



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 692 30 028 T3** 2008.05.21

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 553 392 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **692 30 028.7**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **92 113 236.1**

(96) Europäischer Anmeldetag: **03.08.1992**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.08.1993**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **22.09.1999**

(97) Veröffentlichungstag

des geänderten Patents beim EPA: **05.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.05.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/50** (2006.01)

A61K 9/54 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

826084 **27.01.1992** **US**

(73) Patentinhaber:

EURO-CELTIQUE S.A., Luxemburg, LU

(74) Vertreter:

Maiwald GmbH Patentanwälte, 80335 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Oshlack, Benjamin, New York, N.Y. 10028, US;
Chasin, Mark, Manalpan, New Jersey 07726, US;
Pedi, Frank, Jr., Yorktown Heights, New York
10598, US**

(54) Bezeichnung: **Methode um eine stabilisierte Formulierung mit kontrollierter Abgabe mit einem Acrylpolymerüberzug zu erhalten**

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Ein wichtiger Gesichtspunkt bei allen Arten von niedrig dosierten Arzneimittelformen betrifft deren Stabilität. Die Stabilität einer pharmazeutischen Darreichungsform bezieht sich auf die Beibehaltung von deren physikalischen, chemischen, mikrobiologischen, therapeutischen und toxikologischen Eigenschaften bei der Lagerung, d.h. in einem bestimmten Behälter und einer bestimmten Umgebung. Anforderungen an Stabilitätsstudien werden z.B. in den Good Manufacturing Practices (GMP's), der U.S.P., wie auch bei Wirkstoffneuzulassungen (NDA's) und Neuzulassungsuntersuchungen (IND's) behandelt.

[0002] Die in Arzneimittel-Formulierungen mit Langzeitwirkung verwendeten Inhaltsstoffe bringen oft besondere Probleme in Bezug auf deren physikalische Stabilität während der Lagerung mit sich. So ist z.B. bekannt, dass Wachse, die in derartigen Formulierungen verwendet wurden, physikalischen Veränderungen während längerem Stehen unterliegen, so dass zum Herstellungszeitpunkt Vorkehrungen getroffen werden müssen, um diese zu stabilisieren oder um das Auftreten der Veränderung zu verhindern. Fette und wachsartige Materialien sind dafür bekannt in instabilen Formen zu kristallisieren, wenn sie in gereinigtem Zustand verwendet werden, was nicht vorhersehbare Variationen bei den Verfügbarkeitsraten während des Stabilitätstests am Herstellungszeitpunkt und während einer späteren Lagerung verursacht.

[0003] Es ist in vielen Fällen bekannt, dass bestimmte Strategien angewendet werden können um stabilisierte Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung zu erhalten, die gewährleisten, daß die einzelnen Inhaltsstoffe in einer stabilen Form vorliegen, bevor sie in das Produkt eingebracht werden und die Verarbeitung diesen Zustand nicht verändert, wobei die Instabilität durch Einschließen zusätzlicher Additive verzögert wird, indem die einzelnen Inhaltsstoffe der Darreichungsform einen stabilen Zustand erreichen, bevor das Produkt letztendlich fertiggestellt wird.

[0004] Es wurde auch erkannt, dass der Feuchtigkeitsgehalt des Erzeugnisses die Stabilität des Produktes beeinflussen kann. Veränderungen im Hydratations-Niveau eines polymeren Films, wie etwa der Ethylcellulosen, kann die Geschwindigkeit der Wasserpermeation und der Wirkstoffverfügbarkeit verändern. Auch von Bindemitteln wie Acacia ist bekannt, dass sie weniger löslich werden, wenn sie Feuchtigkeit und Wärme ausgesetzt werden. Der Feuchtegehalt eines Erzeugnisses kann jedoch einigermaßen erfolgreich durch Kontrollen beim Verarbeitungsverfahren und durch gute Verpackung des Produktes kontrolliert werden.

[0005] Hydrophobe Polymere, wie bestimmte Cellulosederivate, Zein, Acrylharze, Wachse, höhere aliphatische Alkohole und Polylactat- und Polyglykolsäuren wurden im Stand der Technik zur Entwicklung von Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung verwendet. Verfahren zur Verwendung dieser Polymere bei der Entwicklung von Darreichungsformen mit kontrollierter Freisetzung wie etwa Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Sphäroide, Partikel oder MikroPartikel überziehen die einzelnen Dosis-Einheiten mit diesen hydrophoben Polymeren. Es ist im Stand der Technik bekannt, dass diese hydrophoben Überzüge entweder aus einer Lösung, Suspension oder trocken aufgebracht werden. Da die meisten dieser Polymere eine geringe Wasserlöslichkeit aufweisen, werden sie üblicherweise durch Freisetzung des Polymers in einem organischen Lösungsmittel und Aufsprühen der Lösung auf die einzelnen Arzneimittelformen (wie etwa Partikel oder Tabletten) und Abdampfen des Lösungsmittels aufgebracht.

[0006] Wässrige Dispersionen hydrophober Polymere wurden im Stand der Technik angewandt, um pharmazeutische Darreichungsformen aus ästhetischen Gründen zu beschichten, wie etwa filmbeschichtete Tabletten oder Partikel, oder um den Geschmack zu maskieren. Diese Darreichungsformen werden jedoch für die Verabreichung mit sofortiger Freisetzung des darin enthaltenen aktiven Wirkstoffes verwendet.

[0007] Versuche, stabile pharmazeutische Formulierungen zur kontrollierten Freisetzung unter Verwendung wässriger Dispersionen hydrophober Polymere herzustellen, waren aufgrund von Stabilitätsproblemen nicht erfolgreich.

[0008] Es ist deshalb wünschenswert, eine Formulierung zur kontrollierten Freisetzung herzustellen, die aus einer wässrigen Dispersion eines hydrophoben Polymers erzeugt wird. Bis heute jedoch sind Versuche zur Herstellung stabiler pharmazeutischer Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung unter Verwendung von wässrigen Dispersionen hydrophober Polymere aufgrund von Stabilitätsproblemen nicht erfolgreich gewesen.

[0009] Die GB-A-2 178 313 betrifft eine verbesserte granulare, verzögert freisetzende Form pharmazeutischer Wirkstoffe. Die verzögert freisetzenden Formen werden durch Beschichten eines granulierten und/oder kristallinen pharmazeutischen Wirkstoffs mit einer Beschichtungsmaterialmischung bestehend aus einer ho-

mogenen Mischung eines Poly(H + meth)-acrylsäure(methyl + ethyl)-esters, der in Wasser unlöslich, aber dispergierbar ist, und einer Ethylcellulose, die in Wasser unlöslich, aber dispergierbar ist, im Gewichtsverhältnis von 20:1 bis 1:5 hergestellt. Die beschichteten Körnchen werden anschließend mindestens 5 Minuten bei erhöhten Temperaturen von zwischen 50° bis 120°C erhitzt.

[0010] Die Beschichtung besteht nicht notwendigerweise aus Ammoniummethacrylat-Copolymeren und diese Beschichtung umfasst keine Weichmacher. Ferner betrifft die Lehre der GB-A 2 178 313 nicht eine Wärmebehandlung über mindestens 24 Stunden bis zu einem vorherbestimmten Endpunkt.

[0011] Die EP-A 0 463 877 betrifft ein pharmazeutisches Präparat mit kontrollierter Freisetzung welches einen Kern enthaltend eine medizinische Verbindung und eine Überzugsschicht enthaltend ein höheres Fettsäuresalz und ein wasserunlösliches und geringfügig wasserpermeables Acrylpolymer mit einer Trimethylammoniumgruppe umfasst. Abgesehen von der Trocknungs- und Aushärtungsbehandlung bezieht sich die EP-A 0 463 877 nicht auf eine Wärmevorbehandlung um das Freisetzungsprofil der Beschichtung zu stabilisieren.

[0012] Die EP-A 0 377 518 offenbart eine pharmazeutische Pelletzusammensetzung mit Langzeitwirkung, geeignet zur Behandlung von Schmerzzuständen, welche einen Kern, der wenigstens einen aktiven Bestandteil mit hoher Löslichkeit und eine Kernbeschichtung des Kernelementes umfasst, die bei stark saurem pH teilweise löslich ist, um eine niedrige Freisetzungsrates des aktiven Bestandteils zu gewährleisten. Die in der EP-A 0 377 518 offenbarte Beschichtung umfasst einen Weichmacher in Verbindung mit einem Methacrylsäure/Acrylsäureethylester 1:1 Copolymer. Es wird keine Wärmebehandlung der beschichteten Zusammensetzung offenbart, mit Ausnahme des üblichen Trocknungsschrittes.

