



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **272 999 A1**

4(51) A 61 K 9/36

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WPA 61 K / 316 898 0

(22) 20.06.88

(44) 01.11.89

(71) Martin-Luther-Universität Halle – Wittenberg, Halle, 4010, DD

(72) Hennig, Dietmar, Dr.; Wenzel, Udo, Prof. Dr.; Mank, Reinhard, Dr.; Schubert, Eberhard, Dipl.-Pharm.; Flöther, Frank-Ullrich, Dr. Dipl.-Chem.; Häusler, Olaf, Dip.-Pharm.; Schirner, Rolf, Dr. Dipl.-Ing., DD

(54) **Verfahren zur Herstellung überzogener Arzneiformen**

(55) Arzneiform, Stärkeester, Stärkeacetat, Überzug, Filmüberzug, Überzugsmischung, Weichmacher, Polyethylenglykol, Polyol, Polyalkohol

(57) Wasserlösliche Überzüge auf Arzneiformen werden aus einer wäßrigen, gegebenenfalls pigmentierten Lösung eines niedrig substituierten Stärkeesters mit organischen Säuren wie Stärkeacetat hergestellt. Darüber hinaus enthält die Lösung gleichzeitig sowohl Weichmacher als auch Polyethylenglykol. Als Weichmacher eignen sich Polyole und Polyalkohole. Die Verwendung dieser Überzugsmischung dient zur Herstellung von Filmüberzügen auf zerfallenden und auf nicht zerfallenden Arzneiformen.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von überzogenen Arzneiformen durch Aufbringen eines Films aus einem überwiegend wäßrigen, filmbildenden Überzugsmittel, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Überzugsmittel die wäßrige Lösung eines Stärkederivates, die darüber hinaus sowohl Weichmacher als auch Polyethylenglykol enthält, einsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Stärkederivat ein bzw. ein Gemisch niedrig substituierter Stärkeester mit organischen Säuren, die zusätzlich noch oxidiert sein können, eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß niedrig substituierte Stärkeacetate, die zusätzlich noch oxidiert sind, eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die wäßrige Lösung 1 bis 25%, vorzugsweise 5 bis 15% Stärkederivat enthält.
5. Verfahren nach Anspruch 1 und 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die wäßrige Lösung 2 bis 15%, vorzugsweise 3 bis 7% hydrophilen Weichmacher enthält.
6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Weichmacher Polyole und/oder Polyalkohole wie Glycerol, Propylenglykol, Ethylenglykol, Sorbitol und Polyvinylalkohol verwendet werden.
7. Verfahren nach Anspruch 1, 4 und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die wäßrige Lösung 0,5 bis 10% Polyethylenglykol enthält.
8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Polyethylenglykol mit der mittleren relativen Molekülmasse von 1 500 bis 35 000, vorzugsweise von 5 000 bis 6 000 eingesetzt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die wäßrige Lösung zusätzlich Talk, Titandioxid, Calciumcarbonat, Bolus alba und/oder Kaolin in einer Menge von 0,5 bis 15% enthält.
10. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Überzugsformulierung auf die zu überziehende Arzneiform bei gleichzeitiger Zuleitung erwärmter Luft aufgesprüht wird.
11. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Überzugsformulierung auf zerfallende und nicht zerfallende Arzneiformen aufgebracht werden kann.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Lackieren fester Arzneiformen durch Aufbringen einer wasserlöslichen, filmbildenden Überzugsmischung auf diese Arzneiformen und Trocknung des Films.

Charakterisierung des bekannten Standes der Technik

Wäßrige Überzugsmischungen für feste Arzneiformen sind seit langer Zeit bekannt und allgemein gebräuchlich. Als klassisches Verfahren ist die Zuckerdragierung zu nennen. Der Prozeß der Zuckerdragierung stellt ein äußerst zeit- und arbeitsaufwendiges Verfahren dar. Als nachteilig erweist es sich weiterhin, daß zur Erzielung eines ansprechenden Überzuges ein Massezuwachs von 50 bis 100% erforderlich ist. Aus diesen Gründen wird in zunehmendem Maße das Filmdragierverfahren eingesetzt. Durch Einsatz leistungsfähiger Dragierkessel- und Wirbelschichtmethoden werden bei der Filmdragierung hohe Durchsatzleistungen und eine weitgehende Automatisierung möglich. Bereits ein Massezuwachs von 1 bis 20% verleiht der Arzneiform die gewünschten Eigenschaften.

