



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 759 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 9/22

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 325 353 5	(22)	31.01.89	(44)	14.11.91
(71)	siehe (73)				
(72)	Wenzel, Udo, Prof. Dr., DE; Metzner, Jürgen, Doz. Dr., DE; Jaeger, Halvor, Dr., DE und US; Salama, Zoser B., Dr., DE und SD; Nindel, Horst, Dr. Dipl.-Chem., DE				
(73)	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, O - 4010 Halle, DE				
(74)	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, BfS, Universitätsplatz 10, O - 4010 Halle, DE				
(54)	Erosionsgesteuertes Arzneistofffreigabesystem und Verfahren zu seiner Herstellung				

(55) perorale Arzneiform; gesteuerte Wirkstofffreisetzung; schwerlösliche Arzneistoffe; begrenzt quellende Cellulosederivate

(57) Die Erfindung betrifft eine Arzneiform zur vorzugsweise peroralen Applikation mit gesteuerter Wirkstofffreisetzung und ein Verfahren zu deren Herstellung, aus der vorzugsweise schwerlösliche Arzneistoffe verzögert, – und bei möglicher Kombination mit geeigneten leichtlöslichen Arzneistoffen diese rasch oder nur wenig verzögert freigesetzt werden. Der oder die Arzneistoffe werden mit begrenzt quellfähigen Hilfsstoffen, z. B. mikrokristallinen Cellulosen oder Stärken, und Hilfsstoffen, die eine höhere Affinität zu Wasser haben und als Quellungscontroller wirken (z. B. Polyethylenglycole, stark hydratisierende anorganische Verbindungen) sowie weiteren nichttoxischen Hilfsstoffen, die die Verarbeitbarkeit zur und die Benetzbarkeit der Arzneiform beeinflussen, in üblicher Art vereinigt und zu Formlingen verpreßt. Die so hergestellten Arzneiformen tragen wesentlich zur Verbesserung der Therapie der verschiedensten Erkrankungen bei, da sie bei einer Inkorporierung geeigneter, vorzugsweise schwerlöslicher Arzneistoffe in die erfindungsgemäße Arzneiform und unter Nutzung des Verfahrens zu deren Herstellung die Einstellung und Aufrechterhaltung therapeutisch effektiver Blutspiegelwerte gewährleisten, und sie sind technologisch und ökonomisch sehr vorteilhaft herzustellen.

ISSN 0433-6461

6 Seiten

Vorlage nicht besser kopierfähig

b

Patentansprüche:

1. Erosionsgesteuertes Arzneistofffreigabesystem, **dadurch gekennzeichnet**, daß es aus schwerlöslichen Arzneistoffen, deren Kombinationen oder deren Kombinationen mit leichtlöslichen Arzneistoffen und begrenzt quellfähigen Hilfsstoffen, vorzugsweise mikrokristalliner Cellulose oder Stärke, die nur eine geringe Gelbildungstendenz aufweisen, und einem Hilfsstoff oder einer Mischung mehrerer Hilfsstoffe mit höherer Affinität als die begrenzt quellende Rezepturkomponente zu Wasser, dem Quellungscontroller, besteht und für die schwerlöslichen Arzneistoffkomponenten eine verzögerte, für die gut löslichen Arzneistoffkomponenten jedoch nur eine wenig verzögerte Freisetzung garantiert.
2. Erosionsgesteuertes Arzneistofffreigabesystem nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es als weiteren Zusatz übliche hydrophobierende Hilfsstoffe enthält.
3. Erosionsgesteuertes Arzneistofffreigabesystem nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß es als begrenzt quellfähigen Hilfsstoff mikrokristalline Cellulosen, z. B. Avicel, Heweten, Elcema, Vitacel, enthält.
4. Erosionsgesteuertes Arzneistofffreigabesystem nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß es als begrenzt quellfähige Hilfsstoffe handelsübliche Stärken, z. B. Reisstärke, Maisstärke, Kartoffelstärke, enthält.
5. Erosionsgesteuertes Arzneistofffreigabesystem nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß es als begrenzt quellfähige Hilfsstoffe Mischungen der in Anspruch 3 und 4 genannten Hilfsstoffe enthält.
6. Erosionsgesteuertes Arzneistofffreigabesystem nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß es als Quellungscontroller handelsübliche Polyethylenglycole, vorzugsweise mit einer mittleren relativen Molmasse von 5000 bis 35000 enthält.
7. Erosionsgesteuertes Arzneistofffreigabesystem nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß es als hydrophobierenden Zusatz Fettsäuren, Metallsalze von Fettsäuren, Silikone enthält.
8. Erosionsgesteuertes Arzneistofffreigabesystem nach den Ansprüchen 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß es einen Gesamthilfsstoffanteil von 5 bis 95 Gew.-% der gesamten Masse der Arzneistoffzubereitung enthält.
9. Erosionsgesteuertes Arzneistofffreigabesystem nach den Ansprüchen 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß es ein Verhältnis zwischen begrenzt quellfähigem Hilfsstoff und Quellungscontroller vorzugsweise von 1:1 bis 100:1 aufweist.
10. Erosionsgesteuertes Arzneistofffreigabesystem nach den Ansprüchen 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß es, bezogen auf die Gesamtmasse, 0 bis 50% hydrophobierende Hilfsstoffe enthält.
11. Verfahren zur Herstellung eines erosionsgesteuerten Arzneistofffreigabesystems, **dadurch gekennzeichnet**, daß nach üblichen fachgerechten Vorgehensweisen, beispielsweise auch Granulation der Rezepturkomponenten, gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Tablettierhilfsstoffe, die Komponenten in an sich bekannter Weise zu Tabletten verpreßt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine Arzneiform und ein Verfahren zu deren Herstellung, die vorzugsweise peroral appliziert werden soll, die insbesondere für schwerlösliche Arzneistoffe eine gesteuerte Freisetzung aus der Arzneiform ermöglicht und bei Kombination schwerlöslicher mit leichtlöslichen Arzneistoffen letztere nur wenig verzögert freisetzt, was sich vorteilhaft bei einer Kombinationstherapie auswirken kann.