[0013] Insbesondere wenn diese pharmazeutischen Formen unter Verwendung wässriger Polymerdispersionen beschichtet wurden, um ein gewünschtes Freisetzungsprofil des aktiven Wirkstoffes/der aktiven Wirkstoffe über einige Stunden oder länger zu erhalten, ist im Stand der Technik bekannt, dass sich das Freisetzung-Freisetzungsprofil durch Alterung verändert. Dies wurde kürzlich durch Munday et al., Drug Devel. and Indus. Phar., 17 (15) 2135-2143 (1991) gezeigt, der über den Lagerungseffekt von Theophyllin-Minitabletten auf die Wirkstofffreisetzungsrates berichtet hat, die mit Ethylcellulose mit PEG (Verhältnis 2:1; Gesamtbeschichtung = 3 Gew.-%), Ethylcellulose mit Eudragit® L (Verhältnis 2:1; Gesamtbeschichtung = 3 Gew.-%); und Eudragit® RL (Beschichtungsmenge = 1,5 Gew.-%) bei verschiedenen Temperaturen und relativen Feuchten beschichtet waren. Die Proben wurden einer isothermen Lagerung bei 28°C, 35°C und 45°C ausgesetzt, wobei die relative Feuchte (RF) zwischen 55-60% gehalten wurde, unter zyklischen Bedingungen von 45°C bei 55% RF über 24 Stunden, anschließend bei 28°C und 20% RF über 24 Stunden, und dann bei 5°C und 10% RF über 24 Stunden, wonach der Zyklus unter alternierenden Bedingungen jeweils alle 24 Stunden zwischen 45°C und 55% RF und 28°C und 0% RF wiederholt wurde. Der durch die Lagerung unter den obigen Belastungsbedingungen hervorgerufene Alterungsprozess verhindert die Freisetzung, ungeachtet der Natur des polymeren Films. Es wurde angegeben, dass die größte Verringerung der Freisetzungsrates in den ersten 21 Tagen (isotherme Lagerung) nach der Beschichtung auftritt.

[0014] Es ist bekannt, dass dieses Instabilitätsproblem nicht auftritt, wenn die Polymere aus der Lösung in einem organischen Lösungsmittel aufgebracht werden. Die Verwendung von organischen Lösungsmitteln bei der Herstellung von Polymerbeschichtungen wird als problematisch erachtet, da die Formulierungen inhärente Probleme in Bezug auf die Entflammbarkeit, die Karzinogenität, Umweltschutzbedingungen und die Sicherheit im allgemeinen aufweisen.

[0015] Außerdem haben sich Versuche zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung unter Verwendung organischer Beschichtungen aufgrund von Stabilitätsproblemen als weitestgehend nicht erfolgreich herausgestellt, da die Wirkstofffreisetzungsrates während der Lagerung verändert wird.

[0016] Zum Beispiel wurde es im Stand der Technik als wünschenswert angesehen, eine Formulierung zur kontrollierten Freisetzung herzustellen, die eine Verzögerungsbeschichtung anwendet, welche von wässrigen Acrylpolymer-Dispersionen wie etwa Eudragit®, kommerziell erhältlich von Rohm Pharma, abgeleitet ist. Es war jedoch bis heute nicht möglich, eine Formulierung mit kontrollierter Freisetzung zu erhalten, die unter verschiedenen Lagerungsbedingungen stabil ist.

[0017] Insbesondere ist bekannt, dass eine Eudragit® umfassende Beschichtung zur kontrollierten Freisetzung nicht stabil ist, wenn sie gemäß den vom Hersteller empfohlenen Aushärtebedingungen von 45°C über 2 Stunden ausgehärtet wird.

[0018] Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Darreichungsform mit kontrollierter Freisetzung zur oralen Verabreichung zur Verfügung zu stellen, welche eine Beschichtung zur kontrollierten Freisetzung aufweist, die von einer wässrigen Acrylpolymer-Dispersion abgeleitet ist, so dass ein im wesentlichen stabiles Lösungsprofil des Medikamentes unter verschiedenen Lagerungsbedingungen erhalten wird.

[0019] Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Darreichungsform mit kontrollierter Freisetzung zur Verfügung zu stellen, die mit einem Überzug hergestellt ist, der von einer wässrigen Dispersion eines Acrylharzes abgeleitet ist, das unter Beanspruchungsbedingungen stabil ist, einschließlich ausgedehnten Zeiträumen bei hoher Temperatur und hoher Feuchte.

[0020] Diese und andere Aufgaben wurden gelöst durch die vorliegende Erfindung, welche sich auf ein Verfahren zum Erhalt einer festen Arzneimittelform gemäß Anspruch 1 bezieht, die einen Überzug mit kontrollierter Freisetzung aufweist, der von einer wässrigen Dispersion eines Acrylharzes abgeleitet ist, welche ein im wesentlichen stabiles Freisetzungsmuster eines darin enthaltenen therapeutisch aktiven Wirkstoffes zur Verfügung stellt.

[0021] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die überraschende Entdeckung, dass, wenn die beschichtete Formulierung bestimmten Stressbedingungen oder erhöhten Temperaturbedingungen über eine bestimmte Zeitspanne ausgesetzt ist, ein gewünschter Endpunkt erreicht werden kann, an dem die Freisetzungsrates des therapeutisch aktiven Wirkstoffes sich bei Alterung in einem weitem Bereich von Temperatur- und Feuchtebedingungen nicht wesentlich ändert. Diese überraschende Entdeckung ermöglicht es den Beschichtungen mit kontrollierter Freisetzungsrates gemäß der vorliegenden Erfindung für eine Vielzahl von pharmazeutischen Darreichungsformen stabile pharmazeutische Produkte mit kontrollierter Freisetzung zu erzeugen.

[0022] In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Verfahren ferner den Schritt zur Bestimmung des Endpunktes für eine spezielle Formulierung, wobei diese unterschiedlichen Aushärtungsstufen bzw. Bedingungen unterworfen werden, wie oben erwähnt, so dass Lösungsprofile für die Formulierung bis die Lösungsprofile der Formulierung im wesentlichen stabilisiert sind, erhältlich sind. Die Formulierung wird dann, wenn nötig, modifiziert, um ein gewünschtes Lösungsprofil des therapeutisch wirksamen Wirkstoffes, basierend auf dem Endpunkt, zu erhalten. Weitere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind in den anliegenden Ansprüchen definiert.

[0023] In den Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umfasst die Beschichtung mit kontrollierter Freisetzung Acrylpolymer, wobei das Acrylpolymer ein oder mehrere Ammoniummethacrylat-Copolymere umfasst. Ammoniummethacrylat-Copolymere sind im Stand der Technik wohlbekannt und werden in NF XVII als voll durchpolymerisierte Copolymere aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an quarternären Ammoniumgruppen beschrieben.

[0024] Um eine Formulierung mit kontrollierter Freisetzung zu erhalten ist es üblicherweise notwendig, die Partikel, welche den therapeutisch aktiven Wirkstoff umfassen, mit ausreichender Menge der wässrigen Dispersion des Acrylpolymeres zu überziehen, um ein Gewichtszunahme-Niveau von etwa 5 bis etwa 15 Prozent zu erhalten, wobei der Überzug auch weniger oder mehr sein kann, dies ist beispielsweise von den physikalischen Eigenschaften des therapeutisch wirksamen Wirkstoffes, der erwünschten Freisetzungsrates vom Weichmacheranteil beim Einschluss in der wässrigen Acrylpolymer-Dispersion sowie von der Art des Einbaus bzw. Verteilung abhängig.

[0025] Ein Beispiel einer geeigneten Formulierung mit kontrollierter Freisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung gewährleistet eine In-vitro-Freisetzungsrates der Darreichungsform gemessen nach dem USP-Paddle-Verfahren bei 100 U/min in 900 ml wässrigem Puffer (pH zwischen 1,6 und 7,2) bei 37°C, die zwischen 12,5 und 42,5% (nach Gewicht) therapeutisch wirksamen Wirkstoffes nach 1 Stunde freisetzt, zwischen 25 und 55% (nach Gewicht) nach 2 Stunden freisetzt, zwischen 45 und 75% (nach Gewicht) nach 4 Stunden freisetzt und mehr als etwa 55% (nach Gewicht) nach 6 Stunden freisetzt. Dieses Beispiel ist für den Gegenstand der Erfindung nicht beschränkend.

[0026] Um ein erwünschtes Auflösungs- bzw. Freisetzungprofil für einen gegebenen therapeutisch wirksamen Wirkstoff, so wie den oben beschriebenen, zu erhalten, könnte es notwendig sein, zwei oder mehr Ammoniummethacrylat-Copolymere mit verschiedenen physikalischen Eigenschaften zu inkorporieren. Es ist z.B. bekannt, dass durch Veränderung des molaren Verhältnisses der quarternären Ammoniumgruppen zu den neutralen (Meth)acrylsäureestern die Permeabilitätseigenschaften der resultierenden Beschichtung modifiziert werden können.

[0027] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Acrylbeschichtung abgeleitet aus einer Mischung aus zwei Acrylharzlacken, verwendet in Form wässriger Dispersionen, kommerziell erhältlich von Rohm Pharma unter dem Handelsnamen Eudragit® RL 30 D bzw. Eudragit® RS 30 D. Eudragit® RL 30 D und Eudragit® RS 30 D sind Copolymere aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an quarternären Ammoniumgruppen, wobei das molare Verhältnis von Ammoniumgruppen zu den verbleibenden neutralen (Meth)acrylsäureestern bei 1:20 in Eudragit® RL 30 D und 1:40 in Eudragit® RS 30 D liegt. Das mittlere molekulare Gewicht liegt bei etwa 150.000. Die Codebezeichnungen RL (hohe Permeabilität) und RS (niedrige Permeabilität) beziehen sich auf die Permeabilitätseigenschaften dieser Stoffe. Eudragit® RL/RS-Mischungen sind in Wasser und in Verdauungsflüssigkeiten unlöslich. Die aus ihnen hergestellten Beschichtungen sind jedoch in wässrigen Lösungen und Verdauungsflüssigkeiten quellbar und durchlässig.

