

(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
10. Mai 2007 (10.05.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/051743 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/14 (2006.01) A01N 49/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) C08L 39/00 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A23L 1/03 (2006.01)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/067747

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Oktober 2006 (25.10.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 053 066.4
4. November 2005 (04.11.2005) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOUILLO, Nathalie [FR/DE]; Im Gasseck 21, 76532 Baden-Baden (DE). PIEROBON, Marianna [IT/DE]; Sauerbruchstr. 26, 67063 Ludwigshafen (DE). WIDMAIER, Ralf [DE/DE]; Lenaustrasse 35, 68167 Mannheim (DE). DOBRAWA, Rainer [DE/DE]; Stamitzstr. 18, 68167 Mannheim (DE). MEYER-BÖHM, Kathrin [DE/DE]; Pfinzingstr. 43, 90537 Feucht (DE). LANGE, Ronald Frans Maria [NL/DE]; Mozartstrasse 17a, 67061 Ludwigshafen (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF A COPOLYMER IN THE FORM OF A SOLUBILISER FOR A POORLY WATER-SOLUBLE COMPOUND

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON COPOLYMEREN ALS SOLUBILISATOREN FÜR IN WASSER SCHWERLÖSLICHE VERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of copolymers obtained by radically polymerising a mixture of i) 30-80 % by weight N-vinylactam, ii) 10-50 % by weight vinylacetate, and iii) 10-50 % by weight polyether, wherein the sum of the components i), ii) and iii) is equal to 100 % by weight as solubilisers for poorly water-soluble substances.

(57) Zusammenfassung: Verwendung von Copolymeren, erhalten durch radikalisch initiierte Polymerisation einer Mischung aus i) 30 bis 80 Gew.-% N-Vinylactam, ii) 10 bis 50 Gew.-% Vinylacetat, und iii) 10 bis 50 Gew.-% eines Polyethers, mit der Maßgabe, dass die Summe der Komponenten i), ii) und iii) gleich 100 Gew.-% ist, als Solubilisatoren für in Wasser schwerlösliche Substanzen.



WO 2007/051743 A2

Verwendung von Copolymeren als Solubilisatoren für in Wasser schwerlösliche Verbindungen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Copolymeren, die durch Polymerisation von Vinylacetat und N-Vinylactamen in Gegenwart eines Polyethers erhalten werden, als Solubilisatoren für in Wasser schwerlösliche Substanzen sowie die entsprechenden Zubereitungen.

10

Bei der Herstellung homogener Zubereitungen insbesondere von biologisch aktiven Substanzen hat die Solubilisierung von hydrophoben, also in Wasser schwerlöslichen Stoffen, eine sehr große praktische Bedeutung erlangt.

15

Unter Solubilisierung ist das Löslichmachen von in einem bestimmtem Lösungsmittel, insbesondere Wasser, schwer- oder unlöslichen Substanzen durch grenzflächenaktive Verbindungen, die Solubilisatoren, zu verstehen. Solche Solubilisatoren sind in der Lage, schlecht wasserlösliche oder wasserunlösliche Stoffe in klare, höchstens opaleszierende wässrige Lösungen zu überführen, ohne dass hierbei die chemische Struktur dieser Stoffe eine Veränderung erfährt (Vgl. Römpf Chemie Lexikon, 9. Auflage, Bd.5. S. 4203, Thieme Verlag, Stuttgart, 1992).

20

Die hergestellten Solubilisate sind dadurch gekennzeichnet, dass der schlecht wasserlösliche oder wasserunlösliche Stoff in den Molekülassoziaten der oberflächenaktiven Verbindungen, die sich in wässriger Lösung bilden, wie beispielsweise hydrophobe Domänen oder Mizellen, kolloidal gelöst vorliegt. Die resultierenden Lösungen sind stabile oder metastabile einphasige Systeme, die optisch klar bis opaleszent erscheinen.

25

Solubilisatoren können beispielsweise das Aussehen von kosmetischen Formulierungen sowie von Lebensmittelzubereitungen verbessern, indem sie die Formulierungen transparent machen. Außerdem kann im Falle von pharmazeutischen Zubereitungen auch die Bioverfügbarkeit und damit die Wirkung von Arzneistoffen durch die Verwendung von Solubilisatoren gesteigert werden.

30

Als Solubilisatoren für pharmazeutische Arzneistoffe und kosmetische Wirkstoffe werden hauptsächlich Tenside wie ethoxyliertes Ricinusöl oder ethoxyliertes hydriertes Ricinusöl, ethoxylierte Sorbitanfettsäureester oder ethoxylierte Hydroxystearinsäure eingesetzt.

35

Die oben beschriebenen, bisher eingesetzten Solubilisatoren zeigen jedoch eine Reihe anwendungstechnischer Nachteile.

40

Die bekannten Solubilisatoren besitzen für einige schwerlösliche Arzneistoffe wie z.B. Clotrimazol nur eine geringe lösungsvermittelnde Wirkung.

- 5 In der EP-A 876 819 ist die Verwendung von Copolymeren aus mindestens 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und Amiden oder Estern mit langkettigen Alkylgruppen beschrieben.

- 10 In der EP-A 948 957 ist die Verwendung von Copolymerisaten aus monoethylenisch ungesättigten Carbonsäuren wie beispielsweise Acrylsäure und hydrophob modifizierten Comonomeren wie beispielsweise N-Alkyl- oder N,N-Dialkyl- Amiden ungesättigter Carbonsäuren mit C₈-C₃₀-Alkylresten beschrieben.

- 15 Aus der DE-A 199 350 63 sind Polyalkylenoxid-haltige Pflropfpolymeren auf Basis von Vinylactamen und Vinylacetat sowie deren Verwendung als Gashydratinhibitoren bekannt.

- 20 Aus der EP-A 953 347 ist die Verwendung von Polyalkylenoxid-haltigen Pflropfpolymerisaten als Solubilisatoren bekannt. Die dort beschriebenen Pflropfpolymerisate aus Vinylacetat und Polyalkylenoxiden stellen häufig keine Pulver sondern zähklebrige Flüssigkeiten dar, was anwendungstechnisch von Nachteil ist.

- 25 Eine weitere wünschenswerte Anforderung an Solubilisatoren ist die Fähigkeit, mit schwerlöslichen Substanzen sogenannte „feste Lösungen“ auszubilden. Der Begriff „feste Lösung“ bezeichnet einen Zustand, in dem eine Substanz mikrodispers oder im Idealfall molekuldispers in einer festen Matrix, beispielsweise einer Polymermatrix, verteilt ist. Solche festen Lösungen führen zum Beispiel bei Verwendung in festen pharmazeutischen Darreichungsformen eines schwerlöslichen Wirkstoffs zu einer verbesserten Freisetzung des Wirkstoffs. Eine wichtige Anforderung an solche feste Lösungen ist, dass sie auch bei Lagerung über längere Zeit stabil sind, d.h., dass der
- 30 Wirkstoff nicht auskristallisiert. Weiterhin ist auch die Kapazität der festen Lösung, mit anderen Worten die Fähigkeit der Ausbildung von stabilen festen Lösungen mit möglichst hohen Wirkstoffgehalten, von Bedeutung.

- 35 Bei der Ausbildung von festen Lösungen spielt neben der grundsätzlichen Fähigkeit der Solubilisatoren zur Bildung von festen Lösungen auch die Hygroskopizität der Solubilisatoren eine bedeutende Rolle. Solubilisatoren, die aus der Umgebungsluft zuviel Wasser aufnehmen, führen zu einem Zerfließen der festen Lösung und der unerwünschten Kristallisation der Wirkstoffe. Auch bei der Verarbeitung zu Darreichungsformen kann eine zu große Hygroskopizität Probleme bereiten.