Die ideale perorale Retardarzneiform muß so beschaffen sein, daß die Freisetzung des zu retardierenden Arzneistoffes über einen bestimmten Zeitraum hinweg, der durch therapeutische und physiologische Gesichtspunkte bestimmt ist, in definierten Verhältnissen erfolgt und die Aufrechterhaltung der gewünschten Blutkonzentration des oder der Arzneistoffe über diesen Zeitraum hinweg gesichert ist.

Das Verfahren garantiert die komplikationslose Herstellung der Arzneiform nach an und für sich bekannten pharmazeutisch-technologischen Verfahrensschritten.

Die erfindungsgemäße Arzneiform und das Verfahren zu deren Herstellung sichern eine optimale Bioverfügbarkeit der inkorporierten Arzneistoffe.

Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar und dient zur Herstellung von Arzneimitteln mit gesteuerter Wirkstofffreisetzung.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der pharmazeutischen Technologie ist es bekannt, Wirkstoffe so in Zubereitungen einzuarbeiten, daß sie aus diesen Zubereitungen mit einer vorgegebenen Geschwindigkeit freigegeben werden. Arzneistoffe, die zur therapeutischen Behandlung täglich mehrmals verabreicht werden müssen, weil sie entweder zu schnell aus dem Organismus eliminiert werden oder bei einer geringeren Zahl von Applikationen entsprechend höherer Dosen nicht zu tolerierende Blutspiegelfluktuationen hervorrufen, werden häufig in Zubereitungen mit retardierter Freisetzungseigenschaft überführt.

Die bekannten Verfahren, die in Lehrbüchern, Monografien und Patentschriften (z. B. Pharmazeutischen Technologie/hrsg. von H. Sucker; Stuttgart 1978; Voigt; Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Berlin 1988;) beschrieben sind, gestatten je nach Wirkstoffeigenschaften und Dosierung des Arzneistoffes durch den Einsatz spezieller geeigneter hydrophiler Hilfsstoffe (z. B. quellfähiger gelbildender Cellulosederivate wie Methyl-, Hydroxypropylmethyl-, Na-Carboxymethylcellulose, Polyvinylalkohole usw.) oder hydrophober Hilfsstoffe (z. B. Acrylate, Silikone, Fette, Fettsäuren und deren Salze, Polyethylen, PVC usw.) eine Steuerung der Freisetzung durch eine Einbettung in eine Matrix aus diesen Hilfsstoffen oder durch den Einschluß in diffusions- und lösungsverzögernde Barrieren (z. B. Membranen).