[0028] Die Eudragit® RL/RS-Dispersionen gemäß vorliegender Erfindung können in jedem gewünschten Verhältnis miteinander vermischt werden, um letzten Endes eine Formulierung mit kontrollierter Freisetzung zu erhalten, welche ein gewünschtes Freisetzungsprofil aufweist. Zum Beispiel können gewünschte Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung aus einer verzögernden Beschichtung bzw. Retardbeschichtung erhalten werden, die von 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL und 50% Eudragit® RS, und 10% Eudragit® RL: 90% Eudragit® RS abgeleitet sind, erhalten werden.

[0029] Zusätzlich zur Modifizierung des Freisetzungsprofils durch Veränderung der relativen Anteile verschiedener Acrylharzlacke, kann das Freisetzungsprofil des letztlichen Produktes zum Beispiel auch dadurch modifiziert werden, dass die Dicke der Verzögerungsbeschichtung erhöht oder erniedrigt wird.

[0030] Die wässrigen Dispersionen von Acrylpolymeren, die als Beschichtungen in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, können im Zusammenhang mit Sphäroiden (oder Partikel), verwendet werden, um eine gewünschte kontrollierte Freisetzung des therapeutisch aktiven Wirkstoffs zu erhalten. Partikel, hergestellt gemäß der vorliegenden Erfindung, können in einer Kapsel oder in jeder anderen geeigneten Darreichungsform dargeboten werden.

[0031] Die Beschichtungsformulierungen der vorliegenden Erfindung sollten in der Lage sein, einen starken, bzw. stabilen kontinuierlichen Film zu erzeugen, der glatt und fein, sowie in der Lage, Pigmente und andere Beschichtungsadditive zu tragen und der nicht toxisch, inert und nicht klebrig ist.

[0032] Es ist bevorzugt, dass die Acrylbeschichtungen, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, eine wirksame Menge eines geeigneten Weichmachers umfassen, da herausgefunden wurde, dass die Verwendung eines Weichmachers die physikalischen Eigenschaften des Films weiter verbessert. Die Verwendung eines Weichmachers kann z.B. die Filmelastizität verbessern und die Filmbildungstemperatur der Dispersion erniedrigen. Die Plastifizierung des Acrylharzes kann entweder durch sogenannte "interne Plastifizierung" oder durch "externe Plastifizierung" erreicht werden.

[0033] Interne Plastifizierung bedeutet eine molekulare Modifikationen des Polymers während dessen Herstellung, z.B. durch Copolymerisation, wie etwa Veränderung und/oder Austausch funktioneller Gruppen, Steuerung der Zahl der Seitenketten oder Steuerung der Länge des Polymers. Derartige Techniken werden für gewöhnlich nicht vom Formulierer der Beschichtungslösung ausgeführt.

[0034] Externe Plastifizierung beinhaltet den Zusatz eines Materials zu einer Filmlösung, wodurch die erforderlichen Veränderungen bei den Filmeigenschaften des trockenen Films erreicht werden können.

[0035] Die Eignung eines Weichmachers hängt von dessen Affinität oder Solvatisierungskraft für das Polymer und dessen Effektivität bei der Einwirkung auf Polymer-Polymer-Verbindungen ab. Diese Eigenschaft bewirkt durch Herabsetzen der molekularen Starrheit die gewünschte Flexibilität.

[0036] Im allgemeinen basiert die Menge an Weichmacher, die in einer Beschichtungslösung enthalten ist, auf der Konzentration des Filmbildners, in den meisten Fällen macht dies zum Beispiel etwa 1 bis etwa 50 Gewichtsprozent des Filmbildners aus. Die Konzentration des Weichmachers kann jedoch nur nach sorgfältigen Versuchen mit der speziellen Beschichtungslösung und dem Anwendungsverfahren gut bestimmt werden.

[0037] Insbesondere sind etwa 20% Weichmacher in der wässrigen Acrylpolymer-Dispersion enthalten.

[0038] Ein wichtiger Parameter bei der Bestimmung eines geeigneten Weichmachers für ein Polymer hängt mit der Glasübergangstemperatur (T_g) des Polymers zusammen. Die Glasübergangstemperatur bezieht sich

auf die Temperatur oder den Temperaturbereich, bei der eine grundlegende Änderung in den physikalischen Eigenschaften des Polymers auftritt. Diese Veränderung gibt nicht eine Zustandsänderung wieder, sondern eher eine Veränderung in der makromolekularen Mobilität des Polymers. Unterhalb der Tg ist die Polymerkettenmobilität stark eingeschränkt. Daher wird ein gegebenes Polymer, wenn dessen Tg oberhalb von Raumtemperatur liegt, sich wie ein Glas verhalten: hart, nicht biegsam und relativ spröde, Eigenschaften, die bei der Filmbeschichtung ziemlich beschränkend sein können, da die beschichtete Darreichungsform einigen äußeren Belastungen unterworfen sein kann.

[0039] Der Einbau geeigneter Weichmacher in die Polymermatrix reduziert die Tg wirksam, so dass unter Normalbedingungen die Filme weicher, biegsamer und meist stärker sind und daher besser in der Lage sind, mechanischen Belastungen zu widerstehen.

[0040] Andere Gesichtspunkte geeigneter Weichmacher umfassen die Fähigkeit als ein gutes "Quellmittel" für die Acryl-Verbindungen zu dienen, sowie in Wasser unlöslich zu sein.

[0041] Beispiele geeigneter Weichmacher für die Acrylpolymerer der vorliegenden Erfindung umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf: Zitronensäureester wie etwa Triethylcitrat NF XVI, Tributylcitrat, Dibutylphthalat und möglicherweise 1,2-Propylenglycol. Andere Weichmacher, die sich als geeignet zur Erhöhung der Elastizität von Filmen, gebildet aus Acrylfilmen wie etwa Eudragit® RL/RS-Lacklösungen erwiesen, umfassen Polyethylenglykole, Propylenglykol, Diethylphthalat, Rizinusöl und Triacetin. Triethylcitrat ist ein besonders bevorzugter Weichmacher für die wässrigen Acryldispersionen der vorliegenden Erfindung.

[0042] Es wurde weiterhin gefunden, dass der Zusatz einer geringen Menge an Talkum die Tendenz der wässrigen Dispersion verringert, bei der Verarbeitung kleben zu bleiben, und als Poliermittel wirkt.

[0043] Die stabilisierten Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung, erhalten gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung, setzen den therapeutisch wirksamen Stoff langsam frei, zum Beispiel wenn sie aufgenommen wurden und dem Magensaft ausgesetzt sind. Das kontrollierte Freisetzungsprofil der erfindungsgemäßen Formulierungen kann verändert werden, z.B. durch Variierung der Menge des Überzugs, Veränderung in der Art und Weise in der der Weichmacher zugesetzt wird, durch Veränderung der Menge an Weichmacher relativ zum Acrylharz, durch den Einschluss zusätzlicher Bestandteile oder Arzneistoffträger, durch Änderung des Herstellungsverfahrens etc.

[0044] Eine große Bandbreite an therapeutisch wirksamen Stoffen kann im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Die therapeutisch wirksamen Stoffe (z.B. pharmazeutische Wirkstoffe), die in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, umfassen sowohl wasserlösliche als auch wasserunlösliche Medikamente. Beispiele derartiger therapeutisch wirksamer Stoffe umfassen Antihistamine (z.B. Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Chlorpheniramin und Dexchlorpheniraminmaleat), Analgetika (z.B. Aspirin, Codein, Morphin, Dihydromorphon, Oxycodon etc.), entzündungshemmende Mittel (z.B. Naproxyn, Diclofenac, Indomethacin, Ibuprofen, Acetaminophen, Aspirin, Sulindac), Magen-Darm-Mittel und Antiemetika (z.B. Metoclopramid), Antiepileptika (z.B. Phenytoin, Meprobamat und Nitrezepam), Vasodilatoren (z.B. Nifedipin, Papaverin, Diltiazem und Nicardirin), Hustenmittel und Expektorantien (z.B. Codeinphosphat), Antiasthmatica (z.B. Theophyllin), Spasmolytika (z.B. Atropin, Scopolamin), Hormone (z.B. Insulin, Leparin), Diuretika (z.B. Eltacrimsäure, Bendrofluazid), Antihyperthonia (z.B. Propranolol, Clonidin), Bronchodilatoren (z.B. Albuterol), entzündungshemmende Steroide (z.B. Hydrocortison, Triamcinolon, Prednison), Antibiotika (z.B. Tetracyclin), Hämorrhoidenmittel, Hypnotika, Psychopharmaka, Antidiarrhöika, Mucolytika, Sedativa, abschwellende Mittel, Laxativa, säurebindende Mittel, Vitamine, Stimulantien (einschließlich Appetitzüglern wie etwa Phenylpropanolamin). Die oben genannte Liste ist nicht abschließend.

[0045] In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen umfasst der therapeutisch wirksame Stoff Hydromorphon, Oxycodon, Dihydrocodein, Codein, Hydromorphon, Dihydromorphin, Morphin, Buprenorphin, Salze von jedem der Vorgenannten und Mischungen von allen der Vorgenannten und dergleichen. In anderen bevorzugten Ausführungsformen umfasst der therapeutisch wirksame Stoff Theophyllin.

