



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 301 037 A7

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 31/195
A 61 K 31/765
A 61 K 9/22

DEUTSCHES PATENTAMT

(21)	DD A 61 K / 320 787 6	(22)	17. 10. 88	(45)	01. 10. 92
(72)	Wenzel, Udo, Prof. Dr. sc. nat.; Metzner, Jürgen, Doz. Dr. sc. med.; Weber, Günther, Dipl.-Ing.; Därr, Alfred, Pharmazierat Dr. rer. nat.; Freitag, Sabine, Dr. rer. nat.; Flöther, Frank-Ulrich, Dr. rer. nat.; Albert, Frank-Michael, Dipl.-Chem.; Haäse, Margit, Dr. rer. nat.; Leistner, Edith, Dipl.-Pharm., DE				
(73)	ISIS-Chemie GmbH, Alfred-Nobel-Straße 10, W - 4019 Monheim; Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg O - 4010 Halle; Zentralinstitut für Apothekenwesen und Medizintechnik Frankfurt (Oder), O - 1200 Frankfurt (Oder); Ingenieurschule für Pharmazie Leipzig, O - 7031 Leipzig, DE				
(54)	Peroral applizierbare Arzneiform zur Behandlung zentraler Dopaminmangelzustände				

(55) Morbus Parkinson; Levodopa; Carbidopa; Kombinationsarzneimittel; Liberationsbeeinflussung

(57) Die Erfindung betrifft eine peroral applizierbare Arzneimittelformulierung sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung, in der die Arzneistoffe Levodopa und Carbidopa in definierten Verhältnissen in eine hydrophile Grundlage, die aus einem Gemisch von Polyvinylalkoholen unterschiedlichen Vinylacetatgehaltes und nichttoxischen Hilfsstoffen besteht, eingebettet ist; sie erweitert wesentlich die Möglichkeiten der Therapie von zentralen Dopaminmangelzuständen, insbesondere bei Morbus Parkinson, indem sie in der Anflutungsphase therapeutisch effektive Blutspiegelwerte gewährleistet.

Patentansprüche:

1. Peroral applizierbare Arzneiform zur Behandlung zentraler Dopaminmangelzustände, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform 100 bis 250 Masseteile Levodopa, 10 bis 25 Masseteile Carbidopa, ein Polymerengemisch, bestehend aus 0 bis 100 Masseteilen eines vollverseiften Polyvinylalkohols (PVA 1) mit 0 bis 3% Vinylacetatgehalt, einer mittleren Molmasse von 60 000 bis 80 000, einer Gesamtoberfläche von $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ bis $0,18 \text{ m}^2/\text{g}$ und 100 bis 0 Masseteilen eines teilverseiften Polyvinylalkohols (PVA 2) mit 10 bis 18% Vinylacetatgehalt, einer mittleren Molmasse von 80 000, einer Gesamtoberfläche von $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ bis $0,69 \text{ m}^2/\text{g}$ und einem spezifischen Porenvolumen von $0,2 \text{ cm}^3/\text{g}$ bis $0,36 \text{ cm}^3/\text{g}$, in Anteilen von 10–200%, bezogen auf die Menge an Arzneistoffen, sowie eine geeignete Menge üblicher galenischer Hilfsstoffe enthält.
2. Verfahren zur Herstellung der Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 100 bis 250 Masseteile Levodopa, 10 bis 25 Masseteile Carbidopa, ein Polymerengemisch, bestehend aus 0 bis 100 Masseteilen eines vollverseiften Polyvinylalkohols (PVA 1) mit 0 bis 3% Vinylacetatgehalt, einer mittleren Molmasse von 60 000 bis 80 000, einer Gesamtoberfläche von $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ bis $0,18 \text{ m}^2/\text{g}$ und 100 bis 0 Masseteilen eines teilverseiften Polyvinylalkohols (PVA 2) mit 10 bis 18% Vinylacetatgehalt, einer mittleren Molmasse von 80 000, einer Gesamtoberfläche von $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ bis $0,69 \text{ m}^2/\text{g}$ und einem spezifischen Porenvolumen von $0,2 \text{ cm}^3/\text{g}$ bis $0,36 \text{ cm}^3/\text{g}$, in Anteilen von 10 bis 200%, bezogen auf die Menge an Arzneistoffen, sowie eine geeignete Menge üblicher galenischer Hilfsstoffe vereinigt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine peroral applizierbare Arzneiform, die eine Kombination der Arzneistoffe Levodopa und Carbidopa in definierten Verhältnissen beinhaltet sowie ein Verfahren zu deren Herstellung. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar und dient zur Bereitstellung eines zur Therapie des Morbus Parkinson einsetzbaren Arzneimittels.

