



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 203 20 377 U1** 2004.07.08

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(22) Anmeldetag: **09.04.2003**
(67) aus Patentanmeldung: **P PCT/GB03/01531**
(47) Eintragungstag: **03.06.2004**
(43) Bekanntmachung im Patentblatt: **08.07.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C08F 220/12**
C08F 220/20, C08F 220/06, C08F 2/24,
C08F 283/06, A61K 9/32

(30) Unionspriorität:
0201110-4 12.04.2002 SE

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

(71) Name und Wohnsitz des Inhabers:
AstraZeneca AB, Södertälje, SE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Neuer Filmüberzug**

(57) Hauptanspruch: Copolymer, das die folgenden Monomere umfaßt:

Acrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;

Methacrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und

ein polymerisierbares Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft einen neuen Filmüberzug. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung einen neuen Filmüberzug zum Erreichen einer kontrollierten Freisetzung aus pharmazeutischen Formulierungen, wie Tabletten, Pellets etc., worin der Filmüberzug in einer im wesentlichen wäßrigen Umgebung aufgetragen wird. Außerdem stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Filmüberzugs bereit.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die orale Verabreichung eines Wirkstoffs ist die zweckmäßigste für den Patienten. Angemessene Formulierungen müssen ebenfalls die Anforderungen an Sicherheit und Einfachheit erfüllen. In Abhängigkeit von den Eigenschaften eines Wirkstoffs und den therapeutischen Erfordernissen wird der Wirkstoff unterschiedlich formuliert, so daß der Wirkstoff das gewünschte Freisetzungsprofil hat.

[0003] Für viele aktive Stoffe oder Wirkstoffe ist es wünschenswert, daß die Formulierung zur kontrollierten Freisetzung des aktiven Stoffes oder Wirkstoffs führt. Ein Beispiel für einen solchen aktiven Stoff ist Metoprolol. Prinzipiell existieren zwei Haupttypen von Formulierungsarzneiformen mit kontrollierter Freisetzung; das Matrixsystem, in dem der Wirkstoff mit dem Matrixmaterial (häufig ein Polymer oder ein Wachs) vermischt wird; und das Wirkstoffreservoirsystem, in dem der Wirkstoff zu einem Kern (Tablette oder Pellets) formuliert wird, der von einem polymeren Film umgeben ist. Der Film ist dann eine die Freisetzungsgeschwindigkeit kontrollierende Sperre, die z.B. durch ihre Auflösungsgeschwindigkeit, ihre Permeabilität, die Löslichkeit der Substanz etc. bestimmt wird.

[0004] Eine populäre Formulierung mit kontrollierter Freisetzung schließt das Filmüberziehen eines Wirkstoffs ein, der in kleinen diskreten Einheiten vorliegt. Durch das Formulieren des Wirkstoffs zu diskreten Einheiten, die von einem Filmüberzug bedeckt sind, besitzt die Formulierung mehrere interessante Merkmale, z.B. Flexibilität in der Dosierung und Modifizierung der Freisetzungseigenschaften, unterschiedliche Arzneiformen können entwickelt werden, die Dosisgröße ist anpaßbar, um für feste Kombinationen zu passen, Tabletten können unterteilbar hergestellt werden, etc. In einer Anzahl von Untersuchungen wurde gezeigt, daß eine sichere, einfache und zweckmäßige Therapie unter Verwendung dieses Prinzips für den Wirkstoff Metoprolol und seine Salze erreicht werden könnte (Ragnarsson et al., Drug Develop. Ind. Pharmacy 13, 1495 (1987); Sandberg et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 33, S3 (1988) und S9 (1988); Ragnarsson et al., Int. J. Pharmaceutics 79, 223 (1992); Sandberg et al., ibid. 68, 167 (1991); Sandberg et al., Pharmaceutical Res. 10, 28 (1993); Sandberg et al., Drug Invest. 6, 320 (1993); Sandberg, Dissertation, Universität Uppsala, 1994).

[0005] Die Formulierung von Metoprolol zu Pellets gemäß den oben genannten Literaturstellen verwendete einen Filmüberzug, der aus einer Lösung aus Ethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose in einem organischen Lösungsmittel aufgesprüht wird. Jedoch wird es aus Umweltgründen in der nahen Zukunft notwendig sein, filmbildende Systeme auf Wasserbasis für diesen und andere, als Pelletsysteme zu formulierende Wirkstoffe zu verwenden. Ebenfalls müssen Tablettenüberzüge allgemein, die organische Lösungsmittel verwenden, aus den gleichen Gründen gegen filmbildende Materialien auf Wasserbasis ausgetauscht werden. Daher wurden viele Anstrengungen darauf gerichtet, geeignete Systeme auf Wasserbasis für Filmüberzüge in Wirkstoffübertragungssystemen zu finden.

[0006] Filmbildende Polymerlatizes auf Wasserbasis für die pharmazeutische Industrie sind seit den früher 80iger Jahren bekannt, als kommerzielle Dispersionen häufiger auf dem Markt erschienen (z.B. Aquacoat, FMC Corp.; Eudragit E-30D, Röhm Pharma). Die weitere Entwicklung hat verschiedene andere Produkte ergeben, die in einer Anzahl von Veröffentlichungen untersucht und angegeben wurden (Petereit und Weisbrod, Eur. J. Pharmaceutics and Biopharm. 47, 15 (1999); Petereit et al., ibid., 41, 219 (1995); Amighi und Moës, STP Pharma Sci. 7, 141 (1997); Bodmeier und Paeratakul, Pharm. Res. 11, 882 (1994); Ozturk et al., J. Controlled Release 14, 203 (1990); Goodhart et al., Pharmaceutical Tech. April, 64 (1984); Bodmeier und Paeratakul, Int. J. Pharmaceutics 152, 17 (1997); Bodmeier und Paeratakul, Drug Develop. Ind. Pharmacy 20, 1517 (1994)).

[0007] Ein Problem mit filmbildenden Polymeren auf Wasserbasis besteht darin, daß zum Erhalt guter Eigenschaften für den Filmüberzug Antihafmittel hinzugegeben werden müssen. Antihafmittel, die ebenfalls Antiklebmittel genannt werden ("detackifiers"), Gleitmittel und Schmiermittel sind allgemein bekannte Mittel und können häufig dazu führen, daß man nicht leicht mit dem Filmüberzug arbeiten kann. Üblicherweise verwendete Antihafmittel schließen Glycerylmonostearat (GMS), Talkum und Kieselerde ein. Jedoch müssen diese Mittel häufig zuerst mit anderen hinzugegebenen Materialien dispergiert werden, bevorzugt mit Tensiden oder amphiphilen Polymeren, um homogenere Systeme zu erhalten.

[0008] Eine populäre Filmüberzugsdispersion ist Eudragit® NE30D (Röhm). Eudragit® NE30D hat eine nied-

rige Glasübergangstemperatur (T_g) und enthält ca. 28,5 % G/G Teilchen des Copolymers Poly(ethylacrylat-comethylmethacrylat) und ca. 1,5 % G/G des nichtionischen Tensids Nonoxynol 100 (ein polyoxyethyliertes Nonylphenol) als Stabilisator. Jedoch muß zum Erhalt der besten Sprühbedingungen und des besten technischen Erscheinungsbildes der filmüberzogenen Pellets das Antihafmittel GMS zur Dispersion hinzugegeben werden, wie von Petereit et al. 1995 (supra) und Petereit und Weisbrod (1999) (supra) berichtet wurde. Jedoch wurde das GMS für die beste Leistung der Dispersion während des Versprühens mit einem zusätzlichen Tensid, z.B. Polysorbat 80 (PS80), dispergiert. Andererseits haben wir festgestellt, daß es schwierig war, Ergebnisse mit akzeptabler Reproduzierbarkeit in Bezug auf z.B. Permeabilität und Freisetzungsgeschwindigkeiten aus Formulierungen, die gemäß diesen vorgeschlagenen Verfahren hergestellt wurden, zu erhalten. Eine vorläufige Erklärung dafür könnte sein, daß die Eigenschaften der GMS/PS80-Dispersion, z.B. die Größe der dispergierten Teilchen, stark von Verfahrensparametern wie Temperatur, Typ des Mischens etc. abhängen, was ebenfalls aus den Ergebnissen von Petereit et al. 1995 (supra) und Petereit und Weisbrod (1999) (supra) geschlossen werden kann.

[0009] Die Zugabe von Antihafmitteln und die Zugabe von oberflächenaktiven Molekülen, Talkum oder Steraraten mit Eudragit-Typen für die kontrollierte Freisetzung unterschiedlicher Typen von Wirkstoffen wurde von einer großen Anzahl von Gruppen berichtet, einschließlich Wolff et al., WO 00/13687; Wolff et al. WO 00/13686; Nagy et al., WO 99/42087; Lee et al., WO 99/30685; Eichel et al., US 5 529 790; Eichel US 5 478 573; Chen, US 5 260 068; Petereit et al., EP 403 959.