[0046] Wenn die Acrylharz-Dispersion dazu verwendet wird, inerte pharmazeutische Partikel wie etwa Nu Pariel 18/20-Partikel (Zuckerkügel, kommerziell erhältlich von Ingredient Tech. Corp.) zu beschichten, kann eine Vielzahl der resultierenden stabilisierten festen Partikel bzw. Kügelchen mit kontrollierter Freisetzung anschließend in eine Gelatine kapsel eingebracht werden, in einer Menge, die ausreicht, um eine wirksame, kontrolliert freisetzende Dosis zu gewährleisten, wenn diese aufgenommen wird und mit Magensaft in Kontakt kommt. In dieser Ausführungsform werden mit einem therapeutisch wirksamen Stoff beschichtete Partikel bzw. Kügel-

chen hergestellt, z.B. durch Freisetzung des therapeutisch wirksamen Stoffes in Wasser und anschließendes Aufsprühen der Lösung auf Partikel, zum Beispiel Nu Pariel 18/20-Partikel bzw. Kügelchen unter Verwendung eines Wurster Sprüheinsatzes. Optional werden vor der Beschichtung der Partikel auch zusätzliche Inhaltsstoffe zugesetzt, um die Hydromorphon-Bindung an die Partikel zu unterstützen, und/oder die Lösung einzufärben etc. Zum Beispiel kann ein Produkt, das Hydroxypropylmethylcellulose etc. mit oder ohne Farbstoff enthält, der Lösung zugesetzt werden und die Lösung vor deren Aufbringung auf die Partikel gemischt werden (z.B. etwa 1 Stunde lang). Die beschichteten Partikel, können dann optional mit einem Barrierenstoff überzogen werden, um den therapeutisch wirksamen Stoff von der Acrylbeschichtung zu trennen. Ein Beispiel für einen geeigneten Barrierenstoff ist einer, der Hydroxypropylmethylcellulose umfaßt. Es kann jedoch jeder beliebige Filmformer, der im Stand der Technik bekannt ist, verwendet werden. Bevorzugt ist, dass der Barrierenstoff nicht die Lösungsgeschwindigkeit des Endprodukts beeinflusst.

[0047] Die Hydromorphon HPMC geschützten Partikel bzw. Kügelchen (optional) können anschließend mit dem Acrylpolymer überzogen werden. Die Acrylpolymerdispersion umfasst vorzugsweise weiterhin eine wirksame Menge Weichmacher, z.B. Triethylcitrat. Vorformulierte Dispersionen von Acrylharzen, wie etwa die verschiedenen kommerziell erhältlichen Formen von Eudragit[®], wie etwa Eudragit[®] RS30D und Eudragit[®] RL30D können verwendet werden.

[0048] Die Beschichtungslösungen der vorliegenden Erfindung enthalten vorzugsweise zusätzlich zum Filmformer, Weichmacher und Lösungsmittelsystem (d.h. Wasser) einen Farbstoff, um Eleganz und Produktunterscheidung zu gewährleisten. Eine Farbe kann der Lösung des therapeutisch wirksamen Stoffes statt oder zusätzlich zum Überzug zugesetzt werden.

[0049] Geeignete Bestandteile zur Gewährleistung von Farbe in der Formulierung umfassen Titandioxid und Farbpigmente, wie etwa Eisenoxid-Pigmente. Der Einbau von Pigmenten kann jedoch den verzögernden Effekt der Beschichtung steigern. Als Alternative kann jede geeignete Methode zur Gewährleistung von Farbe in den Formulierungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

[0050] Die plastifizierte Beschichtung aus Acrylpolymer kann auf die den therapeutisch wirksamen Stoff umfassende Partikel durch Aufsprühen unter Verwendung jeder geeigneten im Stand der Technik bekannten Sprühausstattung aufgebracht werden. In einem bevorzugten Verfahren wird ein Wurster Wirbelbettsystem verwendet, in dem ein von unten eingeführter Luftstrom das Kernmaterial verwirbelt und trocknet während die Acrylpolymerbeschichtung aufgesprüht wird. Vorzugsweise wird eine ausreichende Menge der Beschichtung aufgebracht, um eine vorherbestimmte kontrollierte Freisetzung des therapeutisch aktiven Stoffes zu erhalten, wenn die beschichteten Partikel wässrigen Lösungen, zum Beispiel Magensaft ausgesetzt wird, unter Berücksichtigung der physikalischen Eigenschaften des therapeutisch wirksamen Stoffes, der Art des Einbaus des Weichmachers etc.

[0051] Nach der Beschichtung mit Acrylharz wird optional ein weiterer Überzug eines Filmformers wie etwa Opadry[®] (ein Produkt, das kommerziell von Coloron, West Point, Pennsylvania erhältlich ist, das Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Titandioxid, Polyethyleneglycol und D & C Rot Nr. 30 Aluminium Lake, enthält) auf die Partikel aufgetragen. Dieser Überzug wird, wenn überhaupt, zur Verfügung gestellt, um im wesentlichen die Agglomeration der Partikel zu verringern.

[0052] Als nächstes werden die beschichteten Partikel ausgehärtet, um eine stabilisierte Freisetzungsgeschwindigkeit des therapeutisch wirksamen Stoffes zu erzielen.

[0053] Herkömmlicherweise wurde Aushärtung bei Eudragit[®] beschichteten Formulierungen, wenn überhaupt, via Wirbelbett bei 45°C für 2 Stunden nach Beauftragung durchgeführt. Eine derartige Standardhärtung wird von Rohm Pharma empfohlen, da sie oberhalb der Glasübergangstemperatur (T_g) von Eudragit[®] RS 30 D, plastifiziert mit Triethylcitrat bei einem 20% Feststoffniveau, liegt. Diese empfohlene Härtung bewirkt keine Stabilisierung des Freisetzungspfils der Formulierung bei Lagerung, wie den hier dargelegten Beispielen veranschaulicht werden wird.

[0054] Der Härtungsschritt der beschichteten Partikel wird gemäß der vorliegenden Erfindung bewirkt durch Aussetzen der beschichteten Partikel an eine Temperatur größer als die T_g der Beschichtungsformulierung und Fortsetzen der Aushärtung bis ein Endpunkt erreicht ist, bei dem die beschichtete Formulierung ein Lösungsprofil erreicht, das im wesentlichen nicht von der Aussetzung an Lagerungsbedingungen bei erhöhter Temperatur und Feuchte beeinflusst wird. Die Härtezeit beträgt mindestens 24 Stunden, und die Aushärtungstemperatur beträgt etwa 45°C. Innerhalb der vorliegenden Erfindung wurde weiterhin entdeckt, dass es nicht

notwendig ist, die beschichteten Partikel während des Härtungsschrittes Feuchteniveaus oberhalb von normalen Bedingungen zu unterwerfen, um ein stabilisiertes Endprodukt zu erreichen.

[0055] Ein möglicher Mechanismus für die Veränderung im Freisetzungsprofil von Produkten des Stands der Technik, die durch Standardverfahren ausgehärtet wurden, ist, dass diese Produkte während der Lagerung die Aushärtung fortsetzen, und vielleicht niemals einen stabilisierten Endpunkt erreichen, an dem das Produkt ein im wesentlich konstantes Freisetzungsprofil zeigen. Im Gegensatz dazu zeigen die ausgehärteten Produkte der vorliegenden Erfindung eine Freisetzungsgeschwindigkeit des therapeutisch wirksamen Stoffes, die im wesentlichen während der Lagerung durch Erhöhungen der Temperatur und der Feuchte nicht beeinflusst wird.

[0056] In bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung wird das stabilisierte Produkt dadurch erhalten, dass die beschichteten Partikel einer Ofenhärtung bei einer Temperatur oberhalb der Tg des plastifizierten Acrylpolymeren über eine benötigte Zeitspanne unterzogen wird, wobei die optimalen Werte der Temperatur und der Zeit für die einzelne Formulierung experimentell bestimmt werden.

[0057] In bestimmten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung wird das stabilisierte Produkt über eine Ofenhärtung erhalten, die bei einer Temperatur von etwa 45°C über eine Zeitspanne von etwa 24 bis etwa 48 Stunden durchgeführt wird. In bestimmten Ausführungsformen kann es jedoch bevorzugt sein, das Produkt für zum Beispiel 36 Stunden auszuhärten. In gewissen bevorzugten Ausführungsformen wird das Produkt etwa 48 Stunden ausgehärtet. Es wird hier auch damit gerechnet, dass bestimmte Produkte, die mit der Beschichtung mit kontrollierter Freisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung beschichtet sind, eine Härtezeit von mehr als 48 Stunden, zum Beispiel 60 Stunden oder mehr, benötigen können.

[0058] Die folgenden Beispiele veranschaulichen zahlreiche Aspekte der vorliegenden Erfindung. Sie sind nicht dazu gedacht, die Ansprüche in irgendeiner Art und Weise zu beschränken.

