



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 288 529 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 9/32
A 61 K 9/22

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A. 61 K / 333 752 2	(22)	20.10.89	(44)	04.04.91
------	------------------------	------	----------	------	----------

(71)	siehe (73)
(72)	Hennig, Dietmar, Dr.; Wenzel, Udo, Prof. Dr.; Zessin, Gerhard, Doz. Dr., DE
(73)	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, O - 4010 Halle, DE
(74)	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Büro für Schutzrechte, Neuerungen, Lizenzen, Universitätsplatz 10, O - 4010 Halle, DE

(54)	Verfahren zur Herstellung überzogener Arzneiformen mit Hilfe in Wasser dispergierbarer Filmbildner
------	--

(55) Arzneiform; Arzneistoff; Arzneistofffreisetzung; Emulsionspolymerisat; Filmbildner; Gefriertrocknung; Latex; Pulver; Redispergierung; Sprühtrocknung; Überzug

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung überzogener Arzneiformen mit Hilfe in Wasser dispergierbarer Filmbildner. Als Filmbildner wird ein durch Gefrier- oder Sprühtrocknung gewonnenes Pulver eines Emulsionspolymerisates eingesetzt, daß aus weniger als 12 Ma.-% Monomeren aufgebaut ist, die zur Salzbildung befähigt sind. Die Redispergierung zum Latex erfolgt durch Neutralisation von 10 bis 100% der zur Salzbildung befähigten Einheiten. Auf Arzneiformen aufgebracht bewirkt der erhaltene Überzug eine Verzögerung der Arzneistofffreisetzung. Dabei wird über den Grad der Neutralisation die Liberation der Arzneistoffe beeinflusst.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung überzogener Arzneiformen mit Hilfe in Wasser dispergierbarer Filmbildner, wobei als Filmbildner ein Emulsionspolymerisat eingesetzt wird, daß aus 55 bis 95 Ma.-% Alkylester der Acryl- und/oder Methacrylsäure, bis zu 12 Ma.-% zur Salzbildung befähigter Einheiten und bis zu 35 Ma.-% aus anderen Einheiten, die radikalisch polymerisierbar sind, besteht, dadurch gekennzeichnet, daß man das als trockenes Pulver vorliegende Emulsionspolymerisat durch Neutralisation von 10 bis 100 %, vorzugsweise von 20 bis 80 %, der zur Salzbildung befähigten Einheiten zum Latex redispersiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß über den Neutralisationsgrad der zur Salzbildung befähigten Einheiten die Verzögerung der Arzneistofffreisetzung aus mit dem redispersierten Filmbildner lackierten Arzneiformen beeinflußt werden kann.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Lackieren fester Arzneiformen mit einer wäßrigen, filmbildenden Überzugsdispersion, die durch Dispergieren eines Pulvers gewonnen wurde, mit dem Ziel eine Verzögerung der Freisetzung von Arzneistoffen zu erreichen.

Charakterisierung des bekannten Standes der Technik

Wäßrige Überzugsdispersionen zum Lackieren von festen Arzneiformen sind seit längerer Zeit bekannt und gebräuchlich. Durch den Einsatz solcher wäßriger Dispersionen können alle mit organischen Lösungsmitteln verbundenen Probleme wie Feuergefährlichkeit, Explosibilität, Toxizität und Abluftbelastung eliminiert werden. Zu ihrer Verarbeitung sind keine besonderen apparativen Voraussetzungen notwendig, wodurch ein breiteres Einsatzgebiet erschlossen wird.

Als nachteilig erweist es sich, daß der Arzneimittelhersteller den Filmbildner zusammen mit dem Dispersionsmittel Wasser beziehen muß. Treten doch beim Transport und der Lagerung Risiken auf, die die Dispersion unbrauchbar machen können. Zur Herstellung magensaftresistenter, dünndarmlöslicher Arzneiformen, d.h. von Arzneiformen die den Arzneistoff verzögert freisetzen, werden Polymere als Überzugsmaterial eingesetzt, die auf Grund eines Gehaltes an freien Carboxylgruppen ein rein pH-Wert abhängiges Löseverhalten zeigen. Je nach eingesetztem Filmbildner liegen die Auflösungs-pH-Werte zwischen 5 und 7. Ist dieser pH-Wert überschritten, löst sich der Überzug binnen wenigen Minuten auf und der gesamte inkorporierte Arzneistoff wird auf einmal freigesetzt. Diese lokal hohe Konzentration an Arzneistoff kann über Reizungen der Schleimhaut bis zu Ulcerationen im Verdauungstrakt führen.