Bekannter technischer Hintergrund

Schwere Störungen der Bewegungsautomatik – das sogenannte Parkinson-Syndrom – kommen mit zunehmendem Lebensalter gehäuft vor.

Der zerebrale Mangel des für die extrapyramidale Motorik notwendigen Neurotransmitters Dopamin in den Basalganglien des Gehirns der Erkrankten, insbesondere im Corpus striatum, als Folge einer Nigrostrialis-Degeneration unbekannter Ätiologie führt zu einem Ungleichgewicht zwischen den die Bewegungsabläufe vermittelnden dopaminergen und cholinergen Neurotransmittersystemen.

Eine Substitution des fehlenden biogenen Amins läßt sich durch Zufuhr seiner die Blut-Hirn-Schranke penetrierenden Vorstufe Levodopa realisieren, welche in die dopaminergen Neuronen aufgenommen und zu Dopamin decarboxyliert wird (Birkmayer, Hornkiewicz, Wien. Klin. Wochenschrift 73 [1961], 787). Es ist bekannt, daß die periphere Dopadecarboxylierung von Levodopa durch die gleichzeitige perorale Applikation eines geeigneten Decarboxylasehemmers, wie z.B. Carbidopa (DE-PS 3012602, US-PS 3,769,424) oder Benserazid (DE-PS 3235093) weitgehend unterdrückt wird, woraus ein deutlicher Anstieg der Levodopa-Serumspiegel resultiert, der eine relevante Reduzierung der therapeutisch notwendigen Dosis und eine damit verbundene Verminderung von gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen ermöglicht.

Bekannt ist die Herstellung von Levodopa und Carbidopa enthaltenden Kapseln, Filmtabletten und im Magensaft schwimmfähigen Tabletten (GB-PS 1243474, US-PS 4,424,235, BE-PS 894376). Weiterhin ist bekannt, daß internationale Standards bisher lediglich eine sehr schnelle In-vitro-Liberation fordern (USP XXI). Bekannt sind außerdem Methoden zur Herstellung von Arzneimitteln, aus denen die Arzneistoffe Levodopa und Carbidopa langsam und gleichzeitig freigesetzt werden. Diese Arzneimittel können beispielsweise polymere Matrices (EP-PS 0253490, EP-PS 0320051), Pellets (DE-PS 3841955, EP-PS 0260236, EP-PS 0324947) oder auch mehrschichtige Formlinge (EP-PS 0302693, EP-PS 0314206) sein.

Weiterhin ist bekannt, daß die Umwandlung eines Arzneistoffes bzw. eines Arzneistoffgemisches zur Arzneiform ein wesentliches Mittel zur Beeinflussung der Bioverfügbarkeit ist. Sie ist gleichzeitig eine Methode, um durch geeignete pharmazeutisch-technologische Hilfsstoffe sehr niedrige Arzneistoffdosen handhabbar zu machen bzw. um Arzneistoffinkompatibilitäten in Arzneistoffgemischen entgegenzuwirken oder die chemische Stabilität eines oder mehrerer Arzneistoffe zu gewährleisten. Weiterhin ist für die Herstellung von Tabletten eine Vielzahl von Verfahren bekannt, deren Ziel es ist, pulverförmige Arzneistoffe bzw. Mischungen aus pulverförmigen Arzneistoffen und pharmazeutisch-technologischen Hilfsstoffen unter technischen Bedingungen in Tabletten zu überführen. Es ist bekannt, daß durch Zugabe geeigneter pharmazeutisch-technologischer Hilfsstoffe zu Arzneistoffen oder Arzneistoff-Mischungen die Eigenschaften der Kompositionen, wie Stabilität, elektrostatische Aufladbarkeit, Fließ- und Tablettverhalten sowie ihre Bioverfügbarkeit, beeinflusst und verändert werden können.

