(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 293 489 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 9/26
A 61 K 31/135

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 309 489 0	(22)	26.11.87	(44)	05.09.91

(71) Isis-Chemie GmbH, Breithauptstraße 3–5, O - 9541 Zwickau, DE
(72) Kala, Helmut, Prof. Dr. sc. nat.; Wenzel, Udo, Prof. Dr. sc. nat.; Fahr, Frank, Doz. Dr. sc. nat.; Metzner, Jürgen, Doz. Dr. sc. med.; Steup, Albrecht, Dr. rer. nat.; Peinhardt, Günther, Dr. rer. nat.; Reichardt, Sylvia, Dr. rer. nat.; Freitag, Sabine, Dr. rer. nat.; Günther, Ulrich, Dipl.-Ing.; Vocke, Wolfgang, Dr. rer. nat.; Flöther, Frank-Ulrich, Dr. rer. nat., DE
(73) Isis-Chemie GmbH, O - 9541 Zwickau; Martin-Luther-Universität Halle, O - 4020 Halle; Zentralinstitut für Apothekenwesen und Medizintechnik, O - 4020 Halle, DE

(54) Verfahren zur Herstellung einer Pholedrin-Arzneiform mit gleichmäßig verzögerter Arzneistofffreisetzung

(55) Pholedrin; Retardarzneimittel; hydrophile Matrix; Mischung von Polyvinylalkoholen; Therapie hypotoner Kreislaufstörungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer peroral applizierbaren Retardarzneiformulierung des Pholedrins, in der der Arzneistoff in einer hydrophilen Matrix, die aus einem Gemisch von Polyvinylalkoholen mit unterschiedlichem Vinylacetatgehalt und nichttoxischen Hilfsstoffen besteht, eingebettet ist; sie trägt wesentlich zur Verbesserung der Therapie hypotoner Kreislaufstörungen bei, indem sie über einen gewünschten Zeitraum gleichmäßige Blutspiegelwerte des Arzneistoffes gewährleistet, und sie ist technologisch und ökonomisch vorteilhaft herzustellen.

ISSN 0433-6461

5 Seiten

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung einer Pholedrin-Arzneiform mit gleichmäßig verzögerter Arzneistofffreisetzung unter Verwendung einer Polyvinylalkoholmatrix, **gekennzeichnet dadurch,** daß man 10 bis 85% Pholedrin mit einer Hilfsstoffmischung, bestehend aus 5 bis 95 Gewichtsteilen eines vollverseiften Polyvinylalkoholes mit 0 bis 3% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 40 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 60000 bis 80000 und einer Gesamtoberfläche von größer 0,1 m^2/g und 95 bis 5 Gewichtsteilen eines teilverseiften Polyvinylalkoholes mit 10 bis 18% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 50 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 80000 einer Gesamtoberfläche von größer 0,5 m^2/g und einem spezifischen Porenvolumen von größer 0,2 cm^3/g vereinigt und ihr, bezogen auf die Gesamtmasse dieser Arzneistoff-Hilfsstoffmischung, 0 bis 10% Talkum und 0 bis 15% Magnesiumstearat zusetzt.