40

Die bisher bekannten polymeren Solubilisatoren weisen die Nachteile auf, dass sie entweder keine stabilen festen Lösungen ausbilden. Ausserdem lassen sie noch Raum

für Verbesserungen, was die Solubilisierung in wässrigen Systemen betrifft. Auch hinsichtlich der Verarbeitbarkeit weisen einige der bekannten Solubilisatoren aufgrund ihrer Neigung zu Klebrigkeit Nachteile auf, da sie keine ausreichend fließfähigen Pulver darstellen.

5

Es bestand daher die Aufgabe, neue und verbesserte Solubilisatoren für pharmazeutische, kosmetische, lebensmitteltechnische, agrotechnische oder sonstige technische Anwendungen bereitzustellen, die die geschilderten Nachteile nicht aufweisen .

10

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch die Verwendung von wasserlöslichen oder wasserdispergierbaren Copolymerisaten, die erhalten werden durch radikalisch initiierte Polymerisation einer Mischung aus

15

- i) 30 bis 80 Gew.-% N-Vinyllactam,
- ii) 10 bis 50 Gew.-% Vinylacetat und
- iii) 10 bis 50 Gew.-% eines Polyethers,

mit der Maßgabe, dass die Summe von i), ii) und iii) gleich 100 Gew.-% ist,

20

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung werden bevorzugte Polymerisate erhalten aus:

25

- i) 30 bis 70 Gew.-% N-Vinyllactam
- ii) 15 bis 35 Gew.-% Vinylacetat, und
- iii) 15 bis 35 Gew.-% eines Polyethers,

und besonders bevorzugte Polymerisate aus:

30

- i) 40 bis 60 Gew.-% N-Vinyllactam
- ii) 15 bis 35 Gew.-% Vinylacetat
- iii) 15 bis 30 Gew.-% eines Polyethers

35

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung enthalten bevorzugte Polymerisate 10 bis 35 Gew.-% eines Polyethers.

Insbesondere bevorzugt sind Polymerisate aus

40

- i) 40 bis 60 Gew.-% N-Vinyllactam
- ii) 15 bis 35 Gew.-% Vinylacetat
- iii) 10 bis 30 Gew.-% eines Polyethers.

Auch für die bevorzugten und besonders bevorzugten Zusammensetzungen gilt die Maßgabe, dass die Summe der Komponenten i), ii), und iii) gleich 100 Gew.-% beträgt.

5 Als N-Vinyllactam kommen N-Vinylcaprolactam oder N-Vinylpyrrolidon oder deren Mischungen in Betracht. Bevorzugt wird N-Vinylcaprolactam verwendet.

10 Als Polyether kommen vorzugsweise Polyalkylenglykole in Betracht. Die Polyalkylenglykole können Molekulargewichte von 1000 bis 100000 D [Dalton], vorzugsweise 1500 bis 35000 D, besonders bevorzugt 1500 bis 10000 D, aufweisen. Die Molekulargewichte werden ausgehend von der gemäß DIN 53240 gemessenen OH-Zahl bestimmt.

15 Als besonders bevorzugte Polyalkylenglykole kommen Polyethylenglykole in Betracht. Weiterhin eignen sich auch Polypropylenglykole, Poly-Tetrahydrofurane oder Polybutylenglykole, die aus 2-Ethyloxiran oder 2,3-Dimethyloxiran erhalten werden..

20 Geeignete Polyether sind auch statistische oder blockartige Copolymere von aus Ethylenoxid, Propylenoxid und Butylenoxiden gewonnenen Polyalkylenglykolen wie beispielsweise Polyethylenglykol-polypropylenglykol-Blockcopolymere. Die Blockcopolymere können vom AB- oder vom ABA-Typ sein.

25 Zu den bevorzugten Polyalkylenglykolen gehören auch solche, die an einer oder an beiden OH-Endgruppen alkyliert sind. Als Alkylreste kommen verzweigte oder unverzweigte C₁- bis C₂₂-Alkylreste in Betracht, bevorzugt C₁-C₁₈-Alkylreste, beispielsweise Methyl-, Ethyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Hexyl-, Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Dodecyl-, Tridecyl- oder Octadecyl-Reste.

30 Allgemeine Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Copolymerisate sind an sich bekannt. Die Herstellung erfolgt durch radikalisch initiierte Polymerisation, bevorzugt Lösungspolymerisation, in nichtwässrigen, organischen Lösungsmitteln oder in gemischt nichtwässrigen/wässrigen Lösungsmitteln.

35 Geeignete nichtwässrige organische Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, und Isopropanol sowie Glykole, wie Ethylenglykol und Glycerin.

Weiterhin eignen sich als Lösungsmittel Ester wie beispielsweise Ethylacetat, n-Propylacetat, Isopropylacetat, Isobutylacetat oder Butylacetat.

40 Die Polymerisation wird vorzugsweise bei Temperaturen von 60 bis 100°C durchgeführt.

Zur Initiierung der Polymerisation werden radikalische Initiatoren eingesetzt. Die verwendeten Mengen an Initiator bzw. Initiatorgemischen bezogen auf eingesetztes Monomer liegen zwischen 0,01 und 10 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,3 und 5 Gew.-%.

5

Je nach Art des verwendeten Lösungsmittels eignen sich sowohl organische als auch anorganische Peroxide wie Natriumpersulfat oder Azostarter wie Azo-bis-isobutyronitril, Azo-bis-(2-amidopropan)dihydrochlorid oder 2,2'-Azo-bis-(2-methyl-butyronitril).

- 10 Peroxidische Initiatoren sind beispielsweise Dibenzoylperoxid, Diacetylperoxid, Succinylperoxid, tert.-Butylperpivalat, tert.-Butylperethylhexanoat, tert.-Butylperneodecanoat, tert.-Butylpermaleinat, Bis-(tert.-Butylper)-cyclohexan, tert.-Butylper-isopropylcarbonat, tert.-Butylperacetat, 2,2-Bis-(tert.-butylper)-butan, Dicumylperoxid, Di-tert.-amylperoxid, Di-tert.-butylperoxid, p-Menthanhydroperoxid, Pinanhydroperoxid, Cumolhydroperoxid, 15 tert.-Butylhydroperoxid, Wasserstoffperoxid sowie Mischungen der genannten Initiatoren. Die genannten Initiatoren können auch in Kombination mit Redoxkomponenten wie Ascorbinsäure verwendet werden.

- 20 Besonders geeignet als Initiatoren sind tert.-Butylperneodecanoat, tert.-Butylperpivalat oder tert.-Butylperethyl-hexanoat.

- Die radikalische Polymerisation kann gegebenenfalls in Gegenwart von Emulgatoren, gegebenenfalls weiteren Schutzkolloiden, gegebenenfalls Molekulargewichtsreglern, gegebenenfalls Puffersystemen und gegebenenfalls nachfolgender pH-Einstellung mit- 25 tels Basen oder Säuren statt.