Wurden ursprünglich die Überzugsmaterialien als organische Lösungen eingesetzt, kommen in zunehmendem Maße wäßrige Überzugssysteme zur Anwendung. Gebräuchliche wasserlösliche Filmbildner, die einzeln oder in Mischungen eingesetzt werden, sind vor allem Cellulosederivate, Polymethacrylate, Polyethylenglykole, Polyvinylalkohole und Polyvinylpyrrolidone. Durch die Verwendung wäßriger Überzugsmittel können alle mit organischen Lösungsmitteln verbundenen Probleme wie Feuergefährlichkeit, Explosibilität, Toxizität und Abluftbelastung eliminiert werden. Zu ihrer Verarbeitung sind keine besonderen apparativen Voraussetzungen notwendig, wodurch ein breiteres Anwendungsgebiet erschlossen wird.

Beim Einsatz wäßriger Polymerlösungen als Überzugsmaterialien treten eine Reihe von Nachteilen auf. Auf Grund der mit steigender Polymerkonzentration schnell ansteigenden Viskosität muß bei einer Vielzahl von Polymeren mit niedrig konzentrierten Lösungen gearbeitet werden. Dadurch wird der gesamte Prozeß ökonomisch ungünstiger.

Der einfache Ersatz der organischen Lösungsmittel durch Wasser bringt während des Verarbeitungsprozesses eine Reihe von Problemen mit sich. Beim Aufsprühen der Lacklösung wird häufig eine sehr starke Klebeneigung der zu lackierenden Arzneiform beobachtet. Selbst Veränderungen von Herstellungsparametern wie Reduzierung der Sprühgeschwindigkeit und Erhöhung der Trocknungstemperatur führen oft nicht zum gewünschten Ergebnis.

Darüber hinaus weisen mit wäßrigen Systemen lackierte Tabletten eine rauhere Oberfläche auf als solche, die mit organischer Lösung lackiert werden.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, wäßrige Lösungen von Cellulosederivaten zur Filmdragierung einzusetzen. In der Patentschrift DE 2522483 wird durch Zusatz von Polyethylenglykol und gleichzeitiger Zufuhr erwärmter Luft eine Dragierung mit wäßrigen Lösungen von Cellulosederivaten beschrieben. Durch Zusatz von Saccharose zur wäßrigen Lösung eines niedrig substituierten Celluloseethers wird ebenfalls eine Lackierung auf wäßriger Basis möglich (DE 2605334). Als nachteilig erweist es sich bei der Verwendung dieser Cellulosederivate, daß der Gesamtfeststoffgehalt der Überzugsrezepturen in der Regel weit unter 10% liegt und dadurch der Prozeß durch das Verdunsten des hohen Wasseranteiles ökonomisch ungünstiger wird. Die Herstellung von Amylosefilmen ist aus den Patentschriften DE 2103620 und DE 2137767 bekannt. Können einerseits solche Filme nur aus mit Amylose angereicherter Stärke hergestellt werden, was zu einer merklichen Verteuerung des Endproduktes führt, erweist sich andererseits die Herstellung der Amyloselösung durch Dispergierung des weichgemachten Amylosegemisches durch Erhitzen bei 120 bis 170°C als kompliziert. Außerdem ist ein kontinuierlicher Sprühauftrag dieser Lösungen nicht möglich. Weiterhin ist der Einsatz eines Polysaccharids und eines Netznittels als temporärer Schutzanstrich auf Gegenständen aus der Patentschrift DE 3223443 bekannt. Durch Zusatz von Weichmachungs- und Hydrophobisierungsmitteln wird die Auflösung des Schutzüberzuges so stark zurückgedrängt, daß er für unseren Anwendungszweck nicht einsetzbar ist. Freie Filme werden aus wäßrigen Lösungen von Monostärkemonophosphat mit oder ohne Zusatz von Weichmacher bereits bei Zimmertemperatur erhalten (DE 2428133). Diese Rezepturen eignen sich jedoch auf Grund hoher Klebrigkeit während der Trockenphase nicht zum Aufbringen auf Arzneiformen. Schließlich ist aus der Patentschrift US 4643894 bekannt, daß wäßrige Überzugstemperaturen bestehend aus Maltodextrin, Weichmacher, Antiklebmittel, einem weiteren Filmbildner und farbgebenden Bestandteilen zur Erzielung eines Schutzüberzuges eingesetzt werden. Maltodextrine sind niedrig verzuckerte Stärken mit einem Dextroseäquivalent bis zu 20. Diese abgebauten Stärken erweisen sich als sehr schlechte Filmbildner, so daß der Zusatz eines weiteren Filmbildners sich zur Erzielung eines geschlossenen Überzuges als notwendig erweist.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von überzogenen Arzneiformen, das im Vergleich zur Zuckerdragierung einen geringeren Zeit- und Arbeitsaufwand erfordert. Dieser Überzug kann zur Abdeckung eines bitteren Geschmacks oder unangenehmer Geruchs, zum wirksamen Schutz gegen Umwelteinflüsse wie Licht und zur Erhöhung der mechanischen Stabilität und Abriebfestigkeit von Arzneiformen eingesetzt werden. Dabei soll das Verfahren technologisch einfach und gut reproduzierbar sein und unter Nutzung verfügbarer, physiologisch indifferenter Hilfsstoffe durchgeführt werden. Gegenüber bekannten wasserlöslichen Überzugsrezepturen, die bereits zur Filmdragierung eingesetzt werden, sind die Verarbeitungseigenschaften zu verbessern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein geeignetes Material für einen Schutzüberzug ausfindig zu machen, sowie durch Zusatz geeigneter Hilfsstoffe ein Verfahren zur Herstellung überzogener Arzneiformen zu finden. Erfindungsgemäß erhält man lackierte und den Anforderungen der Pharmakopöen entsprechende Arzneiformen, wenn man eine wäßrige Lösung eines mit organischen Säuren niedrig substituierten Stärkeesters, die gleichzeitig Polyethylenglykol und einen bzw. eine Mischung hydrophiler Weichmacher enthält, in bekannten Anlagen zur Filmdragierung verarbeitet. Solche Anlagen können konventionelle Dragierkessel, Spezialkessel oder entsprechende luftdurchströmte Apparaturen sein.

