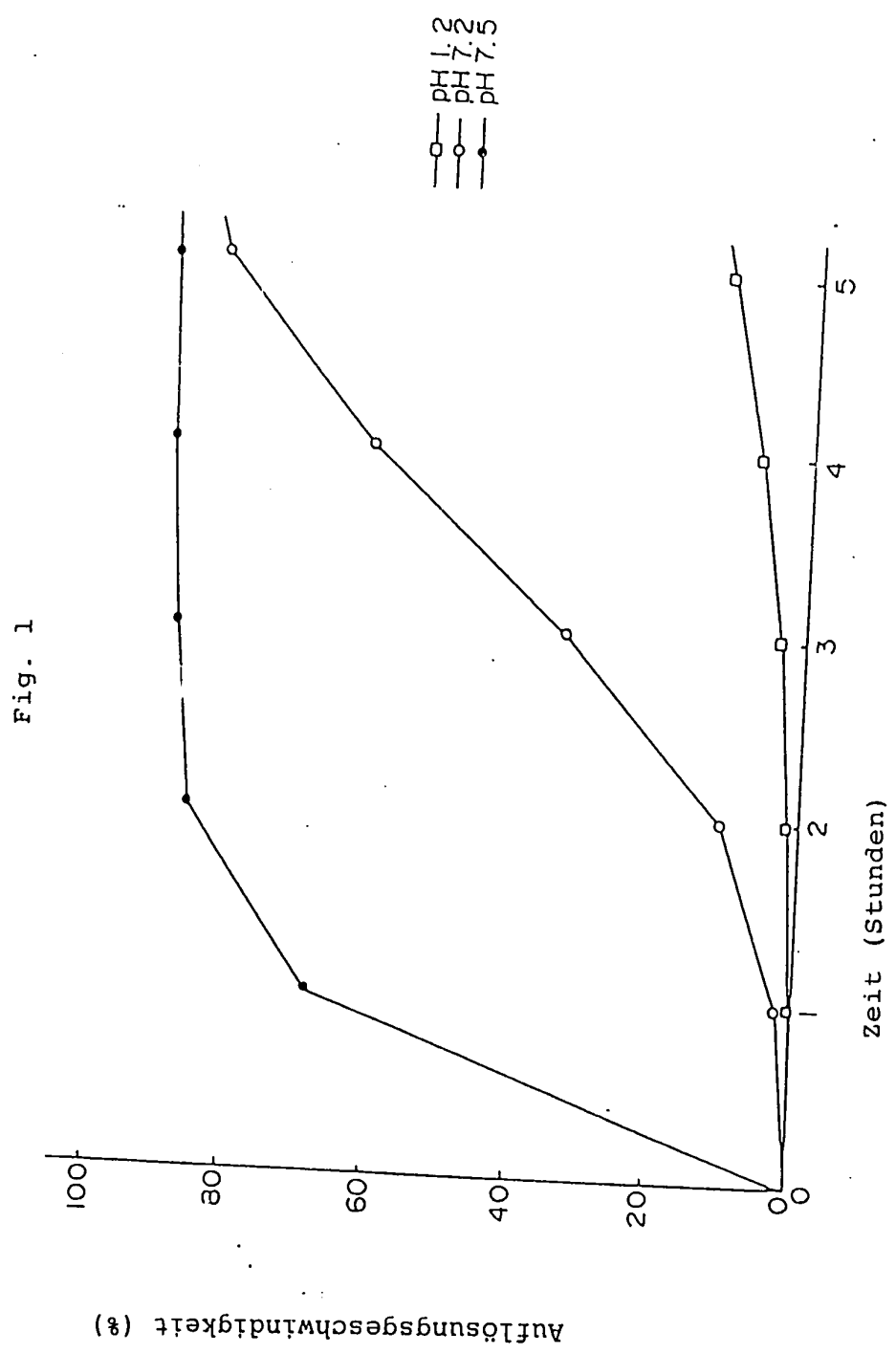