- Als Molekulargewichtsregler eignen sich Schwefelwasserstoffverbindungen wie Alkylmercaptane, z.B. n-Dodecylmercaptan, tert.-Dodecylmercaptan, Thioglykolsäure und deren Ester, Mercaptoalkanole wie Mercaptoethanol. Weitere geeignete Regler sind 30 z.B. in der DE 197 12 247 A1, Seite 4, genannt. Die erforderliche Menge der Molekulargewichtsregler liegt im Bereich von 0 bis 5 Gew.-% bezogen auf die zu polymerisierenden (Co-)Monomerenmenge. Im Falle dass Regler verwendet werden, liegt die eingesetzte Menge insbesondere im Bereich von 0,05 bis 2 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 1,5 Gew.-%. Ganz besonders bevorzugt ist jedoch die Polymerisation in 35 Abwesenheit eines Reglers.

- Gegebenenfalls können auch Emulgatoren verwendet werden, beispielsweise ionische oder nichtionische Tenside, deren HLB-Wert üblicherweise im Bereich von 3 bis 13 liegt. Zur Definition des HLB-Werts wird auf die Veröffentlichung von W.C. Griffin, J. 40 Soc. Cosmetic Chem., Band 5, 249 (1954) hingewiesen. Die Menge an Tensiden bezogen auf das Polymerisat kann 0 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0 bis 5 Gew.-%, betragen.

Das Monomere bzw. die Monomerenmischung oder die Monomer(en)emulsion werden zusammen mit dem Initiator, der i.a. in Lösung vorliegt, in einem Rührreaktor bei der Polymerisationstemperatur vorlegt (Batch-Prozess), oder gegebenenfalls kontinuierlich oder in mehreren aufeinanderfolgenden Stufen in den Polymerisationsreaktor zudosiert (Zulaufverfahren). Beim Zulaufverfahren ist es üblich, dass der Reaktor vor Beginn der eigentlichen Polymerisation neben dem Lösungsmittel (um eine Rührung des Reaktionsgemisches zu ermöglichen) bereits mit Teilmengen, selten der gesamten für die Polymerisation vorgesehenen Menge, der Einsatzstoffe wie Emulgatoren, Schutzkolloiden, Monomeren, Regler usw. oder Teilmengen der Zuläufe (i.a. Monomer- oder Emulsionszulauf sowie Initiatorzulauf) befüllt wird.

Die Polymerisation kann sowohl bei Normaldruck als auch in geschlossenem Reaktor bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Dabei kann entweder bei dem Druck polymerisiert werden, der sich während der Reaktion einstellt, oder der Druck kann durch Aufpressen eines Gases oder Evakuieren eingestellt werden. Weiterhin kann der Druck auch durch zeitweises Entspannen des Reaktors in den Kühler kontrolliert werden."

Ein für die Polymerisation verwendetes nicht-wässriges Lösungsmittel kann anschließend mittels Wasserdampfdestillation entfernt und gegen Wasser ausgetauscht werden. Dabei wird üblicherweise zunächst das nicht-wässrige Lösungsmittel soweit wie möglich rein abdestilliert und anschließend durch Einleiten von Wasserdampf komplett gegen Wasser ausgetauscht.

Nach der Polymerisation können allgemein bekannte Verfahren zur Restmonomerabsenkung eingesetzt werden. Solche Verfahren sind beispielsweise die weitere Zugabe von Initiator am Ende der Polymerisation, die Hydrolyse von Vinylactam-Monomeren durch Zugabe von Säuren, Behandeln der Polymerlösung mit festen Phasen wie Ionenaustauschern, Zulauf eines gut copolymerisierenden Monomers, Membranfiltration und weitere übliche Methoden.

Der Feststoffgehalt der erhaltenen wässrigen Polymerisat-Dispersionen oder Lösungen beträgt in der Regel 10 bis 70 Gew.-%, bevorzugt 15 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt 15 bis 40 Gew.-%.

Die Polymerisat-Dispersionen oder Lösungen können durch verschiedene Trocknungsverfahren wie z.B. Sprühtrocknung, Fluidized Spray Drying, Walzentrocknung, Schaufeltrocknung, Bandtrocknung oder Gefriertrocknung in Pulverform oder in Granulate überführt werden. Es kann sich auch empfehlen, bei der Sprühtrocknung Additive wie beispielweise hochdisperse Kieselsäure oder hydrophob modifizierte hochdisperse Kieselsäure zuzusetzen.

Die Copolymerisate werden als wässrige Dispersionen oder wässrige Lösungen oder nach Entfernung des Wasseranteils als gut riesel- und fließfähige wasserdispergierbare oder wasserlösliche Pulver gewonnen.

- 5 Die Polymerisate weisen K-Werte nach Fikentscher im Bereich von 10 bis 60, vorzugsweise 15 bis 40, gemessen in einer 1 gew.-%igen ethanolschen Lösung, auf.

Anwendungen:

- 10 Die erfindungsgemäß zu verwendenden Copolymere lassen sich grundsätzlich auf allen Gebieten einsetzen, bei denen in Wasser nur schwerlösliche oder unlösliche Substanzen entweder in wässrigen Zubereitungen zum Einsatz kommen sollen oder ihre Wirkung in wässrigem Milieu entfalten sollen. Die Copolymere finden demgemäß Verwendung als Solubilisatoren von in Wasser schwerlöslichen Substanzen, insbesondere biologisch aktiven Substanzen.
- 15

- Der Begriff „in Wasser schwerlöslich“ umfasst erfindungsgemäß auch praktisch unlösliche Substanzen und bedeutet, dass für eine Lösung der Substanz in Wasser bei 20 °C mindestens 30 bis 100 g Wasser pro g Substanz benötigt wird. Bei praktisch unlöslichen Substanzen werden mindestens 10.000 g Wasser pro g Substanz benötigt.
- 20

- Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter in Wasser schwerlösliche biologisch aktive Substanzen pharmazeutische Wirkstoffe für Mensch und Tier, kosmetische oder agrochemische Wirkstoffe oder Nahrungsergänzungsmittel oder diätetische Wirkstoffe zu verstehen.
- 25

Weiterhin kommen als zu solubilisierende schwerlösliche Substanzen auch Farbstoffe wie anorganische oder organische Pigmente in Betracht.

- 30 Durch die vorliegende Erfindung werden insbesondere amphiphile Verbindungen für die Anwendung als Lösungsvermittler für pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen sowie für Lebensmittelzubereitungen zur Verfügung gestellt. Sie besitzen die Eigenschaft, schwer lösliche Wirkstoffe auf dem Gebiet der Pharmazie und Kosmetik, schwerlösliche Nahrungsergänzungsmittel, beispielsweise Vitamine und Carotinoide
- 35 aber auch schwerlösliche Wirkstoffe für den Einsatz in Pflanzenschutzmitteln sowie veterinärmedizinische Wirkstoffe zu solubilisieren.