Die Auftragsmengen belaufen sich auf 3 bis 30%, vorzugsweise aber auf 5 bis 15% bezogen auf die Masse der eingesetzten unlackierten Arzneiform. Die so erhaltenen lackierten Arzneiformen weisen einen gleichmäßigen Überzug auf. Bei zerfallenden Tabletten tritt gegenüber den unlackierten Tabletten je nach Schichtdicke und Rezeptur nur eine geringe Verlängerung der Zerfallszeit ein. Bei nicht zerfallenden Tabletten, wie sie als Gerüst- oder Matrixformulierungen zur Retardierung breite Anwendung finden, wird durch den erfindungsgemäßen Überzug die initiale Freisetzung des Arzneistoffes nicht erniedrigt. Die Menge des Stärkeesters für eine wäßrige Lackierung beträgt 5 bis 20%, vorzugsweise jedoch 8 bis 12% bezogen auf 100% Lacklösung.

Um sowohl Rißbildung und Abblättern des Überzuges als auch Kleben bei der Verarbeitung zu verhindern, zeigte es sich, daß durch den erfindungsgemäßen gleichzeitigen Zusatz von Weichmacher und Polyethylenglykol zur wäßrigen Lösung des Stärkeesters eine einwandfreie Lackierung sichergestellt werden kann.

Als Weichmacher eignen sich besonders Polyole und Polyalkohole wie z. B. Glycerol, Propylenglykol, Ethylenglykol, Sorbitol und Polyvinylalkohol. Die Menge dieser Weichmacher beträgt 2 bis 15%, vorzugsweise jedoch 3 bis 7% bezogen auf 100% Lacklösung.

Als Polyethylenglykole sind solche mit einer relativen Molekülmasse von 1500 bis 20000 geeignet, ganz besonders jedoch Polyethylenglykol 5000 und Polyethylenglykol 6000. Ihre Konzentration beträgt 0,5 bis 10% bezogen auf 100% Lacklösung. Zusätzlich wurde gefunden, daß Zusätze von Talk, Titandioxid, Calciumcarbonat, Bolus alba und/oder Kaolin in einer Menge von 0,5 bis 15% bezogen auf 100% Lacklösung die Lackierung weiter verbessern. Die Korngröße der eingesetzten Feststoffe sollte dabei vorzugsweise unter 10µm liegen.

Will man die Arzneiform anfärben, so können zusätzlich lebensmittelrechtlich zugelassene Farbstoffe und Pigmente in die wäßrige, erfindungsgemäße Überzugslösung eingearbeitet werden. Die benötigte Farbstoffmenge richtet sich nach der gewünschten Farbintensität und muß in Beziehung zur eingesetzten Menge an Weißpigment gebracht werden.