Beispiel 1 (Vergleichsbeispiel)

Herstellung von Hydromorphon-Partikel

[0059] Hydromorphon (4,5-Epoxy-3-hydroxy-N-methyl-6-oxomorphinan) Partikel bzw. Kügelchen wurden hergestellt durch Auflösen von Hydromorphon-HCl in Wasser, Zugabe von Opadry® Y-5-1442, zartrosa (ein Produkt, das kommerziell von Coloron, West Point, Pennsylvania erhältlich ist, und welches Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Titandioxid, Polyethylenglycol und D & C Rot Nr. 30 Aluminium Lake enthält), 20 Gew.-%, und Mischen für etwa 1 Stunde, und anschließendes Aufsprühen auf Nu Pariel 18/20 Partikel unter Verwendung eines Wurster Sprüheinsatzes. Das resultierende Präparat wies die in der unten angegebenen Tabelle 1 dargestellte Formulierung auf:

Tabelle 1

Bestandteile	Gewichtsprozent	Menge/Einheitsdosis (mg)
Hydromorphon-HCl	5,0%	4,0 mg
Nu Pariel 18/20	92,5%	74,0 mg
Opadry® Zartrosa Y-5-1442	2,5%	2,0 mg
	100,0%	80,0 mg

Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel)

Verzögerungsbeschichtung – kein Härtungsschritt

[0060] In Beispiel 2 wurden nach Beispiel 1 hergestellte Hydromorphon-Partikel mit Eudragit® RS 30D bis zu einer 5%-igen Gewichtszunahme hergestellt, wie unten in Tabelle 2 dargestellt. Citroflex® (ein Produkt, das kommerziell von Moroflex, North Carolina, erhältlich ist, und welches Citratester enthält) wurde als Weichmacher verwendet. Es wurde keine abschließende Trocknung durchgeführt.

Tabelle 2

Bestandteile	Gewichtsprozent	Menge/Einheitsdosis (mg)
Hydromorphon Partikel	92,59	80
Eudragit® RS30D	4,63	4
Citroflex 2 (Triethylcitrat)	0,93	0,8
Talcum	1,85	1,6
Gereinigtes Wasser		qs
	100	86,4

[0061] Die Hydromorphon Partikel wurden hinsichtlich ihrer anfänglichen Freisetzung getestet und anschließend einen Monat unter verschärften Bedingungen von 37°C/80% RF (RF = relative Feuchte) gelagert. Nach einem Monat wurde gefunden, dass die Partikel agglomeriert waren.

[0062] Freisetzungstests wurden nach dem USP Basket-Verfahren durchgeführt, bei 37°C, 100 U/min, in der ersten Stunde 700 ml Magensaft bei pH 1,2, anschließend Wechsel auf 900 ml bei 7,5. Die Freisetzung wurde durchgeführt durch Einbringen einer offenen Kapsel, die ein entsprechendes Gewicht an Partikel bzw. Kügelchen enthielt, in ein Gefäß. Die Ergebnisse sind unten in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3

Hydromorphon-HCl 12 mg Kapseln mit kontrollierter Freisetzung

Stabilitäts-Leistungswerte

Zeit	Hydromorphon-HCl	durchschnittl. Füllgew. (mg)	1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.	18 Std.	24 Std.
Zu Beginn 37°C/8 0% RF	12,34	259,2	1,5	5,1	15,6	53,5	76,9	93,6	100,0
1 m	12,42	262,6	2,1	6,1	12,6	35,1	56,2	75,1	86,1

[0063] Die obigen Ergebnisse zeigen, dass eine signifikante Verlangsamung der Freisetzung von Hydromorphon-HCl aus den beschichteten Partikeln bzw. Kügelchen auftrat, wenn diese beschleunigten Lagerungsbedingungen ausgesetzt waren.

Beispiel 3 (Vergleichsbeispiel)

Schützen der Retardbeschichtung

[0064] Um zu bestimmen, ob die Verlangsamung der Freisetzung der Hydromorphon Partikel bzw. Kügelchen aus Beispiel 2 aufgrund eines Stabilitätsproblems zwischen dem Hydromorphon und dem Verzögerungsstoff erfolgte, wurden in Beispiel 3 Nu Pariel Hydromorphon Partikel bzw. Kügelchen gemäß Beispiel hergestellt, anschließend mit 5% HPMC überzogen und ohne die Retardschicht getestet. Freisetzungstests wurden anfangs und nach Lagerung bei beschleunigten Bedingungen von 37°C trocken und 37°C/80% RF durchgeführt.

[0065] Die Ergebnisse der Freisetzungstests für Beispiel 3 sind unten in Tabelle 4 dargestellt:

Tabelle 4

Hydromorphon-HCl 8 mg Kapseln mit verzögerter Freisetzung

Stabilitätsdaten-Zusammenfassung

Testzeit	Hydromorphon-HCl	durchschnittl. Gewicht (mg)	1 Std.	2 Std.
Zu Beginn 37°C trocken	8,49	166	100,0	100,0
1 m	8,49	167	100,0	100,0
2 m	8,49	167	100,0	100,0

Tabelle 4, Fortsetzung

Hydromorphon-HCl 8 mg Kapseln mit kontrollierter Freisetzung

Stabilitätsdaten-Zusammenfassung

37°C/80% RF				
1 m	8,49	167	100,0	100,0
2 m	8,49	170,3	100,0	100,0

[0066] Die Ergebnisse von Beispiel 3 zeigen, dass die beschichteten Partikel, die keine Retardbeschichtung umfassen, stabil waren.

[0067] Um die relative Feuchte unter "trockenen Bedingungen" im Ofen zu bestimmen, wurde die relative Feuchte in einem wassergefüllten Exsikator in einem 60°C Ofen wie folgt bestimmt. Zunächst wurden etwa 500 g gereinigten Wassers in einen Plastikexsikator gegossen und die Metallsicherung eingefügt. Ein Hygrometer/Temperaturanzeiger wurde auf der Oberseite der Sicherung angebracht und der Exsikator bedeckt und in dem 60°C Ofen für 24 Stunden platziert. Nach 24 Stunden betrug die relative Feuchte in dem Exsikator 85%, während die Temperatur nach wie vor 60°C betrug. Die Platzierung des Hygrometers allein in dem 60°C Ofen für 24 Stunden ergab eine relative Feuchte von 9% bei 60°C.

Beispiel 4 (Vergleichsbeispiel)

Stand der Technik Wärmebehandlung (gemäß Literaturempfehlungen)

[0068] In Beispiel 4 wurden nach Beispiel 3 hergestellte Hydromorphon Partikel mit Eudragit® RS bis zu 5%-iger Gewichtszunahme überzogen. Nach dem Aufbringen der Beschichtung wurden die Partikel bei 45°C in einem Wirbelbettrockner für 2 Stunden getrocknet (ausgehärtet). Diese Temperatur liegt oberhalb der Tg von Eudragit® RS 30D, plastifiziert mit Triethylcitrat bei 20%-igem Feststoffniveau. Freisetzungstests wurden anfangs durchgeführt, sowie nach Lagerung bei 37°C trocken und 37°C/80% RF. Die Ergebnisse sind wie unten in Tabelle 5 dargestellt:

Tabelle 5

Hydromorphon-HCl 8 mg Kapseln mit kontrollierter Freisetzung

Stabilitätsdaten-Zusammenfassung

Testzeit	Hydromorphon-HCl	durchschnittl. Gewicht (mg)	1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.	18 Std.	24 Std.
2 Stunden*	8,50	178,5	8,0	21,8	45,7	79,3	94,2		
*Anfangsfreisetzung nach Wärmebehandlung 37°C/trocken									
1 m	8,50	177	16,8	25,8	44,2	67,8	80,8		
2 m 37°C/8 0% RF	8,39	174	24,6	40,8	61,8	83,4	94,0	100,0	
1 m	8,50	174	48,8	60,1	80,7	94,0	100,0		
2 m	8,55	178	53,6	76,3	90,7	98,2	100,0		

[0069] Aus den oben gezeigten Ergebnissen kann entnommen werden, dass die Hydromorphon-Freisetzung der Partikel während der Lagerung signifikanten Änderungen unterlag, und dass der in der Literatur empfohlene kurze Wärmebehandlungsschritt der in Beispiel 4 verwendet wurde, bezüglich des Stabilitäts/Wärmebehandlungsproblems nichts half.

Beispiele 5-6 (Vergleichsbeispiele)

Schützen der Retardbeschichtung

[0070] In Beispiel 5 wurden gemäß Beispiel 4 hergestellte Eudragit® beschichtete Partikel mit 5% HPMC überzogen, um die Retardbeschichtung vor der Umgebung zu schützen. Freisetzungstests wurden anfangs durchgeführt, sowie nach Lagerung bei Raumtemperatur (RT) für 3 Monate, und nach Lagerung bei 37°C in der Trockne und 37°C/80% RF. Die Ergebnisse sind unten in Tabelle 6 dargestellt:

Tabelle 6

Hydromorphon HCl 8 mg Kapseln mit kontrollierter Freisetzung

Stabilitätsdaten-Zusammenfassung

Testzeit	Hydro- mor- phon-H Cl	durch- schnittl. Ge- wicht (mg)	1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.	18 Std.	24 Std.
Zu Be- ginn	8,29	180,5	6,9	17,2	37,5	65,8	80,2	100,0	
RT 3 m 37°C trocken	8,42	178,3	9,4	17,9	63,1	81,6	91,8	97,2	
1 m	8,29	182	6,4	12,5	28,6	63,9	85,7	100,0	
2 m	8,56	175	8,1	15,4	31,3	61,9	78,5	89,4	
3 m 37°C/8 0% RF	8,30	177	6,8	14,2	30,3	61,4	77,8	89,8	
1 m	8,29	186,7	7,9	15,7	34,8	68,4	88,0	100,0	
2 m	8,41	182	9,7	17,6	35,2	66,0	83,2	94,7	
3 m	8,78	181,7	6,4	12,2	28,2	59,7	77,3	88,4	