Solubilisatoren für Kosmetik:

- 40 Erfindungsgemäßen können die Copolymere als Solubilisatoren in kosmetischen Formulierungen eingesetzt werden. Beispielsweise eignen sie sich als Solubilisatoren für kosmetische Öle. Sie besitzen ein gutes Solubilisiervermögen für Fette und Öle wie

Erdnussöl, Jojobaöl, Kokosnussöl, Mandelöl, Olivenöl, Palmöl, Ricinusöl, Sojaöl oder Weizenkeimöl oder für etherische Öle wie Latschenkiefernöl, Lavendelöl, Rosmarinöl, Fichtennadelöl, Kiefernadelöl, Eukalyptusöl, Pfefferminzöl, Salbeiöl, Bergamottöl, Terpentinöl, Melissenöl, Salbeiöl, Wacholderöl, Zitronenöl, Anisöl, Kardamonöl; Pfefferminzöl, Campheröl etc. oder für Mischungen aus diesen Ölen.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Polymere als Solubilisatoren für in Wasser schwerlösliche oder unlösliche UV-Absorber wie beispielsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (Uvinul® M 40, Fa. BASF), 2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenon (Uvinul® D 50), 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon (Uvinul®D49), 2,4-Dihydroxybenzophenon (Uvinul® 400), 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2'-ethylhexylester (Uvinul® N 539), 2,4,6-Trianylino-p-(carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (Uvinul® T 150), 3-(4-Methoxybenzyliden)-campher (Eusolex® 6300, Fa. Merck), N,N-Dimethyl-4-aminobenzoessäure-2-ethylhexylester (Eusolex® 6007), Salicylsäure-3,3,5-trimethylcyclohexylester, 4-Isopropyl-dibenzoylmethan (Eusolex® 8020), p-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester und p-Methoxyzimtsäure-2-isoamylester sowie Mischungen davon verwendet werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch kosmetische Zubereitungen, die mindestens eines der erfindungsgemäßen Copolymere der eingangs genannten Zusammensetzung als Solubilisatoren enthalten. Bevorzugt sind solche Zubereitungen, die neben dem Solubilisator einen oder mehrere schwerlösliche kosmetische Wirkstoffe, beispielsweise die oben genannten Öle oder UV-Absorber enthalten.

Bei diesen Formulierungen handelt es sich um Solubilisate auf Wasser oder Wasser/Alkohol Basis. Die erfindungsgemäßen Solubilisatoren werden im Verhältnis von 0,2:1 bis 20:1, bevorzugt 1:1 bis 15:1, besonders bevorzugt 2:1 bis 12:1 zum schwerlöslichen kosmetischen Wirkstoff eingesetzt.

Der Gehalt an erfindungsgemäßigem Solubilisator in der kosmetischen Zubereitung liegt, abhängig vom Wirkstoff, im Bereich von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 3 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 30 Gew.-%.

Zusätzlich können dieser Formulierung weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden, beispielsweise nichtionische, kationische oder anionische Tenside wie Alkylpolyglycoside, Fettalkoholsulfate, Fettalkoholethersulfate, Alkansulfonate, Fettalkoholethoxilate, Fettalkolphosphate, Alkylbetaine, Sorbitanester, POE-Sorbitanester, Zuckerfettsäureester, Fettsäurepolyglycerinester, Fettsäurepartialglyceride, Fettsäurecarboxylate, Fettalkoholsulfosuccinate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäureisethionate, Fettsäuretaurinate, Zitronensäureester, Silikon-Copolymere, Fettsäurepolyglykolester, Fettsäureamide, Fettsäurealkanamide, quartäre Ammoniumverbindungen, Alkylphenoloxethylate, Fet-

taminoxethylate, Cosolvenzien wie Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin u.a..

Als weitere Bestandteile können natürliche oder synthetische Verbindungen, z.B. Lanolinderivate, Cholesterinderivate, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Elektrolyte, Farbstoffe, Konservierungsmittel, Säuren (z.B. Milchsäure, Zitronensäure) zugesetzt werden.

Diese Formulierungen finden beispielsweise in Badezusatzpräparaten wie Badeölen, Rasierwässern, Gesichtswässern, Haarwässern, Eau de Cologne, Eau de Toilette sowie in Sonnenschutzmitteln Verwendung. Ein weiteres Einsatzgebiet ist der Bereich Oral Care, beispielsweise in Mundwässern, Zahnpasten, Haftcremes für Zahnprothesen und dergleichen.

Weiterhin eignen sich die Copolymerisate auch für technische Anwendungen, beispielsweise für Zubereitungen von schwerlöslichen Farbmitteln, in Tonern, Zubereitungen von Magnetpigmenten und dergleichen.

Beschreibung der Solubilisierungsmethode:

Bei der Herstellung der Solubilisate für kosmetische Formulierungen können die erfindungsgemäßen Copolymere als 100%ige Substanz oder bevorzugt als wässrige Lösung eingesetzt werden.

Üblicherweise wird der Solubilisator in Wasser gelöst und mit dem jeweils zu verwendenden schwerlöslichen kosmetischen Wirkstoff intensiv vermischt.

Es kann aber auch der Solubilisator mit dem jeweils zu verwendenden schwerlöslichen kosmetischen Wirkstoff intensiv vermischt werden und anschließend unter ständigem Rühren mit demineralisiertem Wasser versetzt werden.

Solubilisatoren für pharmazeutische Anwendungen:

Die beanspruchten Copolymerisate eignen sich ebenso für die Verwendung als Solubilisator in pharmazeutischen Zubereitungen jeder Art, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie einen oder mehrere in Wasser schwer lösliche oder wasserunlösliche Arzneistoffe sowie Vitamine und/oder Carotinoide enthalten können. Insbesondere handelt es sich dabei um wässrige Lösungen bzw. Solubilisate zur oralen Applikation.

So eignen sich die beanspruchten Copolymere zum Einsatz in oralen Darreichungsformen wie Tabletten, Kapseln, Pulvern, Lösungen. Hier können Sie den schwerlöslichen Arzneistoff mit einer erhöhten Bioverfügbarkeit zur Verfügung stellen. Insbesondere finden feste Lösungen aus Wirkstoff und Solubilisator Verwendung.

Bei der parenteralen Applikation können neben Solubilisaten auch Emulsionen, beispielsweise Fettemulsionen eingesetzt werden. Auch für diesen Zweck eignen sich die beanspruchten Copolymere um einen schwerlöslichen Arzneistoff zu verarbeiten.

- 5 Pharmazeutische Formulierungen der oben genannten Art können durch Verarbeiten der beanspruchten Copolymere mit pharmazeutischen Wirkstoffen nach herkömmlichen Methoden und unter Einsatz bekannter und neuer Wirkstoffe erhalten werden.

- 10 Die erfindungsgemäße Anwendung kann zusätzlich pharmazeutische Hilfsstoffe und/oder Verdünnungsmittel enthalten. Als Hilfsstoffe werden Cosolventien, Stabilisatoren, Konservierungsmittel besonders aufgeführt.

- 15 Die verwendeten pharmazeutischen Wirkstoffe sind in Wasser unlösliche bzw. wenig lösliche Substanzen. Gemäß DAB 9 (Deutsches Arzneimittelbuch) erfolgt die Einstufung der Löslichkeit pharmazeutischer Wirkstoffe wie folgt: wenig löslich (löslich in 30 bis 100 Teilen Lösungsmittel); schwer löslich (löslich in 100 bis 1000 Teilen Lösungsmittel); praktisch unlöslich (löslich in mehr als 10000 Teilen Lösungsmittel). Die Wirkstoffe können dabei aus jedem Indikationsbereich kommen.