Selbstverständlich kann die erfindungsgemäße Lacklösung auch aromatisiert werden und es können zusätzliche Süßungsmittel eingearbeitet werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1:

Die in diesem Beispiel benutzte Überzugsformulierung hat folgende Zusammensetzung:

Stärkeacetat	50 g
Glycerol	15 g
Sorbitol	10 g
Polyethylenglykol 6000	10 g
Talk	10 g
Titandioxid	5 g
Lebensmittelfarbstoff	0,2 g
Aqua	ad 500 g

Das Stärkeacetat wird unter Erwärmen in einem Teil Aqua (320 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wird der Lebensmittelfarbstoff, das Glycerol und das Sorbitol gegeben. Aus Talk, Titandioxid und Polyethylenglykol 6000 wird mit dem restlichem Aqua eine Pigmentsuspension hergestellt und obiger Lösung unter Rühren zugesetzt.

Mit dieser Lackpigmentsuspension werden 2 kg flach drageegewölbte Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm und einer Masse von 110 mg im Wirbelschichtgranulator WSG 5 mit Einsatz Glatt-Wurster lackiert. Bei einer Zulufttemperatur von 60°C, einem Sprühdruk von 200 kPa und einer Sprühgeschwindigkeit von 10 ml/min dauert der gesamte Vorgang 65 min. Die erhaltenen Filmtabletten haben einen glatten, gleichmäßig gefärbten, glänzenden Überzug, der sich sowohl in Wasser als auch in künstlichem Magensaft schnell auflöst. Die lackierten Tabletten zerfallen in beiden Medien innerhalb von 5 min.

Beispiel 2:

In diesem Beispiel wird folgende Überzugsformulierung eingesetzt:

Stärkeacetat	60 g
Glycerol	40 g
Polyethylenglykol 5000	10 g
Eisenoxid rot	10 g
Eisenoxid gelb	20 g
Titandioxid	5 g
Talk	15 g
Calciumcarbonat	20 g
Aqua	ad 900 g

Nachdem das Stärkeacetat in 500 ml Aqua unter Erwärmen gelöst ist, wird das Glycerol untergemischt. Aus Eisenoxid rot, Eisenoxid gelb, Talk, Calciumcarbonat und Polyethylenglykol 5000 wird mit dem restlichen Wasser eine Pigmentsuspension hergestellt und unter die Stärkeacetat/Glycerol-Lösung gerührt.

In einem zwiebelförmigen Dragierkessel von 45 cm Durchmesser und einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 35 bis 45 U/min wird die Überzugsformulierung auf 3 kg mittel drageegewölbte Tabletten von 9 mm Durchmesser und 260 mg Masse in Intervallen aufgesprüht. Der Sprühdruk beträgt dabei 300 kPa. Während des gesamten Prozesses, der nach 120 min abgeschlossen ist, wird kontinuierlich durch Einblasen von Warmluft von 60°C getrocknet.

Die im Ergebnis des Dragierprozesses erhaltenen Filmtabletten haben einen glatten, matt glänzenden Filmüberzug, der sich schnell auflöst. Sowohl in Wasser als auch in künstlichem Magensaft zerfallen die lackierten Tabletten innerhalb von 5 min.

Beispiel 3:

In diesem Beispiel kommt folgende Rezeptur zum Einsatz:

Stärkeacetat	50 g
Glycerol	25 g
Polyethylenglykol 6000	5 g
Titandioxid	15 g
Calciumcarbonat	15 g
Talk	10 g
Aqua	ad 600 g

Die Herstellung der Lackpigmentsuspension erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Mit dieser Formulierung werden 3 kg hydrophobe, nicht zerfallende Matrixtabletten von 11 mm Durchmesser und 450 mg Masse im Wirbelschichtgranulator WSG 5 mit Einsatz WSLD 3 lackiert. Bei einer Zulufttemperatur von 60°C, einem Sprühdruk von 300 kPa und einer Sprühgeschwindigkeit von 12 ml/min dauert der gesamte Lackiervorgang 60 min.

Die erhaltenen Filmdragees haben einen glatten, leicht glänzenden Filmüberzug, der sich schnell auflöst. Dadurch setzen die lackierten Matrixtabletten bei der in-vitro Prüfung der Arzneistofffreigabe innerhalb der ersten Stunde die gleiche Menge Arzneistoff frei wie die unlackierten Matrixtabletten.