Ganz allgemein gilt die Regel, daß gut wasserlösliche Substanzen mit schlecht löslichen oder abbaubaren Hilfsstoffen und schlecht wasserlösliche Substanzen mit gut löslichen oder abbaubaren Hilfsstoffen verarbeitet werden müssen. Diese Retardierungshilfsstoffe werden z. T. allein, häufig jedoch mit weiteren Hilfsstoffen, die eine Verarbeitung erst ermöglichen, verwendet. Insbesondere für niedrigdosierte Wirkstoffe ist es erforderlich, geeignete Füllstoffe zur Aufstockung der Masse der Tabletten einzusetzen, die möglichst nur gering die Liberationseigenschaften des inkorporierten Wirkstoffes aus der Normal- oder Retardarzneiform beeinflussen.

Weite Verbreitung unter den Füllstoffen für Normalarzneiformen haben neben Lactose die verschiedenen Stärkesorten gefunden. Als besonders geeignete Füllstoffe für die Pulverpressung gelten die mikrokristallinen Cellulosen. Durch den faserigen Aufbau der Cellulose übt diese häufig auch Bindemittelfunktionen aus.

Allerdings ergibt mikrokristalline Cellulose Tabletten mit sehr rascher Zerfallszeit (Pharmazeutischen Technologie/hrsg. von H. Sucker; Stuttgart 1978, S. 373), so daß für den Fachmann der Einsatz dieser mikrokristallinen Cellulosen mit ihrem begrenzten Quellvermögen, das zwar bei Kontakt mit Wasser oder Verdauungsflüssigkeit zum raschen Zerfall der Tabletten führt, nicht aber eine die Freisetzung behindernde Gelbarriere aufbaut wie beispielsweise substituierte, lösliche stark quellende Cellulosederivate (Methyl- Propyl-, Hydroxypropyl-, Na-Carboxymethylcellulose usw.) für Retardarzneiformen nicht sinnvoll ist.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist eine feste Arzneiform bzw. ein Verfahren zur Herstellung einer festen Wirkstoffzubereitung, die den inkorporierten Arzneistoff oder Arzneistoffkombinationen über einen gewünschten und physiologisch wie therapeutisch sinnvollen Zeitraum hinweg vollständig und gesteuert freigibt, wobei für die Herstellung geeignete, industriell verfügbare, pharmazeutisch-technologisch gut zu verarbeitende und nicht toxische Hilfsstoffe eingesetzt werden sollen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein erosionsgesteuertes Arzneistofffreigabesystem und Verfahren zu seiner Herstellung zu entwickeln, nach dem Retardarzneiformen für schwerlösliche Arzneistoffe, deren Kombinationen oder deren Kombinationen mit leichtlöslichen Arzneistoffen, mit verzögerter Freisetzung für die schwerlöslichen Arzneistoffkomponenten und nur wenig verzögerter Freisetzung für die gut löslichen Arzneistoffkomponenten, hergestellt werden können. Erfindungsgemäß wurde die Aufgabe dadurch gelöst daß der schwerlösliche Arzneistoff (z. B. Theophyllin, Nifedipin, Prazosin, Carbamazepin usw.) bzw. Mischungen aus schwerlöslichen Arzneistoffen sowie Mischungen von schwerlöslichen mit leichtlöslichen Arzneistoffen (z. B. Salbutamol, Terfenadin, Pholedrin usw.) mit begrenzt quellfähigen Hilfsstoffen, vorzugsweise mikrokristallinen Cellulosen (z. B. bekannt unter den Handelsnamen Heweten, Avicel, Elcema, Vitacel usw.), aber auch Stärken, die nur eine geringe Gelbildungstendenz aufweisen, mit einem oder einer Mischung mehrerer Hilfsstoffe mit höherer Affinität als die begrenzt quellende Rezepturkomponente zu Wasser – hier als Quellungscontroller bezeichnet – (z. B. Polyethylenglycole unterschiedlicher Molmassen, vorzugsweise 5000 bis 35000) nach üblichen fachgerechten Vorgehensweisen (z. B. auch Granulation der Rezepturkomponenten mit einer wäßrigen Lösung der Quellungscontroller) und gegebenenfalls unter Zusatz weiterer üblicher Tablettierhilfsstoffe (z. B. Talc, Fettsäuren, Metallsalze von Fettsäuren usw.) zu Tabletten verpreßt werden. Überraschend und für den Fachmann nicht vorhersehbar war, daß durch das erfindungsgemäße Vorgehen Formlinge erhalten wurden, die nur sehr langsam und kontrolliert erodierten, statt, wie zu erwarten gewesen wäre, rasch zu zerfallen und den Wirkstoff sofort für die Resorption zur Verfügung zu stellen.

