



(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2011 015 370.5**

(22) Anmeldetag: **29.03.2011**

(43) Offenlegungstag: **04.10.2012**

(51) Int Cl.: **A61K 9/16 (2006.01)**

(71) Anmelder:

**Emodys GmbH, Schindellegi, CH**

(74) Vertreter:

**BOEHMERT & BOEHMERT, 28209, Bremen, DE**

(72) Erfinder:

**Hermann, Lars Holger, Dr., Schindellegi, CH; Rein,  
Hubert, Prof. Dr., 35396, Gießen, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

<b>DE</b>	<b>199 18 325</b>	<b>A1</b>
<b>DE</b>	<b>10 2010 026 090</b>	<b>A1</b>
<b>US</b>	<b>2008 / 0 274 194</b>	<b>A1</b>
<b>US</b>	<b>2010 / 0 047 340</b>	<b>A1</b>
<b>EP</b>	<b>0 580 860</b>	<b>A1</b>
<b>EP</b>	<b>1 479 381</b>	<b>A1</b>

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

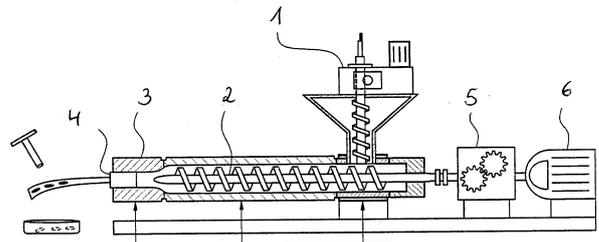
(54) Bezeichnung: **Matrix für eine orale Darreichungsform, Verfahren zu deren Herstellung sowie Verwendung derselben**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Matrix für eine orale Darreichungsform, das folgende Schritte umfasst:

(a) Herstellen einer Mischung, die

(i) einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe und  
(ii) wenigstens ein Biopolymer, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Agar Agar, Alginat, Gelatine, Gellangummi, Gluten, Gummi arabicum, Hydroxypropylstärke, Johannisbrotkernmehl, Karayagummi, Konjac, Lärchengummi, Pektin, kationischer Stärke, Taragummi, Traganth und Xanthangummi, umfasst; und

(b) Extrudieren der in Schritt (a) erhaltenen Mischung, sowie eine mit diesem Verfahren erhältliche Matrix und eine die Matrix umfassende orale Darreichungsform.



## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Matrix für eine orale Darreichungsform, vorzugsweise eine Tablette, die durch Extrudieren einer Mischung, die ein Biopolymer und einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe umfasst, erhältlich ist, sowie ein Verfahren zur Herstellung der Matrix und diese enthaltende orale Darreichungsformen.

**[0002]** Die Art und Weise, wie ein Medikament verabreicht wird, d. h. die Verabreichungsform oder Applikationsform (z. B. oral, nasal, parental, rektal, dermal), hat entscheidenden Einfluss auf dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie auf die Komplianz des Patienten. Entsprechend der Verabreichungsform muss die Darreichungsform gewählt werden, also die Art, wie das Medikament zubereitet wird (z. B. als Tablette).

**[0003]** Mögliche orale Applikationsformen sind einerseits die perorale Verabreichung und andererseits die linguale, bukkale und sublinguale Verabreichung, wobei bei der letzteren ein Wirkstoff durch Resorption über die Zungenschleimhaut, genau genommen auch über die umliegende Mundschleimhaut und die Wangeninnenflächen aufgenommen wird.

**[0004]** Bei der lingualen, bukkalen oder sublingualen Einnahme gelangt der Wirkstoff schnell in den Blutkreislauf, da das venöse Blut aus der Mundschleimhaut direkt in die obere Hohlvene fließt. Auf diese Weise tritt die Wirkung rascher ein als bei einer Aufnahme über die Magen-Darm-Schleimhaut nach peroraler Einnahme, d. h. durch Schlucken eines Medikaments. Ein Angriff gastrointestinaler Enzyme auf den Wirkstoff wird damit vermieden. Auch muss der Wirkstoff nicht die Leber passieren, um in den großen Kreislauf zu gelangen, wobei er eventuell chemisch verändert wird, so dass ein First-Pass-Effekt umgangen wird. Ein weiterer Vorteil ist, dass das Medikament trotz starker Schluckbeschwerden eingenommen werden kann.