Ebenso ist die Abfüllung von arzneistoffhaltigen Pulvermischungen, Granulaten, Pellets u.ä. in Hartgelatine-kapseln beschrieben. Weiterhin ist bekannt, daß durch die Zugabe von Polyvinylalkoholen eine signifikante Verzögerung der Arzneistoffliberation erzielt werden kann (U. Meyer, Diss., Berlin 1977) und daß mit Polyvinylalkohol allgemein schnell zerfallende feste Tabletten herstellbar sind (W. Rietschel, „Die Tablette“, 104, Aulendorf, 1966).

Beschreibung

Die zum Teil erhebliche Variabilität des klinischen Bildes der Parkinsonkrankheit erfordert eine sensible, individuell einstellbare medikamentöse Therapie.

Einerseits müssen dem Therapeuten Arzneiformen zur Verfügung stehen, die durch eine sofortige vollständige Liberation der Arzneistoffe Levodopa und Carbidopa im Tagesablauf eingetretene Transmitterdefizite ausgleichen und damit eine schnelle Besserung des Gesamtzustandes der Patienten erreichen können.

Andererseits treten aber bei einer nicht geringen Anzahl der Patienten auch infolge der zügigen Wirkstofffreigabe einer Langzeittherapie mit nachfolgend hohen Levodopa-Plasmaspiegeln unerwünschte und unangenehme, das Befinden stark beeinträchtigende Nebenwirkungen auf.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine peroral applizierbare Arzneiform sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung zu entwickeln, nach dem aus Levodopa und Carbidopa Tabletten und Kapseln hergestellt werden können, aus denen die Arzneistoffe im Anflutungszeitraum von etwa 30–45 min gesteuert und über einen weiteren gewünschten Zeitraum hinweg vollständig und gleichmäßig, aber nicht signifikant verzögert, freigegeben werden.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß 100 bis 250 Masseteile Levodopa und 10 bis 25 Masseteile Carbidopa mit einem Polymerengemisch, bestehend aus 0 bis 100 Masseteilen eines vollverseiften Polyvinylalkohols mit 0–3% Vinylacetatgehalt, einer mittleren Molmasse von 60 000 bis 80 000, einer Gesamtoberfläche von $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ bis $0,18 \text{ m}^2/\text{g}$ und 100 bis 0 Masseteilen eines teilverseiften Polyvinylalkohols mit 10 bis 18% Vinylacetatgehalt, einer mittleren Molmasse von 80 000, einer Gesamtoberfläche von $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ bis $0,69 \text{ m}^2/\text{g}$ und einem spezifischen Porenvolumen von $0,2 \text{ cm}^3/\text{g}$ bis $0,36 \text{ cm}^3/\text{g}$, in Anteilen von 10 bis 200%, bezogen auf die Menge an Arzneistoffen, vereinigt werden. Dieser Arzneistoff-Polymeren-Mischung werden übliche galenische Hilfsstoffe in einer Menge zugesetzt, welche es ermöglicht, die Arzneiform jeweils in an sich bekannter Weise herzustellen, so zum Beispiel durch Direkttablettierung, Tablettierung nach Granulierung mit einem geeigneten Bindemittel oder durch Abfüllung in Hartgelatinekapseln.

Als Polyvinylalkohole werden vorzugsweise kommerzielle Produkte verwendet, deren k-Werte (Fikentscher, Cellulosechemie 13 [1932], 58) für vollverseifte Polyvinylalkohole in einem Bereich von 40 bis 59 und für teilverseifte Polyvinylalkohole in einem Bereich von 50 bis 59 liegen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäße Mischung der Hilfs- und Arzneistoffe und die dadurch mögliche einfache pharmazeutisch-technologische Verarbeitung zur Lösung der Aufgabenstellung führt.

Weiterhin wurde überraschenderweise gefunden, daß man durch das erfindungsgemäße Verfahren, dem Einsatz von Kombinationen von Polyvinylalkoholen verschiedener Restacetatgehalte, Levodopa/Carbidopa-Arzneiformulierungen erhält, die die Arzneistoffe schnell und vollständig freigeben, aber deren Arzneistoffliberation in der Anflutungsphase nach Bedarf variiert bzw. gesteuert werden kann.

Das erfindungsgemäße Vorgehen führt zu einer Arzneiform, die beide Arzneistoffe schnell und über einen bestimmten Zeitraum hinweg in definierten Verhältnissen freisetzt und somit eine optimale Bioverfügbarkeit des peripheren Dopadecarboxylasehemmers Carbidopa und des Dopamin-Precursors Levodopa sichert.

Für verschiedene Patientengruppen ist es dadurch möglich, mit minimalem Aufwand Arzneiformen mit jeweils optimalem Freigabeverhalten bereitzustellen.

Mit der beschriebenen Arzneiform kann somit entsprechend dem klinischen Bild dem Erfordernis des Einsatzes von Levodopa/Carbidopa-Arzneiformen mit unverzüglich und vollständiger bzw. initial verzögerter Liberation nachgekommen werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1–12

Levodopa wird mit Carbidopa, einem vollverseiften Polyvinylalkohol mit einem Vinylacetatgehalt von 2,5%, einer mittleren Molmasse von 70 000, einer Gesamtoberfläche von $0,14 \text{ m}^2/\text{g}$ und einem k-Wert von 55, im folgenden als PVA 1 bezeichnet, einem teilverseiften Polyvinylalkohol mit einem Vinylacetatgehalt von 15%, einer mittleren Molmasse von 80 000, einer Gesamtoberfläche von $0,57 \text{ m}^2/\text{g}$, einem spezifischen Porenvolumen von $0,3 \text{ cm}^3/\text{g}$ und einem mittleren k-Wert von 55, im folgenden als PVA 2 bezeichnet, und Magnesiumstearat gemischt und mit einer Preßkraft von 10–50 kN direkt zu Tabletten verpreßt.

Untersuchte Tablettenrezepturen: Tabelle 1

In-vitro-Arzneistoffliberation: Tabelle 2

Beispiel 13

250 g Levodopa, 25 g Carbidopa, 25 g eines vollverseiften Polyvinylalkohols mit einem Vinylacetatgehalt von 3%, einer mittleren Molmasse von 60 000, einer Gesamtoberfläche von $0,104 \text{ m}^2/\text{g}$ und einem k-Wert von 45, 100 g Cellulosepulver mit einem Kornspektrum von $<0,16 \text{ mm} \geq 65\%$ und $<0,05 \text{ mm} - 10$ bis 30% und 5 g Magnesiumstearat werden gemischt und mit 100 ml einer 2%igen Gelatinelösung im Wirbelschichtgranulator bei 60°C granuliert und bis zu einem Restwassergehalt von 3 bis 4% getrocknet. Das Granulat wird durch anschließende Siebung auf eine maximale Korngröße von 1,2 mm gebracht und zu Tabletten mit einer Soll-Masse von 407 mg bei einer Preßkraft von 10–50 kN verpreßt.