Hierzu 2 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer peroral applizierbaren Arzneiform des Pholedrins mit gleichmäßig verzögerter Arzneistofffreisetzung. Die ideale orale Retardform muß ähnlich wirken wie eine intravenöse Dauerinfusion, das heißt durch die gleichmäßige und vollständige Freisetzung des Arzneistoffes aus der Arzneiform über einen bestimmten Zeitraum wird ein konstanter therapeutischer Blutspiegel eingestellt, der eine Langzeitwirkung des Arzneimittels bei gleichzeitiger Reduzierung der Nebenwirkungen garantiert.
Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar und dient zur Herstellung eines vorzugsweise in der Therapie von hypertonen Kreislaufstörungen einsetzbaren Retardarzneimittels.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß man die Freisetzung von Arzneistoffen aus Arzneiformen durch Umhüllungs- oder Überzugs-, Einbettungs- und/oder Matrix- und Gerüstverfahren verzögern kann.
Die Anwendbarkeit aller dieser Verfahren ist vor allem abhängig von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffes und den klinisch-pharmakologischen Anforderungen an die Retardform.
Es ist bekannt, daß hydrophobe Matrices z.B. aus PVC, Polyethylen, Silikonharz und wachs- oder fettartigen Stoffen als Gerüstsubstanz für die Retardierung löslicher Arzneistoffe geeignet sind. Weiterhin ist bekannt, daß nach der Applikation unlöslicher Matrices die ausgelaugten Gerüste bei einigen Patienten Reizungen der Darmschleimhaut bzw. Ileussymptome auslösen können.
Die vorgenannten Nachteile können durch die bekannten Verfahren der Mikropelletierung umgangen werden, indem der Arzneistoff zu Pellets mit zeitlich verschiedener Arzneistofffreisetzung verarbeitet und in Hartgelatinekapseln gebracht wird (WO 8300264). Eine andere Möglichkeit Arzneistoffe zu retardieren, besteht in der Verwendung eines hydrophilen Matrix. So sind vor allem Zellulose-Matrices beschrieben (US 4443428, DE 3045634, DE 3246492, DE 3309516 u.a.). Für den Arzneistoff Pholedrin und seine physiologisch verträglichen Salze sind bisher keine Möglichkeiten der Herstellung fester peroral applizierbarer Arzneiformen mit gleichmäßig verzögerter Freisetzung bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung einer peroral applizierbaren Pholedrin-Retardarzneiform, die den Arzneistoff über einen gewünschten Zeitraum hinweg vollständig und gleichmäßig freigibt, wobei die Arzneistoffretardierung durch geeignete, industriell verfügbare, pharmazeutisch-technologisch gut zu verarbeitende Hilfsstoffe erfolgen soll.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Liberation des Arzneistoffes durch Inkorporation desselben in ein hydrophiles, unter physiologischen Bedingungen quellfähiges und erodierbares Matrixgerüst zu verzögern, wobei die Steuerung der Freisetzung des Arzneistoffes durch die eingearbeiteten hydrophilen Hilfsstoffe erfolgen soll.
Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß man 10 bis 85% Pholedrin mit einer Hilfsstoffmischung, bestehend aus 5 bis 95 Gewichtsteilen eines vollverseiften Polyvinylalkoholes mit 0 bis 3 Prozent Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 40 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 60000 bis 80000 und einer Gesamtoberfläche von größer 0,1 m^2/g und 95 bis 5 Gewichtsteilen eines teilverseiften Polyvinylalkoholes mit 10 bis 18% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 50 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 80000 und einer Gesamtoberfläche von größer 0,5 m^2/g vereinigt, der bezogen auf die Gesamtmasse dieser Arzneistoff-Hilfsstoffmischung 0 bis 10% Talkum und 0 bis 15% Magnesiumstearat zugesetzt werden; die Arzneiform kann vorzugsweise durch Direktverpressung hergestellt werden.
Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch die erfindungsgemäße Mischung zweier Polyvinylalkohole mit unterschiedlichem Vinylacetatgehalt die Nachteile der Retardierungsverfahren auf der Basis diffusionsgesteuerter hydrophober

und hydrophiler Matrices überwunden werden, und daß man durch das erfindungsgemäße Verfahren eine Pholedrin-Retardarzneiform erhält, die den Arzneistoff über einen gewünschten Zeitraum hinweg gleichmäßig und vollständig in vitro und in vivo freigibt (siehe Abb. 1 und 2).
Die Abbildungen zeigen, daß mit der erfindungsgemäßen Arzneiform relativ konstante, therapeutisch relevante Serumspiegel im Dosierungsintervall von 8 Stunden realisiert werden können. Überraschenderweise wurde weiterhin festgestellt, daß die Liberation des Pholedrins aus der erfindungsgemäßen Retardarzneiform durch die abgestimmte Ausnutzung von Erosions- und Diffusionsvorgängen dem idealen „Sustained-release-Typ" sehr nahe kommt.
Darüber hinaus ist es ein Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens, daß die Freisetzung des inkorporierten Arzneistoffes sowohl über das Arzneistoff-Hilfsstoffverhältnis als auch über das Verhältnis der Polyvinylalkohole mit unterschiedlichem Vinylacetatgehalt untereinander in weiten Grenzen gesteuert werden kann.

Beispiel

In einen Wirbelschichtgranulator werden 700g Pholedrinsulfat, 1680g Polyvinylalkohol mit einem Vinylacetatgehalt von 12%, 620g Polyvinylalkohol mit einem Vinylacetatgehalt von 3%, 90g Talk und 30g Magnesiumstearat gefüllt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gemischt.
Die so erhaltene Mischung wird auf einer Rundläufertablettenpresse zu Tabletten von 9mm Durchmesser und 212,0mg Tablettenmasse verpreßt.