**[0005]** Damit die Vorteile der lingualen, bukkalen oder sublingualen Verabreichung wirksam werden, darf die Darreichungsform nicht geschluckt werden, solange eine Resorption des Wirkstoffs in der Mundhöhle stattfinden soll. Um den Schluckvorgang hinauszuzögern, sollte deshalb eine derartige Tablette nicht sofort zerfallen. Idealerweise findet eine vollständige Auflösung erst nach der für die Resorption erforderlichen Zeit statt. In diesem Fall können bis zu 60% des Wirkstoffs im Blutkreislauf nachgewiesen werden.

**[0006]** Für die perorale Einnahme von Medikamenten (z. B. blutdruckregulierende Medikamente oder Hormon) ist es ebenfalls von Vorteil, wenn der Wirkstoff vom Wirkstoffträger nicht auf einmal abgegeben

wird: die verzögerte Wirkstofffreisetzung verhindert hier, dass kurzzeitig hohe Konzentrationen des verabreichten Medikamentes im Blut den Patienten gefährden können. Außerdem kann so eine möglichst lange Wirkung eines Arzneistoffes aus einer einzelnen Arzneiform erreicht werden.

**[0007]** Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Matrix für eine orale Darreichungsform zur Verfügung zu stellen, die je nach Verabreichungsweg und Wirkstoff ein optimales Freisetzungsprofil bereitstellt.

**[0008]** Die Aufgabe der Erfindung wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer Matrix für eine orale Darreichungsform, das folgende Schritte umfasst:

Herstellen einer Mischung, die einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe und wenigstens ein Biopolymer, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Agar Agar, Alginate, Gelatine, Gellangummi, Gluten, Gummi arabicum, Hydroxypropylstärke, Johannisbrotkernmehl, Karayagummi, Konjac, Lärchengummi, Pektin, kationischer Stärke, Taragummi, Tragant und Xanthangummi, besonders bevorzugt aus Alginate, Gummi arabicum, Johannisbrotkernmehl, Karayagummi, Taragummi und Tragant, umfasst; und

Extrudieren der in Schritt (a) erhaltenen Mischung, ausgenommen die Verwendung von Gummi arabicum zur Herstellung einer Matrix für eine sublinguale Darreichungsform.

**[0009]** Die Verwendung von Gummi arabicum als Material für eine sublinguale Darreichungsform ist Gegenstand der früheren, nicht-vorveröffentlichten Patentanmeldung DE 10 2010 026 090.8.

**[0010]** In einer Ausführungsform der Erfindung ist/sind der/die Wirkstoff(e) auf Teilchen geträgert, die zum Beispiel als ein Granulat oder Pulver vorliegen können.

**[0011]** Die Auswahl des/der Wirkstoffe(s) ist nicht besonders beschränkt. In einer Ausführungsform der Erfindung ist der pharmazeutische Wirkstoff allerdings ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Paracetamol, Tramadol, Lorazepam, Captopril, Naloxon, Buprenorphin, Olanzapin, Loperamid, Domperidon, einem Allergen zur sublingualen Immuntherapie und Mischungen davon.

**[0012]** In einer Ausführungsform der Erfindung erfolgt das Extrudieren unter Verwendung eines Schneckenextruders, vorzugsweise eines Ein-, Zwei- oder Mehrfach-Schneckenextruders mit einem Einzugsbereich, einem Schneckenbereich und einem Düsenbereich.

**[0013]** In einer Ausführungsform der Erfindung beträgt während des Extrudierens die Temperatur im Einzugsbereich etwa Raumtemperatur, im Schneckenbereich weniger als 100°C, vorzugsweise weniger als 70°C, und/oder im Düsenbereich weniger als 100°C.