- 20 Als Beispiele seien hier Benzodiazepine, Antihypertensiva, Vitamine, Cytostatika - insbesondere Taxol, Anästhetika, Neuroleptika, Antidepressiva, antiviral wirksame Mittel wie beispielsweise Anti-HIV wirksame Mittel, Antibiotika, Antimykotika, Antidementiva, Fungizide, Chemotherapeutika, Urologika, Thrombozytenaggregationshemmer, Sulfonyamide, Spasmolytika, Hormone, Immunglobuline, Sera, Schilddrüsentherapeutika, 25 Psychopharmaka, Parkinsonmittel und andere Antihyperkinetika, Ophthalmika, Neuropathiepräparate, Calciumstoffwechselregulatoren, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Lipidsenker, Lebertherapeutika, Koronarmittel, Kardiaka, Immuntherapeutika, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Hypnotika, Sedativa, Gynäkologika, Gichtmittel, Fibrinolytika, Enzympräparate und Transportproteine, Enzyminhibitoren, Emetika, 30 Durchblutungsfördernde Mittel, Diuretika, Diagnostika, Corticoide, Cholinergika, Gallenwegstherapeutika, Antiasthmatica, Broncholytika, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Arteriosklerosemittel, Antiphlogistika, Antikoagulantia, Antihypotonika, Antihypoglykämika, , Antihypertonika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antiemetika, Antidota, Antidiabetika, Antiarrhythmika, Antianämika, Antiallergika, 35 Anthelmintika, Analgetika, Analeptika, Aldosteronantagonisten, Abmagerungsmittel genannt.

- Eine mögliche Herstellvariante ist das Auflösen des Solubilisators in der wässrigen Phase, gegebenenfalls unter leichtem Erwärmen und das anschließende Lösen des 40 Wirkstoffs in der wässrigen Solubilisatorlösung. Das gleichzeitige Auflösen von Solubilisator und Wirkstoff in der wässrigen Phase ist ebenfalls möglich.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Copolymere als Solubilisator kann beispielsweise auch in der Weise erfolgen, dass der Wirkstoff in dem Solubilisator, gegebenenfalls unter Erwärmen, dispergiert wird und unter Rühren mit Wasser vermischt wird.

- 5 Weiterhin können die Solubilisatoren auch in der Schmelze mit den Wirkstoffen verarbeitet werden. Insbesondere können auf diese Weise feste Lösungen erhalten werden. Hierfür eignet sich unter anderem auch das Verfahren der Schmelzextrusion. Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von festen Lösungen ist auch, Lösungen von Solubilisator und Wirkstoff in geeigneten organischen Lösungsmitteln herzustellen und das
10 Lösungsmittel anschliessend durch übliche Verfahren zu entfernen.

- Gegenstand der Erfindung sind daher auch allgemein pharmazeutische Zubereitungen, die mindestens eines der erfindungsgemäßen Copolymere als Solubilisator enthalten. Bevorzugt sind solche Zubereitungen, die neben dem Solubilisator einen in Wasser
15 schwerlöslichen oder wasserunlöslichen pharmazeutischen Wirkstoff, beispielsweise aus den oben genannten Indikationsgebieten enthalten.

- Besonders bevorzugt sind von den oben genannten pharmazeutischen Zubereitungen solche, bei denen es sich um oral applizierbare Formulierungen handelt.
20

Der Gehalt an erfindungsgemäßigem Solubilisator in der pharmazeutischen Zubereitung liegt, abhängig vom Wirkstoff, im Bereich von 1 bis 75 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 50 Gew.-%.

- 25 Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform bezieht sich auf pharmazeutische Zubereitungen, bei denen die Wirkstoffe und der Solubilisator als feste Lösung vorliegen. Hierbei beträgt das Gewichtsverhältnis von Solubilisator zu Wirkstoff vorzugsweise von 1:1 bis 4:1, kann jedoch bis 100:1, insbesondere bis 15:1 betragen. Es kommt nur darauf an, dass bei Einsatz in der fertigen Arzneiform zum einen eine wirk-
30 same Menge Wirkstoff in der Arzneiform enthalten ist, und zum anderen bei oralen Arzneiformen die Formen nicht zu gross werden.

Solubilisatoren für Lebensmittelzubereitungen:

- 35 Neben der Anwendung in der Kosmetik und Pharmazie eignen sich die erfindungsgemäßen Copolymeren auch als Solubilisatoren im Lebensmittelbereich für schwer wasserlösliche oder wasserunlösliche Nähr-, Hilfs- oder Zusatzstoffe, wie z.B. fettlösliche Vitamine oder Carotinoide. Als Beispiele seien mit Carotinoiden gefärbte Getränke genannt.

- 40 Solubilisatoren für Pflanzenschutzzubereitungen:

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Copolymere als Solubilisatoren in der Agrochemie kann u.a. Formulierungen umfassen, die Pestizide, Herbizide, Fungizide oder Insektizide enthalten, vor allem auch solche Zubereitungen von Pflanzenschutzmitteln, die als Spritz- oder Gießbrühen zum Einsatz kommen.

5

Die erfindungsgemäßen Copolymere zeichnen sich durch eine besonders gute solubilisierende Wirkung aus. Sie sind auch in der Lage, sogenannte feste Lösungen mit schwerlöslichen Substanzen auszubilden. Als feste Lösungen werden erfindungsgemäß Systeme bezeichnet, in denen bei visueller Begutachtung keine kristallinen Anteile der schwerlöslichen Substanz zu erkennen sind. Weiterhin sind bei visueller Begutachtung der stabilen festen Lösungen auch keine amorphen Bestandteile zu erkennen. Die visuelle Begutachtung erfolgt mit einem Lichtmikroskop bei 40facher Vergrößerung.

10

15

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung und Verwendung der erfindungsgemäßen Copolymere näher erläutert.

Herstellung der Copolymerisate

20

Verwendete Abkürzungen:

VCap: N-Vinylcaprolactam

VP: N-Vinylpyrrolidon

VAc: Vinylacetat

PEG: Polyethylenglykol

25

Beispiel 1

Vorlage: 165,0 g Ethylacetat,

100,0 g PEG 6000,

30

20,0 g Vinylacetat,

10,50 g von Zulauf 2

Zulauf 1: 500 g Vinylcaprolactam

180 g Vinylacetat

35

100 g Ethylacetat

Zulauf 2: 10,50 g tert-Butylperethylhexanoat (98 gew.-%ig)

94,50 g Ethylacetat

40

In einer Rührapparatur wurde die Vorlage ohne die Teilmenge von Zulauf 2 unter einer N₂-Atmosphäre auf 77°C aufgeheizt. Wenn die Innentemperatur von 77°C erreicht war, wurde die Teilmenge von Zulauf 2 zugegeben und 15 min anpolymerisiert. Anschlie-

ßend wurden Zulauf 1 in 5h und Zulauf 2 in 2 h zudosiert. Nachdem alle Zuläufe zudosiert waren, wurde das Reaktionsgemisch noch 3h nachpolymerisiert. Nach der Nachpolymerisation wurde das Reaktionsgemisch mit 500 ml Wasser verdünnt. Flüchtige Bestandteile wurden durch Wasserdampfdestillation entfernt. Die wässrige Lösung wurde gefriergetrocknet. Die Copolymeren wurden nach Mahlung als sehr gut fließfähige Pulver erhalten.