[0071] In Beispiel 6 wurden nach Beispiel 4 hergestellte Eudragit® beschichtete Partikel, die nicht wärmebehandelt waren, mit 5% HPMC überzogen, um die Retardbeschichtung vor der Umgebung zu schützen. Freisetzungstests wurden anfangs durchgeführt, sowie nach Lagerung bei 37°C im Trocknen und 37°C/80% RF. Die Ergebnisse sind wie unten in Tabelle 7 dargestellt:

Tabelle 7

Hydromorphon-HCl 8 mg Kapseln mit kontrollierter Freisetzung

Stabilitätsdaten-Zusammenfassung

Zeit	Hydro- mor- phon-H Cl	durch- schnittl. Füll- gew. (mg)	1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.	18 Std.	24 Std.
Zu Be- ginn	8,28	178,3	10,7	10,5	34,0	68,3	85,1		
RT 3 m 37°C trocken	8,32	177	5,5	10,5	21,5	57,3	77,9	92,5	
1 m	8,28	178	1,4	2,4	6,2	27,3	61,8		
2 m	8,39	177	2,0	6,3	12,6	38,5	70,2	84,6	
3 m 37°C/8 0% RF	8,20	172	1,1	4,1	8,8	30,3	61,2	84,6	
1 m	8,28	176,7	2,3	4,0	9,3	32,7	61,4		
2 m	8,70	179	2,6	6,5	11,1	35,2	66,6	90,1	
3 m	8,26	177	1,3	4,1	9,3	30,4	62,3	87,7	

[0072] Wie aus den in Tabelle 6 und 7 gezeigten Ergebnissen entnommen werden kann, wurde das Agglomerieren der Spheroide (insbesondere der Eudragit® beschichteten Spheroide) bei beschleunigten Bedingungen verhindert, jedoch stabilisierte der letzte HPMC Überzug die Produkte der Beispiele 5 und 6 nicht. Auf der Basis dieser Ergebnisse wurde jedoch die Hypothese aufgestellt, dass trotz der Tatsache, dass die Freisetzung unter beschleunigten Bedingungen sich verändert hat, ein Aushärtungsendpunkt entweder unter trocknen oder feuchten Bedingungen bei 37°C erreicht werden könnte.

Beispiele 7-9 (Beispiele 7, 8 sind Vergleichsbeispiele)

Optimieren der Wärmebehandlung und der Bestandteile der Retardbeschichtung

[0073] Die in den Beispielen 2-7 erhaltenen Ergebnisse zeigten, dass die Freisetzung der Partikel, die mit einer Retardbeschichtung überzogen waren, sich anscheinend bis zu einem Punkt und nicht weiter verlangsamt. Jedoch waren die erreichten Endpunktsfreisetzungen zu langsam.

[0074] Da das Hydromorphon in den Formulierungen vor der Umgebung geschützt wurde, wurde die Hypothese aufgestellt, dass das Aussetzen an beschleunigte Alterungsbedingungen (zum Beispiel 37°C/80% RF) den Effekt eines weiteren "Härtens" der Retardschicht hatte. Daher wurden zusätzliche Tests durchgeführt, um die Verarbeitungsbedingungen zu bestimmen, die während der Herstellung benötigt werden, um das Produkt bis zu dessen Endpunktfreisetzung auszuhärten.

[0075] Um eine Formulierung zu erhalten, die eine besser geeignete Freisetzungskurve aufweist, und statt die Beschichtung auf weniger als 5% Gewichtszunahme zu verringern, wurde das besser lösliche Eudragit® RL (Methacrylsäureester 1:20 quarternäre Ammoniumgruppen) in den Retardüberzug eingebaut.

[0076] In den Beispielen 7-9 wurden die Hydromorphon Partikel gemäß Beispiel 5 hergestellt. In Beispiel 7 bestand die Retardbeschichtung aus 100% Eudragit® RL. In Beispiel 8 bestand die Retardbeschichtung aus 50% Eudragit® RL und 50% Eudragit® RS. Schließlich bestand die Retardbeschichtung in Beispiel 9 aus 10% Eudragit® RL: 90% Eudragit® RS. Jedes der Beispiele 7-9 wurde bis zu einer Gesamtgewichtszunahme von

5% beschichtet.

[0077] Jeder der HPMC geschützten Überzüge der Beispiele 7-9 wurde bei 45°C im Trocknen für 1, 2, 6, 12 und 21 Tage wärmebehandelt, wobei nach diesen Zeiten Freisetzungstudien wie in Beispiel 2 dargestellt, durchgeführt wurden.

[0078] Nur Beispiel 9 zeigte ein gewünschtes Freisetzungsprofil, und die Aushärtung war nach nur einem Tag abgeschlossen. Freisetzungstudien der Produkte der Beispiele 7 und 8 zeigten übereinstimmend, dass sie schnell freisetzende Produkte waren, wobei die Menge/Art des verwendeten Verzögerungsstoffes nicht ausreichend war, um sofortiges Freisetzen des Arzneimittels zu verhindern (d.h., etwa 100% des Arzneimittels wurden nach einer Stunde freigesetzt), sogar nachdem die Formulierungen wärmebehandelt wurden. Gemäß Beispiel 9 wurde ferner die Lagerung unter beschleunigten Alterungsbedingungen wie folgt getestet. Nach Wärmebehandlung über 21 Tage wurden die Proben des Beispiels 9 in einem 37°C/80% RF Ofen platziert und Freisetzungstests wie in Beispiel 2 dargestellt, wurden nach 7 und nach 30 Tagen durchgeführt. Repräsentative Freisetzungsprofile für Beispiel 9 (gemittelte Ergebnisse von 3 Proben) sind in Tabelle 8 unten dargestellt:

Tabelle 8

Hydromorphon-HCl 8 mg MD CR Eudragit® 5% Partikel

% gelöstes Hydromorphon-HCl

Härtezeit	Gewicht (mg)	1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.	18 Std.	24 Std.
Zu Beginn gemittelt	191	16,6	53,1	69,3	86,7	95,6	99,3	100,0
1 Tag gemittelt	190,7	7,1	33,1	66,6	87,3	99,5	97,9	99,0
2 Tage gemittelt	190,7	7,4	35,0	67,0	87,4	95,1	98,4	99,2

[0079]

Tabelle 8, Fortsetzung

Hydromorphon-HCl 8 mg MD CR Eudragit® 5% Partikel

% gelöstes Hydromorphon-HCl

Härtezeit	Gewicht (mg)	1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.	18 Std.	24 Std.
7 Tage gemittelt	190,7	8,0	36,3	67,7	86,6	93,3	96,8	98,4
10 Tage gemittelt	191,3	7,2	36,5	68,9	88,5	94,8	98,0	99,5
21 Tage gemittelt	191	6,9	36,1	66,9	86,2	92,7	99,8	99,0
30 Tage gemittelt Lagerzeit/Bedingungen 30°C/80% RF	190,3	5,83	31,9	65,2	82,7	90,4	96,3	96,7
7 Tage gemittelt	190,7	5,9	25,1	62,7	84,6	92,6	97,6	99,5
30 Tage gemittelt	190,3	5,8	31,9	65,2	82,7	90,4	96,3	96,9

[0080] Die in Tabelle 8 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass das 1-Monats-Freisetzungsprofil verglichen mit dem anfänglich gehärteten Beispiel und sogar für die Beispiele, die unter beschleunigten Alterungsbedingungen getestet wurden, keine Verlangsamung zeigt. Demzufolge wurde nach einer Wärmebehandlung über 24 Stunden bei 45°C die Methacrylatfilmbeschichtung mit kontrollierter Freisetzung im wesentlichen stabilisiert.

Beispiele 10-12

Optimierung der Retardbeschichtungsdicke

[0081] In den Beispielen 10-12 wurden zusätzliche Versuche durchgeführt, um das optimale Gewicht an Methacrylatpolymer zu bestimmen, das für ein erwünschtes Freisetzungsprofil zu verwenden ist, und um die Reproduzierbarkeit und Effektivität des 48 Stunden Wärmebehandlungsschrittes bei 45°C im Trocknen zu bestimmen. Drei Ansätze wurden mit verschiedenen Mengen an Methacrylatbeladung hergestellt und in einem trockenen 45°C Ofen ausgehärtet.