[0010] Beispiele für andere, auf diesem Gebiet bekannte Dispersionen sind Kollicoat® SR30D (BASF), Eudragit® RL30D (Röhm) und Eudragit® RS30D (Röhm). Jedoch bilden diese Polymerdispersionen aufgrund ihres hohen T_g spröde Filme und brauchen daher einen Weichmacher, wie Triacetin, Triethylcitrat (TEC) oder Acetyltriethylcitrat (ATEC), um für die Überzugsanwendung und Filmbildung nützlich zu sein (K. Kolter et al., Proc. Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater., 27, 425, 2000; G. Cole (Hrsg.) Pharmaceutical Coating Technology, Taylor and Francis Ltd. 1995). Jedoch kann die Verwendung des Weichmachers in einem Filmüberzug einen destabilisierenden Effekt auf den Film haben, der wahrscheinlich durch die Wanderung kleiner Moleküle verursacht wird, was dazu führen kann, daß der Filmüberzug zeitliche Veränderungen seiner Eigenschaften aufweist (siehe z.B. Gutiérrez Rocca, Dissertation, The University of Texas at Austin, 1993). Ebenfalls schafft die Gegenwart von Stabilisatoren für die Latexteilchen in einer Dispersion ähnliche Probleme wie z.B. hinzugegebene Weichmacher; d.h. Wanderung der Stabilisatoren im Film, was dazu führen kann, daß der Filmüberzug zeitliche Veränderungen seiner Eigenschaften aufweist.

[0011] Daher stellen erhältliche Latexpolymere, wenn sie als Überzugsmaterialien verwendet werden, drei Hauptprobleme dar: (a) klebrige Pellets können aufgrund eines niedrigen T_g resultieren, die dann zusätzliche Antihafmittel oder andere Additive/Exzipienten benötigen würden, (b) spröde Pellets können aufgrund eines hohen T_g resultieren, die dann zusätzlichen Weichmacher oder andere Additive/Exzipienten benötigen würden, und (c) Wanderung von Additiven/Exzipienten, z.B. Stabilisatoren, z.B. Emulgatoren, im Film, der dann zeitliche Veränderungen der Eigenschaften aufweisen könnte.

[0012] JP 01-113322 offenbart eine Emulsion, die zum Überziehen von Wirkstoffen geeignet ist, um eine langsame Freisetzung bereitzustellen, und die Ethylacrylat (EA)-Methylmethacrylat (MMA)-2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) umfaßt. Das Verhältnis der copolymerisierten Monomere im Copolymer EA:MMA ist 3:1 bis 1:3, und dasjenige von HEMA zu (EA und MMA) ist 1:2 bis 1:10. Weitere Einzelheiten dieser Formulierungen werden in den drei nachfolgenden Veröffentlichungen angegeben.

[0013] Lactose-Mikrokapseln mit verzögerter Freisetzung, die mit Copolymeren filmüberzogen sind, die durch Emulsionspolymerisation wäßriger Dispersionen von Ethylacrylat (EA)-Methylmethacrylat (MMA)-2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) hergestellt werden, werden in Chem. Pharm. Bull. 36 (8), 3070-3078 (1988) offenbart. Die Molverhältnisse der verwendeten EA, MMA und HEMA betrugen 12:6:X, 9:9:X und 6:12:X, worin X 4, 6 oder 8 ist. Der verwendete Emulgator war Natriumdodecylsulfat (SDS).

[0014] Die Eigenschaften solcher Filmüberzüge wurden ferner angegeben in Chem. Pharm. Bull. 41(6), 1342-1136 (1993). Die Schlußfolgerung dieser Veröffentlichung war, daß keine Monomierzusammensetzung von Copoly(EA-MMA-HEMA) gefunden wurde, die alle der folgenden Eigenschaften aufwies: einen niedrigen Agglomerationsgrad, eine niedrige Permeabilität und eine hohe Polymerausbeute.

[0015] Chem. Pharm. Bull. 42(6) 1308-1314 (1994) offenbart, daß die Verwendung von gemischten Copolymerlatizes oder Verbund-Kern-Hüll-Latizes notwendig ist, um die erforderliche Kombination von Eigenschaften, z.B. Agglomeration, niedrige Membranpermeation und hohe Überzugseffizienz, zu erhalten, die zu Herstellung eines Films erforderlich ist, der EA, MMA und HEMA umfaßt, der erfolgreich Lactose mikroverkapseln kann. Die verwendeten Molverhältnisse von EA, MMA und HEMA waren EA, MMA und HEMA mit 6:12:8 und 12:6:4.

[0016] In den drei unmittelbar zuvor genannten Veröffentlichungen werden viel höhere Mengen von HEMA (typischerweise im Bereich von 22 bis 36 Gew.-% des Polymers) als in der vorliegenden Erfindung verwendet. Ebenfalls gibt es keine Offenbarung der Entfernung von Emulgator nach der Polymerisation.

[0017] US 3 775 537 offenbart Filmüberzüge, die Copolymere aus einem Hydroxyalkylester einer Acrylsäure

und wenigstens einem Ester aus Acrylsäure oder Methacrylsäure mit einem C₁₋₈-Alkanol umfassen, worin die Polymerisation und das Überziehen in einem organischen Lösungsmittel erfolgen.

[0018] EP 0 228 879 offenbart vernetzte Polymere, die Ethylacrylat, Methylmethacrylat und einen Hydroxyalkylester von Methacrylsäure oder Acrylsäure umfassen. Solche vernetzten Ester sind nicht zur Verwendung beim Überziehen pharmazeutischer Verbindungen aufgrund der möglichen Gegenwart von Restvernetzungs-mitteln geeignet, die reaktive Moleküle sind.

Zweck der Erfindung

[0019] Der Zweck der vorliegenden Erfindung ist es, ein neues Filmüberzugssystem bereitzustellen, das nicht die oben genannten Probleme aufweist. Die Vorteile des neuen Filmüberzugssystems sind z.B., daß keine zusätzlichen Additive/Exzipienten zur Dispersion vor dem Filmbildungsprozeß hinzugegeben werden müssen, und daß Nicht-Klebrigkeit und Reproduzierbarkeit während der Verarbeitung erreicht werden. Ein anderer Aspekt der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Synthese der Polymerdispersionen sowie ihre Verarbeitung zu überzogenen Formulierungen, z.B. Pellets oder Tabletten, unter Verwendung dieses neuen Filmbildungssystems bereitzustellen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0020] Die Erfindung beruht auf einem neuen Copolymer. Die Anmelder haben festgestellt, daß dieses Polymer als filmbildendes Polymer auf Wasserbasis verwendet werden kann, um pharmazeutische Kerne zu überziehen. Der Filmüberzug kann als Sperre dienen, um eine beinahe konstante Freisetzung (0. Ordnung) aus der Formulierung zu ergeben. Zusätzlich sind die physikalischen Eigenschaften des erzeugten Films derart, daß minimale Verarbeitungsprobleme, wie Klebrigkeit, angetroffen werden. Außerdem können die Filme reproduzierbar mit diesen verbesserten Eigenschaften hergestellt werden und sind lagerstabil.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

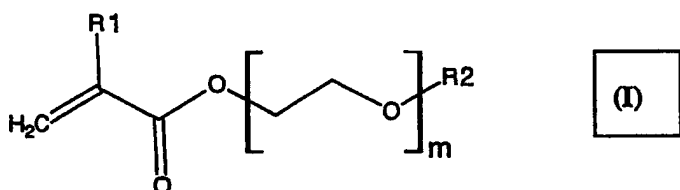
[0021] Die vorliegende Erfindung stellt ein Copolymer bereit, das die folgenden Monomere umfaßt: Acrylsäure oder einen Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%; Methacrylsäure oder einen Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und ein polymerisierbares Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.

[0022] Oben und nachfolgend bezeichnen die Prozentanteile den gewichtsbezogenen Prozentanteil jedes Monomers in der Summe der Monomermassen. Die Summe der Prozentanteile jedes Monomers ist derart, daß das Gesamtgewicht immer 100 % ist.

[0023] Der Begriff Acrylsäure oder ein Ester davon, wie hier verwendet, bezeichnet einen Vertreter der folgenden oder Mischungen daraus: Acrylsäure, einen Alkylester von Acrylsäure, insbesondere einen C₁₋₄-Alkylester, z.B. einen Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylester, oder einen hydroxylierten Acrylester.

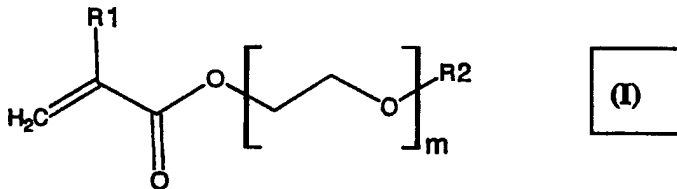
[0024] Der Begriff Methacrylsäure oder ein Ester davon, wie hier verwendet, bezeichnet einen Vertreter der folgenden oder Mischungen daraus: Methacrylsäure, einen Alkylester von Methacrylsäure, insbesondere einen C₁₋₄-Alkylester, z.B. Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylester, oder einen hydroxylierten Methacrylester.