10 Die weiteren Copolymere gemäß den Beispiele 2-5 wurden analog mit leicht veränderter Zusammensetzung hergestellt.

Beispiel 2

15 Vorlage: 165 g Ethylacetat
100,0 g PEG 6000
22,0 g Vinylacetat
10,50 g von Zulauf 2

20 Zulauf 1: 480 g Vinylcaprolactam
198 g Vinylacetat
100 g Ethylacetat

Zulauf 2: 10,50 g tert-Butylperethylhexanoat (98 gew.-%ig)
25 94,50 g Ethylacetat

Beispiel 3

30 Vorlage: 25 g Ethylacetat
104,0 g PEG 6000,
1,0 g von Zulauf 2

Zulauf 1: 240 g Vinylacetat
35

Zulauf 2: 456 g Vinylcaprolactam
240 g Ethylacetat

Zulauf 3: 10,44 g tert-Butylperpivalat (75 gew.-%ig in Aliphatengemisch)
40 67,90 g Ethylacetat

Beispiel 4

5 Vorlage: 25 g Ethylacetat
 112,0 g PEG 6000,
 1,0 g von Zulauf 2

10 Zulauf 1: 408 g Vinylcaprolactam
 280 g Vinylacetat
 240 g Ethylacetat

15 Zulauf 2: 10,32 g tert-Butylperpivalat(75 gew.-%ig in Aliphategemisch)
 67,10 g Ethylacetat

Beispiel 5

20 Vorlage: 25 g Ethylacetat,
 112,0 g PEG 6000,
 1,0 g von Zulauf 2

25 Zulauf 1: 428,0 g Vinylcaprolactam
 260,0 g Vinylacetat
 240 g Ethylacetat

30 Zulauf 2: 10,32 g tert-Butylperpivalat(75 gew.-%ig in Aliphategemisch)
 67,10 g Ethylacetat

Beispiel Nr.	Zusammensetzung in Gew.-%			K-Wert (1gew.-%ig in Ethanol)
	PEG 6000	VCap	VAc	
1	12,5	62,5	25	18,5
2	12,5	60	27,5	40,4
3	13	57	30	19,8
4	14	51	35	25,2

5	14	53,5	32,5	22,4
---	----	------	------	------

Beispiel 6

Vorlage: 50 g Butylacetat, 150,0 g PEG 6000, 1,0 g von Zulauf 3

5 Zulauf 1: 500 g VCap, 120,0 g Butylacetat

Zulauf 2: 350,0 g VAc, 80,0 g Butylacetat

Zulauf 3: 12,75 g tert-Butylperpivalat (75 gew.-%ig in Aliphatengemisch), 117,25 g Butylacetat

- 10 In einer Rührapparatur wurde die Vorlage unter einer N₂-Atmosphäre auf 77°C aufgeheizt. Wenn die Temperatur erreicht war, wurden Zulauf 1, Zulauf 2 und Zulauf 3 gestartet. Zulauf 1 wurde in 5h, Zulauf 2 in 2 h zudosiert und Zulauf 3 in 5,5 h zudosiert. Nachdem alle Zuläufe zudosiert waren, wurde das Reaktionsgemisch noch 4h nachpolymerisiert. Nach der Nachpolymerisation wurde das Reaktionsgemisch mit 500 ml
- 15 Lösungsmittel verdünnt. Flüchtige Bestandteile wurden durch Wasserdampfdestillation entfernt. Die wässrige Lösung wurde gefriergetrocknet. Die Copolymeren wurden nach Mahlung als sehr gut fließfähige Pulver erhalten.

Analog wurden die Copolymeren gemäß den Beispielen 7 bis 17 hergestellt.

20

Beispiel Nr.	Zusammensetzung in Gew.-%			K-Wert (1gew.-%ig in Ethanol)
	PEG 6000	VCap	VAc	
6	15	50	35	32,2
7	20	50	30	21,7
8	25	50	25	22,7
9	30	50	20	23,6
10	35	50	15	25,1
11	50	40	10	24,3

Beispiel Nr.	Zusammensetzung in Gew.-%			K-Wert (1gew.-%ig in Ethanol)
	PEG 1500	VCap	VAc	
12	15	50	35	32,2
13	25	50	25	23,1
14	35	50	15	29,7

Beispiel Nr.	Zusammensetzung in Gew.-%			K-Wert (1gew.-%ig in Ethanol)
	PEG	VCap	VAc	
15	9000 15	50	35	30,5
16	1500 20	60	20	35,6
17	6000 20	60	20	35,8

Beispiel 18

Vorlage: 40 g Ethylacetat, 120,0 g PEG 6000, 1,28 g von Zulauf 2

5 Zulauf 1: 400 g VCap, 280,0 g Vinylacetat, 225,0 g Ethylacetat

Zulauf 2: 10,2 g tert-Butylperpivalat (75 gew.-%ig in Aliphatengemisch), 118,4 g Ethylacetat

10 In einer Rührapparatur wurde die Vorlage unter einer N₂-Atmosphäre auf 77°C aufgeheizt. Wenn die Temperatur erreicht war, wurden die Zuläufe gestartet. Zulauf 1 wurde in 5h, Zulauf 2 in 5,5 h zudosiert. Nachdem alle Zuläufe zudosiert waren, wurde das Reaktionsgemisch noch 3h nachpolymerisiert. Nach der Nachpolymerisation wurde das Reaktionsgemisch mit ca. 500 ml Lösungsmittel verdünnt. Flüchtige Bestandteile wurden durch Wasserdampfdestillation entfernt. Die wässrige Lösung wurde gefriergetrocknet. Die Copolymeren wurden nach Mahlung als sehr gut fließfähige Pulver erhalten.

Beispiel 19

20

Analog Beispiel 18, jedoch mit tert-Butylperethylhexanoat bei einer Badtemperatur von 85°C.

Beispiel 20

25

Analog Beispiel 19, jedoch mit folgenden Zuläufen:

Vorlage: 120,0 g PEG 6000

Zulauf 1: 160 g VCap, 280,0 g Vinylacetat, 50,0 g Ethylacetat

30 Zulauf 2: 10,2 g tert-Butylperpivalat (75 gew.-%ig in Aliphatengemisch), 91,80 g Ethylacetat

Zulauf 3: 240 g VCap, 242,0 g Ethylacetat

Zulauf 1 wurde in 2h, Zulauf 2 in 5.5 h zugeben. Sofort nach Ende von Zulauf 1 wurde Zulauf 3 gestartet.

5

Beispiel 21

10 Analog Beispiel 19, Monomerenzusammensetzung in Gew.-%: 15 PEG/ 55 VCap/ 30 Vac.

Beispiel 22

15 Analog Beispiel 19, mit tert-Butanol als Lösungsmittel.

Beispiel 23

20 Analog Beispiel 18, nach Ende der Nachpolymerisation Zugabe von 9,07 g tert-Butylperpivalat in 81,6 g Ethylacetat und anschließende Nachpolymerisation für 2h zur Restmonomerabsenkung.

Beispiel 24

25 Analog Beispiel 21, aber mit Monomerenzusammensetzung in Gew.-%: 15 PEG/ 50 VCap/ 35 VAc, verdoppelten Mengen und in einer Druckapparatur bei 90°C . Dabei stellte sich ein Druck im Bereich von 0.2 MPa ein.

30 Beispiel 25

Sprühtrocknung

Ein Polymer, das analog Bsp. 18 hergestellt wurde, wurde sprühgetrocknet. Die Trocknung verlief störungsfrei.

35 Zerstäuber: Zweistoffdüse, 1,3 mm Teflon

Additiv: keines

Feststoffgehalt: 15 Gew%

Eingangstemp.: 121°C

Ausgangstemp.: 55°C

40 Ausbeute: 77%

Farbe: weiß

Pulvereigenschaft: leicht verblockt

Der Zusatz von hochdisperser Kieselsäure als Sprühhilfsmittel (Additiv) verbesserte die bereits guten Eigenschaften und ergab ein frei-fließendes Pulver.

5 Beispiel 26

Eine gemäß Beispiel 1 erhaltene wässrige Polymerlösung wurde analog Beispiel 25 durch Sprühtrocknung aufgearbeitet.