[0082] In Beispiel 10 wurden die Hydromorphon Partikel wie diejenigen des Beispiels 3 hergestellt, wie unten in Tabelle 9 dargestellt:

Tabelle 9

Hydromorphon-HCl MD Partikel

Bestandteile	Gewichtsprozent	Menge/Einheitsdosis
Hydromorphon-HCl	4,75%	4
Nupariels Pa 18/20	87,89%	74
Opadry zartrosa Y-5-1442	2,38%	2
Opadry zartrosa Y-5-1442	4,99%	4,2
	100%	84,2

[0083] Die Hydromorphon Partikel wurden anschließend gemäß Beispiel 5 weiterverarbeitet. In Beispiel 10 bestand die Retardbeschichtung aus Eudragit® RS, Eudragit® RL 90:10 (5% Gew.-% Beschichtung). Die Zusammensetzung des Beispiels 10 ist in Tabelle 10 unten dargestellt:

Tabelle 10

Hydromorphon HCl MD CR Eudragit® 5% Partikel

Bestandteile	Gewichtsprozent	Menge/Einheitsdosis
Hydromorphon Partikel	87,96%	84,2 mg
Eudragit® RS 30D (90%)	3,97%	3,8 mg
Eudragit® RL 30D (10%)	0,42%	0,4 mg
TEC (20% von RS u. RL)	0,88%	0,84 mg
gereinigtes Wasser		qs
Opadry zartrosa Y-5-1442	5,01%	4,8
	100%	95,72 mg

[0084] Die Beispiele 11 und 12 wurden in ähnlicher Art und Weise hergestellt wie Beispiel 10. In Beispiel 11 bestand die Retardbeschichtung aus Eudragit® RS, Eudragit® RL 90:10 (8 Gew.-% Beschichtung). In Beispiel 12 bestand die Retardbeschichtung aus Eudragit® RS, Eudragit® RL 90:10 (12 Gew.-% Beschichtung). Die Zusammensetzung der Beispiele 11 und 12 sind unten in den Tabellen 11 bzw. 12 angegeben:

Tabelle 11

Hydromorphon HCl MD CR Eudragit® 8% Partikel

Bestandteile	Gewichtsprozent	Menge/Einheitsdosis
Hydromorphon Partikel	84,2%	84,2 mg
Eudragit® RS 30D (90%)	6,07%	6,07 mg
Eudragit® RL 30D (10%)	0,67%	0,67 mg
TEC (20% von RS u. RL)	1,35%	1,35 mg
Talcum (40% von RS u. RL)	2,70%	2,70
gereinigtes Wasser		qs
Opadry zartrosa Y-5-1442	5,0%	5,0
	99,99%	99,99

Tabelle 12

Hydromorphon HCl MD CR Eudragit® 12% Partikel

Bestandteile	Gewichtsprozent	Menge/Einheitsdosis
Hydromorphon Partikel	79,69%	84,2 mg
Eudragit® RS 30D (90%)	8,61%	9,1 mg
Eudragit® RL 30D (10%)	0,95%	1,0 mg
TEC (20% von RS u. RL)	1,91%	2,02 mg
Talcum (40% von RS u. RL)	3,82%	4,04 mg
gereinigtes Wasser		qs
Opadry zartrosa Y-5-1442	5,02%	5,3 mg
	100%	105,66

[0085] Jedes der Beispiele 10-12 wurde auf mit Papier ausgekleidetem Tablett in einem 45°C Ofen für zwei Tage nach der Auftragung der Eudragit® Beschichtung mit kontrollierter Freisetzung und der HPMC 5% Überzugsbeschichtung ausgehärtet. Freisetzungsstudien wurden anschließend mit den Beispielen 10-12 durchgeführt.

[0086] Anfängliche Freisetzungsprofile (nach der Aushärtung) von Beispiel 10 zeigten, dass es Beispiel 9 ähnelt (die Produkte beider Beispiele wurden mit einer 5 Gew.-% Eudragit® Beschichtung überzogen). Nach der Wärmebehandlung für 2 Tage wurden die Proben des Beispiels 10 weiteren Tests bei Raumtemperatur und unter beschleunigten Alterungsbedingungen von 37°C/80% RF, 37°C trocken und 50°C trocken, unterzogen. Repräsentative Freisetzungsprofile für Beispiel 10 (gemittelte Ergebnisse dreier Proben) sind unten in Tabelle 13 dargestellt:

Tabelle 13

Hydromorphon-HCl CR 8 mg Eudragit® 5% Kapseln

% gelöstes Hydromorphon HCl

Zeit	Gewicht (mg)	1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.	18 Std.	24 Std.
2 Tage* gemittelt	191,3	6,3	36,2	69,3	87,8	97,3	100,0	
*anfängl. Freisetzung nach Aushärtung RT								
1 m gemittelt 37°C/80 % RH	191,1	6,0	30,8	63,1	83,4	91,8	96,3	97,9
1 mo gemittelt	191,6	6,9	28,5	63,2	84,5	91,5	95,6	97,8
2 m gemittelt 37°C tro- cken	194,3	11,4	35,6	70,7	90,5	96,8	100	
1 m gemittelt 50°C tro- cken	192,0	11,4	35,1	68,6	87,9	94,5	98,9	100
1 m gemittelt	191,4	11,1	41,4	70,6	90,4	96,5	100	
Vergleich mit Beispiel 9 (1 Tag und 2 Tage Freisetzungen)								
1 Tag gemittelt	190,7	7,1	33,1	66,6	87,3	99,5	97,9	99,0
2 Tage gemittelt	190,7	7,4	35,0	67,0	87,4	95,1	98,4	99,2

[0087] Wie aus den für Beispiel 10 gezeigten Freisetzungsergebnissen zu entnehmen ist, sind, obwohl die Freisetzungprofile der Proben nicht nach einem Tag Wärmebehandlung angenommen wurden, die nach zwei-tägiger Wärmebehandlung erhaltenen Ergebnisse im wesentlichen ähnlich zu den erhaltenen Ergebnissen der 1 und 2-tägigen Wärmebehandlung des Beispiels 9. Daher wird die Hypothese aufgestellt, dass das Produkt des Beispiels 10 auch bereits nach einem Tag Wärmebehandlung stabil war.

[0088] Nach Wärmebehandlung über 2 Tage wurden die Proben des Beispiels 11 bezüglich der Freisetzung getestet, und die Proben des Beispiels 11 wurden für einen Monat beschleunigten Alterungsbedingungen von 37°C/80% RF ausgesetzt. Repräsentative anfängliche Freisetzungprofile (gemittelte Ergebnisse dreier Proben) für Beispiel 11 sind unten in Tabelle 14 dargestellt:

Tabelle 14

Hydromorphon-HCl CR 8 mg Eudragit® 8% Kapseln

% gelöstes Hydromorphon-HCl

Zeit	Gewicht (mg)	1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.	18 Std.	24 Std.
2 Tage* gemittelt	201,3	0,8	3,3	40,0	78,4	90,7	97,5	99,9
*anfängl. Freisetzung nach Aushärtung 37°C/80% RF								
1 m gemittelt	7,3	8,6	34,1	72,8	85,5	93,2	97,2	

[0089] Wie den oben für Beispiel 11 gezeigten Freisetzungsergebnissen entnommen werden kann, sind die nach zweitägiger Wärmebehandlung erhaltenen Ergebnisse im wesentlichen ähnlich zu den unter beschleunigten Lagerungsbedingungen von 37°C/80% RF erhaltenen Ergebnissen, was die Stabilität von Beispiel 11 nach einer zweitägigen Wärmebehandlung anzeigt. Darüber hinaus zeigten die für Beispiel 11 erhaltenen Freisetzungsergebnisse langsamere Freisetzungsgeschwindigkeiten des Hydromorphons, wie für die dickere Retardbeschichtung erwartet werden würde.

[0090] Nach zweitägiger Wärmebehandlung wurden die Proben des Beispiels 12 bezüglich Freisetzung getestet, und anschließend wurden die Proben des Beispiels 12 nach Lagerung für 1 Monat bei Raumtemperatur und unter beschleunigten Halterungsbedingungen von 37°C/80% RF, 37°C trocken und 50°C trocken weiteren Tests unterzogen. Repräsentative Freisetzungsprofile (gemittelte Ergebnisse dreier Proben) für Beispiel 12 sind unten in Tabelle 15 dargestellt:

Tabelle 15

Hydromorphon-HCl CR 8 mg Eudragit® 12% Kapseln

% gelöstes Hydromorphon-HCl

Zeit	Gewicht (mg)	1 Std.	2 Std.	4 Std.	8 Std.	12 Std.	18 Std.	24 Std.
2 Tage* gemittelt	215,3	0,8	3,1	9,3	70,9	90,4	100,8	104,8
*anfängl. Freisetzung nach Aushärtung RT								
1 m gemittelt 37°C/80 % RF	210,8	0	1,8	4,6	62,9	84,3	96,1	99,8
1 gemittelt 37°C tro- cken	213,8	2,2	4,8	7,2	50,8	74,3	87,3	93,3
1 m gemittelt 50°C tro- cken	210,4	0,8	2,2	6,9	59,7	82,2	96,3	100
1 m gemittelt	207,3	1,6	1,5	3,3	51,5	76,2	90,9	97,4

[0091] Wie den oben gezeigten Freisetzungsergebnissen für Beispiel 12 entnommen werden kann, zeigten die mit Beispiel 12 erhaltenen Lösungsergebnisse langsamere Freisetzungsgeschwindigkeiten für Hydromorphon verglichen mit den dünneren Retardbeschichtungen der Beispiele 10 und 11, wie erwartet. Die nach 2 Tagen Wärmebehandlung insgesamt erhaltenen Ergebnisse sind im wesentlichen ähnlich zu den unter beschleunigten Lagerungsbedingungen von 37°C/80% RF erhaltenen Ergebnisse, mit der Ausnahme der prozentual aufgelösten Arzneimittelmenge bei den 8 Stunden und 12 Stunden-Punkten. Diese Ergebnisse könnten anzeigen, dass bei hohen Beladungen mit Retardbeschichtung es notwendig sein könnte, die Beschichtung über eine längere Zeitspanne zu härten, um eine stabilisierte Formulierung zu erhalten.