Nach BAUER et al. (Bauer, K.H.; Lehmann, K.; Osterwald, H.P.; Rothgang, G.: überzogene Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1988, S.73) werden als Filmbildner mit freien Carboxylgruppen Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Carboxymethylethylcellulose, Polymethacrylate und Polyvinylacetatphthalat angewendet. Früher wurden diese Filmbildner ausschließlich aus organischer Lösung aufgetragen. Heute stehen auch wäßrige Überzugszubereitungen zur Verfügung, die zum Teil erst unmittelbar vor ihrer Verarbeitung aus trockenen Pulvern hergestellt werden.

In der Patentschrift DE 2612889 werden carboxylgruppenhaltige Polymere durch Zusatz von Ammoniumhydroxid, die 75 bis 100% der Carboxylgruppen neutralisiert, in Wasser aufgelöst. Diese wäßrige Lösung wird dann zur Filmtragierung eingesetzt. Während des Auftragens der Überzugslösung und durch längeres Nachtrocknen wird aus dem Überzug ein Großteil des zur Neutralisation eingesetzten Ammoniumhydroxids in Form von Ammoniak wieder freigesetzt. Bei entsprechender Schichtdicke sind die Überzüge magensaftresistent.

Mikronisiertes Polyvinylacetat wird zusammen mit Weichmachern und weiteren Hilfsstoffen unter Zusatz von Ammoniaklösung in eine wäßrige Suspension überführt (US 4556552). Durch Zusatz einer bestimmten Menge Ammoniak wird die Koagulationstemperatur der Suspension erhöht und somit eine Verarbeitung überhaupt erst möglich. Zur Stabilisierung der Suspension macht sich der Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie z.B. Natriumalginat erforderlich.

Pulverförmiges Celluloseacetatphthalat wird unter Zusatz eines Phosphatsalzes suspendiert, homogenisiert und anschließend sprühtrocknet (EP 0 129365). Das so erhaltene Pulver, das eine gute Lagerfähigkeit besitzt, wird zur Verarbeitung unter Zugabe eines hydrophoben Weichmachers wieder in Wasser dispergiert und auf die zu lackierende Arzneiform aufgesprüht. Bei entsprechender Auftragsmenge sind die lackierten Tabletten magensaftresistent und zerfallen in künstlichem Darmsaft binnen weniger Minuten.

In der Patentschrift DE 3049179 wird ein durch Sprühtrocknung aus seiner Kunststoffdispersion gewonnenes Pulver zur Filmtragierung eingesetzt. Dabei wird das Pulver in der wäßrigen Lösung eines Weichmachungsmittels suspendiert. Beim Auftragen dieser Suspension auf Arzneiform wird durch Erwärmen ein Teil des Wassers verdampft und der suspendierte Filmbildner löst sich im Weichmacher auf. Diese Lösung bildet die Überzugsschicht, die beim Erkalten erstarrt. Das Verfahren das auch als Thermogelierung bezeichnet wird, weist eine Reihe von Nachteilen auf. Neben der hohen Koagulationsneigung der Suspension, müssen die Prozeßbedingungen exakt eingehalten werden, um geschlossene Überzüge zu erhalten. Bedingt durch den hohen Anteil eines wasserlöslichen Weichmachers sind die Überzüge nicht magensaftresistent.