[0025] Der Begriff polymerisierbares Tensid, wie hier verwendet, bezeichnet ein Alkenyl-Monomer, das polymerisiert werden kann und ebenfalls oberflächenaktiv ist (z.B. eine Verbindung der Formel (I) wie nachfolgend beschrieben oder oberflächenaktive Derivate von Maleinsäure). Ein bevorzugtes Alkenylfunktionelles Monomer hat sowohl hydrophobe als auch hydrophile Teile und ist oberflächenaktiv, so daß es an Latexteilchenoberflächen während und nach der Synthese binden wird. Beispiele für polymerisierbare Tenside schließen die folgenden ein: Emulsogen R 109 (Clariant), Emulsogen R 307 (Clariant), Sinnoester CPM1-3 (Cognis), Maxemul 5010 (Unigema), Maxemul 5011 (Unigema), PEM63P (Laporte), PEM63E (Laporte), MPEG 230 MA (Prochema), MPEG 400 MA (Prochema), MPEG 550 MA (Laporte), MPEG 750 MA (Röhm), Polyethylenglykolacrylate und -methacrylate, Alkylpolyethylenglykolacrylate und -methacrylate, Acrylat- und Methacrylatester von Copolymeren von Ethylenglykol und Propylenglykol oder Butylenglykol. Ein bevorzugtes polymerisierbares Tensid ist ein durch die Formel (I) gekennzeichnetes Monomer:



[0026] worin m eine ganze Zahl von 1 bis 55 ist,

- [0027] R1 Wasserstoff oder Methyl ist und
 [0028] R2 Wasserstoff oder eine Kohlenstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen ist.
 [0029] Mischungen aus einem oder mehreren polymerisierbaren Tensiden können ebenfalls verwendet werden.
 [0030] Die Mengen der Monomere werden variiert, um Tg und Hydrophobie/Hydrophilie zu variieren.
 [0031] Bevorzugt umfaßt das Polymer der Erfindung ein Copolymer aus den folgenden Monomeren:
 Ethylacrylat im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;
 Methylmethacrylat im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und
 ein durch die Formel (I) gekennzeichnetes Monomer:



- [0032] worin m eine ganze Zahl von 1 bis 55 ist,
 [0033] R1 Wasserstoff oder Methyl ist und
 [0034] R2 Wasserstoff oder eine Kohlenstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen ist,
 [0035] im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.
 [0036] Es ist selbstverständlich, daß die Kohlenstoffkette in Verbindungen der Formel (I) eine gesättigte Kohlenwasserstoffkette der allgemeinen Formel C_nH_{2n+1} ist, die linear oder verzweigt sein kann. Z.B. könnte eine Kohlenstoffkette mit 3 Kohlenstoffatomen Propyl oder Isopropyl sein.
 [0037] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine wäßrige Polymerdispersion bereit, die durch Polymerisation der folgenden Monomere in Wasser in Gegenwart eines Emulgators erhältlich ist:
 Acrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;
 Methacrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und
 ein polymerisierbares Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.
 [0038] In noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine wäßrige Polymerdispersion bereit, die durch Polymerisation der folgenden Monomere in Wasser in Gegenwart eines emulgierenden Mittels erhältlich ist:
 Ethylacrylat im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;
 Methylmethacrylat im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und
 ein Monomer der Formel (2) im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.

- [0039] Ohne an die Theorie gebunden zu sein zu wünschen, ist es bekannt, daß Emulgatoren in einer wäßrigen Emulsionspolymerisation notwendig sind, um eine gleichförmige Polymerisationsreaktion zu erleichtern, und daß nach der Polymerisation Emulgatoren oder Tenside notwendig sind, um eine Agglomeration der erzeugten Polymerteilchen zu verhindern. Es ist wesentlich, eine gleichförmige Dispersion des Polymers in Wasser zum Beginn eines Filmüberzugsprozesses zu besitzen. Jedoch haben wir festgestellt, daß die Gegenwart von verbleibendem Emulgator, z.B. Natriumdodecylsulfat, eine Instabilität des erzeugten Filmüberzugs verursacht, die zur Verschlechterung der Freisetzungseigenschaften des überzogenen Wirkstoffs bei Lagerung führt. Ferner wurde überraschend festgestellt, daß dann, wenn die Menge des Emulgators mit niedrigem Molekulargewicht (weniger als 15 kD) (verwendet im Polymerisationsprozeß) in der Copolymerdispersion reduziert oder eliminiert oder durch ein polymerisierbares nichtionisches Tensid im Polymerisationsprozeß ersetzt wird, der fertige Filmüberzug verbesserte zeitliche physikalische Eigenschaften besitzt. Die vorliegende Erfindung hat Verfahren zum Erhalt wäßriger Polymerdispersionen gefunden, die stabil in bezug auf Agglomeration sind und zur Bildung von Filmüberzügen mit guten verzögerten Freisetzungseigenschaften verwendet werden können, die nicht signifikant durch Lagerung beeinträchtigt werden.
 [0040] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine wäßrige Polymerdispersion bereit, die durch Polymerisation der folgenden Monomere in Wasser in Gegenwart eines emulgierenden Mittels erhältlich sind:
 Acrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;
 Methacrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und
 ein polymerisierbares Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%;

- [0041] worin dann, wenn das emulgierende Mittel ein Emulgator mit einem Molekulargewicht von weniger als 15 kD ist, dieser teilweise oder vollständig nach der Polymerisationsreaktion entfernt wird.
 [0042] In noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine wäßrige Polymerdispersion bereit,

die durch Polymerisation der folgenden Monomere in Wasser in Gegenwart eines emulgierenden Mittels erhältlich ist:

Ethylacrylat im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;

Methylmethacrylat im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und

ein Monomer der Formel (I) im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%;

[0043] worin dann, wenn das emulgierende Mittel ein Emulgator mit einem Molekulargewicht von weniger als 15 kD ist, dieser teilweise oder vollständig nach der Polymerisationsreaktion entfernt wird.

[0044] Falls der Emulgator ein Molekulargewicht von weniger als 15 kD hat, dann wird dieser geeignet auf eine Gesamtmenge von weniger als 0,67 % G/G des Gesamtpolymergehalts des getrockneten Filmüberzugs reduziert, der letztlich erzeugt wird (z.B. im Bereich von 0,0001 bis 0,67 % G/G), bevorzugt weniger als 0,5 % G/G (z.B. im Bereich von 0,001 bis 0,5 % G/G), besonders bevorzugt weniger als 0,05 % G/G (z.B. im Bereich von 0,01 bis 0,05 % G/G).

[0045] Geeignet wird die Reduktion der Konzentration oder die Eliminierung des Emulgators durch fachbekannte Techniken durchgeführt. Diese schließen ein (M.C. Wilkinson et al., *Advances in Colloid and Interface Science* 81, 77 (1999)), aber sind nicht beschränkt auf Dialyse, Mikrofiltration, Serumaustausch, Ultrafiltration, Diafiltration, Kreuzflußmikrofiltration, Zentrifugieren-Dekantieren, Ionenaustausch, Austausch mit Harzen, Aktivkohletuch, Dampfstrippen, Gelfiltration und spezielle Polymerisationstechniken. Bevorzugt wird der Emulgator teilweise oder vollständig durch Dialyse entfernt.

[0046] Das polymerisierbare Tensid kann als Emulgator während der Polymerisation wirken und die Agglomeration der erhaltenen Polymerdispersion verhindern. Daher stellt die vorliegende Erfindung in einem weiteren Aspekt eine wäßrige Polymerdispersion bereit, die durch die Polymerisation der folgenden Monomere in Wasser erhältlich ist:

Acrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;

Methacrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und

ein polymerisierbares Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.

[0047] In noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine wäßrige Polymerdispersion bereit, die durch Polymerisation der folgenden Monomere in Wasser erhältlich ist:

Ethylacrylat im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;

Methylmethacrylat im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und

ein Monomer der Formel (I) im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.

[0048] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung einen Film zur Verwendung beim Überziehen pharmazeutischer Formulierungen bereit, erhältlich durch Entfernung von Wasser aus einer der oben beschriebenen wäßrigen Dispersionen.

[0049] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung eine wäßrige Filmüberzugsdispersion zur Verwendung beim Überziehen pharmazeutischer Formulierungen bereit, um eine kontrollierte Freisetzung zu liefern, und die ein Copolymer umfaßt aus:

Acrylsäure oder einem Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;

Methacrylsäure oder einem Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und

einem polymerisierbaren Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.

[0050] In noch einem anderen Aspekt stellt die Erfindung eine wäßrige Filmüberzugsdispersion zur Verwendung beim Überziehen pharmazeutischer Formulierungen bereit, um eine kontrollierte Freisetzung zu liefern, und die ein Copolymer umfaßt aus:

Ethylacrylat im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;

Methylmethacrylat im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und

ein Monomer der Formel (I) im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%,

[0051] worin m eine ganze Zahl von 1–55 ist, R1 Wasserstoff oder Methyl ist und R2 Wasserstoff oder eine Kohlenstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen ist.

[0052] Gegebenenfalls kann der Filmüberzug einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Additive/Exzipienten einschließen.

[0053] Der Filmüberzug wird aus einer wasserhaltigen Flüssigkeit abgeschieden.

[0054] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung einen Filmüberzug bereit, der einen pharmazeutischen Kern bedeckt, worin der Kern einen pharmakologisch aktiven Bestandteil umfaßt und der Filmüberzug ein Copolymer umfaßt aus:

Acrylsäure oder einem Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;

Methacrylsäure oder einem Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und

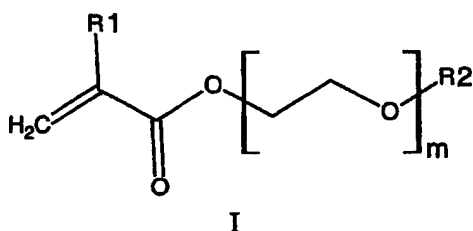
einem polymerisierbaren Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.

[0055] In noch einem anderen Aspekt stellt die Erfindung einen Filmüberzug bereit, der einen pharmazeutischen Kern bedeckt, worin der Kern einen pharmakologisch aktiven Bestandteil umfaßt und der Filmüberzug ein Copolymer umfaßt aus:

Ethylacrylat im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;

Methylmethacrylat im 20 bis 60 Gew.-%; und

einem Monomer der Formel (I) im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%



[0056] worin m eine ganze Zahl von 1–55 ist,

[0057] R1 Wasserstoff oder Methyl ist und

[0058] R2 Wasserstoff oder eine Kohlenstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen ist.

[0059] Der pharmakologisch aktive Bestandteil kann jeder aktive Bestandteil sein. In einer Ausführungsform ist der aktive Bestandteil ein beta-blockierendes adrenerges Mittel, wie Metoprolol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon. Das Metoprololsalz kann ein Tartrat-, Succinat-, Fumarat- oder Benzoatsalz sein.

[0060] In einem anderen Aspekt der Erfindung stellt die Erfindung eine pharmazeutische Formulierung bereit, die folgendes einschließt:

a) einen pharmazeutischen Kern, der einen pharmakologisch aktiven Bestandteil umfaßt; und

b) einen Filmüberzug, der ein Copolymer aus den folgenden Monomeren umfaßt:

Acrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;

Methacrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und

ein polymerisierbares Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.

[0061] In noch einem anderen Aspekt der Erfindung stellt die Erfindung eine pharmazeutische Formulierung bereit, die folgendes einschließt:

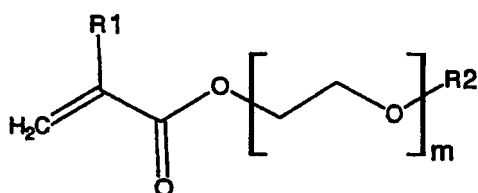
a) einen pharmazeutischen Kern, der einen pharmakologisch aktiven Bestandteil umfaßt; und

b) einen Filmüberzug, der ein Copolymer aus den folgenden Monomeren umfaßt:

Ethylacrylat im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%; und

Methylmethacrylat im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und

ein Monomer der Formel (I) im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%



[0062] worin m eine ganze Zahl von 1–55 ist,

[0063] R1 Wasserstoff oder Methyl ist und

[0064] R2 eine Kohlenstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder Wasserstoff ist.

[0065] Gegebenenfalls kann der Filmüberzug einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Additive/Exzipienten einschließen. Der Filmüberzug wird aus einer wasserhaltigen Flüssigkeit abgeschieden, bevorzugt aus Wasser.

[0066] Die Erfindung stellt ebenfalls eine pharmazeutische Formulierung bereit, die einen pharmakologisch aktiven Bestandteil einschließt, der in einer Mehrzahl von Perlen bereitgestellt ist, worin jede der Perlen mit einem Filmüberzug wie hier beschrieben überzogen ist. In einer Ausführungsform kann die Formulierung eine Formulierung mit kontrollierter Freisetzung sein. Der pharmakologisch aktive Bestandteil ist bevorzugt ein Bestandteil, der Aktivität in der Behandlung von kardiovaskulären oder gastrointestinalen Krankheiten besitzt. In einer Ausführungsform ist der pharmakologisch aktive Bestandteil ein beta-blockierendes adrenerges Mittel, wie Metoprolol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon. Das Metoprololsalz ist ein Tartrat-, Succinat-, Fumarat- oder Benzoatsalz.

[0067] Die Erfindung umfaßt ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Polymers, das das Polymerisieren in

Wasser in Gegenwart eines Emulgators umfaßt von:

Acrylsäure oder einem Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;

Methacrylsäure oder einem Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und

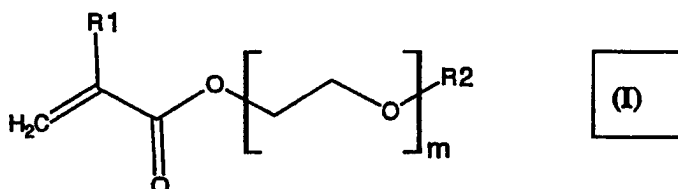
einem polymerisierbaren Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.

[0068] Die Erfindung umfaßt ebenfalls ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Polymers, umfassend das Polymerisieren in Wasser in Gegenwart eines Emulgators von:

Ethylacrylat im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;

Methylmethacrylat im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und

einem Monomer der Formel (I) im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%



[0069] worin m eine ganze Zahl von 1–55 ist,

[0070] R1 Wasserstoff oder Methyl ist und

[0071] R2 eine Kohlenstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder Wasserstoff ist.

[0072] Die Erfindung schließt ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung einer Filmüberzugszusammensetzung wie hier beschrieben ein, welches das Polymerisieren der Dispersionen, die Ethylacrylat, Methylmethacrylat und das hier beschriebene Monomer enthalten, im Bereich von 1 bis 100°C, z.B. 10 bis 100°C, umfaßt. Die Reaktionen werden mit einem Initiator gestartet, wie er fachbekannt ist.

[0073] Die Erfindung schließt ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Formulierung wie hier beschrieben ein, die durch das oben beschriebene Filmüberziehen aufgetragen wird.

[0074] Die Erfindung schließt ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung einer Formulierung ein, die eine Mehrzahl von Perlen mit einem Filmüberzug wie oben beschrieben einschließt.

[0075] Bevorzugte Werte der Substituenten R1 und R2 und der ganzen Zahl m im Polymer, der Dispersion und dem Filmüberzug und den Verfahren zu ihrer Herstellung werden jetzt angegeben. Es ist selbstverständlich, daß diese Wert in hier zuvor und nachfolgend beschriebenen Ausführungsformen verwendet werden können. In einer Ausführungsform ist m eine ganze Zahl von 2 bis 55. In einer bevorzugten Ausführungsform ist R1 Wasserstoff oder Methyl. Zum Beispiel ist R1 Wasserstoff. Zum Beispiel ist R1 Methyl. In einer bevorzugten Ausführungsform hat R2 11 bis 18 Kohlenstoffatome, z.B. 12, 13, 14, 15, 16 oder 17 Kohlenstoffatome. Zum Beispiel hat R2 11 Kohlenstoffatome. Zum Beispiel hat R2 12 Kohlenstoffatome. Zum Beispiel hat R2 13 Kohlenstoffatome. Zum Beispiel hat R2 14 Kohlenstoffatome. Zum Beispiel hat R2 15 Kohlenstoffatome. Zum Beispiel hat R2 16 Kohlenstoffatome. Zum Beispiel hat R2 17 Kohlenstoffatome. Zum Beispiel hat R2 18 Kohlenstoffatome. Bevorzugt ist R2 H oder hat 11, 13 oder 18 Kohlenstoffatome. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die ganze Zahl m bevorzugt 2 bis 55, z.B. ist m eine ganze Zahl von 2 bis 4, z.B. 2, 3 oder 4. In einer anderen Ausführungsform ist m eine ganze Zahl von 10 bis 25, z.B. 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 oder 25. Am meisten bevorzugt ist m 4, 9, 10 oder 25.

[0076] In einer Ausführungsform ist das Monomer definiert als m ist 4, R1 ist Wasserstoff und R2 hat 13 Kohlenstoffatome. In einer anderen Ausführungsform ist das Monomer definiert als m ist 10, R1 ist Wasserstoff und R2 hat 11 Kohlenstoffatome. In noch einer anderen Ausführungsform ist das Monomer definiert als m ist 25, R1 ist Wasserstoff und R2 hat 18 Kohlenstoffatome. In noch einer weiteren Ausführungsform ist m 9, R1 ist Methyl und R2 ist H. Diese Monomere sind ebenfalls als Alkylpolyethoxyacrylat-Monomere bekannt.

[0077] In noch einer anderen Ausführungsform ist das Monomer definiert als m ist 1, R1 ist Methyl und R2 ist Wasserstoff. Dieses Monomer ist ebenfalls als Hydroxyethylmethacrylat bekannt.

[0078] Der Filmüberzug wie hier beschrieben erfordert die Zugabe keiner zusätzlichen Additive/Exzipienten. Natürlich könnte es aus unterschiedlichen Gründen angemessen sein, zusätzliche Additive/Exzipienten hinzuzugeben, um spezielle Anforderungen zu erfüllen, z.B. unter extremen Verarbeitungsbedingungen, Vermischen etc. Solche Additive/Exzipienten sind den Fachleuten bekannt und können sein, aber sind nicht beschränkt auf:

[0079] Antihafmittel (z.B. Talkum und Magnesiumstearat), Bindemittel (z.B. Saccharose, Glucose, Stärke und Cellulose), Farbstoffe (z.B. Titandioxid und Eisenoxid), Verdünnungsmittel (z.B. Lactose, Mannit und Sorbit), Tablettensprengmittel (z.B. Stärkederivate, Tone, Alginate und Gummen), Gleitmittel (z.B. Kieselerde und Paraffine), Schmiermittel (z.B. Wachse und Natriumstearylformarat), Tenside (anionische, z.B. Natriumlaurylsulfat; kationische, z.B. Hexyldodecylammoniumbromid; nichtionische, z.B. Tween) und Polymere (Cellulose-Derivate, z.B. Hydroxypropylcellulose; Polysaccharid, z.B. Xanthan; andere natürliche Polymere, wie Proteine, z.B. Albumin; natürliche Kautschuke; synthetische Polymere, z.B. Poly(meth)acrylate, Polyamide, Poly-

anhydride, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, PEO-PPO-Block-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon). Die Verwendung dieser Materialien wird z.B. beschrieben in H.A. Lieberman, L. Lachman (Hrsg.): "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" Band I (Marcel Dekker Inc., NY 1980), M.E. Aulton (Hrsg.): "Pharmaceutics, The science of dosage form design" (Churchill Livingstone 1988), und A.H. Kibbe (Hrsg.): "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (American Pharmaceutical Association, Washington DC und Pharmaceutical Press, London, 2000). Die Mengen solcher Additive/Exzipienten hängen vom spezifischen Zweck wie in diesen Literaturstellen beschrieben ab.

[0080] Um unterschiedliche Wirkungen zu erhalten, wie geeignete Freisetzungsgeschwindigkeiten, Verarbeitungsverbesserungen etc., kann die oben beschriebene Acrylpolymerdispersion auch mit anderen Acrylpolymerdispersionen oder einer Mischung anderer Acrylpolymerdispersionen, einschließlich einer oder mehrerer kommerzieller Dispersionen, vermischt werden. Beispiele für kommerzielle Polymerdispersionen schließen ein, aber sind nicht beschränkt auf Kollicoat® SR30D (BASF), Kollicoat® EMM30D (BASF), Eudragit® RL30D (Röhm), Eudragit® RS30D (Röhm), Eudragit® NE30D (Röhm), Aquacoat® ECD (FMC), Surelease® (Colorcon), etc.