10 Vergleichsbeispiele

Zum Vergleich wurden wie in der EP-A 953 437 (Beispiele 1, 3; Tabelle1) beschrieben Pfropfpolymerisate der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

Vergleichsbeispiel A: 70 Gew.-% VAc, 30 Gew.-% PEG 6000

15 Vergleichsbeispiel B: 70 Gew.-% VAc, 30 Gew.-% PEG 1500

Diese Polymerisate wiesen eine auffallende Klebrigkeit auf.

Herstellung von festen Lösungen: Allgemeine Vorschrift

- 20 Zur Herstellung des Polymer-Wirkstoff-Gemischs wurden der Wirkstoff und das Polymer im Gewichtsverhältnis 1:1 in ein geeignetes Glasgefäß eingewogen (jeweils 2g) und anschließend 16ml Dimethylformamid als Lösungsmittel hinzugefügt. Der Ansatz wurde bei 20°C 24 Stunden auf einem Magnetrührer gerührt. Die Lösung wurde anschließend mit Hilfe eines 120µm-Rakels auf einer Glasplatte ausgezogen. Diese wurde
- 25 0,5 Stunden bei RT im Abzug getrocknet und anschließend im Trockenschrank bei 50°C und 10mbar für weitere 0,5 Stunden getrocknet, um das Lösungsmittel quantitativ zu entfernen. Die Proben wurden anschließend visuell begutachtet. Wenn die Filme klar waren und der Wirkstoff nach 7 Tagen nicht auskristallisierte, wurde der Wirkstoff
- 30 als stabil im Polymer gelöst beurteilt (Angabe in Tabelle 1: 50). Wenn mit einem Wirkstoffanteil von 50 Gew.-% keine feste Lösung zu erzielen war, wurde der Versuch mit einer Wirkstoffbeladung von 33 Gew.-% wiederholt und die Bildung einer stabilen festen Lösung wie oben beurteilt (Angabe in Tabelle: 33).

Stabilität einer festen Lösung

35

Feste Lösung	Copolymer gemäß Beispiel Nr./ Wirkstoffgehalt [Gew.-%]				
Carbamazepin	1 / 50	2/ 50	3/ 50	4/ 33	5/ 50

Feste Lösung	Copolymer gemäß Beispiel Nr./ Wirkstoffgehalt [Gew.-%]				
Estradiol	1 / 50	2/ 50	3/ 50	4/ 50	

Feste Lösung Piroxicam	Copolymer gemäß Beispiel Nr. / Wirkstoffgehalt [Gew.-%]				
	1 / 33	2 / 33	3 / 33	4 / 33	5 / 33

Feste Lösung Clotrimazol	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]				
	1 / 50	2 / 50	3 / 50	4 / 33	5 / 50

Feste Lösung Carbamazepin	Copolymer gemäß Beispiel Nr./ Wirkstoffgehalt [Gew.-%]						
	6 / 50	7 / 50	8 / 50	12 / 33	13 / 50	14 / 50	15 / 33

5

Feste Lösung Estradiol	Copolymer gemäß Beispiel Nr./ Wirkstoffgehalt [Gew.-%]							
	6 / 50	7 / 50	8 / 50	9 / 50	10 / 50	12 / 50	14 / 50	15 / 33

Feste Lösung Piroxicam	Copolymer gemäß Beispiel Nr. / Wirkstoffgehalt [Gew.-%]		
	12 / 33	13 / 33	15 / 33

Feste Lösung Clotrimazol	Copolymer gemäß Beispiel Nr./ Wirkstoffgehalt [Gew.-%]											
	6 / 50	7 / 50	8 / 50	9 / 50	10 / 50	11 / 33	12 / 50	13 / 33	14 / 50	15 / 33	16 / 50	

Feste Lösung Carbamazepin	Copolymer gemäß Beispiel Nr./ Wirkstoffgehalt [Gew.-%]					
	18 / 50	19 / 50	20 / 50	21 / 33	22 / 50	24 / 50

Feste Lösung Estradiol	Copolymer gemäß Beispiel Nr./ Wirkstoffgehalt [Gew.-%]					
	18 / 50	19 / 50	20 / 50	21 / 50	22 / 50	24 / 50

10

Feste Lösung Piroxicam	Copolymer gemäß Beispiel Nr./ Wirkstoffgehalt [Gew.-%]					
	18 / 33	19 / 33	20 / 33	21 / 33	22 / 33	24 / 33

Feste Lösung Clotrimazol	Copolymer gemäß Beispiel Nr./ Wirkstoffgehalt [Gew.-%]					
	18 / 50	19 / 50	20 / 50	21 / 33	22 / 50	24 / 50

15 Mit den Polymerisaten gemäß den Vergleichsbeispielen A und B konnten keine stabilen festen Lösungen erhalten werden.

Herstellung von Solubilisaten

In ein Becherglas wurden 2g des Copolymers eingewogen. Anschließend wurde dem Ansatz jeweils ein Arzneistoff wie folgt zugewogen, um eine übersättigte Lösung zu erhalten. Falls sich die eingewogene Masse im Medium auflöste, wurde die Einwaage bis zur Ausbildung eines Bodensatzes erhöht.

5

Zugewogene Menge an Wirkstoff: 17-β-Estradiol 0,2 g; Piroxicam 0,2 ; Clotrimazol 0,2 g; Carbamazepin 0,3 g; Ketoconazol 0,25 g; Griseofulvin 0,25 g; Cinnarizin 0,25 g.

10

Anschließend wurde Phosphatpuffer pH 7,0 hinzugegeben, bis Solubilisator und Phosphatpuffer im Gewichtsverhältnis von 1:10 vorlagen. Mit Hilfe eines Magnetrührers wurde dieser Ansatz bei 20°C 72 Stunden gerührt. Danach erfolgte mindestens eine 1stündige Ruhezeit. Nach der Filtration des Ansatzes wurde dieser photometrisch vermessen und der Gehalt an Wirkstoff bestimmt.

15

Carbamazepin	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]				
	1/ 0,04	2/ ,07	3/ 0,40	4/ 0,28	5/ 0,26

Estradiol	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]			
	1/ 0,05	3/ 0,23	4/ 0,33	5/ 0,25

Piroxicam	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]				
	1/ 0,11	2/ 0,18	3/ 0,28	4/ 0,09	5/ 0,13

Clotrimazol	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]			
	1/ 0,01	2/ 0,01	3/ 0,17	4/ 0,15

20

Carbamazepin	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]										
	6/ 0,31	7/ 0,35	8/ 0,22	9/ 0,22	10/ 0,19	11/ 0,19	12/ 0,26	13/ 0,12	14/ 0,17	A/ 0,10	B/ 0,11

Estradiol	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]							
	6/ 0,23	7/ 0,18	8/ 0,17	9/ 0,09	10/ 0,09	14/ 0,04	A/ 0,07	B/ 0,11

Piroxicam	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]										
	6/ 0,45	7/ 0,45	8/ 0,44	9/ 0,42	10/ 0,44	11/ 0,39	12/ 0,45	14/ 0,42	16/ 0,37	17/ 0,4	A / 0,10

Clotrimazol	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]			
	6/ 0,11	7/ 0,10	8/ 0,06	9/ 0,07

Carbamazepin	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]			
	18/ 0,31	19/ 0,25	20/ 0,28	21/ 0,27

5

Estradiol	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]					
	18/ 0,26	19/ 0,23	20/ 0,22	21/ 0,23	22/ 0,26	24/ 0,32

Piroxicam	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]					
	18 / 0,17	19/ 0,09	20/ 0,41	21/ 0,19	22 / 0,16	24/ 0,10

Clotrimazol	Copolymer gemäß Bsp.nr. / Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]				
	18/ 0,06	19/ 0,13	20/ 0,18	21/ 0,12	22/ 0,13

Copolymer gemäß Bsp.6	Solubilisierung bei 20 °C in [g/100 ml]		
	Ketoconazol 0,11	Griseofulvin 0,31	Cinnarizin 0,02

10

Analog zu der oben beschriebenen Methode wurde die Solubilisierung bei 37 °C bestimmt.