Ausführungsbeispiele

Nachfolgende 11 Ausführungsbeispiele sollen die Zusammensetzung und das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen anhand von Theophyllin als exemplarisch schwerlöslichen Arzneistoff erläutern:

Beispiel 1:	Theophyllin	200,0 mg
	Heweten 12	100,0 mg
	Magnesiumstearat	5,0 mg

Liberationsdaten (als Mittelwert, n = 5):

t (h)	1	2	3
at%	77,5	97,9	100,0
s	5,95	1,05	1,02

Tabletten der Rezeptur 1 zeigen das für den Fachmann zu erwartende Verhalten. Der Arzneistoff wird entsprechend seiner geringen Löslichkeit rasch und vollständig freigesetzt. Die mikrokristalline Cellulose bewirkt durch ihre bekannten zerfallsfördernden Eigenschaften eine Unterstützung der Freisetzung des Arzneistoffes aus der Arzneiform.

Beispiel 2:	Theophyllin	200,0 mg
	Heweten 12	20,0 mg
	Magnesiumstearat	5,0 mg

Liberationsdaten (als Mittelwert, n = 5):

t (h)	1	2	3	4	5
at%	29,0	54,3	78,7	93,5	100
s	3,23	8,63	8,0	3,98	0,48

Geringere Heweten-Anteile in der Rezeptur verringern die Liberation, da die geringe Löslichkeit des Theophyllins die dominierende Komponente für das Freigabeverhalten des Arzneistoffes ist.

Es war für den Fachmann nicht zu erwarten, daß durch den Zusatz von Substanzen wie Polyethylenglycolen, die als Lösungsvermittler und zur Löslichkeitsverbesserung schwerlöslicher Arzneistoffe eingesetzt werden, eine Verzögerung der Wirkstofffreisetzung schwerlöslicher Arzneistoffe aus den beispielhaft unter 1 und 2 angeführten Systemen zu erreichen ist.

Beispiel 3:	Theophyllin	200,0 mg
	Heweten 12	100,0 mg
	PEG 35000	5,0 mg
	Magnesiumstearat	5,0 mg

Liberationsdaten (als Mittelwert, n = 5):

t (h)	1	2	3	4	5	6	7
at%	33,3	53,1	73,4	83,4	93,0	98,8	100,0
s	2,68	5,35	5,35	8,20	7,47	0,95	1,19

Eine Erhöhung des Anteils an gut wasserlöslichem PEG 35000 führt zu einer weiteren Verzögerung der Liberation.

Beispiel 4:	Theophyllin	200,0 mg
	Heweten 12	100,0 mg
	PEG 35000	15,0 mg
	Magnesiumstearat	5,0 mg

Liberationsdaten (als Mittelwert, n = 5):

t (h)	1	2	3	4	5	6	7
at%	23,4	40,6	55,7	72,6	90,0	97,8	100,0
s	1,84	3,04	5,79	6,72	6,00	2,06	2,34

Beispiel 5:	Theophyllin	200,0 mg
	Heweten 12	100,0 mg
	PEG 35000	50,0 mg
	Magnesiumstearat	5,0 mg

Liberationsdaten (als Mittelwert, n = 5):

t (h)	1	2	3	4	5	6	7	8
at%	15,5	24,5	37,3	46,5	58,2	66,4	74,3	79,5
s	1,02	1,35	3,86	6,95	8,60	10,0	11,1	5,55

Auch geringere Anteile an mikrokristalliner begrenzt quellfähiger Cellulose können in Kombination mit hydratisierendem Hilfsstoff einen Retardeffekt für schwerlösliche Arzneistoffe hervorrufen (vergl. Beispiel 2).