In-vitro-Arzneistoffliberation: Tabelle 2

Beispiel 14

250 g Levodopa, 25 g Carbidopa, 94 g Cellulosepulver mit einem Kornspektrum von $<0,16 \text{ mm} \geq 65\%$ und $<0,05 \text{ mm} - 10$ bis 30%, 3 g Siliziumdioxid und 51 g PVA 1 werden im Wirbelschichtgranulator gemischt, mit 10 ml einer 20%igen wäßrigen Zitronensäurelösung besprüht und mit 150 ml einer 5%igen wäßrigen Lösung von PVA 1 granuliert und gleichzeitig bei einer Temperatur von 60°C bis zu einem Restwassergehalt von 3 bis 4% getrocknet.

Das Granulat wird durch Siebung auf eine maximale Korngröße von 1,2 mm gebracht, mit 30 g Talk und 5 g Magnesiumstearat 15 min gemischt und bei einer Preßkraft von 10–50 kN zu Tabletten mit einer Soll-Masse von 440 mg verpreßt.
In-vitro-Arzneistoffliberation: Tabelle 2

Beispiel 15

100 g Levodopa, 25 g Carbidopa, 16 g PVA 1, 5 g PVA 2 und 3 g Siliziumdioxid werden im Wirbelschichtgranulator gemischt, mit 10 ml einer 20%igen Zitronensäurelösung besprüht und mit 75 ml einer 10%igen wäßrigen Lösung von PVA 1 granuliert und gleichzeitig bei einer Temperatur von 60°C bis zu einem Restwassergehalt von 3–4% getrocknet.
Das Granulat wird durch Siebung auf eine maximale Korngröße von 1,00 mm gebracht, mit 90 g Cellulosepulver mit einem Kornspektrum von <0,16 mm > / = 65% und <0,05 mm – 10 bis 30%, 10 g Talk und 2 g Magnesiumstearat 15 min gemischt und jeweils zu 260 mg in eine Hartgelatine kapsel gefüllt.
In-vitro-Arzneistoffliberation: Tabelle 2

Tabelle 1

Beispiel	Levodopa mg	Carbidopa mg	PVA 1 mg	PVA 2 mg	Mg-Stearat mg
1	100	10	100	10	5
2	100	25	100	25	5
3	150	15	150	15	5
4	250	25	250	25	5
5	250	25	25	100	5
6	250	25	125	0	5
7	250	25	0	125	5
8	250	25	100	25	5
9	100	25	2,5	10	5
10	100	25	12,5	50	5
11	100	25	25	100	5
12	100	25	50	200	5

Tabelle 2

Zeit min	Levodopa				Carbidopa			
	15	30	45	60	15	30	45	60
Beispiel	Arzneistoff %							
1	82,3	95,4	99,0	101,0	81,4	93,5	99,2	100,0
2	85,2	93,1	100,3	–	83,2	91,5	98,7	–
3	83,6	94,4	100,1	–	84,7	96,4	99,0	–
4	89,6	97,7	100,5	–	85,3	97,6	100,4	–
5	42,1	69,2	86,9	100,2	33,6	70,4	91,2	98,0
6	07,3	98,1	100,0	–	86,7	87,2	103,0	–
7	35,2	45,4	70,9	82,9	34,9	46,6	69,2	80,1
8	74,7	86,3	95,1	103,0	74,2	83,3	98,4	–
9	47,2	75,5	93,7	98,3	42,9	75,1	92,8	98,4
10	43,6	73,5	100,0	–	40,2	73,0	92,9	98,7
11	32,4	44,2	59,4	68,3	30,7	40,3	53,6	61,4
12	27,7	38,6	53,1	64,8	28,6	37,4	51,1	65,8
13	74,3	98,6	102,0	–	87,0	100,0	–	–
14	89,2	92,1	93,0	94,2	85,2	90,4	92,6	95,4
15	86,4	94,1	98,9	99,7	84,8	92,3	98,1	100,1

Bei den Beispielen 7, 11 und 12 wurde die Arzneistofffreigabe über 60 Minuten hinaus geprüft:

Beispiel	Levodopa		Carbidopa	
	90 min	120 min	90 min	120 min
7	103,0	–	100,0	–
11	85,6	99,1	86,3	102,2
12	86,4	100,0	84,5	98,6