Carbamazepin	Copolymer gemäß Bsp.nr./ Solubilisierung bei 37 °C in [g/100 ml]		
	1/ 0,36	7/ 0,93	9/ 0,26
Piroxicam	Copolymer gemäß Bsp.nr./ Solubilisierung bei 37 °C in [g/100 ml]		
	1/ 0,51	7/ 1,04	9/ 0,55
Estradiol	Copolymer gemäß Bsp.nr./ Solubilisierung bei 37 °C in [g/100 ml]		
	1 / 0,99	9 / 0,07	

Clotrimazol	Copolymer gemäß Bsp.nr./ Solubilisierung bei 37 °C in [g/100 ml]
	1 / 0,17

15

Bestimmung der Glasübergangstemperaturen T_g als Maß für die klebefreie Verarbeitbarkeit:

T_g [°C]	Copolymer gemäß Bsp. 1	Copolymer gemäß Vergleichsbsp. A	Copolymer gemäß Vergleichsbsp. B
	+ 54	- 32	- 40

Weiterhin wurde das Freisetungsverhalten von erfindungsgemäßen festen Lösungen aus Solubilisatorpolymer und Wirkstoff (im Beispiel: Carbamazepin) – formuliert in einer Tablette - mit dem Freisetungsverhalten einer Tablette verglichen, die nur Wirkstoff ohne Solubilisatorpolymer enthält. Dafür wurden folgende Tablettenzusammensetzungen verwendet:

Formulierung A: Feste Lösung

Materialien	mg/ Tablette	[%]
Feste Lösung	250	50
Mikrokristalline Cellulose	230	46
Carboxymethylcellulose-Natrium, vernetzt	15	3
Hochdisperse Kieselsäure	2.5	0.5
Magnesiumstearat	2.5	0.5
Gesamt:	500	100

15

Formulierung B: Wirkstoff ohne Polymer (CBZ)

Materialien	mg/ Tablette	[%]t
Carbamazepin	75	15
Lactose	175	35
Mikrokristalline Cellulose	230	46
Carboxymethylcellulose-Natrium, vernetzt	15	3
Hochdisperse Kieselsäure	2.5	0.5
Magnesiumstearat	2.5	0.5
Gesamt	500	100

Die feste Lösung wurde in einem Mörser pulverisiert; die Teilchengröße lag im Bereich von 200 μm . Die weiteren Hilfsstoffe mit Ausnahme des Magnesiumstearats werden entsprechend den Angaben in der Tabelle zugegeben und in einem Turbulamischer 10 Minuten gemischt. Danach wird die in der Tabelle angegebene Masse Magnesiumstearat zugegeben und erneut 2 Minuten im Turbulamischer gemischt. Die Mischung wurde

20

auf der Excenterpresse EK 0 mit einem 12 mm Stempel bei einer Presskraft von 15 kN tablettiert.

Die Freisetzung aus den Tabletten wurde in 0.08 M HCl (300 ml) bei 22°C bestimmt.

- 5 Proben wurden durch einen 10µm-Filter filtriert und der Gehalt an Carbamazepin UV-spektrometrisch bei 286 nm bestimmt.

Zeit [min]	CBZ Freisetzung [%]	Feste Lösung Freisetzung [%]
0	0	0
10		96
20	43	99
40	48	100
60	50	102
90	50	99
120	50	100

10

15

Patentansprüche

1. Verwendung von Copolymeren, erhalten durch radikalisch initiierte Polymerisation einer Mischung aus
- 5
- i) 30 bis 80 Gew.-% N-Vinylactam,
 - ii) 10 bis 50 Gew.-% Vinylacetat, und
 - iii) 10 bis 50 Gew.-% eines Polyethers,
- 10 mit der Maßgabe, dass die Summe der Komponenten i), ii) und iii) gleich 100 Gew.-% ist,
- als Solubilisatoren für in Wasser schwerlösliche Substanzen.
- 15 2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Copolymere aus
- i) 30 bis 70 Gew.-% N-Vinylactam,
 - ii) 15 bis 35 Gew.-% Vinylacetat, und
 - iii) 10 bis 35 Gew.-% eines Polyethers,
- 20 erhalten werden.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei als Komponente i) N-Vinylpyrrolidon oder N-Vinylcaprolactam oder Mischungen davon eingesetzt werden.
- 25
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei wobei als Komponente i) N-Vinylcaprolactam eingesetzt wird.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Copolymeren. als
- 30 Komponente ii) ein Polyethylenglykol enthalten.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Copolymeren als Komponente ii) ein Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 1000 Dalton bis 10.000 Dalton enthalten.
- 35
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 wobei die Copolymeren einen K-Wert von 10 bis 60 aufweisen.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 wobei die Copolymeren einen
- 40 K-Wert von 15 bis 40 aufweisen.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei es sich bei den in Wasser schwerlöslichen Substanzen um biologisch aktive Substanzen handelt.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, zur Herstellung von pharmazeu-
5 tischen Zubereitungen für die Behandlung von Krankheiten.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 für kosmetische Zubereitungen.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 für agrochemische Zubereitun-
10 gen.
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 für Nahrungsergänzungsmittel oder diätätische Mittel.
- 15 14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 für Lebensmittel.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 für Zubereitungen von Farbstoffen.
- 20 16. Zubereitungen von in Wasser schwerlöslichen Substanzen, enthaltend als Solubilisatoren Copolymere, erhalten durch radikalisch initiierte Polymerisation einer Mischung aus
- 25 i) 30 bis 80 Gew.-% N-Vinyllactam,
ii) 10 bis 50 Gew.-% Vinylacetat, und
iii) 10 bis 50 Gew.-% eines Polyethers,
- mit der Maßgabe, dass die Summe der Komponenten i), ii) und iii) gleich 100 Gew.-% ist.
- 30 17. Zubereitungen nach Anspruch 16, in denen die in Wasser schwerlösliche Substanz in Form einer festen Lösung in den Copolymeren vorliegen.
18. Zubereitungen nach Anspruch 16 oder 17, enthaltend als in Wasser schwerlösliche Substanz eine biologisch aktive Substanz.
35
19. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 16 bis 18, enthaltend als in Wasser schwerlösliche biologisch aktive Substanz einen pharmazeutischen Wirkstoff.
- 40 20. Zubereitungen nach Anspruch 19, in Form oral applizierbarer Darreichungsformen.

21. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 18, enthaltend als in Wasser schwerlösliche biologisch aktive Substanz einen kosmetischen Wirkstoff.
- 5 22. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 16 bis 18, enthaltend als in Wasser schwerlösliche biologisch aktive Substanz einen agrochemischen Wirkstoff.
23. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 16 bis 18, enthaltend als in Wasser schwerlösliche biologisch aktive Substanz ein Nahrungsergänzungsmittel oder einen diätätischen Wirkstoff.
- 10 24. Zubereitungen nach Anspruch 16 oder 17, enthaltend als in Wasser schwerlösliche Substanz einen Farbstoff.