Schließlich wird in der Patentschrift DE 3208791 ein trockenes Pulver, das aus einem Emulsionspolymerisat durch Gefrier- oder Sprühtrocknung hergestellt wurde, wieder in Wasser redispersiert. Das Polymer zeichnet sich dadurch aus, daß es zu 15 bis 80 Ma.-% aus einem zur Salzbildung befähigten Monomeren aufgebaut ist. Die Redispersierung zum Latex erfolgt dadurch, daß 0,1 bis 10% dieser zur Salzbildung befähigten Einheiten in die Salzform überführt werden. Handelt es sich bei den zur Salzbildung befähigten Einheiten um Carboxylgruppen, weisen daraus hergestellte Überzüge trotz Teilneutralisation der Carboxylgruppen Magensaftresistenz auf. Im schwach alkalischen Bereich lösen sich die Überzüge schnell und vollständig auf. Werden jedoch mehr als 10% der zur Salzbildung befähigten Einheiten in die Salzform überführt, quellen die Latexpartikel stark auf oder beginnen sich aufzulösen. Die Viskosität des Überzugsmittels steigt dadurch stark an und es wird nur schwer verarbeitbar. Werden dennoch Überzüge erhalten, sind diese nicht magensaftresistent, sondern geben den Arzneistoff schnell frei. Im Sinne einer Retardierung läßt sich somit die Arzneistoffliberation aus überzogenen Arzneiformen nicht über den Anteil an neutralisierten Carboxylgruppen steuern.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung war die Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung überzogener Arzneiformen. Dabei waren die Vorteile, die bei der Lackierung mit wäßrigen Dispersionen bestehen, mit dem Einsatz eines pulverförmigen Überzugsmaterials zu koppeln. Die mit diesem Verfahren erhaltenen Überzüge sollen der Arzneistoff verzögert aber im Unterschied zu bekannten magensaftresistenten, dünn darm löslichen Überzügen nicht schlagartig freisetzen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Bekannterweise können Emulsionspolymerisate durch Gefrier- oder Sprühtrocknung in trockene Pulver überführt werden. Erfindungsgemäß werden solche Pulver, die aus weniger als 12 Ma.-% zur Salzbildung befähigter Monomere aufgebaut sind, durch Neutralisation von 10 bis 100% der zur Salzbildung befähigten Einheiten zum Latex redispersiert. Beim Einsatz dieser Dispersionen zur Lackierung von Arzneiformen wird durch den Grad der Neutralisation die Verzögerung der Arzneistofffreisetzung beeinflusst.

Voraussetzung für die Dispersierung des Pulvers ist, daß beim Entzug des Wassers aus dem Emulsionspolymerisat unterhalb der Mindestfilmbildungstemperatur gearbeitet wurde. Das trockene Pulver liegt dann in Form von lockeren Aggregaten von Latexteilchen vor. Werden hingegen beim Wasserentzug Temperaturen erreicht, die oberhalb der Mindestfilmbildungstemperatur liegen, verschmelzen die Latexteilchen miteinander und eine Redispersierung wird unmöglich. Die Dispersierung carboxylgruppenhaltiger Polymerpulver erfolgt unter Salzbildung mit alkalischen Substanzen wie z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Trinatriumphosphat oder Ammoniumhydroxid. Polymere mit bis zu maximal 12 Ma.-% zur Salzbildung befähigter Einheiten lassen sich in Wasser redispersieren, wobei überraschenderweise der Anteil der bei der Redispersierung in die Salzform überführten Einheiten zwischen 10 und 100% betragen kann. Liegt die Menge der Monomereinheiten, die in die Salzform überführt werden, unter 10%, wird keine ausreichende Dispersierung erreicht. Dagegen wird selbst bei einem Neutralisationsgrad von 100% ein am Tag der Herstellung verzögerbarer Latex erhalten. Vorzugsweise wird die Menge der salzbildenden Komponente so gewählt, daß 20 bis 80% der im Polymeren vorhandenen freien Carboxylgruppen neutralisiert sind.

Die Überführung von salzbildenden Gruppen des Polymeren in ihre Salzform kann bereits vor der Trocknung des Emulsionspolymerisates oder während der Redispersierung des Pulvers vonstatten gehen. In beiden Fällen erhält man aus dem Polymerpulver unter gelindem Rühren eine wäßrige Dispersion, die dem ursprünglichen Latex gleicht. Dabei erhöht sich mit steigendem Neutralisationsgrad infolge zunehmender Quellung die Teilchengröße der Latextröpfchen, ohne daß sie in Lösung gehen.