Beispiel 6:

Theophyllin	200,0 mg
Heweten 12	20,0 mg
PEG 35000	5,0 mg
Magnesiumstearat	5,0 mg

Liberationsdaten (als Mittelwert, n = 5):

t (h)	1	2	3	4	5	6	7	8
at%	22,6	33,6	44,8	56,7	74,1	93,1	98,7	100,0
s	1,01	2,15	4,15	5,07	5,43	5,49	0,54	0,48

Es zeigt sich deutlich, daß nicht, wie für den Fachmann zu erwarten gewesen wäre, eine Beschleunigung der Freigabe des Theophyllins durch den Zusatz von Polyethylenglycol erfolgt, sondern vielmehr eine weitere Verzögerung der Liberation festzustellen ist.

Der Zusatz von Hilfsstoffen, die den Flüssigkeitsaustausch zwischen dem durch die Porenstruktur der Formlinge gebildeten inneren Raum der Tabletten und dem umgebenden Volumen beeinflussen, erweitern die erfindungsgemäßen Möglichkeiten zur Liberationssteuerung.

So ergeben eingearbeitete hydrophobe Hilfsstoffe eine weitere Modulationsmöglichkeit zur Steuerung des Freigabeverhaltens der Arzneiform, die in der Kombination – begrenzt quellender Hilfsstoff/Quellungscontroller/Benetzungsbeeinflusser – eine Steuerung der Liberation schwerlöslicher Arzneistoffe über einen weiten Bereich gestatten.

Beispiel 7:

Theophyllin	200,0 mg
Heweten 12	100,0 mg
PEG 35000	5,0 mg
Magnesiumstearat	0,0 mg

Liberationsdaten (als Mittelwert, n = 5):

t (h)	1	2	3	4	5	6	7	8
at%	27,5	58,6	87,1	100,0				
s	1,81	1,95	3,26	0,91				

Beispiel 8:

Theophyllin	200,0 mg
Heweten 12	100,0 mg
PEG 35000	5,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg

Liberationsdaten (als Mittelwert, n = 5):

t (h)	1	2	3	4	5	6	7	8
at%	26,3	47,2	66,6	87,7	95,5	100		
s	1,26	2,83	3,70	3,59	2,26	1,61		

Beispiel 9:

Theophyllin	200,0 mg
Heweten 12	100,0 mg
PEG 35000	5,0 mg
Magnesiumstearat	10,0 mg

Liberationsdaten (als Mittelwert, n = 5):

t (h)	1	2	3	4	5	6	7	8
at%	19,9	27,7	39,1	51,6	62,6	73,4	85,3	97,5
s	0,71	1,97	1,51	1,87	1,56	2,67	2,89	3,02

Beispiel 10:

Theophyllin	200,0 mg
Heweten 12	100,0 mg
PEG 35000	5,0 mg
Magnesiumstearat	50,0 mg

Liberationsdaten (als Mittelwert, n = 5):

t (h)	1	2	3	4	5	6	7	8
at%	13,5	18,5	22,5	26,3	28,9	32,2	34,0	35,3
s	1,04	0,84	0,44	0,70	0,89	0,87	0,51	0,56

Leicht lösliche Arzneistoffe werden durch das erfindungsgemäße Prinzip der Retardierung in ihren Liberationsdaten wenig beeinflusst, so daß sich für eine Reihe Indikationen besonders vorteilhafte Anwendungsgebiete eröffnen.

Am Beispiel der Kombination von Theophyllin mit Salbutamol sei das erfindungsgemäße Prinzip mit seinen Vorteilen für die Steuerung des Liberationsverhaltens zweier unterschiedlich löslicher Wirkstoffe dargestellt.

Beispiel 11:	Theophyllin	250,0 mg
	Salbutamolsulfat	9,6 mg
	Avicel PH 101	60,0 mg
	Magnesiumstearat	10,0 mg

Liberationsdaten (als Mittelwert, n = 5):

	t (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Salbutamol	at%	50,7	70,5	88,6	97,7	98,7	99,8	100		
	s	1,74	2,61	0,66	2,71	0,75	0,26	-		
Theophyllin	at%	19,7	31,5	46,3	60,2	70,8	83,1	91,4	97,7	100
	s	1,21	1,84	2,15	2,71	1,96	1,48	1,55	0,78	-

Der gut lösliche Arzneistoff wird bereits in der 1. Stunde zu über 50% freigesetzt. Die Liberation des Salbutamol ist nach vier Stunden nahezu vollständig, während Theophyllin annähernd mit einer Kinetik 0. Ordnung gleichmäßig verzögert freigesetzt wird.