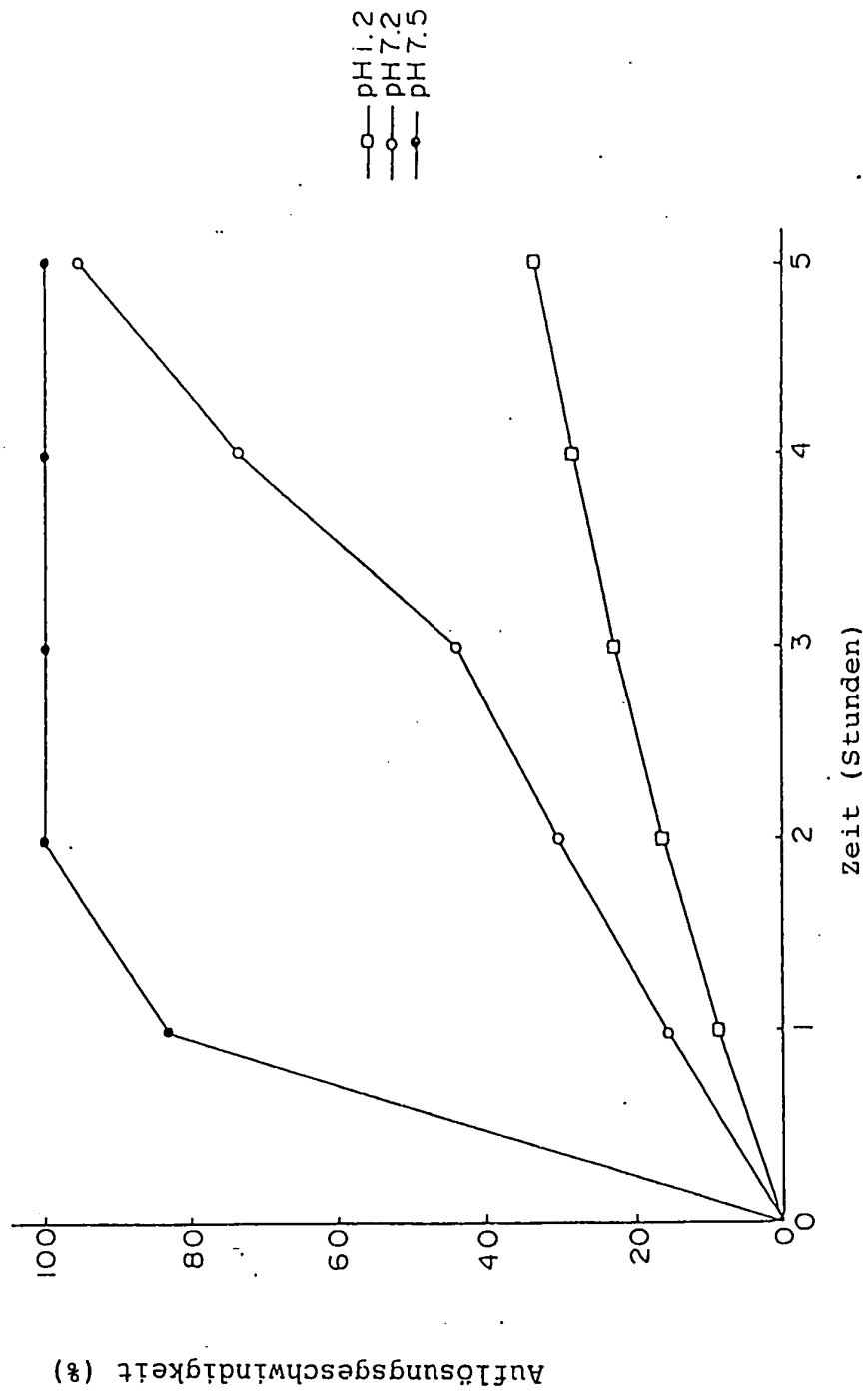


Fig. 2



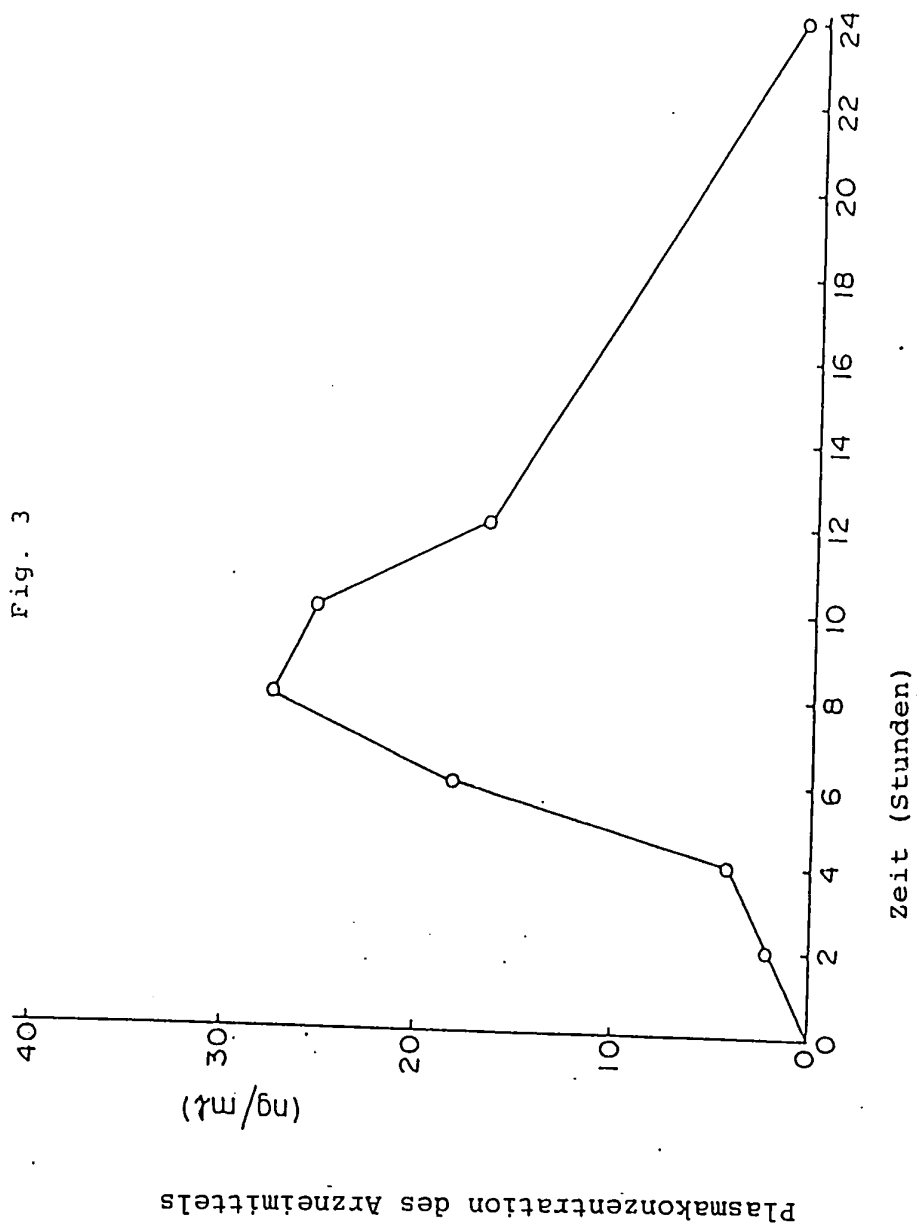