**[0014]** Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin eine Matrix für eine orale Darreichungsform, die durch das Verfahren dieser Erfindung erhältlich ist.

**[0015]** In einer Ausführung ist die Matrix amorph oder teilamorph.

**[0016]** Schließlich betrifft die vorliegende Erfindung eine orale Darreichungsform, die eine Matrix dieser Erfindung umfasst.

**[0017]** Durch Verwendung von Biopolymeren zur Herstellung einer Matrix für eine orale Darreichungsform wird eine Art Baukastensystem zur Verfügung gestellt, mit dem es möglich ist, in Abhängigkeit von Wirkstoff und gewünschtem Freisetzungsprofil ein entsprechendes Biopolymer auszuwählen und eine Feinabstimmung ggf. über die Wirkstoffbeladung zu erzielen.

**[0018]** Die vorliegende Erfindung macht eine Matrix für eine orale Darreichungsform mit einem oder mehreren Wirkstoffen verfügbar, die durch Extrusion ausgebildet und deren Struktur durch Prozessparameter wie Temperatur, Düsengeometrie, Extrusionsgeschwindigkeit und Schneckenengeometrie bestimmt wird. Während des Extrusionsverfahrens, also unter Anwendung bzw. Ausübung von Wärme, Scherkräften und Druck, wird eine amorphe oder teilamorphe Matrix erzeugt. Durch Variieren der Prozessparameter kann die Struktur der Matrix und damit die Wirkstofffreisetzung reguliert und damit maßgeschneidert werden.

**[0019]** Während für die folgenden Beispiele ein Zweischnckenextruder im Laborformat verwendet worden ist, wird für die Herstellung von Extrudetten im Großmaßstab ein entsprechend ausgelegter Extruder verwendet, der bei Drehzahlen zwischen 50 und 350 U/min, bevorzugt bei etwa 150 U/min arbeitet. Hierfür wird ein Dosierer mit einem Durchsatz von zwischen 0,8 und 1,8 kg/h verwendet. Die Extrusionsgeschwindigkeit eines solchen Extruders liegt üblicherweise in einem Bereich zwischen 15 und 30 g/min. Bei einem solchen Extruder treten unterschiedliche Temperaturzonen auf, wobei die anfänglichen Zonen, d. h. der Einzugsbereich, bei etwa Raumtemperatur, d. h. 20 bis 25°C, liegt, im eigentlichen Schneckenbereich Temperaturen zwischen 30 und 70°C üblich sind und im Düsenbereich Temperaturen zwischen 70 und 100°C erreicht werden.

**[0020]** Zusätzlich wird die Wirkstofffreisetzung durch den Anteil des Wirkstoffs in der Matrix (Wirkstoffbeladung) beeinflusst. Es hat sich gezeigt, dass ein Wirkstoffanteil zwischen 10 und 50 Gew.-% günstige Freisetzungsgeschwindigkeiten gewährleistet.

**[0021]** Die Matrix, d. h. aus biologischem Material gewonnenen Polymeren, beruht auf Biopolymeren, die besser biologisch abbaubar sind als synthetisch hergestellte hochmolekulare Polymere. Weiterhin sind Biopolymere bevorzugt, um sich von den zunehmend knapper werdenden Mineralölreserven abzukoppeln und sich den wirtschaftlich wie gesellschaftlich prosperierenden nachwachsenden Rohstoffen zuzuwenden.

**[0022]** Ein weiterer Vorteil ist, dass die extrudierten Biopolymere weich und nachgiebig sind und nicht an der Mundschleimhaut anhaften. Dadurch wird vermieden, dass die Resorption des Wirkstoffes auf einen relativ kleinen Bereich der Mundhöhle beschränkt bleibt und die Darreichungsform stattdessen gut umspeichert wird, was insbesondere für bukkale und sublinguale Darreichungsformen wichtig ist.