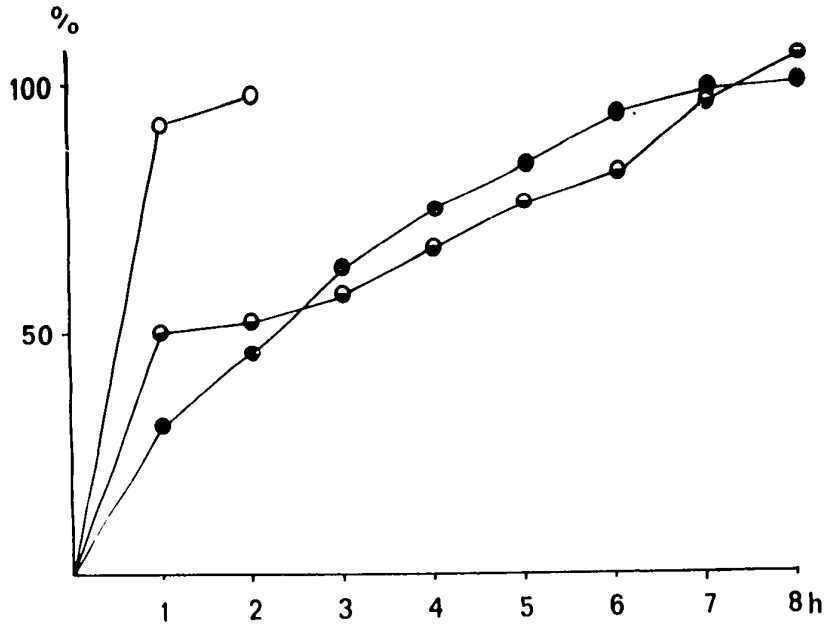

Abbildung 1 In vitro Freisetzung von Pholedrin aus der erfindungsgemäßen Arzneiform (●) im Vergleich zu einer eingeführten Arzneiform mit gestaffelter Freigabe (⊖) sowie zu einer Arzneiform mit sofortiger Arzneistofffreisetzung (○)

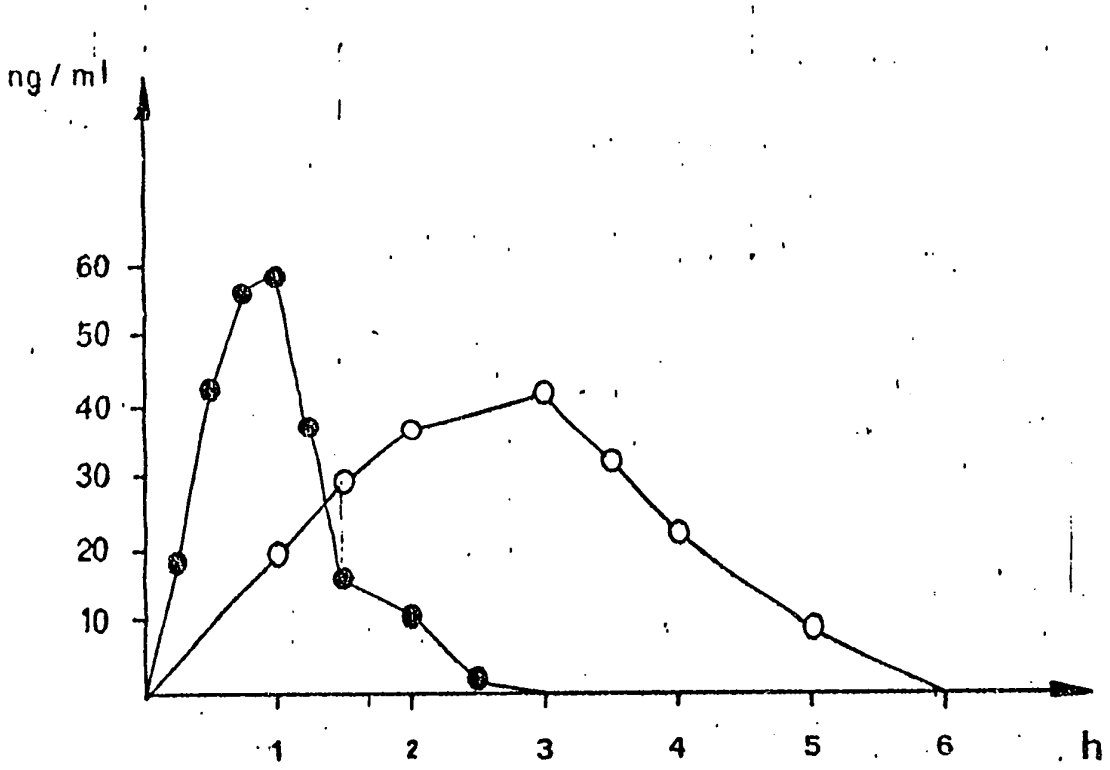

Abbildung 2

Serumkonzentrationsverlauf von Pholedrin nach Applikation der erfindungsgemäßen Pholedrin-Arzneiform (o) im Vergleich zu eingeführten Pholedrin-Arzneiformen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (●)