Die so hergestellte wäßrige Latexdispersion wird in bekannter Weise nach Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie z. B. Weichmacher, Pigmente, Glätt- und Glanzmittel auf Arzneiformen aufgebracht. Dazu können alle üblichen Verfahren, wie z. B. die Kessel- und Wirbelschichtdragierung benutzt werden.

Durch die Veränderung der Durchlässigkeit und der Quellungseigenschaften des Überzuges mit steigendem Neutralisationsgrad der Carboxylgruppen des Filmbildners kann die Freisetzung schwach basischer Arzneistoffe günstig beeinflusst werden. Dabei bietet sich zweckmäßigerweise die Verarbeitung der Arzneistoffe in Form von Diffusionspellets an.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird nachstehend an zwei Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Ein durch Emulsionspolymerisation hergestelltes Polyacrylat mit 8 Ma.-% Acrylsäure als Bestandteil wurde mittels Gefriertrocknung in ein Pulver überführt. 100g des Pulvers suspendierte man in 175 ml Aqua. Unter ständigem Rühren wurde dieser Suspension eine Lösung von 1,4g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser zugetropft. Nach weiteren 30 min Rühren erhielt man eine dünnflüssige, weißliche Dispersion. Dieser Dispersion wurde eine Pigmentsuspension bestehend aus 20g Talk, 20g Triacetin, 4 Tropfen Polysorbatum 80 und 325g Aqua zugesetzt. Anschließend wurde diese Lackpigmentsuspension im WSG 5 mit Einsatz Glatt-Wurster auf 2kg Kaliumchloridkerne (Durchmesser 9 mm, Masse 350mg) aufgesprüht. Im Ergebnis des Auftrages entstand ein glatter, geschlossener Filmüberzug. Bei der Bestimmung der Arzneistofffreisetzung in der Durchflußzelle mittels Half-Change-Methode zur Simulierung der pH-Verhältnisse im Magen-Darm-Trakt wurde das Kaliumchlorid zwischen der 3. und 6. Stunde vollständig freigesetzt.

Beispiel 2

Analog zu Beispiel 1 wurde das dort verwendete gefriergetrocknete Polymere in Wasser redispersiert. Dabei wurde die Menge an Natriumhydroxid so bemessen, daß 20, 40, 60 oder 80 % der vorhandenen Carboxylgruppen neutralisiert wurden. Nach Zusatz von 20 % Triacetin wurden die Dispersionen in einem Laborwirbelsprüngerät auf Chinidinsulfatpellets ($d = 1,07 \text{ mm}$) aufgesprüht. Das komplikationslose Auftragen der Dispersionen wurde nach Erreichen eines Massezuwachses von 18 % beendet. Die erhaltenen Pellets wiesen einen geschlossenen, glatten Überzug auf.

Bei der Bestimmung der Arzneistofffreigabe in der Durchflußzelle mittels Half-Change-Methode zur Simulation der pH-Verhältnisse im Magen-Darm-Trakt ergab sich folgendes Bild: Waren 20 % der Carboxylgruppen bei der Redispersierung neutralisiert worden, liberierten die lackierten Pellets innerhalb der ersten drei Stunden weniger als 5 % Chinidinsulfat. Innerhalb der nächsten beiden Stunden wurden 80 % des Arzneistoffes freigesetzt. Waren dagegen 80 % der Carboxylgruppen bei der Redispersierung neutralisiert worden, setzten die lackierten Pellets in den ersten beiden Stunden jeweils 15 % Arzneistoff frei. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes von 8 Stunden setzte sich die kontinuierliche Liberation des Chinidinsulfates fort. Insgesamt wurden innerhalb von 8 Stunden 70 % Arzneistoff freigegeben. Die beiden anderen Ansätze mit 40 bzw. 60 % neutralisierten Carboxylgruppen ordnen sich zwischen die beschriebenen Kurvenverläufe ein.