Beispiel 13

Morphinsulfat-beschichtete Partikel

[0092] In Beispiel 13 wurde der Wärmebehandlungsschritt der vorliegenden Erfindung auf eine Formulierung angewandt, in der Morphinsulfat als Arzneimittel eingesetzt wurde. Eine Suspension von Morphinsulfat und HPMC (Opadry® klar Y-5-7095) wurde auf 18/20 mesh Nupariel Partikel in einem Wirbelbettrockner mit einem Wurster Sprüheinsatz bei einer Betttemperatur von 60°C aufgetragen. Eine Opadry® lavender YS-1-4729 HPMC basierte Filmbeschichtungssuspension wurde anschließend nach der Wirkstoffbeladung als Schutzschicht mit einer 5%-igen Gewichtszunahme aufgetragen.

[0093] Nachdem das Überzugsverfahren abgeschlossen war, wurden die Morphinsulfat-Partikel mit einer Retard-Beschichtungsmischung aus Eudragit® RS 30D und Eudragit® RL 30D in einem Verhältnis von 90:10, RS to RL, bis zu einem 5%igen Gewichtszunahmestadium überzogen. Die Anwendung dieser Mischung aus Eudragit® RS 30D und Eudragit® RL 30D zusammen mit Talkum (enthalten als verklebungsverhindernder Wirkstoff) und Triethylcitrat (Weichmacher) wurde bei einer Betttemperatur von 35°C in einem Wurster Einsatz durchgeführt.

[0094] Sobald die Retard-Überzugsschicht vollständig war, wurde den Morphinsulfat-Partikel ein letzter Überzug aus Opadry® Lavender YS-1-4729 bei 5%igen Gewichtszunahmestadium aufgegeben.

[0095] Nach der Vervollständigung des letzten Filmbeschichtungsverfahrens wurden die Morphinsulfat-Partikel auf mit Papier ausgekleideten Tablettts in einem 45°C trocknen Ofen über 2 Tage wärmebehandelt. Nach der Aushärtung wurden die Partikel in Gelatinekapseln mit einer Stärke von 30 mg Morphinsulfat eingefüllt. Die Endzusammensetzung ist in Tabelle 16 unten gezeigt:

Tabelle 16

Verarbeitungsschritt	Bestandteil	mg/Kapsel
Arzneistoffbeladung	Morphinsulfat	30 mg
	Nupariel PG 18/20	255 mg
	Opadry® klar Y-5-7095	15 mg
Erster Überzug	Opadry®	15,8 mg
	Lavendel YS-1-4729	
Retard-Überzug	Eudragit® RS 30D	14,2 mg
	Eudragit® RL 30D	1,6 mg
	Triethylcitrat	3,2 mg
	Talkum	6,3 mg
End-Überzug	Opadry®	18,0 mg
	Lavendel YS-1-4729	
	Gesamt:	359,1 mg

[0096] Anschließend wurden Freisetzungsstabilitätsstudien mit dem Produkt des Beispiels 13 durchgeführt, nach dem oben genannten Aushärtungsschritt bei Lagerungsbedingungen bei Raumtemperatur, 37°C/80% RF, 37°C trocken und 50°C trocken nach einem Monat und nach zwei Monaten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 unten dargestellt:

Tabelle 17

Morphinsulfat CR 30 mg Eudragit® 5% Kapseln

% gelöstes Morphinsulfat

Zeit	1 Std.	2 Std.	4 Std.	6 Std.	8 Std.	12 Std.	18 Std.	24 Std.
2 Tage* gemittelt	0,0	43,5	74,9	-	91,8	95,3	99,8	100
*anfängl. Freisetzung nach Aushärtung RT								
1 m gemittelt	0,0	36,9	73,8	86,9	92,2	96,5	99,9	100
2 m gemittelt 37°C/80 % RF	2,0	37	72	82	88	92	96	99
1 m gemittelt	0,0	28,4	70,3	84,8	92,1	97,7	100	
2 m gemittelt 37°C tro- cken	1,9	30,1	68,4	79,9	87,0	93,5	95,6	97,8
1 m gemittelt	0,0	32,0	72,5	86,0	93,2	97,3	100	
2 m gemittelt 50°C tro- cken	0,9	26,4	67,5	78,8	88,6	94,0	98,0	99,5
1 m gemittelt	0,0	37,7	74,1	89,3	93,7	98,5	100	
2 m gemittelt	2,0	33,0	74	85	94	98	100	

[0097] Die in Tabelle 17 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass der Aushärteprozess das Freisetzungprofil des Morphinsulfats bis auf eine Endpunktsfreisetzungsgeschwindigkeit stabilisiert hat, die im wesentlichen konstant blieb, sogar bei den Proben, die unter beschleunigten Alterungsbedingungen gelagert wurden.

[0098] Die oben gegebenen Beispiele sind nicht beschränkend. Viele andere Variationen der vorliegenden Erfindung sind für den Fachmann offensichtlich, und werden als in den Umfang der angefügten Ansprüche fallend betrachtet.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Erhalt einer stabilisierten Formulierung mit kontrollierter Freisetzung, umfassend Kügelchen, die mit einer wässrigen Dispersion eines plastifizierten Acrylpolymer beschichtet sind, zur Freisetzung einer Dosis eines therapeutisch wirksamen Mittels im gastrointestinalen Trakt, umfassend die Herstellung von festen Kügelchen, welche ein therapeutisch wirksames Mittel umfassen, Beschichten die Substrats mit einer ausreichenden Menge einer plastifizierten wässrigen Dispersion, die Ammoniummethacrylatcopolymer, welches Copolymerisate aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an quartären Ammoniumgruppen sind, in einer ausreichenden Menge umfasst, um eine vorherbestimmbare kontrollierte Freisetzung einer Dosis an therapeutisch wirksamen Mittel im gastrointestinalen Trakt zu bewirken, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Aushärtung der beschichteten Kügelchen erfolgt, indem die beschichteten Kügelchen einer Temperatur von etwa 45°C, die größer als die Glasübergangstemperatur des plastifizierten Acrylpolymer ist, für wenigstens 24 Stunden ausgesetzt wird und das Aushärten bis zum Erreichen eines Endpunkts

fortgeführt wird, bei dem das Substrat ein stabiles Löslichkeitsprofil aufweist, wobei der Endpunkt erreicht ist, wenn sich die Freisetzungsrates des therapeutisch wirksamen Mittels beim Alter in einem weiten Temperaturbereich und Feuchtigkeitsbereich im wesentlichen nicht ändert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, umfassend die Bestimmung des Endpunkts für die Formulierung, indem die Formulierung, welche ungehärtet oder im wesentlichen ungehärtet ist, alternden Lagerbedingungen ausgesetzt wird, indem die Formulierung erhöhten Temperaturen ausgesetzt wird, wobei Löslichkeitsprofile für die Formulierung erhalten werden, bis sich das Löslichkeitsprofil der Formulierung bei Aussetzen gegenüber erhöhten Temperaturen und Feuchtigkeit im wesentlichen nicht mehr verändert, wobei vorzugsweise die Formulierung durch Ändern der relativen Mengen der verschiedenen Acrylharzlacke und/oder durch Erhöhen oder Erniedrigen der Dicke der Retardschicht modifiziert wird, um das gewünschte Löslichkeitsprofil des therapeutisch wirksamen Mittels in Bezug auf den Endpunkt zu erhalten.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, zur Herstellung der Kügelchen zur oralen Einnahme, durch Beschichten der Oberfläche von pharmazeutisch verträglichen Partikel mit therapeutisch wirksamen Mittel, wobei eine orale Dosierungsform durch das Einbringen einer ausreichenden Menge an gehärteten beschichteten Partikeln in einer Kapsel erhalten wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Acrylpolymer eines oder mehrere Copolymere aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern mit einem Gehalt an quartären Ammoniumgruppen umfasst und das Acrylpolymer bevorzugt durch Mischen eines ersten Copolymers aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern, das ein Mol-Verhältnis von Ammoniumgruppe zu (Meth)Acrylsäureestern von etwa 1:20 aufweist, mit einem zweiten Copolymer aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern, das ein Mol-Verhältnis der Ammoniumgruppe zu (Meth)Acrylsäureestern von etwa 1:40 aufweist, mit einem geeigneten plastifizierenden Mittel, hergestellt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die beschichteten Kügelchen über einen Zeitraum von 24 bis 48 Stunden, bevorzugt für 48 Stunden gehärtet werden.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das therapeutisch wirksame Mittel ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend ein Antihistamin, Analgetikum, entzündungshemmendes Mittel, Magen-Darm-Mittel, Antiemetikum, Antiepileptikum, Vasodilator, Hustenmittel, Expektoranzium, Antiastmatikum, Spasmolytikum, Hormon, Diuretikum, Antihyperthionikum, Bronchodilator, entzündungshemmendes Steroid, Antibiotikum, Antihämorrhoidenmittel, Hypnotikum, Psychopharmakum, Antidiarrhöikum, schleimlösendes Mittel, Sedativum, abschwellendes Mittel, Laxantium, säurebindendes Mittel, Vitamin und Stimulans, wobei der Wirkstoff bevorzugt ein Hydromorphon, Oxikodon, Dehydrokodein, Kodein, Dehydromorphin, Morphin, Buprenorphin, ein Salz der vorgenannten und eine Mischung der vorgenannten Mittel ist, oder das therapeutisch wirksame Mittel Theophyllin ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen