

(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
9. Dezember 2010 (09.12.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/139654 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/057515

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. Mai 2010 (31.05.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09161910.6 4. Juni 2009 (04.06.2009) EP

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KOLTER, Karl** [DE/
DE]; Sudetenstr.1, 67117 Limburgerhof (DE). **ANGEL,
Maximilian** [DE/DE]; Bayernstr.12, 67105 Schifferstadt
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF SE**; 67056 Ludwigsha-
fen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, 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, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz
2 Buchstabe g)

(54) Title: ORALLY DISINTEGRATING DOSAGE FORMS CONTAINING TASTE-MASKED ACTIVE INGREDIENTS

(54) Bezeichnung : ORAL ZERFALLENDE DOSIERUNGSFORMEN ENTHALTEND GESCHMACKSMASKIERTE WIRK-
STOFFE

(57) Abstract: The invention relates to orally disintegrating dosage forms of taste-masked active ingredients, which are provided
with a coating of polymers containing N,N-diethylaminoethylmethacrylate (DEAEMA) that is polymerized therein for masking
the taste, and in which the taste-masked active ingredients are embedded in an orally disintegrating matrix.

(57) Zusammenfassung: Oral zerfallenden Dosierungsformen von geschmacksmaskierten Wirkstoffen, die zur Geschmacksmas-
kierung mit einem Überzug von Polymeren, die N,N-Diethylaminoethylmethacrylat (DEAEMA) einpolymerisiert enthalten, verse-
hen sind und in denen die geschmacksmaskierten Wirkstoffe in eine oral zerfallende Matrix eingebettet sind.



WO 2010/139654 A2

Oral zerfallende Dosierungsformen enthaltend geschmacksmaskierte Wirkstoffe

Beschreibung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft oral zerfallende pharmazeutische Dosierungsformen, die zwecks Geschmacksmaskierung mit einem kationischen Polymer überzogene Wirkstoffe enthalten. Die geschmacksmaskierenden Überzüge werden mittels einer wässrigen Polymerdispersion, welche durch radikalische Emulsionspolymerisation eines Monomergemischs, das N,N-Diethylaminoethylmethacrylat enthält, aufgebracht.
- 10 Im Mund schnell zerfallende und/oder sich schnell auflösende Tabletten gewinnen für die orale Applikation von Arzneistoffen immer größere Bedeutung. Solche Tabletten müssen innerhalb kurzer Zeit, am besten innerhalb von 30 Sekunden in der Mundhöhle zerfallen, angenehm schmecken und dürfen kein sandiges Gefühl hinterlassen. Ferner
- 15 sollen sie einfach herstellbar sein, wobei die Direkttablettierung erhebliche Vorteile gegenüber der Feuchtgranulation bietet, und eine hohe mechanische Festigkeit besitzen, damit sie Verpackungsprozeduren, Transporte und auch das Herausdrücken aus Verpackungen unbeschadet überstehen. Aber auch Kau- und Lutschtabletten, die sich ebenfalls im Mund auflösen, gewinnen zunehmend an Bedeutung
- 20 Die DE-AS 1090381 beschreibt ein Verfahren zum Überziehen von Arzneiformen mit im Magen löslichen Dragiermassen. Diese enthalten ein Copolymer aus 20 bis 80 % wenigstens eines Aminoesters der (Meth)acrylsäure und 80 bis 20 % eines Monomers, das als Homopolymer ein wasserunlösliches Polymerisat bildet. Als konkrete Beispiele
- 25 für geeignete polymerisierbare Aminoester werden die Ester der Acrylsäure und (Meth)acrylsäure mit N,N-Dimethylaminoethanol, N,N-Diethylaminoethanol, N,N-Dimethylaminopropanol und N-(Hydroxyethyl)morpholin genannt. Als geeignete Comonomere werden niedere Ester der Acrylsäure und vorzugsweise der (Meth)acrylsäure, wie Acrylsäureethylester, (Meth)acrylsäuremethyl-, -butyl- und
- 30 -hexylester genannt. Die Herstellung erfolgt durch Lösungspolymerisation in einem organischen Lösungsmittel; ein Ausführungsbeispiel ist nicht angegeben.
- Die DE-AS 1219175 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von veterinärmedizinischen Wirkstoffzubereitungen, die gegen die Einwirkung von Pansensäften von Wiederkäuern geschützt sind. Dazu werden diese Zubereitungen mit Copolymeren überzogen, die N,N-Dialkylaminoalkyl(meth)acrylamide und ein Comonomer einpolymerisiert enthalten, das ausgewählt ist unter (Meth)acrylaten, Acrylnitril und Vinylaromaten. Copolymere auf Basis von N,N-Dialkylaminoalkyl(meth)acrylaten werden nach der Lehre dieses Dokuments als nachteilig angesehen, da die Estergruppe im Vergleich zur
- 40 Amidgruppe im basischen Milieu eher verseift.
- Die DE-OS 2135073 beschreibt Überzugsmittel für Arzneiformen, die eine wässrige Polymerdispersion enthalten, wobei das Polymer zu 10 bis 55 Gew.-% aus Monomeren

- mit einer Carboxylgruppe und/oder einer Monoalkyl- oder Dialkylaminoalkylestergruppe aufgebaut ist. Als geeignetes Monomer wird neben einer Vielzahl weiterer auch Diethylaminoethylmethacrylat (DEAEMA) genannt. Als geeignete Comonomere werden die niederen Ester der (Meth)acrylsäure, vorzugsweise Methylmethacrylat,
- 5 (Meth)acrylnitril, Vinylaromaten, Vinylchlorid und Vinylacetat genannt. Die Herstellung erfolgt durch wässrige Emulsionspolymerisation, vorzugsweise nach dem Emulsionszulaufverfahren. Konkrete Emulsionspolymerisate auf Basis von DEAEMA sind nicht offenbart.
- 10 Die DE-AS 2512238 lehrt zur Bereitstellung von Bindemitteln für Arzneimittelüberzüge mit geringem Restmonomergehalt die Verwendung eines durch Sprühtrocknen einer Polymerdispersion erhaltenen Pulvers zur Herstellung von Überzugslösungen für diese Arzneiformen. Bezüglich der zur Sprühtrocknung eingesetzten Dispersionen wird auf die DE 1090381, DE 1219175 und DE 2135073 Bezug genommen.
- 15 Die DE-OS 2838278 beschreibt Beschichtungen für orale Darreichungsformen für Wiederkäuer aus
- 20 a) mindestens einem filmbildenden Polymer mit mindestens einer basischen Aminogruppe und mit einem Stickstoffgehalt von 3 bis 14 %, das in wässrigem Pansenmedium bei einem pH-Wert von über 5,5 innerhalb von 24 Stunden löslich ist, und
- 25 b) mindestens einer hydrophoben, in dem Polymer dispergierten Substanz, die ausgewählt ist unter C₁₂-C₃₂-Fettsäuren, Al-Salzen dieser Fettsäuren und/oder Polycarbonsäuren.
- Zur Herstellung der Beschichtung wird eine Lösung in einem organischen Lösungsmittel eingesetzt. Als geeignete Polymere wird eine Vielzahl stickstoffhaltiger Homo- und
- 30 Copolymere aufgeführt, ohne auf geeignete Verfahren zu deren Herstellung einzugehen. Als Ausführungsbeispiel 29 wird dabei ein Copolymer aus 40 % N,N-Diethylaminoethylmethacrylat aufgeführt, ohne jedoch ein Verfahren zu seiner Herstellung anzugeben.
- 35 Die GB 1324087 beschreibt Überzugspolymere für orale Darreichungsformen für Wiederkäuer, die
- a) wenigstens ein N,N-Dialkylaminoalkyl(meth)acrylat und
- 40 b) wenigstens eine ethylenisch ungesättigte Verbindung, die ausgewählt ist unter Vinylaromaten und deren Derivaten, Vinylestern, Estern der (Meth)acrylsäure und Acrylnitril einpolymerisiert enthalten.

Als geeignete Monomere a) werden N,N-Dimethylaminoethylmethacrylat (DMAEMA) und tert.-Butylaminoethylmethacrylat (TBAEMA) offenbart. Als Comonomer b) wird insbesondere Methylmethacrylat als ungeeignet angesehen, da es zur Bildung von zu
5 brüchigen Überzügen neigt. Als geeignete Polymerisationsverfahren werden Substanz-, Suspensions-, Lösungs- und Emulsionspolymerisation angegeben. Die Copolymere der Ausführungsbeispiele wurden durch Lösungspolymerisation hergestellt.

Die DE 3426587 A1 beschreibt ein Verfahren zum Überziehen von Arzneiformen durch
10 Aufbringen eines Films aus einem flüssigen, filmbildenden Überzugsmittel, welches ein gelöstes Polymerisat mit seitenständigen tertiären Ammoniumsalzgruppen enthält. Zur Herstellung dieser Polymerlösungen können unter anderem Copolymere auf Basis von N,N-Dialkylaminoalkyl(meth)acrylaten mit wässrigen anorganischen oder organischen Säuren in wässrige Ammoniumsalzlösungen überführt werden.

15 Die DE 3049179 A1 ist eine Zusatzanmeldung zur DE 2512238 und betrifft die Verwendung eines durch Sprühtrocknen nach der Lehre des letztgenannten Dokuments gewonnenen Pulvers in Form einer wässrigen Suspension, die zusätzlich ein Weichmachungsmittel enthält, zur Herstellung von Überzügen durch Thermogelierung.

20 Die EP 0058765 A2 beschreibt in Magensaft lösliche oder quellbare Überzugsmassen für Arzneiformen, die als Bindemittel ein Emulsionspolymerisat auf Basis von N,N-Dialkylaminoalkyl(meth)acrylaten enthalten, wobei zwischen der Aminogruppe und der (Meth)acrylatgruppe sich eine verzweigte Alkylen- oder Aralkylengruppe mit we-
25 nigstens drei in gerader Kette angeordneten Kohlenstoffatomen befindet.

Die WO 2005/055986 und WO 2005/056619 beschreiben Polymere mit vom pH-Wert abhängigem Quell-/Lösungsverhalten und deren Einsatz in Arzneiformen.

30 Die WO 00/05307 beschäftigt sich mit der Bereitstellung von Überzugs- und Bindemitteln für Arzneiformen, die (Meth)acrylat-Copolymere enthalten, die Monomerreste mit tertiären Aminogruppen aufweisen, wobei eine einfache trockene oder wässrige Weiterverarbeitung möglich sein soll. Dazu lehrt dieses Dokument ein Verfahren, bei dem man (a) ein Copolymer aus C₁-C₄-Estern der (Meth)acrylsäure und (Meth)acrylat-
35 Monomeren, die tertiäre Ammoniumgruppen aufweisen, (b) einen Weichmacher und (c) einen Emulgator mit einem HLB-Wert von mindestens 14 miteinander vermischt und daraus das Überzugs- oder Bindemittel durch Schmelzen, Gießen, Ausstreichen oder Aufsprühen herstellt, wobei das Copolymer (a) in Pulverform mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 40 µm eingebracht wird. Die dabei erzielte Verarbeitbarkeit wird
40 der Bereitstellung des Copolymeren (a) in Pulverform mit extrem geringer Korngröße zugeschrieben.

Die WO 02/067906 betrifft Überzugs- und Bindemittel mit verbesserter Wasserdampfdurchlässigkeit gegenüber den in der WO 00/05307 beschriebenen. Dabei erfolgt die Herstellung der Überzugs- und Bindemittel mit einer Mischung, die (a) ein Copolymer aus C₁-C₄-Ethern der (Meth)acrylsäure und weitere (Meth)acrylat-Monomere mit funktionellen tertiären Ammoniumgruppen in Pulverform mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 40 µm, (b) einen Emulgator mit einem HLB-Wert von mindestens 14 und (c) eine C₁₂-C₁₈-Monocarbonsäure oder eine C₁₂-C₁₈-Hydroxylverbindung enthält.

Die WO 2004/019918 beschreibt Überzugs- und Bindemittel, die bezüglich ihrer Zusammensetzung den in der WO 00/05307 und WO 02/067906 beschriebenen entsprechen.

Schnell zerfallende Tabletten bestehen häufig aus Zucker und Zuckeralkoholen, Brauesystemen, mikrokristalliner Cellulose und anderen nicht wasserlöslichen Füllstoffen wie Calciumhydrogenphosphat, Cellulose-Derivaten, Maisstärke, oder Polypeptiden. Weiterhin kommen wasserlösliche Polymere, übliche Sprengmittel (quervernetztes PVP, Natrium- und Calcium-Salze der quervernetzten Carboxymethylcellulose, Natrium-Salz der Carboxymethylstärke, niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (L-HPC) und im wesentlichen anorganische wasserunlösliche Bestandteile (Kieselsäuren, Silikate, anorganische Pigmente) zum Einsatz. Weiterhin können die Tabletten auch Tenside enthalten.

In der WO 2003/051338 ist eine direkttablettierbare und gut verpressbare Hilfsstoffformulierung, welche Mannit und Sorbit enthält, beschrieben. Zunächst wird durch Lösen von Mannit und Sorbit in Wasser und anschließender Sprühtrocknung (gewöhnliche Sprühtrocknung und SBD-Verfahren) eine Hilfsstoffvormischung hergestellt. Dieser coprozessierten Mischung kann zusätzlich Mannit zugesetzt werden. Tabletten, welche zusätzlich Sprengmittel, Trennmittel, Pigment und einen Wirkstoff enthalten, sollen innerhalb von 60 Sekunden in der Mundhöhle zerfallen.

In der US 2002/0071864 A1 wird eine Tablette beschrieben, welche innerhalb von 60 Sekunden in der Mundhöhle zerfällt, und hauptsächlich aus einer physikalischen Mischung von sprühgetrocknetem Mannit und einem grobkörnigen quervernetztem Polyvinylpyrrolidon sowie einer begrenzten Auswahl an Wirkstoffen formuliert ist. Diese Tabletten besitzen eine Bruchfestigkeit von ca. 40N und erzeugen ein unangenehmes, sandiges Mundgefühl.

Gemäß der US 6,696,085 B2 soll ein Methacrylsäure-Copolymer Typ C als Zerfallsmitel eingesetzt werden. Das Methacrylsäure-Copolymer Typ C ist ein magensaftresistentes Polymer, welches im sauren pH-Bereich nicht löslich ist, im pH-Bereich von 7, wie er in der Mundhöhle vorliegt, aber wasserlöslich ist. Die Tabletten weisen neben einer niedrigen Bruchfestigkeit (<20N) eine hohe Friabilität (>7%) auf und beinhalten

einen hohen Anteil im Bereich von 15Gew.-% eines grobkörnigen Sprengmittels. Sie besitzen folglich eine niedrige mechanische Festigkeit und erzeugen aufgrund des hohen Anteils an grobkörnigem Sprengmittel ein unangenehmes, sandiges Mundgefühl.

- 5 EP 0839526 A2 beschreibt eine pharmazeutische Darreichungsform bestehend aus einem Wirkstoff, Erythrit, kristalliner Cellulose und einem Sprengmittel. Weiterhin wird Mannit eingearbeitet und als Sprengmittel quervernetztes Polyvinylpyrrolidon verwendet, sodass eine physikalische Mischung entsteht. Die Tabletten sollen innerhalb von 60 Sekunden in der Mundhöhle zerfallen.

10

In der Anmeldung JP 2004-265216 wird eine im Mund innerhalb von 60 Sekunden zerfallende Tablette, bestehend aus einem Wirkstoff, einem wasserlöslichen Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Copolymer, Zucker/Zuckeralkohol (Mannit) und Sprengmittel, beschrieben.

15

Die Matrixkomponenten auf Basis von Zuckeralkoholen, Sprengmitteln und unlöslichen Polymeren sind allgemein für pharmazeutische Anwendungen aus der WO 2007/071581 bekannt.

20

Aus der WO 2009/016258 ist die Herstellung von wässrigen Polymerdispersionen kationischer Polymere auf Basis von N,N-Diethylaminoethylmethacrylat und deren Verwendung zum Überziehen von Arzneistoffen bekannt.

25

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, verbesserte pharmazeutische Darreichungsformen, die sich zur Anwendung als oral zerfallende Dosierungsformen von unangenehm schmeckenden Wirkstoffen eignen, bereitzustellen.

- 30 Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich für solche oral zerfallenden Dosierungsformen geschmacksmaskierte Wirkstoffe, die zur Geschmacksmaskierung mit Polymerdispersionen, die N,N-Diethylaminoethylmethacrylat (DEAEMA) einpolymerisiert enthalten, besonders eignen.

35

Die für die Geschmacksmaskierung verwendeten Überzugsmittel basieren auf wässrigen Polymerdispersionen, welche durch radikalische Emulsionspolymerisation eines Monomergemischs M), enthaltend

- 40 a) N,N-Diethylaminoethylmethacrylat, und

- b) wenigstens eine radikalisch polymerisierbare Verbindung, ausgewählt unter Estern α,β -ethylenisch ungesättigter Mono- und Dicarbonsäuren mit C₁-C₈-Alkanolen,

- 5 in einem wässrigen Medium bei einem pH-Wert von wenigstens 7, vorzugsweise wenigstens 8, , erhalten werden.

Monomer a)

10

Als Monomer a) wird erfindungsgemäß N,N-Diethylaminoethylmethacrylat eingesetzt.

- Zur Herstellung der erfindungsgemäßen wässrigen Polymerdispersionen Pd) wird die Komponente a) vorzugsweise in einer Menge von 25 bis 65 Gew.-%, besonders bevorzugt 30 bis 60 Gew.-%, insbesondere 38 bis 48 Gew.-%, speziell 43 bis 47 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, eingesetzt.

Monomer b)

20

Die Komponente b) ist ausgewählt unter Estern α,β -ethylenisch ungesättigter Mono- und Dicarbonsäuren mit C₁-C₈-Alkanolen.

- Geeignete Verbindungen b) sind Methyl(meth)acrylat, Methylethacrylat, Ethyl(meth)acrylat, Ethylethacrylat, n-Propyl(meth)acrylat, Isopropyl(meth)acrylat, n-Butyl(meth)acrylat, sec.-Butyl(meth)acrylat, tert.-Butyl(meth)acrylat, tert.-Butylethacrylat, n-Hexyl(meth)acrylat, n-Heptyl(meth)acrylat, n-Octyl(meth)acrylat, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl(meth)acrylat und Ethylhexyl(meth)acrylat.

- 30 Besonders bevorzugt wird als Komponente b) Methylmethacrylat oder ein Methylmethacrylat enthaltendes Monomergemisch eingesetzt.

- Zur Herstellung der erfindungsgemäßen wässrigen Polymerdispersionen wird die Komponente b) vorzugsweise in einer Menge von 35 bis 75 Gew.-%, besonders bevorzugt 40 bis 70 Gew.-%, insbesondere 52 bis 62 Gew.-%, speziell 53 bis 57 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, eingesetzt.

- 40 Die zur Herstellung der Polymerdispersionen eingesetzten Monomergemische M) können zusätzlich wenigstens ein weiteres Monomer c) enthalten. Die zusätzlichen Monomere c) sind vorzugsweise ausgewählt unter Estern α,β -ethylenisch ungesättigter

- Mono- und Dicarbonsäuren mit C₉-C₃₀-Alkanolen und C₂-C₃₀-Alkandiolen, Amiden α,β -ethylenisch ungesättigter Mono- und Dicarbonsäuren mit C₂-C₃₀-Aminoalkoholen, die eine primäre oder sekundäre Aminogruppe aufweisen, primären Amiden α,β -ethylenisch ungesättigter Monocarbonsäuren und deren N-Alkyl- und
- 5 N,N-Dialkylderivaten, N-Vinyllactamen, offenkettigen N-Vinylamidverbindungen, Estern von Vinylalkohol und Allylalkohol mit C₁-C₃₀-Monocarbonsäuren, Vinylethern, Vinylaromaten, Vinylhalogeniden, Vinylidenhalogeniden, C₂-C₈-Monoolefinen, ungesättigte Nitrile, nicht aromatischen Kohlenwasserstoffen mit mindestens zwei konjugierten Doppelbindungen und Mischungen davon.
- 10 Geeignete zusätzliche Monomere c) sind Ester α,β -ethylenisch ungesättigter Mono- und Dicarbonsäuren mit C₉-C₃₀-Alkanolen, wie n-Nonyl(meth)acrylat, n-Decyl(meth)acrylat, n-Undecyl(meth)acrylat, Tridecyl(meth)acrylat, Myristyl(meth)acrylat, Pentadecyl(meth)acrylat, Palmityl(meth)acrylat,
- 15 Heptadecyl(meth)acrylat, Nonadecyl(meth)acrylat, Arachinyl(meth)acrylat, Behenyl(meth)acrylat, Lignoceryl(meth)acrylat, Cerotinyl(meth)acrylat, Melissinyl(meth)acrylat, Palmitoleinyl(meth)acrylat, Oleyl(meth)acrylat, Linolyl(meth)acrylat, Linolenyl(meth)acrylat, Stearyl(meth)acrylat, Lauryl(meth)acrylat und Mischungen davon.
- 20 Geeignete zusätzliche Monomere c) sind weiterhin Ester α,β -ethylenisch ungesättigter Mono- und Dicarbonsäuren mit C₂-C₃₀-Alkandiolen, wie 2-Hydroxyethylacrylat, 2-Hydroxyethylmethacrylat, 2-Hydroxyethylethacrylat, 2-Hydroxypropylacrylat, 2-Hydroxypropylmethacrylat, 3-Hydroxypropylacrylat, 3-Hydroxypropylmethacrylat,
- 25 3-Hydroxybutylacrylat, 3-Hydroxybutylmethacrylat, 4-Hydroxybutylacrylat, 4-Hydroxybutylmethacrylat, 6-Hydroxyhexylacrylat, 6-Hydroxyhexylmethacrylat, 3-Hydroxy-2-ethylhexylacrylat, 3-Hydroxy-2-ethylhexylmethacrylat etc.
- Geeignete zusätzliche Monomere c) sind weiterhin primäre Amide α,β -ethylenisch un-
- 30 gesättigter Monocarbonsäuren und deren N-Alkyl- und N,N-Dialkylderivate, wie Acrylsäureamid, Methacrylsäureamid, N-Methyl(meth)acrylamid, N-Ethyl(meth)acrylamid, N-Propyl(meth)acrylamid, N-(n-Butyl)(meth)acrylamid, N-(tert.-Butyl)(meth)acrylamid, N-(n-Octyl)(meth)acrylamid, N-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)(meth)acrylamid, N-Ethylhexyl(meth)acrylamid,
- 35 N-(n-Nonyl)(meth)acrylamid, N-(n-Decyl)(meth)acrylamid, N-(n-Undecyl)(meth)acrylamid, N-Tridecyl(meth)acrylamid, N-Myristyl(meth)acrylamid, N-Pentadecyl(meth)acrylamid, N-Palmityl(meth)acrylamid, N-Heptadecyl(meth)acrylamid, N-Nonadecyl(meth)acrylamid, N-Arachinyl(meth)acrylamid, N-Behenyl(meth)acrylamid, N-Lignoceryl(meth)acrylamid,
- 40 N-Cerotinyl(meth)acrylamid, N-Melissinyl(meth)acrylamid, N-Palmitoleinyl(meth)acrylamid, N-Oleyl(meth)acrylamid, N-Linolyl(meth)acrylamid, N-Linolenyl(meth)acrylamid, N-Stearyl(meth)acrylamid, N-Lauryl(meth)acrylamid,

N,N-Dimethyl(meth)acrylamid, N,N-Diethyl(meth)acrylamid,
Morpholinyl(meth)acrylamid.

Als zusätzliche Monomere c) eignen sich weiterhin N-Vinyllactame und deren Derivate,
5 die z. B. einen oder mehrere C₁-C₆-Alkylsubstituenten, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl,
Isopropyl, n-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl etc., aufweisen können. Dazu zählen z. B.
N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylpiperidon, N-Vinylcaprolactam, N-Vinyl-5-methyl-2-pyrrolidon,
N-Vinyl-5-ethyl-2-pyrrolidon, N-Vinyl-6-methyl-2-piperidon, N-Vinyl-6-ethyl-2-piperidon,
N-Vinyl-7-methyl-2-caprolactam, N-Vinyl-7-ethyl-2-caprolactam etc. Bevorzugt werden
10 N-Vinylpyrrolidon und N-Vinylcaprolactam eingesetzt.

Als Monomere c) geeignete offenkettige N-Vinylamidverbindungen sind beispielsweise
N-Vinylformamid, N-Vinyl-N-methylformamid, N-Vinylacetamid,
N-Vinyl-N-methylacetamid, N-Vinyl-N-ethylacetamid, N-Vinylpropionamid,
15 N-Vinyl-N-methylpropionamid und N-Vinylbutyramid.

Geeignete zusätzliche Monomere c) sind weiterhin Vinylacetat, Vinylpropionat, Vinylbutyrat und Mischungen davon.

20 Geeignete zusätzliche Monomere c) sind weiterhin Ethylen, Propylen, Isobutylen, Butadien, Styrol, α -Methylstyrol, Acrylnitril, Methacrylnitril, Vinylchlorid, Vinylidenchlorid, Vinylfluorid, Vinylidenfluorid und Mischungen davon.

Die zuvor genannten zusätzlichen Monomere c) können einzeln oder in Form von beliebigen Mischungen eingesetzt werden.
25

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen wässrigen Polymerdispersionen) wird die Komponente c) vorzugsweise in einer Menge von 0 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, eingesetzt. Eine spezielle Ausführungsform betrifft Polymerdispersionen Pd), die kein zusätzliches Monomer c) einpolymerisiert enthalten. Soweit vorhanden, wird die Komponente c) vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 60 Gew.-%, insbesondere 5 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, eingesetzt.
30

35 Vorzugsweise wird kein Monomer c) verwendet.

Monomer d)

40 Die zur Herstellung der Polymerdispersionen eingesetzten Monomergemische M) können zusätzlich zur Verbindung a) wenigstens eine weitere, davon verschiedene Verbindung d) mit einer radikalisch polymerisierbaren α,β -ethylenisch ungesättigten Dop-

pelbindung und mindestens einer kationogenen und/oder kationischen Gruppe pro Molekül einpolymerisiert enthalten.

5 Bevorzugt handelt es sich bei den kationogenen bzw. kationischen Gruppen der Komponente d) um stickstoffhaltige Gruppen, wie primäre, sekundäre und tertiäre Aminogruppen sowie quaternäre Ammoniumgruppen. Vorzugsweise handelt es sich bei den stickstoffhaltigen Gruppen um tertiäre Aminogruppen oder quaternäre Ammoniumgruppen. Geladene kationische Gruppen lassen sich aus den Aminstickstoffen entweder durch Protonierung, z. B. mit einwertigen oder mehrwertigen Carbonsäuren, wie
10 Milchsäure oder Weinsäure, oder Mineralsäuren, wie Phosphorsäure, Schwefelsäure und Salzsäure, oder durch Quaternisierung, z. B. mit Alkylierungsmitteln, wie C₁-C₄-Alkylhalogeniden oder -sulfaten, erzeugen. Beispiele solcher Alkylierungsmittel sind Ethylchlorid, Ethylbromid, Methylchlorid, Methylbromid, Dimethylsulfat und Diethylsulfat.

15 Geeignete Verbindungen d) sind z. B. die von DEAEMA verschiedene Ester von α,β -ethylenisch ungesättigten Mono- und Dicarbonsäuren mit Aminoalkoholen. Bevorzugte Aminoalkohole sind C₂-C₁₂-Aminoalkohole, welche am Aminstickstoff C₁-C₈-mono- oder dialkyliert sind. Als Säurekomponente dieser Ester eignen sich z. B. Acrylsäure, Methacrylsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Itaconsäure, Crotonsäure, Maleinsäureanhydrid, Monobutylmaleat und Gemische davon. Bevorzugt werden als Säurekomponente dieser Ester Acrylsäure, Methacrylsäure und deren Gemische eingesetzt.

25 Geeignete zusätzliche Verbindungen d) sind N,N-Dimethylaminomethyl(meth)acrylat, N,N-Dimethylaminoethyl(meth)acrylat, N,N-Diethylaminoethylacrylat, N,N-Dimethylaminopropyl(meth)acrylat, N,N-Diethylaminopropyl(meth)acrylat und N,N-Dimethylaminocyclohexyl(meth)acrylat.

30 Geeignete Monomere d) sind weiterhin die Amide der zuvor genannten α,β -ethylenisch ungesättigten Mono- und Dicarbonsäuren mit Diaminen, welche mindestens eine primäre oder sekundäre Aminogruppe aufweisen. Bevorzugt sind Diamine, die eine tertiäre und eine primäre oder sekundäre Aminogruppe aufweisen.

35 Dazu zählen N-[2-(Dimethylamino)ethyl]acrylamid, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]methacrylamid, N-[3-(Dimethylamino)propyl]acrylamid, N-[3-(Dimethylamino)propyl]methacrylamid, N-[4-(Dimethylamino)butyl]acrylamid, N-[4-(Dimethylamino)-butyl]methacrylamid, N-[2-(Diethylamino)ethyl]acrylamid, N-[4-(Dimethylamino)cyclohexyl]acrylamid, N-[4-(Dimethylamino)cyclohexyl]methacrylamid etc.

40 Geeignete Monomere d) sind weiterhin N,N-Diallylamine und N,N-Diallyl-N-alkylamine und deren Säureadditionssalze und Quaternisierungsprodukte. Alkyl steht dabei vor-

zugsweise für C₁-C₂₄-Alkyl. Bevorzugt sind N,N-Diallyl-N-methylamin und N,N-Diallyl-N,N-dimethylammonium-Verbindungen, wie z. B. die Chloride und Bromide.

5 Geeignete Monomere d) sind weiterhin vinyl- und allylsubstituierte Stickstoffheterocyclen, wie N-Vinylimidazol, N-Vinyl-2-methylimidazol, vinyl- und allylsubstituierte heteroaromatische Verbindungen, wie 2- und 4-Vinylpyridin, 2- und 4-Allylpyridin, und die Salze davon.

10 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen wässrigen Polymerdispersionen Pd) wird die Komponente d), soweit vorhanden, vorzugsweise in einer Menge eingesetzt, dass die Summe der Mengen der Komponente a) und der Komponente d) in einem Bereich von 25 bis 65 Gew.-%, besonders bevorzugt 30 bis 60 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, liegt.

15 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen wässrigen Polymerdispersionen Pd) wird die Komponente d) vorzugsweise in einer Menge von 0 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, eingesetzt.

20 Wie bereits ausgeführt, wurde überraschenderweise gefunden, dass die erfindungsgemäßen und erfindungsgemäß eingesetzten Polymerdispersionen Pd) auf Basis von DEAEMA (Komponente a)) über ein besonders gutes Eigenschaftsprofil verfügen. Dieses Eigenschaftsprofil kann in der Regel ohne den Einsatz weiterer Monomere mit kationogenen/kationischen Gruppen erzielt werden. Eine spezielle Ausführungsform betrifft daher Polymerdispersionen Pd), die kein zusätzliches Monomer d) einpolymerisiert
25 enthalten.

Soweit vorhanden, wird die Komponente d) vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 30 Gew.-%, insbesondere 2 bis 25 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, eingesetzt.
30

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird ein Monomergemisch M) eingesetzt wird, das aus

- 35 - 43 bis 47 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, N,N-Diethylaminoethylmethacrylat a), und
- 53 bis 57 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, wenigstens einer Verbindung b), insbesondere Methyl-
40 methacrylat,

besteht.

Zur Herstellung der Polymerisate durch radikalische Emulsionspolymerisation wird hiermit ausdrücklich auf die Offenbarung der WO 2009/016258 Bezug genommen, in
5 der die Herstellung und bevorzugte Ausführungsformen ausführlich beschrieben sind.

Die in den erfindungsgemäßen Dispersionen enthaltenen Polymere weisen vorzugsweise ein mittels Gelpermeationschromatographie bestimmtes mittleres
10 Molekulargewicht M_w im Bereich von 30000 bis 500000, besonders bevorzugt 60000 bis 140000, insbesondere 80000 bis 120000 g/mol, auf.

Die in den erfindungsgemäßen Dispersionen Pd) enthaltenen Polymere weisen vorzugsweise einen K-Wert (bestimmt nach Fikentscher an einer 1%igen Lösung in
15 N-Methylpyrrolidon (NMP)) im Bereich von 40 bis 60 auf.

Die Glasübergangstemperatur T_g (bestimmt mittels DSC) liegt vorzugsweise in einem Bereich von 40 bis 70 °C, besonders bevorzugt 52 bis 62 °C.

20 Bei den in den erfindungsgemäßen Dispersionen enthaltenen Polymeren handelt es sich im Wesentlichen um statistische Copolymere.

Der mittlere Teilchendurchmesser der in der Polymerdispersion enthaltenen Polymer-
25 teilchen (bestimmt mittels analytischer Ultrazentrifuge) liegt vorzugsweise in einem Bereich von 70 bis 200 nm, besonders bevorzugt von 80 bis 150 nm, insbesondere von 90 bis 120 nm. Die Teilchengrößenverteilung ist vorzugsweise im Wesentlichen unimodal.

Der LD-Wert der erfindungsgemäßen Dispersionen, bestimmt an einer 0,01%igen Dis-
30 persion in Wasser (2,5 cm Küvette, weißes Licht) beträgt vorzugsweise wenigstens 70 %, besonders bevorzugt wenigstens 80 %. Die Bestimmung der Lichtdurchlässigkeit wird z. B. in Dieter Distler, Wässrige Polymerdispersionen, Wiley-VCH (1999), S. 40, beschrieben.

35 Der Feststoffgehalt der erfindungsgemäßen Dispersionen beträgt vorzugsweise 10 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 40 Gew.-%. Im Falle einer Reinigung der Dispersion mittels Ultrafiltration weisen die erfindungsgemäßen Dispersionen vorzugsweise vor und nach der Ultrafiltration Feststoffgehalte auf, die in diesen Bereichen liegen. Selbstverständlich ist es ebenfalls möglich, eine verdünnte Polymerdispersion
40 einer Aufkonzentrierung durch Ultrafiltration zu unterziehen.

Die erfindungsgemäß zur Geschmacksmaskierung verwendeten Dispersionen weisen z. B. auch bei einem Feststoffgehalt von 30 Gew.-% extrem niedrige Viskositäten von vorzugsweise kleiner 50 mPas, besonders bevorzugt kleiner 25 mPas und insbesondere kleiner 10 mPas auf (Werte bestimmt mittels Brookfield-Viskosimeter bei 20 °C und 100 s⁻¹). Solche niedrigen Viskositäten sind für viele Anwendungen von besonderer Bedeutung.

Die Ladung der in den erfindungsgemäßen Dispersionen enthaltenen Polymere ist abhängig vom pH-Wert der Dispersion. Der isoelektrische Punkt liegt vorzugsweise in einem pH-Bereich von etwa 7,5 bis 8,5. Die fertige Dispersion weist vorzugsweise einen pH-Wert im Bereich von 8 bis 10, besonders bevorzugt von 8,5 bis 9,5 (bei einem Feststoffgehalt von 30 Gew.-%), auf. Es ist vorteilhaft, dass der pH-Wert der fertigen Dispersion höher (stärker alkalisch) gewählt wird als ihr isoelektrischer Punkt, solange eine Auflösung oder Quellung der in der Dispersion enthaltenen Polymer-
teilchen nicht gewünscht ist. Bei den erfindungsgemäßen Dispersionen handelt es sich deshalb vorzugsweise um basische Dispersionen.

Die erfindungsgemäßen Polymerdispersionen zeichnen sich durch ihre pH-abhängige Löslichkeit aus. Eine Einstellung des pH-Bereichs, in dem sich die Dispersion beim Ansäuern auflöst gelingt z. B. durch die einpolymerisierte Menge an N,N-Diethylaminoethylmethacrylat (Monomer a) sowie gegebenenfalls den Einsatz weiterer Monomere mit kationogener/kationischer Gruppen (Monomer d). Vorzugsweise lösen sich die in den erfindungsgemäßen Polymerdispersionen Pd) enthaltenen Polymere bei einem pH von höchstens 6,8, besonders bevorzugt bei einem pH von höchstens 5,5.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden Polymerdispersionen verwendet, die ein Polymer enthalten, das

- 43 bis 47 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, N,N-Diethylaminoethylmethacrylat a), und
 - 53 bis 57 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, wenigstens einer Verbindung b)
- als einzige Monomere einpolymerisiert enthält.

Die erfindungsgemäß verwendeten Überzugsmittel für pharmazeutische Darreichungsformen können wenigstens einen weiteren pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff enthalten. Pharmazeutisch akzeptabel sind die im Bereich der Pharmazie, der Lebensmitteltechnologie und angrenzenden Gebieten bekanntermaßen verwendbaren Hilfsstoffe,

insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern (z. B. Ph. Eur., USP, JP) gelisteten sowie andere Hilfsstoffe, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen.

- 5 Geeignete Hilfsstoffe können sein: Aromastoffe, geschmacksverbessernde Stoffe, Süßungsmittel (Zucker, Zuckeralkohole, Süßstoffe wie z. B. Aspartame, Saccharin-Na, Natriumcyclamat), Gleitmittel, Netzmittel, Trennmittel, Weichmacher, Antiklebemittel, Stabilisatoren, Porenbildner, Neutralisierungsmittel, Glanzmittel, Farbstoffe, Pigmente, Desinfektions- oder Konservierungsmittel, Verdickungsmittel, etc. Solche Stoffe sind z.
- 10 B. in Fiedler, H. P. Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Aufl., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag, 1996, beschrieben.

- Übliche Mengen der Hilfsstoffe liegen in einem Bereich von jeweils 0 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 0 bis 20 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Überzugsmittels.
- 15

- Die Herstellung der Überzugsmittel kann z. B. durch inniges Vermischen einer erfindungsgemäßen Polymerdispersion oder eines daraus durch ein Trocknungsverfahren erhältlichen Polymers mit wenigstens einem Hilfsstoff erfolgen.
- 20

- Das erfindungsgemäße Überzugsmittel kann z. B. in Pulverform, als Schmelze oder in wässriger Emulsion durch Granulieren, Gießen, Ausstreichen oder mittels Sprühauftrag angewendet werden. Bevorzugt ist die Anwendung als Polymerdispersion, speziell als Primärdispersion. Die erfindungsgemäßen Überzugsmittel können zusätzlich wenigstens eine weitere Polymerkomponente enthalten. Dabei können Mischungen aus wenigstens zwei Dispersionen, wenigstens einer Dispersion und wenigstens einer Lösung, wenigstens einer Dispersion und wenigstens einem Pulver, wenigstens zwei Pulvern, etc. zum Einsatz kommen.
- 25

- 30 Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich zur Verabreichung grundsätzlich beliebiger pharmazeutischer Wirkstoffe, die vorzugsweise in isolierter oder geschützter Form verabreicht werden können, wie Antidepressiva, Betarezeptorenblocker, Antidiabetika, Analgetika, Antiphlogistika, Antirheumatika, Antihypotonika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Tranquilizer, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Glucocorticoide, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, Antiallergika, Antibiotika, Antiepileptika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antitussiva, Arteriosklerosemittel, Diuretika, Enzyme, Enzyminhibitoren, Gichtmittel, Hormone und deren Hemmstoffe, Herzglykoside, Immuntherapeutika und Zytokine, Laxantien, Lipidsenker, Magen- Darmtherapeutika, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Otologika, Parkinsonmittel, Schilddrüsen-therapeutika, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Vitamine, Zytostatika
- 35
- 40 und Metastasenhemmer, Phytopharmaka, Chemotherapeutika, Nutraceuticals, Vitamine, Carotinoide und Aminosäuren.

Beispiele geeigneter Wirkstoffe sind: Acarbose, Nichtsteroidale Antirheumatika, Herzglykoside, Acetylsalicylsäure, Virustatika, Aclarubicin, Aciclovir, Cisplatin, Actinomycin, α - und β -Sympatomimetika, Allopurinol, Alosetron, Alprostadil, Prostaglandine, 5 Amantädin, Ambroxol, Amlodipin, Methotrexat, 5-Aminosalicylsäure, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Anastrozol, Atenolol, Atorvastatin, Azathioprin, Balsalazid, Beclo-
methason, Betahistin, Bezafibrat, Bicalutamid, Diazepam und Diazepamderivate, Bu-
desonid, Bufexamac, Buprenorphin, Methadon, Calciumsalze, Kaliumsalze, Magnesi-
umsalze, Candesartan, Carbamazepin, Captopril, Cefalosporine, Celetoxi, Cetirizin,
10 Chenodeoxycholsäure, Ursodeoxycholsäure, Theophyllin und Theophyllinderivate, Trypsine, Cimetidin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clobutinol, Clonidin, Cotrimoxazol, Codein, Coffein, Vitamin D und. Derivate von Vitamin D, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cumarin und Cumarinderivate, Cystein, Cytarabin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Cyproteron, Cytarabin, Dapiprazol, Desogestrel, Desonid, Dihydrala-
15 zin, Diltiazem, Mutterkornalkaloide, Dimenhydrinat, Dimethylsulfoxid, Dimeticon, Dipyridamol, Domperidon und Domperidonderivate, Donepezil, Dopamin, Doxazosin, Doxorubicin, Doxylamin, Dapiprazol, Benzodiazepine, Diclofenac, Glykosidantibiotika, Desipramin, Econazol, ACE-Hemmer, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Epoetin und Epoetinderivate, Morphinane, Calciumantagonisten, Irinotecan, Modafinil, Orlistat, Peptidan-
20 tibiotika, Phenytoin, Riluzole, Risedronat, Sildenafil, Topiramat, Makrolidantibiotika, Esomeprazol, Estrogen und Estrogenderivate, Gestagen und Gestagenderivate, Testosteron und Testosteronderivate, Androgen und Androgenderivate, Ethenzamid, Etofenamat, Etofibrat, Fenofibrat, Etofillin, Etoposid, Famciclovir, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fentanyl, Fenticonazol, Gyrasehemmer, Fluconazol, Fludarabin, Flunarizin,
25 Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Flutamid, Fluvastatin, Follitropin, Formoterol, Fosfomicin, Furosemid, Fusidinsäure, Galantamin, Gallopamil, Ganciclovir, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo, Johanniskraut, Glibenclamid, Harnstoffderivate als orale Antidiabetika, Glucagon, Glucosamin und Glucosaminderivate, Glutathion, Glycerol und Glycerofderivate, Hypothalamushormone, Goserelin, Guanethidin, Halofantrin,
30 Haloperidol, Heparin und Heparinderivate, Hyaluronsäure, Hydralazin, Hydrochlorothiazid und Hydrochlorothiazidderivate, Salicylate, Hydroxyzin, Idarubicin, Ifosfamid, Imipramin, Indometacin, Indoramin, Insulin, Interferone, Jod und Jodderivate, Isoconazol, Isoprenalin, Glucitol und Glucitolclerivate, Itraconazol, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketotifen, Lacidipin, Lansoprazol, Levodopa, Levomethadon, Schilddrüsenhormone,
35 Liponsäure und Liponsäurederivate, Lisinopril, Lisurid, Lofepamin, Lomustin, Loperamid, Loratadin, Maprotilin, Mebendazol, Mebeverin, Meclozin, Mefenaminsäure, Mefloquin, Meloxicam, Mepindolol, Meprobamat, Meropenem, Mesalazin, Mesuximid, Metamizol, Metformin, Methotrexat, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metixen, Metoclopramid, Metoprolol, Metronidazol, Mianserin, Miconazol, Minocyclin, Minoxidil, Mi-
40 soprastol, Mitomycin, Mizolastin, Moexipril, Morphin und Morphinderivate ; Nachtkerze, Nalbuphin, Naloxon, Tilidin, Naproxen, Narcotin, Natamycin, Neostigmin, Nicergolin, Nicethamid, Nifedipin, Nifluminsäure, Nimodipin, Nimorazol, Nimustin, Nisoldipin, Ad-

renalin und Adrenalinderivate, Norfloxacin, Novaminsulfon, Noscapin, Nystatin, Ofloxacin, Olanzapin, Olsalazin, Omeprazol, Omoconazol, Ondansetron, Orlistat, Oseltamivir, Oxaceprol, Oxacillin, Oxiconazol, Oxymetazolin, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Penciclovir, orale Penicilline, Pentazocin, Pentifyllin, Pentoxifyllin, Perphenazin, Pethidin, Pflanzenextrakte, Phenazon, Pheniramin, Barbitursäurederivate, Phenylbutazon, Phenytoin, Pimozid, Pindolol, Piperazin, Piracetam, Pirenzepin, Piribedil, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Procain, Promazin, Propiverin, Propranolol, Propyphenazon, Prostaglandine, Protionamid, Proxyphyllin, Quetiapin, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Ranitidin, Reproterol, Reserpin, Ribavirin, Rifampicin, Risperidon, Ritonavir, Ropinirol, Rosiglitazon, Roxatidin, Roxithromycin, Ruscogenin, Rutosid und Rutosidderivate, Sabadilla, Salbutamol, Salmeterol, Scopolamin, Selegilin, Sertaconazol, Sertindol, Sertralin, Silikate, Simvastatin, Sitosterin, Sotalol, Spagluminsäure, Sparfloxacin, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril, Spironolacton, Stavudin, Streptomycin, Sucralfat, Sufentanil, Sulbactam, Sulfonamide, Sulfasalazin, Sulpirid, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan, Suxamethoniumchlorid, Tacrin, Tacrolimus, Taliolol, Tamoxifen, Taurolidin, Tazaroten, Tegaserod, Temazepam, Teniposid, Tenoxicam, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Terfenadin, Terlipressin, Tertatolol, Tetracycline, Tetrazolin, Theobromin, Theophyllin, Butizin, Thiamazol, Phenothiazine, Thiotepa, Tiagabin, Tiaprid, Propionsäurederivate, Ticlopidin, Timolol, Tinidazol, Tioconazol, Tioguanin, Tioxolon, Tiopramid, Tizanidin, Tolazolin, Tolbutamid, Tolcapon, Tolnaftat, Tolperison, Topotecan, Torasemid, Antiöstrogene, Tramadol, Tramazolin, Trandolapril, Tranylcypromin, Trapidil, Trazodon, Triamcinolon und Triamcinolonderivate, Triamteren, Trifluoperidol, Trifluridin, Trimethoprim, Trimipramin, Tripelennamin, Triprolidin, Trifosfamid, Tromantadin, Trometamol, Tropalpin, Troxerutin, Tulobuterol, Tyramin, Tyrothricin, Urapidil, Ursodeoxycholsäure, Chenodeoxycholsäure, Valaciclovir, Valdecocix, Valproinsäure, Vancomycin, Vecuroniumchlorid, Venlafaxin, Verapamil, Vidarabin, Vigabatrin, Viloxazin, Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinpocetin, Viquidil, Warfarin, Xantinolnicotinat, Xipamid, Zafirlukast, Zalcitabin, Zanamivir, Zidovudin, Zolmitriptan, Zolpidem, Zopiclon, Zotepin und dergleichen.

Die Wirkstoffe können gewünschtenfalls auch in Form ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze oder Derivate verwendet werden, und im Falle chiraler Wirkstoffe können sowohl optisch aktive Isomere als auch Racemate oder Diastereoisomerengemische eingesetzt werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Erfindungsgemäß können die zur Geschmacksmaskierung überzogenen Wirkstoffe in Form von Extrudaten, Minitabletten, Kapseln, Weichkapseln, Granulaten, Pellets, Mikropellets, Mikrokapseln oder Kristallen eingesetzt werden. Die Teilchengröße der überzogenen Wirkstoff-Formen liegt bei <1000 µm, bevorzugt <500 µm, besonders bevorzugt bei 25 bis 250 µm, insbesondere bei 50 bis 150 µm.

Zur Herstellung der oral zerfallenden Dosierungsformen können die überzogenen Granulate, Pellets, Mikropellets, Mikrokapseln, Kristalle mit geeigneten Hilfsstoffen abgemischt und zu Tabletten verpresst werden, die im wässrigen Milieu der Mundhöhle zerfallen und die gecoateten feinen Formlinge wieder freigeben. Besondere Bedeutung haben hierbei so genannte oral dispersibles, d. h. Tabletten, die im Mund innerhalb von kurzer Zeit zerfallen und die geschmacksmaskierte kleinen Formlinge freisetzen.

Wirkstoffklassen und Substanzen, die oftmals einen unangenehmen bitteren Geschmack hervorrufen können und sich vorteilhaft erfindungsgemäß formulieren lassen, sind z. B.:

Analgetika und Antirheumatika, wie Paracetamol, Diclofenac, Aceclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, Flubiprofen, Acetylsalicylsäure, Levacetylmethadol und Oxycodon;
Psychopharmaka, wie Promethazine, Donepezil, Modafinil, Nefazodon, Reboxetin, Sertindol und Sertralin;
Antibiotika, wie Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Grepafloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Sparfloxacin, Trovafloxacin und Nevirapin;
Betablocker, wie Propranolol, Metoprolol, Bisoprolol und Nebivolol;
Antidiabetika, wie Metformin, Miglitol und Repaglinid;
H₁-Antihistaminika, wie Diphenhydramin, Fexofenadin und Mizolastin;
H₂ Antihistaminika, wie Cimetidin, Famotidin, Roxatidin, Nizatidin, Ticlopidin, Cetirizin und Ranitidin;
Vitamine wie Thiaminnitrat sowie Chinidin-Sulfat, Amyloprilose-HCl, Pseudoephedrin-HCl, Sildenafil, Topiramat, Granisetron, Rebamipide, Chinin- HCl, etc.

Die hervorragende Geschmacksmaskierung resultiert aus der Unlöslichkeit der erfindungsgemäßen Polymeren bei pH-Werten größer 6 und der schnellen Löslichkeit bei pH-Werten unter 6. Das heißt im Speichel (pH-Wert: 7,2) sind entsprechend überzogene Formen sehr lange stabil und es erfolgt kein Kontakt des bitteren Arzneistoffs mit der Mundschleimhaut, aber im Magen bei pH-Werten von 1 bis 5 erfolgt eine sehr schnelle Freisetzung des Wirkstoffs. Die Auflösung ist dabei so schnell, dass nahezu kein Unterschied im Wirkungseintritt vorhanden ist, verglichen mit einer nicht gecoateten Form. In der Regel lösen sich Filmüberzüge eines erfindungsgemäßen Polymers innerhalb von 5 min in Magensaft auf, wohingegen sie in Phosphatpuffer pH 7,2 über 2 Stunden stabil sind. Überraschenderweise lösen sich die Filmüberzüge auch in Medien mit pH-Werten von 4,5 relativ schnell, so dass die daraus hergestellten Darreichungsformen auch bei anaciden Patienten bzw. Patienten, die mit Antacida behandelt werden, eine schnelle Wirkung entfalten.

40

Die erfindungsgemäßen Überzugsmittel weisen eine niedrige Wasserdampf- und Sauerstoffpermeabilität auf und ermöglichen dadurch die Formulierung und Stabilisierung

besonders wasserdampfempfindlicher oder sauerstoffempfindlicher Arzneistoffe wie z. B. Acetylsalicylsäure, Enalapril, Cortisonacetat, Omeprazol, Carotinoide. Hierbei hat der Überzug protektiven Charakter.

- 5 Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Überzugsmittel zur Trennung inkompatibler Wirk- oder Hilfsstoffe in Darreichungsformen herangezogen werden, indem ein oder mehrere Bestandteile umhüllt werden und so der gegenseitige Kontakt vermieden wird.
- 10 Die unerwartet sehr guten anwendungstechnischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Filmüberzüge werden ermöglicht durch eine ausgezeichnete homogene Verfilmung der Polymerdispersion, eine geringe Klebrigkeit der Filme und die gute Flexibilität bzw. Dehnbarkeit der Überzüge, so dass auch bei Quellung des Tabletten- oder Pelletkerns der Filmüberzug nicht reißt. Hierbei überrascht insbesondere die Kombina-
- 15 tion hohe Flexibilität mit extrem niedriger Klebrigkeit, da normalerweise Polymere entweder hart, d. h. wenig flexibel und nicht klebrig oder weich, d. h. flexibel aber klebrig sind.

- 20 Als Matrix für die oral zerfallenden Dosierungsformen eignen sich grundsätzlich alle für diesen Zweck bekannten Hilfsstoffe oder Hilfsstoffmischungen.

25 Geeignete Hilfsstoffe oder Hilfsstoffmischungen für die Matrix sind insbesondere solche, die auf Zuckern oder Zuckeralkoholen basieren. Als Zucker oder Zuckeralkohole eignen sich Mannose, Trehalose, Mannit, Erythrit, Isomalt, Maltit, Lactit, Xylit, Sorbit.

30 Dabei eignen sich auch Mischungen aus Gelatine und Zuckeralkoholen als Grundlagen für eine Matrix. Die wässrigen Mischungen können mit den geschmacksmaskierten Wirkstoffformlingen vermischt, in Formen eingebracht und zu Dosierungsformen verfestigt werden. Die Verfestigung kann bevorzugt durch Lyophilisation erfolgen.

35 Für die Matrix können auch coprozessierte Zucker(alkohole) eingesetzt werden. Die Coprozessierung kann durch Versprühen oder Verspinnen einer Lösung der Komponenten erfolgen.

40 Es können auch Brausetabletten hergestellt werden. Dabei wird ein matrixmaterial verwendet, das neben den Zucker(alkohol)komponenten Brausemischungen enthält. Geeignete Brausemischungen bestehen z.B. aus Zitronensäure und Natriumbicarbonat.

45 Bevorzugt wird als Matrixkomponente eine coprozessierte Mischung aus

- a) 60 - 98 Gew.-% mindestens eines Zuckers oder Zuckeralkohols oder Mischungen davon,
- b) 1 - 25 Gew.-% eines Sprengmittels,

- c) 1 – 15 Gew.-% von wasserunlöslichen Polymeren,
- d) 0 – 15 Gew.-% wasserlöslichen Polymeren, und
- e) 0 – 15 Gew.-% weiterer Hilfsstoffe,

wobei die Summe der Komponenten a) bis e) 100 Gew.-% beträgt, enthalten.

5

Die Zubereitungen enthalten als Komponente a) 60 bis 98 Gew.-%, bevorzugt 70 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt 75 bis 93 Gew.-% eines Zuckers, Zuckeralkohols oder Mischungen davon. Als Zucker oder Zuckeralkohole eignen sich Trehalose, Mannit, Erythrit, Isomalt, Maltit, Lactit, Xylit, Sorbit. Die Zucker- oder Zuckeralkoholkomponenten sind bevorzugt feinteilig, mit mittleren Teilchengrößen von 5 bis 100 µm. Gewünschtenfalls können die Teilchengrößen durch Mahlen eingestellt werden.

10

Bevorzugt werden Mannit, Erythrit oder Mischungen davon eingesetzt.

15

Als Komponente b) werden Sprengmittel in Mengen von 1 bis 25 Gew.-%, bevorzugt, 2 bis 15 Gew.-%, besonders bevorzugt 3 bis 10 Gew.-%, eingesetzt. Solche Sprengmittel sind wasserunlöslich, aber nicht filmbildend. Als Sprengmittel eignet sich quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Crospovidon), Croscarmellose, eine quervernetzte Carboxymethylcellulose, wobei als Croscarmellose erfindungsgemäß auch deren Natrium- und Calciumsalze gemeint sind. Weiterhin eignet sich Natriumcarboxymethylstärke. Ebenso eignet sich L-Hydroxypropylcellulose, bevorzugt mit 5 bis 16 % Hydroxypropoxygruppen, wie in USP/NF 2005 beschrieben. Bevorzugt wird Crospovidon verwendet.

20

Als Komponente c) werden wasserunlösliche Polymere eingesetzt in Mengen von 1 bis 15 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 10 Gew.-%, eingesetzt. Bevorzugt sind Polymere, die im pH-Bereich von 1 bis 14 unlöslich sind, also eine bei jedem pH-Wert pH-unabhängige Wasserunlöslichkeit aufweisen. Weiterhin eignen sich aber auch Polymere, die bei jedem pH-Wert im pH-Bereich von 6 bis 14 wasserunlöslich sind.

25

Die Polymere sollen filmbildende Polymere sein. Filmbildend bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Polymere in wässriger Dispersion eine Mindestfilmbildetemperatur von –20 bis +150 °C, bevorzugt 0 bis 100 °C aufweisen.

30

Geeignete Polymere sind Polyvinylacetat, Ethylcellulose, Methylmethacrylat-Ethylacrylat-Copolymere, Ethylacrylat-Methylmethacrylat-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Terpolymere. Butylmethacrylat-Methylmethacrylat-Dimethylaminoethylmethacrylat-Terpolymere. Die Acrylat-Methacrylat-Copolymere sind näher beschrieben in der Europäischen Pharmacopoeia als Polyacrylate Dispersion 30%, in der USP als Ammonio Methacrylate Copolymer und in JPE als Aminoalkyl-Methacrylate Copolymer E.

35

Als bevorzugte Komponente c) kommt Polyvinylacetat zum Einsatz. Dieses kann als wässrige Dispersion mit Feststoffgehalten von 10 bis 45 Gew.-% eingesetzt werden.

40

Bevorzugt ist zudem Polyvinylacetat mit einem Molekulargewicht zwischen 100.000 und 1.000.000 Dalton besonders bevorzugt zwischen 200.000 und 800.000 Dalton.

5 Weiterhin können die Formulierungen als Komponenten d) wasserlösliche Polymere in Mengen von 0 bis 15 Gew.-% enthalten. Geeignete wasserlösliche Polymere sind beispielsweise Polyvinylpyrrolidone, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere, Polyvinylal-
kohole, Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Pfropfcopolymere, Polyethylenglykole, Ethyl-
lenglykol-Propylenglykol-Blockcopolymere, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydro-
xypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carragenane, Pektine, Xanthane, Alginate.
10

Gewünschtenfalls können durch Zusatz von pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen (Komponenten e)) in Mengen von 0 bis 15 Gew.-%, beispielsweise wie Säuerungsmitteln, Puffersubstanzen, Süßstoffen, Aromen, Geschmacksverstärkern und Farbstoffen
15 Geschmack und Aussehen der aus den Formulierungen erhaltenen Tabletten weiter verbessert werden.

Folgende Stoffe sind hierbei besonders geeignet:

20 Als Säuerungsmittel eignen sich beispielsweise Citronensäure, Weinsäure, Ascorbinsäure und Natriumdihydrogenphosphat .

Als Süßstoffe eignen sich beispielsweise Cyclamat, Saccharin-Na, Aspartam und Neohesperidin.
25

Als Aromen eignen sich beispielsweise Fruchtaromen, Vanillearoma, Kakaoaroma, Glutamat.

30 Als Farbstoffe eignen sich: Riboflavin, Curcumin, Betacarotin, wasserlösliche Farbstoffe wie sie zur Färbung von Lebensmitteln Verwendung finden, sowie feinteilige Farblacke.

Durch Zusatz von Verdickungsmitteln wie hochmolekularen Polysacchariden kann das
35 Mundgefühl durch Erhöhung der Weichheit und des Volumengefühls zusätzlich verbessert werden.

Weiterhin können als Komponenten e) auch Tenside zugegeben werden. Als Tenside eignen sich beispielsweise Natriumlaurylsulfat, Dioctylsulfosuccinat, alkoxilierte Sorbitanester wie Polysorbat 80, polyalkoxilierte Derivate von Rizinusöl oder hydriertem Rizinusöl, beispielsweise Cremophor® RH 40, alkoxilierte Fettsäuren, alkoxilierte Hydro-
40

xyfettsäuren, alkoxilierte Fettalkohole, Alkalisalze von Fettsäuren und Lecithine. Weiterhin eignet sich Natriumstearylformurat.

- 5 Weiterhin können zur weiteren Verbesserung des Zerfalls auch feinteilige Pigmente zugegeben werden, weil sie die inneren Grenzflächen erhöhen und somit Wasser schneller in die Tablette eindringen kann. Diese Pigmente wie Eisenoxide, Titandioxid, kolloidale oder gefällte Kieselsäure, Calciumcarbonate, Calciumphosphate müssen natürlich sehr feinteilig sein, ansonsten entsteht wiederum ein körniger Geschmack.

- 10 Die Mischung wird coprozessiert, beispielsweise durch Co-Versprühung, Granulation oder Agglomeration.

Die Mischung aus den Komponenten a) bis e) kommt vorzugsweise in Form von Agglomeraten zur Anwendung.

15

- Die Formulierungsgrundlage erfindungsgemäßer pharmazeutischer Mittel enthält bevorzugt pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe. Pharmazeutisch akzeptabel sind die im Bereich der Pharmazie, der Lebensmitteltechnologie und angrenzenden Gebieten be-
- 20 kanntermaßen verwendbaren Hilfsstoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern (z. B. DAB, Ph. Eur., BP, USP, JP) gelisteten sowie andere Hilfsstoffe, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen.

- 25 Die Matrixformulierungen können weitere geeignete Hilfsstoffe enthalten. Geeignete Hilfsstoffe können sein: Gleitmittel, Netzmittel, emulgierende und suspendierende Mittel, konservierende Mittel, Antioxidantien, Antireizstoffe, Chelatbildner, Emulsionsstabilisatoren, Filmbildner, Gelbildner, Geruchsmaskierungsmittel, Harze, Hydrokolloide, Lösemittel, Lösungsvermittler, Neutralisierungsmittel, Permeations-
- 30 beschleuniger, Pigmente, Farbstoffe, Stabilisatoren, Sprengmittel, Trocknungsmittel, Trübungsmittel, Verdickungsmittel, Wachse, Weichmacher, Aromen, Süßstoffe, Hilfsstoffe zur Permeationerniedrigung etc. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie sie beispielsweise in Fiedler, H. P. Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Aufl., Aulendorf: ECV-Editio-
- 35 Cantor-Verlag, 1996, dargestellt sind.

Besonders geeignete Weichmacher sind z. B.: Triethylcitrat, Tributylcitrat, Triacetin, Acetyltriethylcitrat, Labrasol, Glycofurol, Polypropylenglykol 400.

- 40 Die Permeabilität der Filmüberzüge kann durch Einarbeitung von anorganischen Feststoffen (Pigmenten wie z. B. Talkum, Kaolin, Titandioxid) oder lipophilen organischen

Feststoffen wie Fetten Wachsen, Glyceride, Fettsäuren wie z. B. Stearinsäure, Fettalkohole wie z. B. Stearylalkohol weiter herabgesetzt werden.

Die Schichtdicken der geschmacksmaskierenden Überzüge liegen zwischen 1µm und 100µm, bevorzugt zwischen 2 und 60µm und besonders bevorzugt zwischen 5 und 40µm.

Im Falle von Unverträglichkeiten zwischen Wirkstoff und Überzug, kann ein sogenanntes Subcoating zwischen Kern und geschmacksmaskierendem Überzug aufgebracht werden. Dieses verhindert den direkten Kontakt des Wirkstoffes mit dem geschmacksmaskierenden Überzug. Solche Unverträglichkeiten können z. B. von sauren Wirkstoffen ausgehen, die mit dem basischen Polymer im Überzug eine Salzbildung eingehen oder von Wirkstoffen, die in das Coating permeieren und als Weichmacher wirken. Geeignete Polymere für ein Subcoating sind wasserlösliche Polymere wie z.B.: Polyvinylalkohol, Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Pfropfcopolymere (Kollicoat IR), Polyethylenglykole, Polyvinylpyrrolidone, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere, Gelatine, Maltodextrine, Poloxamere, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose. Auch dieses Subcoating kann die üblichen Hilfsstoffe für Filmüberzüge wie Weichmacher, Pigmente, Stabilisatoren, Tenside sowie in geringer Menge auch wasserunlösliche Polymere enthalten.

Die Schichtdicken der Subcoatings liegen zwischen 0,5µm und 50µm, bevorzugt zwischen 1 und 30µm und besonders bevorzugt zwischen 2 und 20µm.

Die Erfindung wird anhand der folgenden, nicht einschränkenden Beispiele näher erläutert

Beispiel 1: Herstellung einer Polymerdispersion

Vorlage:

481,75 kg	vollentsalztes Wasser
5,59 kg	C ₁₆ -/C ₁₈ -Alkyl-Polyglykolether mit ca. 20 Ethylenoxideinheiten, Pharma Grade, 10%ige wässrige Lösung,
4,58 kg	Natriumlaurylsulfat GMP, 15%ige wässrige Lösung

35 Zugabe 1:

14,60 kg	vollentsalztes Wasser
0,38 kg	Natriumpersulfat

Zulauf 1:

248,52 kg	vollentsalztes Wasser
86,43 kg	C ₁₆ -/C ₁₈ -Alkyl-Polyglykolether mit ca. 20 Ethylenoxideinheiten, Pharma Grade, 10%ige wässrige Lösung

71,38 kg Natriumlaurylsulfat GMP, 15%ige wässrige Lösung

Zulauf 2:

172,00 kg Diethylaminoethylmethacrylat

5 258,00 kg Methylmethacrylat

Zulauf 3:

153,09 kg vollentsalztes Wasser

3,92 kg Natriumpersulfat

10

Durch geeignete technische Maßnahmen (Spülen mit Aceton und/oder Trockenblasen) wird sichergestellt, dass der Zulaufkessel (Zulauf 2) weitgehend wasserfrei ist. Die Zugabe 1 und der Zulauf 3 werden unmittelbar, d. h. 1 Stunde vor Beginn der Polymerisation, frisch angesetzt (Auflösen von festem Natriumpersulfat in vollentsalztem Wasser).

15 Der dynamische Mischer (Megatron MT 3-61, Kinematica AG) wird vor Versuchsbeginn mit Wasser befüllt.

Der Polymerisationsreaktor (Kesselvolumen ca. 2050 l) und alle mit der Polymerdispersion in Kontakt kommenden Leitungen werden vor Versuchsbeginn mit einer 3%igen wässrigen Lösung Natronlauge gespült. Anschließend wird der Polymerisationsreaktor mit der Vorlage gefüllt. Die Vorlage wird vor Beginn der Reaktion evakuiert, einmal mit 5 bar Stickstoff begast, erneut evakuiert und mit Stickstoff auf Normaldruck gebracht. Anschließend wird die Vorlage unter Rühren auf 75 °C Reaktionstemperatur aufgeheizt. Bei Erreichen einer Innentemperatur von 70 °C wird die Zugabe 1 innerhalb von zwei Minuten zugegeben.

30 Zuläufe 1 und 2 werden dem Reaktor über den dynamischen Mischer (Drehzahleinstellung 5000 U/min) zudosiert, Zulauf 3 wird dem Reaktor über einen statischen Mischer zudosiert, der sich in der Leitungsstrecke zwischen dynamischem Mischer und Polymerisationsreaktor befindet.

Zulauf 1 wird unmittelbar vor den Zuläufen 2 und 3 gestartet. Die Zugabe von Zulauf 1 erfolgt im Verlauf von 1,75 Stunden, von Zulauf 2 innerhalb von 1,50 Stunden, von Zulauf 3 innerhalb von 3,75 Stunden.

35

Nach Beendigung von Zulauf 3 lässt man noch 2 Stunden unter Rühren bei 75 °C nachpolymerisieren. Anschließend wird der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gekühlt und Feststoffgehalt sowie pH-Wert bestimmt. Der pH-Wert während der Polymerisation (genauer: während der Zugabe der Monomeren) war bei Beispiel 1 und den folgenden Beispielen 2 bis 6 immer höher als 8,0. Die K-Werte wurden bei allen Beispielen 1%ig in NMP bestimmt.

40

	Kenngrößen der Dispersion	Einheit	Messwert oder Beurteilung
	Feststoffgehalt	(Gew.-%)	32,7
	pH-Wert		9,0

5

Die Dispersion wird dann ultrafiltriert und die folgenden Kenngrößen bestimmt:

	Kenngrößen der Dispersion	Einheit	Messwert oder Beurteilung
10	Feststoffgehalt	(Gew.-%)	30,5
	Viskosität	(mPas)	6
	pH-Wert		9,2
	LD-Wert	(%)	86
	K-Wert		50
15	Mittlere Teilchengröße (bestimmt mittels AUZ)	(nm)	100
	Methanol	(ppm)	20
	Methacrylsäure	(ppm)	60
	N,N-Diethylethanolamin	(ppm)	280
20	Lagerstabilität (18 Monate)		exzellent, kein Bodensatz

AUZ = Analytische Ultrazentrifuge

Beispiel 2

25

Man verfährt wie in Beispiel 1, aber setzt im Zulauf 3 nur 2,2 kg Natriumpersulfat ein, sowie im Zulauf 2 zusätzlich 0,4 kg Ethylhexylthioglykolat.

	Kenngrößen der Dispersion	Einheit	Messwert oder Beurteilung
30	Feststoffgehalt	(Gew.-%)	31,9
	pH-Wert		9,1

Die Dispersion wird dann ultrafiltriert und die folgenden Kenngrößen bestimmt:

35

	Kenngrößen der Dispersion	Einheit	Messwert oder Beurteilung
	Feststoffgehalt	(Gew.-%)	30
	Viskosität	(mPas)	6
40	pH-Wert		9,2
	LD-Wert	(%)	87
	K-Wert		52

	Mittlere Teilchengröße	(nm)	105
	(bestimmt mittels AUZ)		
	Methanol	(ppm)	18
	Methacrylsäure	(ppm)	48
5	N,N-Diethylethanolamin	(ppm)	240
	Lagerstabilität (nach 18 Monaten)		exzellent, minimaler Bodensatz

Beispiel 3

10

Man verfährt wie in Beispiel 1, aber setzt im Zulauf 2 193,5 kg Diethylaminoethylmethacrylat und 236,5 kg Methylmethacrylat ein.

	Kenngrößen der Dispersion	Einheit	Messwert oder Beurteilung
15	Feststoffgehalt	(Gew.-%)	30,3
	pH-Wert		9,0

Die Dispersion wird dann ultrafiltriert und die folgenden Kenngrößen bestimmt:

20

	Kenngrößen der Dispersion	Einheit	Messwert oder Beurteilung
	Feststoffgehalt	(Gew.-%)	30
	Viskosität	(mPas)	5
25	pH-Wert		9,2
	LD-Wert	(%)	89
	K-Wert		50
	Mittlere Teilchengröße	(nm)	110
	(bestimmt mittels AUZ)		
30	Methanol	(ppm)	22
	Methacrylsäure	(ppm)	65
	N,N-Diethylethanolamin	(ppm)	210
	Lagerstabilität (nach 18 Monaten)		exzellent, minimaler Bodensatz

35

Beispiel 4

Vorlage:

	378,24 kg	vollentsalztes Wasser
40	5,59 kg	C ₁₆ -/C ₁₈ -Alkyl-Polyglykoether mit ca. 20 Ethylenoxideinheiten, Pharma Grade, 10%ige wässrige Lösung,
	4,58 kg	Natriumlaurylsulfat GMP, 15%ige wässrige Lösung

Zugabe 1:

14,60 kg vollentsalztes Wasser

0,38 kg Natriumpersulfat

5

Zulauf 1:

352,03 kg vollentsalztes Wasser

86,43 kg C₁₆-/C₁₈-Alkyl-Polyglykoether mit ca. 20 Ethylenoxideinheiten, Pharma Grade, 10%ige wässrige Lösung

10 71,38 kg Natriumlaurylsulfat GMP, 15%ige wässrige Lösung

Zulauf 2:

172,00 kg Diethylaminoethylmethacrylat

258,00 kg Methylmethacrylat

15

Zulauf 3:

153,09 kg vollentsalztes Wasser

3,92 kg Natriumpersulfat

20 Der Polymerisationsreaktor (Kesselvolumen ca. 2050 l) und alle mit der Polymerdispersion in Kontakt kommenden Leitungen werden vor Versuchsbeginn mit einer 3%igen wässrigen Lösung Natronlauge gespült. Anschließend wird der Polymerisationsreaktor mit der Vorlage gefüllt.

25 Die Vorlage wird vor Beginn der Reaktion evakuiert, einmal mit 5 bar Stickstoff begast, erneut evakuiert und mit Stickstoff auf Normaldruck gebracht. Anschließend wird die Vorlage unter Rühren auf 75 °C Reaktionstemperatur aufgeheizt. Bei Erreichen einer Innentemperatur von 70 °C wird die Zugabe 1 innerhalb von zwei Minuten zugegeben.

30 Zuläufe 1 und 2 werden dem Reaktor über den dynamischen Mischer (Drehzahleinstellung 5000 U/min) zudosiert, Zulauf 3 wird dem Reaktor über einen statischen Mischer zudosiert, der sich in der Leitungsstrecke zwischen dynamischem Mischer und Polymerisationsreaktor befindet.

35 Zulauf 1 wird unmittelbar vor den Zuläufen 2 und 3 gestartet. Die Zugabe von Zulauf 1 erfolgt im Verlauf von 1,75 Stunden, von Zulauf 2 innerhalb von 1,50 Stunden, von Zulauf 3 innerhalb von 3,75 Stunden.

40 Nach Beendigung von Zulauf 3 lässt man noch 2 Stunden unter Rühren bei 75 °C nachpolymerisieren. Anschließend wird der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gekühlt und Feststoffgehalt sowie pH-Wert bestimmt.

	Kenngrößen der Dispersion	Einheit	Messwert oder Beurteilung
	Feststoffgehalt	(Gew.-%)	31,7
	pH-Wert		9,0

5

Die Dispersion wird dann ultrafiltriert und die folgenden Kenngrößen bestimmt:

	Kenngrößen der Dispersion	Einheit	Messwert oder Beurteilung
10	Feststoffgehalt	(Gew.-%)	30
	Viskosität	(mPas)	6
	pH-Wert		9,2
	LD-Wert	(%)	85
	K-Wert		50,5
15	Mittlere Teilchengröße (bestimmt mittels AUZ)	(nm)	105
	Methanol	(ppm)	20
	Methacrylsäure	(ppm)	40
	N,N-Diethylethanolamin	(ppm)	210
20	Lagerstabilität (18 Monate)		exzellent, kein Bodensatz

Beispiel 5

Man verfährt wie in Beispiel 4, aber setzt in der Zugabe 1 und im Zulauf 3 anstelle
25 Natriumpersulfat Kaliumpersulfat ein.

	Kenngrößen der Dispersion	Einheit	Messwert oder Beurteilung
30	Feststoffgehalt	(Gew.-%)	30,8
	pH-Wert		9,1

Die Dispersion wird dann ultrafiltriert und die folgenden Kenngrößen bestimmt:

	Kenngrößen der Dispersion	Einheit	Messwert oder Beurteilung
35	Feststoffgehalt	(Gew.-%)	30
	Viskosität	(mPas)	6
	pH-Wert		9,2
	LD-Wert	(%)	89
40	K-Wert		51
	Mittlere Teilchengröße (bestimmt mittels AUZ)	(nm)	110

	Methanol	(ppm)	15
	Methacrylsäure	(ppm)	55
	N,N-Diethylethanolamin	(ppm)	190
5	Lagerstabilität (nach 18 Monaten)		exzellent, minimaler Bodensatz

Beispiel 6

- Man verfährt wie in Beispiel 4, aber setzt in der Zugabe 1 und im Zulauf 3 anstelle
- 10 Natriumpersulfat Ammoniumpersulfat ein und stellt den pH-Wert jeweils mit wässriger NaOH auf pH 9 ein.

	Kenngroßen der Dispersion	Einheit	Messwert oder Beurteilung
15	Feststoffgehalt	(Gew.-%)	30,7
	pH-Wert		8,9

Die Dispersion wird dann ultrafiltriert und die folgenden Kenngroßen bestimmt:

20	Kenngroßen der Dispersion	Einheit	Messwert oder Beurteilung
	Feststoffgehalt	(Gew.-%)	30
	Viskosität	(mPas)	7
	pH-Wert		9,1
25	LD-Wert	(%)	85
	K-Wert		51
	Mittlere Teilchengröße (bestimmt mittels AUZ)	(nm)	115
	Methanol	(ppm)	25
30	Methacrylsäure	(ppm)	50
	N,N-Diethylethanolamin	(ppm)	210
	Lagerstabilität (nach 18 Monaten)		exzellent, minimaler Bodensatz

- 35 In einer Variante der zuvor angegebenen Beispiele lassen sich selbstverständlich auch Dispersionen mit einem von 30 Gew.-% verschiedenen Feststoffgehalt herstellen. Hierzu kann beispielweise vollentsalztes Wasser

- a) zu der Vorlage und/oder
- 40 b) zum Zulauf 1 und/oder
- c) zum Zulauf 3

hinzugefügt (mit dem Ziel eines geringeren Feststoffgehalts) oder entfernt werden (mit dem Ziel eines höheren Feststoffgehalts).

5 In einer anderen Ausführungsform kann beispielweise Wasser aus der Vorlage in den Zulauf 1 und/oder den Zulauf 3 gegeben werden, wobei sich dann der Feststoffgehalt nicht ändert. Die Umverteilung kann aber auch in der Weise erfolgen, dass das aus der Vorlage und/oder dem Zulauf 1 und/oder dem Zulauf 3 entnommene Wasser ganz oder teilweise in einen neuen Zulauf ("Zulauf 4") gegeben wird, wobei der Zulauf 4 dann parallel zur Polymerisation, zeitverschoben zur Polymerisation oder nach der Polymeri-
10 sation kontinuierlich oder auf einmal zugegeben werden kann. Dies kann beispielweise zur Anpassung der Rezeptur an die vorhandenen Kesselgrößen dienen, z. B. eine Überfüllung bzw. eine Nachbefüllung des Zulaufs 1 zu vermeiden.

Selbstverständlich kann es von Vorteil sein, die in den Beispielen offenbarte Emulga-
15 torverteilung auf die Vorlage und den Zulauf 1 dahingehend zu variieren, dass anionischer und/oder nichtionischer Emulgator von der Vorlage in den Zulauf 1 (oder umgekehrt) gegeben wird. Selbstverständlich ist es auch möglich, dass anionischer und/oder nichtionischer Emulgator aus der Vorlage und/oder Zulauf 1 in einen zusätzlichen Zulauf 4 (vgl. oben) gegeben werden. Bei all diesen Maßnahmen bleibt die Gesamtmen-
20 ge an Emulgator vorzugsweise konstant.

Selbstverständlich kann es auch von Vorteil sein, wenn der Zulauf 1 und/oder der Zulauf 2 und/oder der Zulauf 3 nicht mit einer konstanten Rate zudosiert werden, sondern mit nicht konstanter Rate zugefahren werden. Beispielsweise kann der Initiatorzu-
25 lauf während der Polymerisationsphase (d. h. während der Zugabe von Zulauf 2) mit einer höheren Rate dosiert werden als nach Beendigung des Zulaufs 2.

Coating von Darreichungsformen

Beispiel 7

gecoatete Ibuprofen-Minipellets

5

Zusammensetzung der Pellets

Substanz	Zusammensetzung pro Pellet [%]
Ibuprofen	100

Pelletgröße 100 - 300µm

10 Subcoating:

Als Subcoating wurde eine wässrige Zubereitung von 5 Gew.- % Kollicoat® IR (Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Pfropfcopolymer, PVAI/PEG 75/25, mittl. Molgewicht 45.000) und 5 Gew.-5 % Talkum unter den Sprühbedingungen des nachstehend genannten geschmacksmaskierenden Coatings auf die Ibuprofen-Minipellets aufgebracht.

15 Die Auftragsmenge betrug 4 Gew.- % bezogen auf die Menge eingesetzter Pellets.

Zusammensetzung der Sprührezeptur

Substanz	Anteil im Film [%]	Anteil in der Suspension [%]
30%ige wässrige Dispersion aus dem Beispiel 4	65,42	43,61
Triacetin	13,08	2,62
Talkum	21,5	4,3
Wasser, entmineralisiert	-	49,47
Summe	100	100

20 Der Weichmacher Triacetin wurde zu der Polymerdispersion gegeben und rühren gelassen. Talkum wurde in Wasser angeschlemmt und mittels eines High-Shear-Mixers homogenisiert. Anschließend wurden beide Zubereitungen gemischt.

Coatingparameter

25 Gecoatet wurde in einem Wirbelschichtgranulator "Glatt GPCG 3.1" der Fa. Glatt.

Sprühdüse	1 mm Durchmesser
Anzahl der Sprühdüsen	1
Befüllung	2,5 kg Ibuprofenpellets 100-300µm
Verfahren	Bottom-Spray (Wurster)
Sprühdruck	1,0 bar

Zulufttemperatur	58 °C
Ablufttemperatur	47 °C
Sprührate	10 g/min.
Sprühzeit	4 h
Trocknung	ca. 5 min.
Auftragsmenge/Gewichtszuwachs	18 %

Tablettierung zu Tabletten

Alle Inhaltsstoffe wurden in einem Mischer 10 min gemischt und auf einer Rundläuferpresse zu Tabletten verpresst.

5

Substanz	Zusammensetzung pro Tablette [mg]
gecoatete Ibuprofen Minipellets	244
Ludiflash ® Matrixhilfsstoff ^{*)}	300
Kollidon® CL-SF	20
Natriumstearyl-fumarat	12
Summe	576

Format: 11 mm biplan

- 10 ^{*)} Agglomerate aus 90 Gew.-% D-Mannitol, 5 Gew.-% Kollicoat® SR30 D (Polyvinylacetat/Polyvinylpyrrolidon/Natriumlaurylsulfat 90/10/0.1), 5 Gew.-% Crospovidon
Die Teilchengröße der Agglomerate liegt bei 150 bis 200 µm.

Tabletten- bzw. Pelleteigenschaften:

- 15 Bruchfestigkeit: 48N

Freisetzung, Pellets, Paddle, 50 UPM, 37 °C, 1000 ml, Einwaage 244 mg

	Acetatpuffer pH 4,5	Phosphatpuffer pH 6,8
Nach 45 min	>90%	<10%

Tabletten:

- 20 Paddle, 50 UPM, 37 °C, 1000 ml

	Acetatpuffer pH 4,5	Phosphatpuffer pH 6,8
Nach 45 min	>90%	<10%

Zerfall Tablette:

Zerfalltester Erweka Typ ZT 74, 37 °C

Acetatpuffer pH 4,5	Phosphatpuffer pH 6,8
21s	24s

5

Beispiel 8
gecoatete Coffein-Pellets

Zusammensetzung der Pellets

Substanz	Zusammensetzung pro Pellet [%]
Coffein, feines Pulver	20
Avicel PH 101 (MCC)	38,75
Granulac 230 (Lactose)	38,75
Kollidon VA 64	2,5

Herstellung durch
Extrusion, Pelletgröße
200 - 500 µm

Zusammensetzung der Sprührezeptur

Substanz	Anteil im Film [%]	Anteil in der Suspension [%]
30%ige wässrige Dispersi- on aus dem Beispiel 5	62,61	41,74
Acetyltriethylcitrat	9,39	1,88
Eisenoxid gelb	3	0,6
Kaolin	25	5
Wasser, entmineralisiert	-	50,78
Summe	100	100

20 Der Weichmacher Acetyltriethylcitrat wurde direkt zu der kationischen Polymerdispersion zugegeben und rühren gelassen. Talkum und Eisenoxid gelb wurden in Wasser angeschlemmt und mittels eines Ultraturrax homogenisiert. Anschließend wurden beide Phasen gemischt indem die Pigmentsuspension zu der Polymerdispersion gegeben wurde.

25

Coatingparameter:

Gecoatet wurde in einem Wirbelschichtgranulator "Glatt GPCG 3.1" der Fa. Glatt.

- 5 Folgende Bedingungen wurden eingestellt bzw. ergaben sich aus den Einstellungen:

Sprühdüse	1 mm Durchmesser
Anzahl der Sprühdüsen	1
Befüllung	2,5 kg Coffein-Pellets 200 – 500µm
Verfahren	Top-Spray
Sprühdruk	1,0 bar
Zulufttemperatur	62 °C
Ablufttemperatur	44 °C
Sprührate	15 g/min.
Sprühzeit	125 min.
Trocknung	ca. 5 min.
Auftragsmenge/Gewichtszuwachs	15 %

Tablettierung zu Tabletten

- 10 Alle Inhaltsstoffe wurden in einem Mischer 10 min gemischt und auf einer Rundläuferpresse zu Tabletten verpresst.

Substanz	Zusammensetzung pro Tablette [mg]
gecoatete Coffeinpellets	115
Ludiflash	300
Schokoladenaroma	3
Kollidon CL-SF	10
Natriumstearylformarat	10
Summe	438

Format: 10 mm biplan

15

Tabletten- bzw. Pelleteigenschaften:

Bruchfestigkeit Tabletten: 45N

- 20 Freisetzung, Pellets, Paddle, 50 UPM, 37 °C, 1000 ml, Einwaage 115 mg

	0,1N HCL	Phosphatpuffer pH 6,8
Nach 45 min	>95%	<10%

Tabletten:

Paddle, 50 UPM, 37 °C, 1000 ml

	0,1N HCL	Phosphatpuffer pH 6,8
Nach 45 min	>95%	<10%

5 Zerfall Tablette:

Zerfalltester Erweka Typ ZT 74, 37 °C

0,1N HCL	Phosphatpuffer pH 6,8
22s	19s

10 Beispiel 9: gecoatete Chininsulfat-Minipellets

Zusammensetzung der Pellets

Substanz	Zusammensetzung pro Pellet [%]	
Chininsulfat * 2 H ₂ O	10	15
Avicel PH 101 (MCC)	46,75	
Granulac 230 (Lactose)	40,75	
Kollidon VA 64	2,5	

Pelletgröße 75 - 200 µm

20 Zusammensetzung der Sprührezeptur

Substanz	Anteil im Film [%]	Anteil in der Suspension [%]
30%ige wässrige Dispersion aus dem Beispiel 6	68,26	45,51
Triacetin	10,24	2,05
Indigotinlack	1,5	0,3
Talkum	20	4
Wasser, entmineralisiert	-	48,14
Summe	100	100

Der Weichmacher Triacetin wurde direkt zu der Polymerdispersion zugegeben und rühren gelassen. Talkum und Indigotinlack wurden in Wasser angeschlemmt und mittels eines Ultraturrax homogenisiert. Anschließend wurden beide Zubereitungen gemischt, indem die Pigmentsuspension zu der Polymerdispersion gegeben wurde.

25

Coatingparameter:

Gecoatet wurde in einem Wirbelschichtgranulator "Glatt GPCG 3.1" der Fa. Glatt.

- 5 Folgende Bedingungen wurden eingestellt bzw. ergaben sich aus den Einstellungen:

Sprühdüse	1 mm Durchmesser
Anzahl der Sprühdüsen	1
Befüllung	1,5 kg Chininsulfatpellets 75-200 µm
Verfahren	Bottom-Spray (Wurster)
Sprühdruck	1,0 bar
Zulufttemperatur	63 °C
Ablufttemperatur	48 °C
Sprührate	10 g/min.
Sprühzeit	150 min.
Trocknung	ca. 5 min.
Auftragsmenge/Gewichtszuwachs	20 %

Tablettierung zu Tabletten

- 10 Alle Inhaltsstoffe wurden in einem Mischer 10 min gemischt und auf einer Rundläuferpresse zu Tabletten verpresst.

Substanz	Zusammensetzung pro Tablette [mg]
gecoatete Chininsulfatpellets	120
Ludiflash	350
Natriumstearylformurat	10
Summe	480

Format: 10 mm biplan

15

Tabletten- bzw. Pelleteigenschaften:

Bruchfestigkeit Tabletten: 43N

- 20 Freisetzung, Pellets, Paddle, 50 UPM, 37 °C, 1000 ml, Einwaage 120 mg

	0,1N HCL	Phosphatpuffer pH 6,8
Nach 45 min	>95%	<10%

Tabletten:

Paddle, 50 UPM, 37 °C, 1000 ml

	0,1N HCL	Phosphatpuffer pH 6,8
Nach 45 min	>95%	<10%

5 Zerfall Tablette:

Zerfalltester Erweka Typ ZT 74, 37 °C

0,1N HCL	Phosphatpuffer pH 6,8
24s	25s

10 Vergleichsbeispiele

Analog Beispiel 9 wurden die Chininsulfat-Minipellets wurden mit der gleichen Auftragsmenge folgender Produkte gecoatet:

Opadry® TM

Eudragit® EPO

15 Eudragit® RL 30 D

Ethylcellulose

Die gecoateten Pellets wurden ebenfalls zu Tabletten verpresst und analysiert, wobei zusätzlich ein Geschmackstest der Tabletten durchgeführt wurde. Zur Bestimmung des Geschmacks wurden die Pellets bzw. die Tablette 5 min im Mund mit der Zunge leicht bewegt.

Ergebnis:

	Freisetzung Pellets (45 min)		Freisetzung Tabletten (45 min)		Geschmack	
	0,1N HCL	Phosphat- puffer pH 6,8	0,1N HCL	Phosphat- puffer pH 6,8	Pellets	Tabletten
Erfindungs- gemäße Polymer- dispersion	>95%	<10%	>95%	<10%	Nicht bitter, neutral	Nicht bitter, leicht süß
Opadry TM	>95%	>95%	>95%	>95%	Sehr bitter	Sehr bitter
Eudragit EPO	>95%	31	>95%	41%	Leicht bitter	deutlich bitter
Eudragit RL	54%	44%	75%	64%	Leicht bitter	Bitter

30 D						
Ethylcellulose	65%	54%	>80%	74%	Leicht bitter	bitter

- Es zeigte sich, dass bei den Produkten Opadry TM, Eudragit EPO, Eudragit RL 30 D und Ethylcellulose vor allem in Tablettenform ein bitterer Geschmack auftrat. Dieser im
- 5 Vergleich zu den Pellets verstärkte bittere Geschmack ist auf die Instabilität des Coatings während der Tablettierung zurückzuführen.
- Bei der erfindungsgemäßen Polymerdispersion war hingegen kein bitterer Geschmack festzustellen.

Patentansprüche

1. Oral zerfallenden Dosierungsformen von geschmacksmaskierten Wirkstoffen, die zur Geschmacksmaskierung mit einem Überzug von Polymeren, die
5 N,N-Diethylaminoethylmethacrylat (DEAEMA) einpolymerisiert enthalten, versehen sind und in denen die geschmacksmaskierten Wirkstoffe in eine oral zerfallende Matrix eingebettet sind.
2. Dosierungsformen nach Anspruch 1, wobei der geschmacksmaskierende Überzug
10 ein Polymer, das
 - 43 bis 47 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, N,N-Diethylaminoethylmethacrylat a), und
 - 15 - 53 bis 57 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, wenigstens einer Verbindung b)als einzige Monomere einpolymerisiert enthält, darstellt.
- 20 3. Dosierungsformen nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend eine Matrix auf Basis von Zuckern und Gelatine.
4. Dosierungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend eine Matrix auf Basis von Zuckern oder Zuckeralkoholen oder deren Mischungen.
- 25 5. Dosierungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Matrix ein Sprengmittel enthält.
6. Dosierungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Matrix ein Sprengmittel aus der Gruppe bestehend aus quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (Crospovidon), Croscarmellose, und quervernetzter Carboxymethylcellulose.
- 30 7. Dosierungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Matrix ein in Wasser schwerlösliches Polymer enthält.
- 35

8. Dosierungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Matrix als Matrixkomponente eine coprozessierte Mischung aus
- 5 a) 60 - 98 Gew.-% mindestens eines Zuckers oder Zuckeralkohols oder Mischungen davon,
- b) 1 – 25 Gew.-% eines Sprengmittels,
- c) 1 – 15 Gew.-% von wasserunlöslichen Polymeren,
- d) 0 – 15 Gew.-% wasserlöslichen Polymeren, und
- e) 0 – 15 Gew.-% weiterer Hilfsstoffe,
- 10 wobei die Summe der Komponenten a) bis e) 100 Gew.-% beträgt, enthalten.