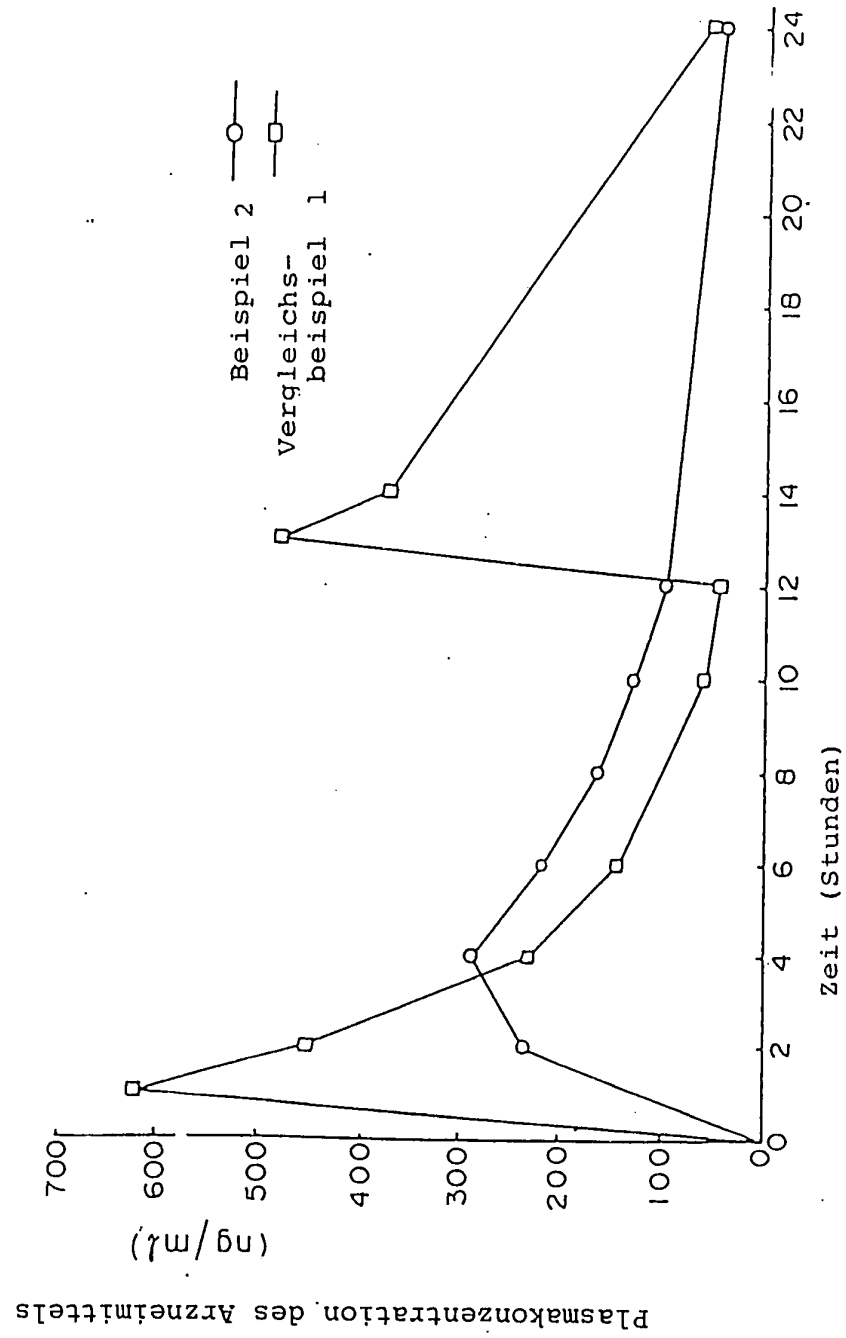