**[0023]** Ein weiterer Vorteil der Erfindung ist die Möglichkeit der Verwendung einer Standard-Vorrichtung, bei der unmittelbar nach Rezeptvorlage vor allem durch Auswahl der Inhaltsstoffe die gewünschte Darreichungsform mit dem gewünschten Wirkstoff und der gewünschten Wirkstofffreisetzungsdauer individuell generiert werden kann.

**[0024]** [Fig. 1](#) zeigt einen für die vorliegende Erfindung geeigneten Extruder, der einen Einzugsbereich (1), eine Schnecke (2), einen Düsenbereich mit Mundstück (3) und Düse (4) sowie ein Getriebe (5) und einen Motor (6) umfasst.

**[0025]** [Fig. 2](#) zeigt in einer Tabelle Freisetzungsdaten in 0,1 N HCl bzw. Phosphatpuffer, pH 6,8.

## BEISPIELE

### BEISPIEL 1: Herstellung von Wirkstoffträger-Extrudetten

**[0026]** Es wurde ein Zweischnckenextruder (Haake MiniLab) mit – im Mittel – einer Drehzahl von ca. 30 U/min verwendet.

**[0027]** Der bei der Extrusion entstehende Strang wurde in Extrudatabschnitte geteilt, welche die fertige Darreichungsform, d. h. Extrudetten, darstellten.

BEISPIEL 2: Versuche zur Wirkstofffreisetzung aus Extrudetten mit verschiedenen Biopolymeren.

**[0028]** Die Überprüfung der Wirkstofffreisetzung erfolgte in einem Blattrührermodell nach USP in 0,1 N

HCl (künstlicher Magensaft mit einem pH-Wert von 1) und Phosphatpuffer pH 6,8 (physiologischer pH-Bereich, z. B. in der Mundhöhle).

**[0029]** Die Freisetzung aus Matrixformulierungen folgt häufig einer Higuchi-Kinetik, die vereinfacht nach Lapidus wie folgt beschrieben werden kann:

$$m = A \cdot k_L \cdot \sqrt{t}$$

m freigesetzte Masse  
 A Oberfläche  
 $k_L$  Lapidus-Konstante  
 t Freisetzungszeit

**[0030]** Ist die Freisetzung sehr schnell, scheint der Zeitverlauf linear zu sein. Allgemein ist die Freisetzungsgeschwindigkeit von der Wirkstoffkonzentration in der Matrix und den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs abhängig. Je nach Löslichkeit in der Matrix ergibt sich dies aus der Dispersion oder Lösung oder einer Kombination von beiden.

**[0031]** Die Freisetzung aus Matrices auf der Basis unterschiedlicher Biopolymere sind in der Tabelle [Fig. 2](#) dargestellt. Dabei kann beispielhaft auf die Charge 290910E auf der Basis von Konjac, auf die Charge 150910A der Basis von Tragant und auf die Charge 200910B auf der Basis von Taragummi hingewiesen werden, die alle eine Wirkstoffbeladung von ca. 50% aufweisen und hinsichtlich einer 80%-igen Freisetzung in 0,1 N HCl von ca. 30 min bis ca. 4 h variieren. Für eine Wirkstoffbeladung mit ca. 10% wird insbesondere auf die Charge 310910A auf der Basis von Gummi arabicum, die Charge 130810C auf der Basis von Xanthangummi und die Charge 310810A auf der Basis von Taragummi hingewiesen, bei denen die 80%-ige Freisetzung in 0,1 N HCl ebenfalls in etwa im selben Bereich variiert. Eine ähnliche Variabilität findet sich auch bei der 80%-igen Freisetzung aus Phosphatpuffer, pH 6,8.

**[0032]** Insgesamt wird daraus sehr deutlich, dass durch Verwendung von Biopolymeren im Hinblick auf das Freisetzungsprofil eines bestimmten Wirkstoffes maßgeschneiderte Freisetzungsprofile erreicht werden können.