[0081] Geeignet hat der Filmüberzug eine Dicke im Bereich von 1 bis 100 µm, bevorzugt im Bereich von 5 bis 50 µm und besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 30 µm.

[0082] Der hier beschriebene Filmüberzug kann verwendet werden, um einen pharmazeutischen Kern zu überziehen, der einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile und gegebenenfalls einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Additive oder Exzipienten einschließt. Der pharmakologisch aktive Bestandteil kann in einer Mehrzahl von Perlen bereitgestellt werden und mit einem Filmüberzug wie oben definiert überzogen werden. Solche filmüberzogenen Perlen können in Sachets bereitgestellt oder als Kapsel, z.B. als Hartgelatine kapsel, formuliert oder zur Bildung von Tabletten unter Verwendung bekannter Verfahren und optionaler Zugabe anderer pharmazeutisch akzeptabler Additive verpreßt werden. Überzogene Perlen zur Verpressung zu einer Tablette werden durch herkömmliche Techniken erhalten, die den Fachleuten bekannt sind. Ebenfalls können während dieses Prozesses geeignete Mittel hinzugegeben werden. Z.B. können während des Tablettierungsschrittes geeignete Füllstoffe, z.B. mikrokristalline Cellulose, Talkum, Natriumstearyl fumarat etc., verwendet werden, um akzeptable Verpressungseigenschaften der Formulierung zu ergeben, z.B. Härte der Tablette.

[0083] Geeignet haben die Perlen einen Durchmesser im Bereich von 0,01–2 mm, bevorzugt im Bereich von 0,05–1,0 mm und besonders bevorzugt im Bereich von 0,1–0,7 mm.

[0084] Gegebenenfalls können die Perlen einen unlöslichen Kern enthalten, auf dem der aktive Bestandteil abgeschieden wurde, z.B. durch Sprühen. Geeignete Materialien für den inerten Kern sind Siliciumdioxid-, Glas- oder Kunstharzteilchen. Geeignete Typen von Kunststoffmaterial sind pharmazeutisch akzeptable Kunststoffe, wie Polypropylen oder Polyethylen, bevorzugt Polypropylen. Solche unlöslichen Kerne haben einen Größendurchmesser im Bereich von 0,01–2 mm, bevorzugt im Bereich von 0,05–0,5 mm und besonders bevorzugt im Bereich von 0,1–0,3 mm.

[0085] Die vorliegende Erfindung schließt ebenfalls eine Formulierung mit kontrollierter Freisetzung ein, worin der pharmakologisch aktive Bestandteil über einen langen Zeitraum kontrolliert wird, z.B. länger als 3 Stunden, z.B. bis zu 24 Stunden, verglichen mit einer Tablette mit unmittelbarer Freisetzung. Bevorzugt wird der pharmakologisch aktive Bestandteil aus der Formulierung über 10 bis 24 Stunden freigesetzt, z.B. über 18 bis 22 Stunden. Bevorzugt hat der pharmakologisch aktive Bestandteil Aktivität in der Behandlung von kardiovaskulären oder gastrointestinalen Krankheiten.

[0086] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Erfindung eine Metoprolol-Formulierung mit kontrollierter Freisetzung bereit, in der ein Metoprolol-Kern, der Metoprolol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon und gegebenenfalls einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Exzipienten oder Additive umfaßt, mit einem hier beschriebenen Filmüberzug überzogen ist. Der Kern, der Metoprolol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon einschließt, kann eine Mehrzahl von Perlen einschließen, die Metoprolol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon umfassen. Bevorzugt haben die Perlen einen inerten Kern wie zuvor beschrieben.

[0087] Geeignete pharmazeutisch akzeptable Salze von Metoprolol schließen die Tartrat-, Succinat-, Fumarat- oder Benzoatsalze und speziell das Succinatsalz ein. Das S-Enantiomer von Metoprolol oder ein Salz davon, insbesondere das Benzoatsalz oder das Sorbatsalz, kann ebenfalls verwendet werden.

[0088] Bevorzugte prozentuale Zusammensetzungen für den Filmüberzug folgen jetzt. Es sollte selbstverständlich sein, daß diese Vorzüge ebenfalls auf alle anderen Ausführungsformen zutreffen, z.B. Copolymere, Dispersionen, Formulierungen und Filmüberzüge. Es sollte ebenfalls selbstverständlich sein, daß jeder Vorzug für eine Komponente mit jedem der Vorzüge der anderen Komponente kombiniert werden kann.

[0089] Geeignet ist die Menge der Acrylsäure oder eines Esters davon im Filmüberzug im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%. Bevorzugt ist die Menge der Acrylsäure oder eines Esters davon im Filmüberzug im Bereich von 50 bis 70 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist die Menge der Acrylsäure oder eines Esters davon im Filmüberzug im Bereich von 55 bis 60 Gew.-%.

- [0090] Geeignet ist die Menge des Ethylacrylats im Filmüberzug im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%. Bevorzugt ist die Menge des Ethylacrylats im Filmüberzug im Bereich von 50 bis 70 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist die Menge des Ethylacrylats im Filmüberzug im Bereich von 55 bis 60 Gew.-%.
- [0091] Geeignet ist die Menge der Methacrylsäure oder eines Esters davon im Filmüberzug im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%, z.B. 20 bis 40 Gew.-%. Bevorzugt ist die Menge der Methacrylsäure oder eines Esters davon im Filmüberzug im Bereich von 30 bis 50 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist die Menge der Methacrylsäure oder eines Esters davon im Filmüberzug im Bereich von 40 bis 45 Gew.-%.
- [0092] Geeignet ist die Menge des Methylmethacrylats im Filmüberzug im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%, z.B. 20 bis 40 Gew.-%. Bevorzugt ist die Menge des Methylmethacrylats im Filmüberzug im Bereich von 30 bis 50 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist die Menge des Methylmethacrylats im Filmüberzug im Bereich von 40 bis 45 Gew.-%.
- [0093] Geeignet ist die Menge des polymerisierbaren Tensids in den Filmüberzügen im Bereich von 0,01 bis 10 Gew.-%, z.B. 0,01 bis 9 Gew.-% oder z.B. 0,02 bis 10 Gew.-% oder z.B. 1 bis 10 Gew.-%. Bevorzugt ist die Menge des polymerisierbaren Tensids im Filmüberzug im Bereich von 0,05 bis 9 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist die Menge des polymerisierbaren Tensids im Filmüberzug im Bereich von 0,5 bis 5 Gew.-%.
- [0094] Geeignet ist die Menge der Verbindung der Formel (I) im Filmüberzug im Bereich von 0,01 bis 10 Gew.-%, z.B. 0,01 bis 9 Gew.-% oder z.B. 0,02 bis 10 Gew.-% oder z.B. 1 bis 10 Gew.-%. Bevorzugt ist die Menge der Verbindung der Formel (I) im Filmüberzug im Bereich von 0,05 bis 9 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist die Menge der Verbindung der Formel (I) im Filmüberzug im Bereich von 0,5 bis 5 Gew.-%.
- [0095] Es wird selbstverständlich sein, daß diese bevorzugten Zusammensetzungen ebenfalls auf das Copolymer und das Copolymer in der Dispersion zutreffen.
- [0096] Eine andere Gruppe von bevorzugten Polymeren für diese Verwendung umfaßt Mischungen, in denen eine Komponente ein Tg unterhalb Raumtemperatur und die andere Komponente ein Tg oberhalb Raumtemperatur hat.
- [0097] Bevorzugt ist die Menge des Ethylacrylats für die Komponente mit niedrigem Tg im Filmüberzug im Bereich von 50 bis 70 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist die Menge des Ethylacrylats für die Komponente mit niedrigem Tg im Filmüberzug im Bereich von 65 bis 70 Gew.-%.
- [0098] Bevorzugt ist die Menge des Methylmethacrylats für die Komponente mit niedrigem Tg im Filmüberzug im Bereich von 20 bis 40 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist die Menge des Methylmethacrylats für die Komponente mit niedrigem Tg im Filmüberzug im Bereich von 30 bis 35 Gew.-%.
- [0099] Geeignet ist die Menge der Verbindung der Formel (I) für die Komponente mit niedrigem Tg im Filmüberzug im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%. Bevorzugt ist die Menge der Verbindung der Formel (I) für die Komponente mit niedrigem Tg im Filmüberzug im Bereich von 0,05 bis 9 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist die Menge der Verbindung der Formel (I) für die Komponente mit niedrigem Tg im Filmüberzug im Bereich von 0,5 bis 5 Gew.-%.
- [0100] Bevorzugt ist die Menge des Ethylacrylats für die Komponente mit hohem Tg im Filmüberzug im Bereich von 40 bis 60 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist die Menge des Ethylacrylats für die Komponente mit hohem Tg im Filmüberzug im Bereich von 45 bis 50 Gew.-%.
- [0101] Bevorzugt ist die Menge des Methylmethacrylats für die Komponente mit hohem Tg im Filmüberzug im Bereich von 40 bis 60 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist die Menge des Methylmethacrylats für die Komponente mit hohem Tg im Filmüberzug im Bereich von 50 bis 55 Gew.-%.
- [0102] Geeignet ist die Menge der Verbindung der Formel (I) für die Komponente mit hohem Tg im Filmüberzug im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%. Bevorzugt ist die Menge der Verbindung der Formel (I) für die Komponente mit hohem Tg im Filmüberzug im Bereich von 0,05 bis 9 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist die Menge der Verbindung der Formel (I) für die Komponente mit hohem Tg im Filmüberzug im Bereich von 0,5 bis 5 Gew.-%.
- [0103] Geeignet umfaßt die wasserhaltige Flüssigkeit Wasser und eine wassermischbare organische Flüssigkeit, z.B. niedere Alkanole, z.B. Ethanol, Propanol oder Isopropanol. Angesichts der Sicherheit ist es bevorzugt, daß der Anteil der organischen Stoffe auf einem Minimum gehalten wird, aber kleine Mengen sind zulässig, z.B. im Bereich von 0 bis 20 Vol.-%. Bevorzugt ist die Flüssigkeit Wasser.
- [0104] Die Filmüberzugszusammensetzung ist besonders geeignet zur Verwendung als wäßrige Filmüberzugszusammensetzung, worin der Filmüberzug unter Verwendung von Wasser als Flüssigkeit aufgebracht wird. Dieses Verfahren ist besonders vorteilhaft, da es die Notwendigkeit zur Verwendung ökologisch inakzeptabler organischer Lösungsmittel ausräumt.
- [0105] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Synthese von geeigneten Acrylpolymeren bereit. Daher wird ein Verfahren zur Synthese von Acrylpolymerdispersionen auf Wasserbasis bereitgestellt.
- [0106] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung der Filmüberzugszusammensetzung bereit. Daher wird ein Verfahren zur Herstellung eines Filmüberzugs bereitgestellt.
- [0107] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Filmüberziehen eines