Fig. 4



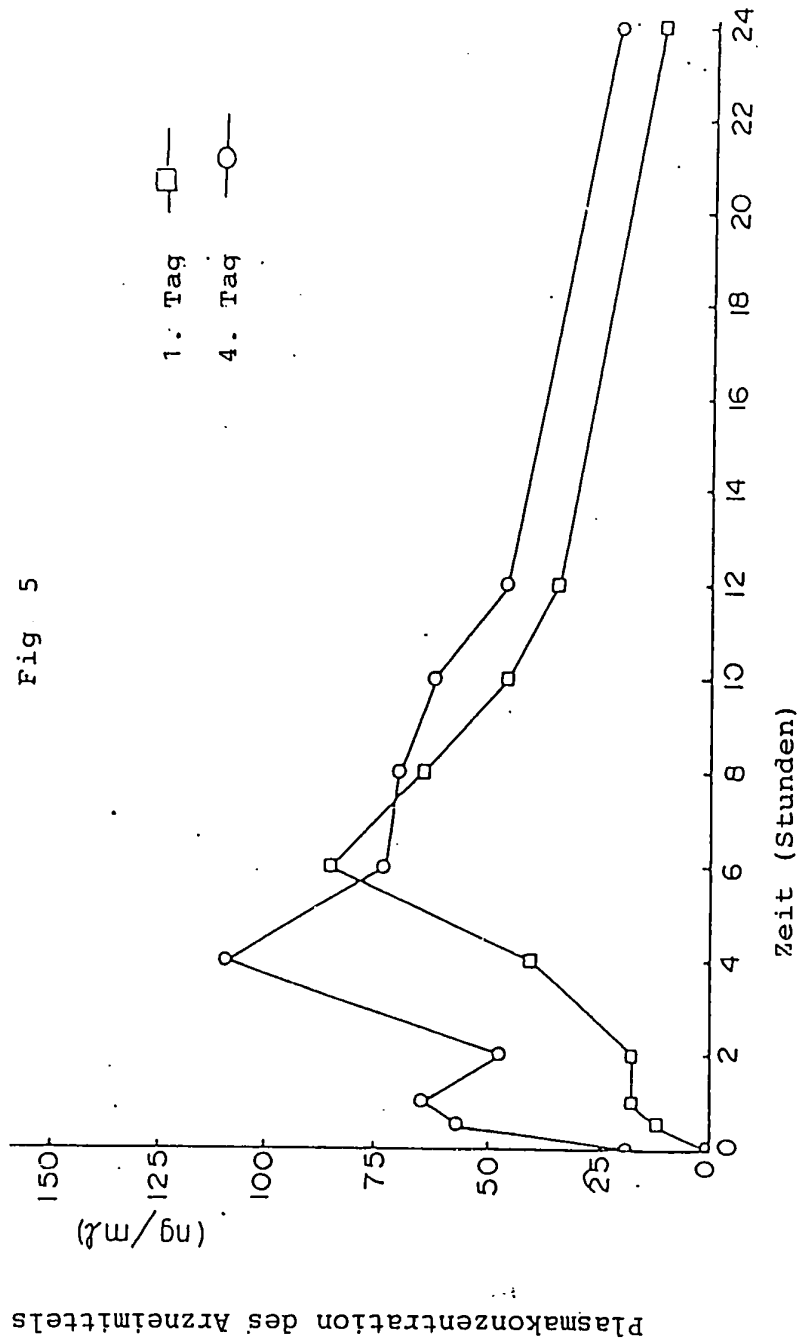