**[0033]** Die in der vorstehenden Beschreibung, den Ansprüchen sowie den Zeichnungen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in jeder beliebigen Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

**ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG**

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

**Zitierte Patentliteratur**

- DE 102010026090 [0009]

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Matrix für eine orale Darreichungsform, das folgende Schritte umfasst:

(a) Herstellen einer Mischung, die

(i) einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe und

(ii) wenigstens ein Biopolymer, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Agar Agar, Alginat, Gelatine, Gellangummi, Gluten, Gummi arabicum, Hydroxypropylstärke, Johannisbrotkernmehl, Karayagummi, Konjac, Lärchengummi, Pektin, kationischer Stärke, Taragummi, Traganth und Xanthangummi, besonders bevorzugt aus Alginat, Gummi arabicum, Johannisbrotkernmehl, Karayagummi, Taragummi und Traganth, umfasst; und

(b) Extrudieren der in Schritt (a) erhaltenen Mischung, ausgenommen die Verwendung von Gummi arabicum zur Herstellung einer Matrix für eine sublinguale Darreichungsform.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der/die Wirkstoff(e) auf Teilchen geträgert ist/sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei der pharmazeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Paracetamol, Tramadol, Lorazepam, Captopril, Naloxon, Buprenorphin, Olanzapin, Loperamid, Domperidon, einem Allergen zur sublingualen Immuntherapie und Mischungen davon.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Extrudieren unter Verwendung eines Schneckenextruders, vorzugsweise eines Ein-, Zwei- oder Mehrfach-Schneckenextruders mit einem Einzugsbereich, einem Schneckenbereich und einem Düsenbereich, erfolgt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei während des Extrudierens die Temperatur im Einzugsbereich etwa Raumtemperatur, im Schneckenbereich weniger als 100°C, vorzugsweise weniger als 70°C, und/oder im Düsenbereich weniger als 100°C beträgt.

6. Matrix für eine orale Darreichungsform, die durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 erhältlich ist.

7. Matrix nach Anspruch 6, wobei die Matrix amorph oder teilamorph ist.

8. Orale Darreichungsform, die eine Matrix nach einem der Ansprüche 6 oder 7 umfasst.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