pharmazeutischen Kerns bereit, worin eine Filmüberzugszusammensetzung wie oben definiert auf einen Kern aufgetragen wird. Bevorzugt wird die Filmüberzugszusammensetzung durch Sprühen aufgetragen, z.B. in einem Fließbett mit Kopfsprüh- oder Bodensprüh-techniken. Andere verwendete Überzugsverfahren sind das Überziehen in Standard-Überzugstrommeln mit perforierten Trommeln, Accelacota, "Immersion Swords", Glatt oder "Immersion Tubes", wie beschrieben in "Theory and Practice in Industrial Pharmacy", herausgegeben von Lachmann, veröffentlicht von Lea und Febinger 1986, 3. Auflage.

[0108] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Filmüberzugs wie oben definiert bereit, umfassend das Entfernen der Flüssigkeit aus einer Filmüberzugszusammensetzung wie oben definiert. Geeignet wird die Flüssigkeit durch Verdampfen entfernt, z.B. durch Sprühtrocknen, z.B. in einem Fließbett. Wenn die Tabletten in einer Standard-Überzugstrommel überzogen werden, wird Heißluft zum Trocknen verwendet.

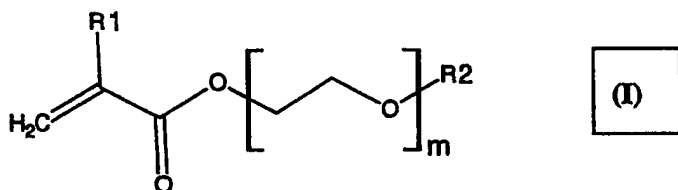
[0109] In noch einem anderen Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Formulierung wie oben definiert bereit, umfassend das Überziehen eines pharmazeutischen Kerns wie oben definiert mit einer Filmüberzugszusammensetzung wie oben definiert, die gegebenenfalls pharmazeutisch akzeptable Additive wie oben definiert enthält.

[0110] In einem weiteren Aspekt stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Formulierung bereit, in der der pharmakologisch aktive Bestandteil als eine Mehrzahl von Perlen wie oben definiert bereitgestellt ist, umfassend das Überziehen der Mehrzahl von Perlen mit einer Filmüberzugszusammensetzung wie oben definiert, die gegebenenfalls pharmazeutisch akzeptable Additive oder Exzipienten wie oben definiert enthält.

Beispiele

[0111] Die folgenden Beispiele sind nicht beschränkend und werden allein zur Veranschaulichung angegeben. Die Fachleute werden einsehen, daß die Beispiele als Richtlinien betrachtet werden müssen, und die Erfindung ist nicht auf die exemplarisch angegebenen Zusammensetzungen beschränkt. Ein breiter Bereich von Kombinationen ist möglich, um Filmüberzüge mit den notwendigen Eigenschaften zu ergeben, die für jede spezifische Anwendung erforderlich sind.

[0112] In den Beispielen wurden fünf unterschiedliche Acrylat-Monomere der Formel (I) verwendet:



[0113] worin m, R1 und R2 wie in der nachfolgenden Tabelle I definiert sind.

Tabelle 1

| Monomer | m | R1 | R2 |
|---------|----|-----------------|-----|
| M1 | 4 | H | C13 |
| M2 | 10 | H | C11 |
| M3 | 25 | H | C18 |
| M4 | 1 | CH ₃ | H |
| M5 | 9 | CH ₃ | H |

Beispiel 1: Synthese von Polymerdispersionen unter Verwendung von M1, M2 und M3

[0114] Die Polymerisationen wurden unter Verwendung von Ethylacrylat, Methyl-2-methylacrylat und den Monomeren M1, M2 und M3 durchgeführt.

[0115] Die folgenden Bestandteile wurden verwendet, um die Dispersionen D1, D2 und D3 herzustellen:

D1

| | |
|---|----------|
| Wasser | 677,55 g |
| Ethylacrylat | 217,75 g |
| Methylmethacrylat | 108,88 g |
| Monomer M1 | 2,18 g |
| Natriumdodecylsulfat (SDS) | 2,18 g |
| NaHCO ₃ (0,005 M) | 0,27 g |
| Na ₂ S ₂ O ₈ (Initiator) | 1,67 g |

D2

| | |
|---|----------|
| Wasser | 677,42 g |
| Ethylacrylat | 218,23 g |
| Methylmethacrylat | 109,12 g |
| Monomer M2 | 3,75 g |
| SDS | 2,19 g |
| NaHCO ₃ (0,005 M) | 0,27 g |
| Na ₂ S ₂ O ₈ | 1,72 g |

D3

| | |
|---|----------|
| Wasser | 675,31 g |
| Ethylacrylat | 218,85 g |
| Methylmethacrylat | 109,43 g |
| Monomer M3 | 7,15 g |
| SDS | 2,19 g |
| NaHCO ₃ (0,005 M) | 0,27 g |
| Na ₂ S ₂ O ₈ | 1,72 g |

[0116] Die Monomere wurden von Inhibitor durch Filtrieren durch eine Säule aus Aluminiumoxid gereinigt. Polymerisationen in einer Stickstoffatmosphäre wurde unter Bedingungen einer kontinuierlichen Zufuhr bei 70°C in einem Kalorimetriereaktor durchgeführt (Rührgeschwindigkeit 100 U/min), indem zuerst eine VoremulSION mit SDS in Wasser gebildet wurde. Die Dispersionen wurden durch Dialyse gereinigt.

Beispiel 2: Synthese von Polymerdispersion unter Verwendung von M4 D

[0117] Die folgenden Komponenten wurde zur Herstellung der Dispersion D4 verwendet:

| | |
|--|--------|
| Wasser | 600 g |
| Ethylacrylat | 120 g |
| Methylmethacrylat | 70 g |
| Monomer M4 (Hydroxyethylmethacrylat, siehe Tabelle 1) | 10 g |
| SDS | 3 g |
| Natriumhydroxid (1M) | 2,3 ml |
| K ₂ S ₂ O ₈ (Initiator) | 0,6 g |

[0118] Die Monomere wurden zur Entfernung der Inhibitoren destilliert. Die Emulsionspolymerisation wurde in einem dicht verschlossenen Gefäß mit Wassermantel, ausgerüstet mit einem Stickstoff-Blasenzähler, durchgeführt und gerührt. Die Monomere, SDS und Natriumhydroxid wurden im Wasser dispergiert und gerührt (50 U/min). Die Temperatur wurde auf 50°C erhöht, und der Initiator wurde hinzugegeben. Die Polymerisation wurde für 20 Stunden durchgeführt, und die Temperatur wurde für 2 Stunden auf 70°C eingestellt. Die Dispersion wurde dann filtriert und abgekühlt.

Beispiel 3: Herstellung der Filme F1–F4 aus den Beispielen 1 und 2

[0119] Freie Filme F1–F4 wurden aus den Dispersionen D1–D4 erhalten, indem ca. 10 ml jeder Dispersion in Teflonformen gegossen wurden. Die Formen wurden dann in eine Klimakammer bei 25°C und 60 % relativer Feuchtigkeit zum Trocknen und zur Filmbildung über 19 Stunden gestellt.

[0120] Ergebnisse:

[0121] Die Klebrigkeit der Filme wurde durch einfache manuelle Handhabung der Filme getestet. Die Filme wurden in einem Permeabilitätsexperiment wie in Beispiel 5 beschrieben getestet.

Beispiel 4

Vergleichsüberzug: Herstellung von Filmen aus GMS/PS80/Eudragit NE30D

[0122] Drei Mischungen aus GMS, PS80 und NE30D® wurden hergestellt. Unterschiedliche Mischbedingungen von GMS und PS80 wurden verwendet, um den Einfluß der Rührgeschwindigkeit zu untersuchen. So wurden zunächst GMS und PS80 gemäß den nachfolgenden Ausführungen A, B oder C vermischt. Dann wurden geeignete Mengen dieser Dispersion zu NE30D® gegeben, um die beabsichtigten Zusammensetzungen zu ergeben. Die gleichen Mengen von GMS, PS80 und NE30D® wurden verwendet, nämlich 0,225 g GMS, 0,090 g PS80 und 15,0 g NE30D, was Dispersionen mit 1,5 % G/G GMS (GMS/Teilchen-Verhältnis = 5 %) ergab, wie beschrieben in Petereit et al. 1995 (supra) und Petereit und Weisbrod (1999) (supra):

A: 1 Stunde; Homogenisator mit 6000 U/min; 65°C;

B: 20 min; Homogenisator mit 3000 U/min; 65°C;

C: 4 Stunden; Magnetrührer; 65°C.