Fig 5

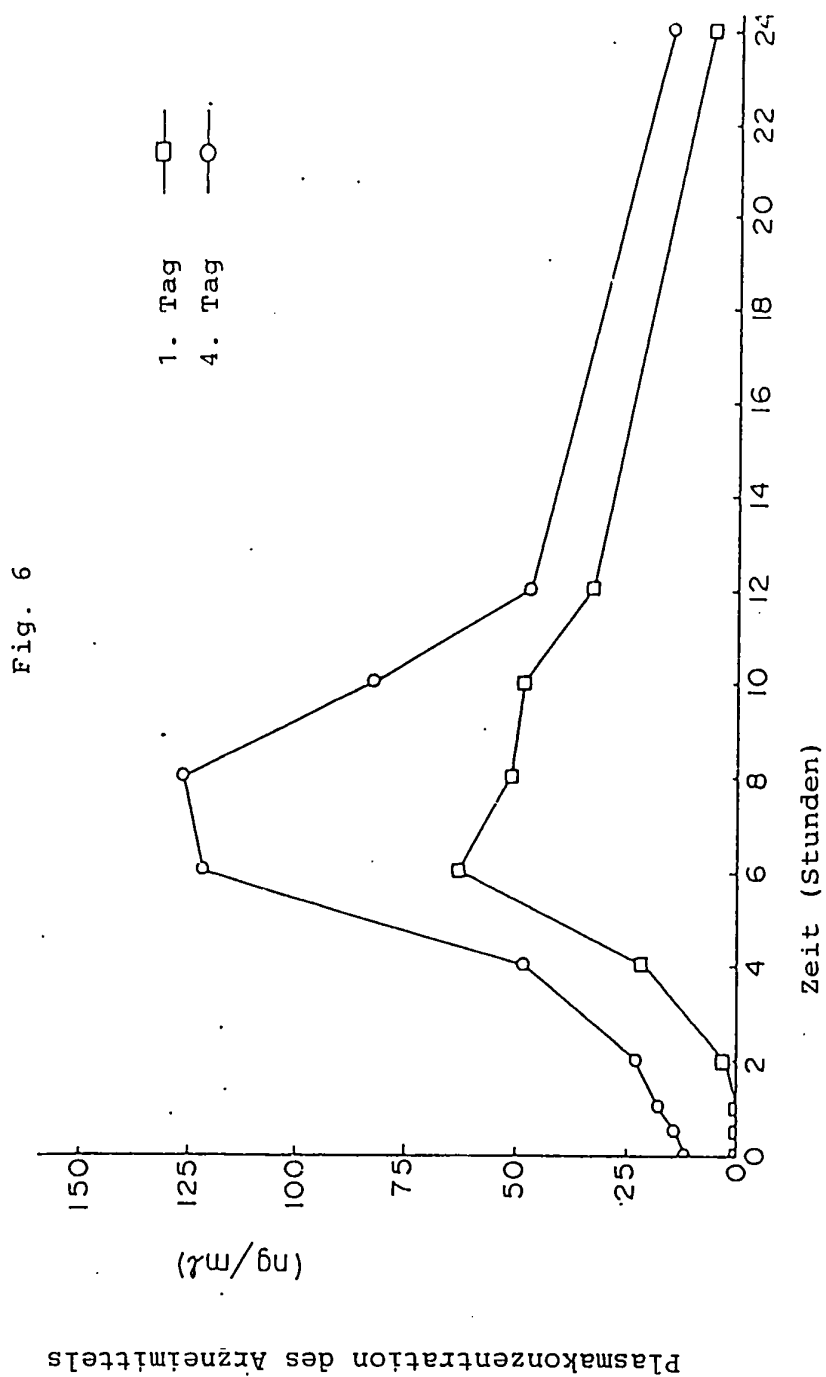


Fig. 7