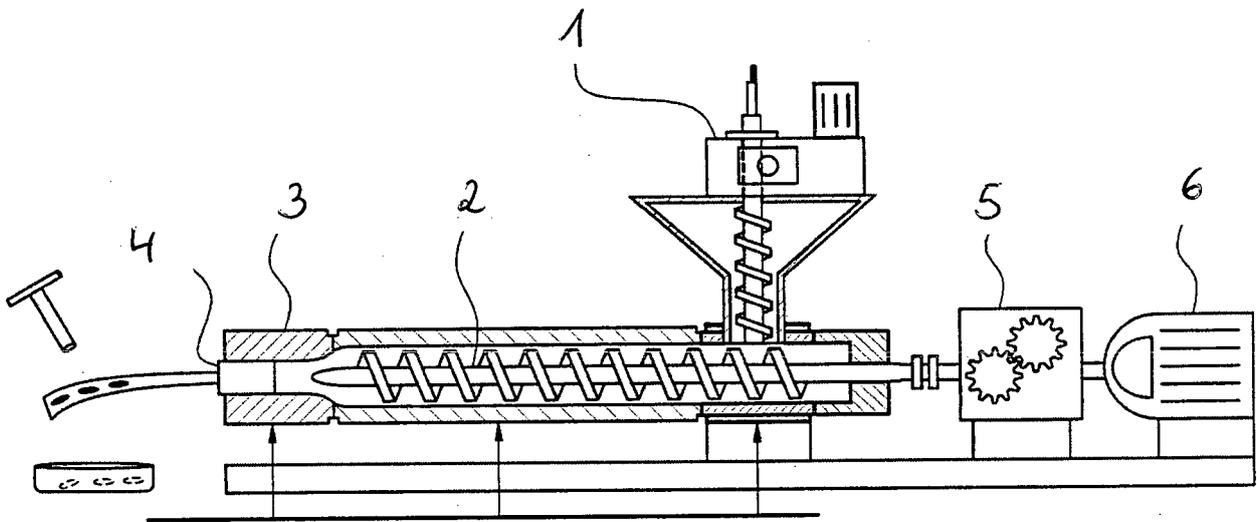


Fig. 1

Charge	Grundlage	Gehalt [%]	Wirkstoff	Gehalt [%]	Wasser [%]	80 % (0,1 N HCL)	%	80% (Phos.Puffer; pH 6,8)	%
070610C	Gummi Arabicum	49,90	Tramadol	50,10	14,36	7,63	80,01	10,49	80,01
070610D	Gummi Arabicum	30,14	Tramadol	69,86	14,07	9,89	80,01	10,64	80,01
130910C	Gummi Arabicum	70,07	Paracetamol	29,93	17,10	15,10	80,06	13,67	80,06
070610A	Gummi Arabicum	89,94	Tramadol	10,06	13,15	18,32	80,01	23,97	80,01
070610B	Gummi Arabicum	69,92	Tramadol	30,08	14,92	22,00	80,01	20,91	80,01
061210D	Gelatine	90,03	Paracetamol	10,00	28,57	27,42	80,038	43,23	80,038
290910E	Konjac	50,15	Paracetamol	49,85	29,18	31,51	80,06	58,37	80,06
130910A	Gummi Arabicum	90,24	Paracetamol	9,76	17,03	33,54	80,01	20,26	80,01
310810F	Konjac	89,78	Paracetamol	10,22	25,96	48,04	80,05	59,00	80,06
070910B	Xanthan Gum	50,15	Paracetamol	49,85	29,01	1,14	80,06	1,24	80,06
010910A	Johannisbrotkernmehl	90,26	Paracetamol	9,74	28,60	1,50	80,01	1,67	80,01
240910D	Karaya Gum	89,44	Paracetamol	10,56	23,42	1,62	80,06	1,71	80,06
030810A	Agar-Agar	89,15	Paracetamol	10,85	24,49	1,67	80,01	1,57	80,01
310810C	Xanthan Gum	90,36	Paracetamol	9,64	28,96	1,67	80,01	1,42	80,01
150910A	Traganth	49,70	Paracetamol	50,30	20,19	1,82	80,06	1,76	80,06
030910A	Pektin Type APA 104	90,04	Paracetamol	9,96	28,90	2,13	80,06	1,77	80,06
030910B	Pektin Type APA 104	49,85	Paracetamol	50,15	28,60	2,62	80,01	1,17	80,01
310810E	Ceroga Gellan Gum	90,09	Paracetamol	9,91	29,05	2,77	79,99	0,97	80,05
240910A	Kalium Alginat	89,90	Paracetamol	10,10	30,12	2,80	80,06	1,43	80,05
010910C	Traganth	90,18	Paracetamol	9,82	19,52	2,86	80,01	3,00	80,01
090910E	Johannisbrotkernmehl	49,75	Paracetamol	50,25	28,90	3,13	80,06	2,89	80,06
280910A	Karaya Gum	49,90	Paracetamol	50,10	24,15	3,17	80,06	3,48	80,06
300810A	Agar-Agar	29,73	Paracetamol	70,27	24,03	3,66	80,01	4,00	80,01
310810A	Tara Gum	90,35	Paracetamol	9,65	36,30	3,66	80,01	4,00	80,01
200910B	Tara Gum	49,95	Paracetamol	50,05	28,34	3,90	80,01	4,00	80,01
240910B	Kalium Alginat	50,05	Paracetamol	49,95	30,24	3,92	80,06	0,66	80,06
070910A	Ceroga Gellan Gum	49,75	Paracetamol	50,25	28,42	4,03	80,01	0,85	80,04
240910C	Natrium Alginat	50,00	Paracetamol	50,00	30,68	6,69	80,06	2,15	80,06

Figur 2