[0123] Freie Filme (10 × 10 cm²) der drei Dispersionen wurden erhalten, indem ca. 10 ml jeder Dispersion in Teflonformen gegossen wurden, die bei 25°C und 60 % relativer Feuchtigkeit zum Trocknen und zur Filmbildung während 18 h zur Seite gestellt wurden.

Beispiel 5: Permeabilität der freien Filme

[0124] Stücke der Filme F1, F4, A, B und C, hergestellt gemäß den Beispielen 1 bis 4, wurden in Diffusionskammern montiert, die aus durch einen freien Film getrennten Kammern bestanden (Hjærtstam, Dissertation, Chalmers University of Technology, Göteborg, 1998). Der Transport von markiertem Wasser wurde von der Donorseite zur Empfängerseite über die Membran bei 25°C verfolgt. Angemessene Volumina (typischerweise 0,5 ml) wurden aus der Empfängerseite zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen. Die Permeabilität (m²s⁻¹ × 10¹²) eines Films wurde aus der Menge des markierten Wassers berechnet, das durch die Membran pro Zeiteinheit gelangte.

[0125] Ergebnisse:

[0126] Die Ergebnisse aus den Permeabilitätsexperimenten sind in Tabelle 2 gezeigt. Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß die Filme F1 bis F4 eine unerwartet niedrige Permeabilität im Vergleich mit den bekannten Filmen A, B, und C zeigen. Es ist ersichtlich, daß eine stark variable Permeabilität mit den drei GMS/PS80/NE30D-Dispersionen erhalten wurde. Jedoch legt der Trend in den Daten nahe, daß ein Protokoll, das besser dispergierte GMS-Teilchen erzeugte, eine niedrigere Permeabilität ergab (A besser als B besser als C). Dennoch war es nicht möglich, die niedrige Permeabilität zu erhalten, die die Filme F1 und F4 aufweisen, erhalten aus den Dispersionen D1 und D4 gemäß dieser Erfindung. Außerdem war die Permeabilität der Filme F1 und F4 vergleichbar mit dem, was für einen freien Film erwartet werden könnte, der typisch für den Film auf Basis eines organischen Lösungsmittels (O) ist, der zum Überziehen des Wirkstoffs Metoprolol verwendet wurde (Lindstedt, Ragnarsson und Hjærtstam, Int. J. Pharmaceutics 56, 261 (1989)).

[0127] Somit konnte eine überlegene Qualität des freien Films in der vorliegenden Erfindung ohne Additive und ohne Verarbeitung vor der Filmzubereitung erhalten werden.

Tabelle 2: Permeabilität der freien Filme

| Film | F1 | F4 | A | B | C | O |
|---|-----|-----|------|------|------|------------------|
| Permeabilität (m ² s ⁻¹ × 10 ¹²) | 1,4 | 3,1 | 30,1 | 40,5 | 51,0 | >1,8 (1,8–10) |

Beispiel 6: Herstellung von mit D4 überzogenen Metoprololsuccinat-Pellets

[0128] Metoprololsuccinat-Perlen (Größenfraktion 0,40–0,63 mm) (hergestellt wie in EP 220143 beschrieben) wurden mit der Filmdispersion D4 überzogen. Die Dispersion wurde auf die Perlen in einer Fließbett-Kopfsprüh-Vorrichtung im Labormaßstab aufgesprüht. Die Überzugsbedingungen waren wie folgt:

| | |
|---------------------------|----------------------|
| Bettgewicht: | 500 g |
| Überzugslösung: | 300 g |
| Sprühgeschwindigkeit: | 6–9 g/min |
| Atomisierungsluftdruck: | 2 bar |
| Fluidisierungsluft- | |
| Strömungsgeschwindigkeit: | 30 m ³ /h |
| Einlaßlufttemperatur: | 43°C |
| Auslaßlufttemperatur: | 23°C |

[0129] Ergebnisse: Kein Kleben der Pellets erfolgte während des Prozesses.

Beispiel 7: Freisetzung von Metoprololsuccinat aus mit D4 überzogenen Pellets

[0130] Die Freisetzung von Metoprolol aus ca. 150 mg Pellets gemäß Beispiel 6 wurde in einer USP-Auflösungsvorrichtung Nr. 2 (rotierende Schaufel, 100 U/min) ausgewertet. Das Testmedium war 500 ml Phosphatpuffer mit einem pH von 6,8 und einer Ionenstärke von 0,1 M. Die Badtemperatur wurde auf 37°C eingestellt. Proben wurden zur Analyse entnommen (Extinktion von Metoprolol bei 274 nm in einer 1 cm-Zelle). Die Mengen von freigesetztem Metoprolol wurden aus Messungen der Extinktion einer Standard-Metoprolol-Lösung auf der Basis des gleichen Mediums bestimmt, wie es in den Freisetzungsexperimenten verwendet wurde.

[0131] Ergebnisse

Tabelle 3: Aus Pellets freigesetzte Fraktion

| zeit/h | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 16 | 20 |
|---------------|-----|------|------|----|------|------|------|------|------|
| % freigesetzt | 6,6 | 12,2 | 22,1 | 30 | 37,8 | 45,3 | 52,2 | 65,6 | 78,1 |

[0132] Die Ergebnisse in Tabelle 3 zeigen, daß ein beinahe konstantes Freisetzungsprofil mit modifizierten Freisetzungseigenschaften bis zu 20 h erreicht werden kann.

Beispiel 8: Synthese von Polymerdispersionen unter Verwendung von M5

[0133] Polymerisationen wurden unter Verwendung von Ethylacrylat, Methyl-2-methylacrylat und Monomer M5 durchgeführt.

[0134] Die folgenden Bestandteile wurde zur Herstellung der Dispersionen D5, D6 und D7 verwendet:

D5

| | |
|---|----------|
| Wasser | 659,89 g |
| Ethylacrylat | 222,57 g |
| Methylmethacrylat | 111,26 g |
| Monomer M5 | 2,48 g |
| Natriumdodecylsulfat (SDS) | 2,27 g |
| NaHCO ₃ (0,005 M) | 0,31 g |
| Na ₂ S ₂ O ₈ (Initiator) | 1,82 g |

D6

| | |
|---|----------|
| Wasser | 660,02 g |
| Ethylacrylat | 191,58 g |
| Methylmethacrylat | 142,55 g |
| Monomer M5 | 2,49 g |
| SDS | 2,27 g |
| NaHCO ₃ (0,005 M) | 0,31 g |
| Na ₂ S ₂ O ₈ | 1,82 g |

D7

| | |
|---|----------|
| Wasser | 660,10 g |
| Ethylacrylat | 163,53 g |
| Methylmethacrylat | 170,72 g |
| Monomer M5 | 2,49 g |
| SDS | 2,27 g |
| NaHCO ₃ (0,005 M) | 0,30 g |
| Na ₂ S ₂ O ₈ | 1,82 g |

[0135] Die Monomere wurden von Inhibitor durch Filtrieren durch eine Säule aus Aluminiumoxid gesäubert. Polymerisationen unter einer Stickstoffatmosphäre wurden unter Bedingungen einer kontinuierlichen Zufuhr bei 70°C in einem Kalorimetriereaktor (Rührgeschwindigkeit 100 U/min) durchgeführt, indem zuerst eine Vor-emulsion mit SDS in Wasser gebildet wurde. Die Dispersionen wurden durch Dialyse gereinigt.

Beispiel 9: Herstellung von mit D6 überzogenen Metoprololsuccinat-Pellets

[0136] Metoprololsuccinat-Perlen (Größenfraktion 0,40–0,63 mm) wurden mit der Filmdispersion D6 überzogen. Der Polymergehalt in der Dispersion wurde auf 15 % eingestellt. Die Dispersion wurde auf die Perlen in einer Fließbett-Bodensprüh-Vorrichtung im Labormaßstab aufgesprüht. Die Überzugsbedingungen waren wie folgt:

| | |
|---------------------------|----------------------|
| Bettgewicht: | 200 g |
| Überzugslösung: | 277 g |
| Sprühgeschwindigkeit: | 4,5 g/min |
| Atomisierungsluftdruck: | 2,5 bar |
| Fluidisierungsluft- | |
| Strömungsgeschwindigkeit: | 35 m ³ /h |
| Einlaßlufttemperatur: | 35°C |
| Auslaßlufttemperatur: | 21°C |

[0137] Ergebnisse: Kein Kleben der Pellets trat während des Prozesses auf.

Beispiel 10: Freisetzung von Metoprololsuccinat aus mit D6 überzogenen Pellets

[0138] Die Freisetzung von Metoprolol aus ca. 150 mg Pellets gemäß Beispiel 9 wurde in einer USP-Auflösungsvorrichtung Nr. 2 (rotierende Schaufel, 100 U/min) ausgewertet. Das Testmedium war 500 ml Phosphatpuffer mit einem pH von 6,8 und einer Ionenstärke von 0,1 M. Die Badtemperatur wurde auf 37°C eingestellt. Proben wurden zur Analyse entnommen (Extinktion von Metoprolol bei 274 nm in einer 1 cm-Zelle). Die Mengen des freigesetzten Metoprolols wurden aus Messungen der Extinktion einer Standard-Metoprolol-Lösung auf Basis des gleichen Mediums bestimmt, wie es in den Freisetzungsexperimenten verwendet wurde.

[0139] Ergebnisse

Tabelle 4: Aus Pellets freigesetzte Fraktion

| Zeit/h | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 16 | 20 |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| % freigesetzt | 26 | 41 | 57 | 66 | 72 | 76 | 79 | 83 | 86 |

[0140] Die Ergebnisse in Tabelle 4 zeigen, daß ein beinahe konstantes Freisetzungsprofil mit modifizierten Freisetzungseigenschaften bis zu 20 h erreicht werden kann.

Beispiel 11: Herstellung von mit D5/D7 = 30/70 überzogenen Metoprololsuccinat-Pellets

[0141] Metoprololsuccinat-Perlen (Größenfraktion 0,40–0,63 mm) wurden mit der Filmdispersionsmischung D5/D7 = 30/70 überzogen. Der Polymergehalt der Dispersion wurde auf 15 % eingestellt. Die Dispersion wurde auf die Perlen in einer Fließbett-Bodensprüh-Vorrichtung im Labormaßstab aufgesprüht. Die Überzugsbedingungen waren wie folgt:

| | |
|---------------------------|----------------------|
| Bettgewicht: | 200 g |
| Überzugslösung: | 277 g |
| Sprühgeschwindigkeit: | 4,5 g/min |
| Atomisierungsluftdruck: | 2,5 bar |
| Fluidisierungsluft– | |
| Strömungsgeschwindigkeit: | 35 m ³ /h |
| Einlaßlufttemperatur: | 35°C |
| Auslaßlufttemperatur: | 21°C |

[0142] Ergebnisse: Kein Kleben der Pellets trat während des Prozesses auf.

Beispiel 12: Freisetzung von Metoprololsuccinat aus mit D5/D7 = 30/70 überzogenen Pellets

[0143] Die Freisetzung von Metoprolol aus ca. 150 mg Pellets gemäß Beispiel 11 wurde in einer USP-Auflösungsvorrichtung Nr. 2 (rotierende Schaufel, 100 U/min) ausgewertet. Das Testmedium war 500 ml Phosphatpuffer mit einem pH von 6,8 und einer Ionenstärke von 0,1 M. Die Badtemperatur wurde auf 37°C eingestellt. Proben wurden zur Analyse entnommen (Extinktion von Metoprolol bei 274 nm in einer 1 cm-Zelle). Die Mengen des freigesetzten Metoprolols wurden aus Messungen der Extinktion einer Standard-Metoprolol-Lösung auf Basis des gleichen Mediums bestimmt, wie es in den Freisetzungsexperimenten verwendet wurde.

[0144] Ergebnisse

Tabelle 5: Aus Pellets freigesetzte Fraktion

| zeit/h | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 16 | 20 |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| % freigesetzt | 17 | 26 | 34 | 39 | 53 | 57 | 60 | 65 | 69 |

[0145] Die Ergebnisse in Tabelle 5 zeigen, daß ein beinahe konstantes Freisetzungsprofil mit modifizierten Freisetzungseigenschaften bis zu 20 h erreicht werden kann.

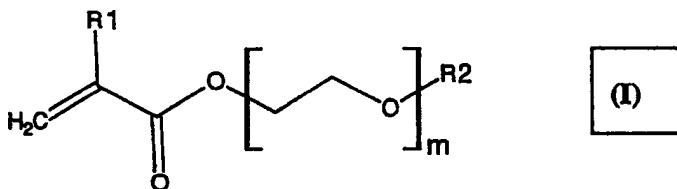
Schutzansprüche

1. Copolymer, das die folgenden Monomere umfaßt:

Acrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;
Methacrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und
ein polymerisierbares Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.

2. Copolymer gemäß Anspruch 1, das die folgenden Monomere umfaßt

Ethylacrylat im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;
Methylmethacrylat im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und
ein durch die Formel (I) gekennzeichnetes Monomer:



worin m eine ganze Zahl von 1–55 ist,

R1 Wasserstoff oder Methyl ist und

R2 Wasserstoff oder eine Kohlenstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen ist,
im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.

3. Wäßrige Polymerdispersion, erhältlich durch Polymerisation der folgenden Monomere in Wasser in Gegenwart eines emulgierenden Mittels:

Acrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;
Methacrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und
ein polymerisierbares Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.

4. Wäßrige Polymerdispersion, erhältlich durch Polymerisation der folgenden Monomere in Wasser in Gegenwart eines emulgierenden Mittels:
Ethylacrylat im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;
Methylmethacrylat im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und
ein Monomer der Formel (I) wie in Anspruch 1 beschrieben im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.
5. Wäßrige Polymerdispersion, erhältlich durch Polymerisation der folgenden Monomere in Wasser in Gegenwart eines emulgierenden Mittels:
Acrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;
Methacrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und
ein polymerisierbares Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%;
worin dann, wenn das emulgierende Mittel ein Emulgator mit einem Molekulargewicht von weniger als 15 kD ist, dieses teilweise oder vollständig nach der Polymerisationsreaktion entfernt wird.
6. Wäßrige Polymerdispersion, erhältlich durch Polymerisation der folgenden Monomere in Wasser in Gegenwart eines emulgierenden Mittels:
Ethylacrylat im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;
Methylmethacrylat im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und
ein Monomer der Formel (I) wie in Anspruch 1 beschrieben im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%;
worin dann, wenn das emulgierende Mittel ein Emulgator mit einem Molekulargewicht von weniger als 15 kD ist, dieses teilweise oder vollständig nach der Polymerisationsreaktion entfernt wird.
7. Wäßrige Polymerdispersion, erhältlich durch Polymerisation der folgenden Monomere in Wasser:
Acrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;
Methacrylsäure oder ein Ester davon im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und
ein polymerisierbares Tensid im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.
8. Wäßrige Polymerdispersion, erhältlich durch Polymerisation der folgenden Monomere in Wasser:
Ethylacrylat im Bereich von 40 bis 80 Gew.-%;
Methylmethacrylat im Bereich von 20 bis 60 Gew.-%; und
ein Monomer der Formel (I) im Bereich von 0,01 bis 9 Gew.-%.
9. Film zur Verwendung beim Überziehen pharmazeutischer Formulierungen, erhältlich durch Entfernung von Wasser aus einer wäßrigen Dispersion gemäß einem der Ansprüche 3 bis 8.
10. Pharmazeutische Formulierung, die folgendes umfaßt:
a) einen pharmazeutischen Kern, der einen pharmakologisch aktiven Bestandteil umfaßt; und
b) einen Filmüberzug, der einen Film gemäß Anspruch 9 umfaßt.
11. Pharmazeutische Formulierung, die einen pharmakologisch aktiven Bestandteil umfaßt, und die in einer Mehrzahl von Perlen bereitgestellt ist, worin jede der Perlen mit einem Film gemäß Anspruch 9 überzogen ist.
12. Formulierung gemäß Anspruch 10 oder 11, worin die Formulierung eine Formulierung mit kontrollierter Freisetzung ist.
13. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 12, worin der pharmakologisch aktive Bestandteil Aktivität in der Behandlung von kardiovaskulären oder gastrointestinalen Krankheiten aufweist.
14. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 12, in der der pharmakologisch aktive Bestandteil ein betablockierendes adrenerge Mittel ist.
15. Formulierung gemäß Anspruch 14, in der der pharmakologisch aktive Bestandteil Metoprolol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.
16. Formulierung gemäß Anspruch 15, in der das Metoprololsalz das Tartrat-, Succinat-, Fumarat- oder Benzoatsalz ist.
17. Polymer gemäß Anspruch 1 oder 2 oder Dispersion gemäß einem der Ansprüche 3 bis 8 oder Film gemäß Anspruch 9 oder pharmazeutische Formulierung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 16, worin m 2 bis

55 im Monomer der Formel (I) ist.

18. Polymer gemäß Anspruch 1 oder 2 oder Dispersion gemäß einem der Ansprüche 3 bis 8 oder Film gemäß Anspruch 9 oder pharmazeutische Formulierung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 16, worin das Monomer der Formel (I) definiert ist als m ist 4, R1 ist Wasserstoff und R2 hat 13 Kohlenstoffatome.

19. Polymer gemäß Anspruch 1 oder 2 oder Dispersion gemäß einem der Ansprüche 3 bis 8 oder Film gemäß Anspruch 9 oder pharmazeutische Formulierung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 16, worin das Monomer der Formel (I) definiert ist als m ist 10, R1 ist Wasserstoff und R2 hat 11 Kohlenstoffatome.

20. Polymer gemäß Anspruch 1 oder 2 oder Dispersion gemäß einem der Ansprüche 3 bis 8 oder Film gemäß Anspruch 9 oder pharmazeutische Formulierung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 16, worin das Monomer der Formel (I) definiert ist als m ist 25, R1 ist Wasserstoff und R2 hat 18 Kohlenstoffatome.

21. Polymer gemäß Anspruch 1 oder 2 oder Dispersion gemäß einem der Ansprüche 3 bis 8 oder Film gemäß Anspruch 9 oder pharmazeutische Formulierung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 16, worin das Monomer der Formel (I) definiert ist als m ist 1, R1 ist Methyl und R2 ist Wasserstoff.

22. Polymer gemäß Anspruch 1 oder 2 oder Dispersion gemäß einem der Ansprüche 3 bis 8 oder Film gemäß Anspruch 9 oder pharmazeutische Formulierung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 16, worin das Monomer der Formel (I) definiert ist als m ist 9, R1 ist Methyl und R2 ist Wasserstoff.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen