

CH 639 560 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl.³: A 61 K **47/00**
A 61 K **9/00**



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

639 560

⑯ Gesuchsnummer: 14501/77

⑬ Inhaber:
Pennwalt Corporation, Philadelphia/PA (US)

⑭ Anmeldungsdatum: 25.11.1977

⑯ Erfinder:
Yegnaswami Raghunathan, Fairport/NY (US)

⑮ Patent erteilt: 30.11.1983

⑰ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑯ Pharmazeutisches Präparat mit verlängerter gleichmässiger Wirkstoffabgabe.

⑰ Ein pharmazeutisches Präparat mit verlängerter gleichmässiger Wirkstoffabgabe enthält ein Ionenaustauscherharz, auf dem ein pharmakologisch aktiver Wirkstoff in Form eines Komplexes aus Wirkstoff und Austauscherharz gebunden ist. Dieser Komplex ist mit einem Mittel imprägniert, welches die Schwellungsgeschwindigkeit der Komplexeilchen im Wasser verzögert. Das Präparat ist mit einem Überzug aus einer wasserdurchlässigen Sperrschicht für die Diffusion versehen.

Ein Verfahren zur Herstellung des pharmazeutischen Präparates ist beschrieben.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutisches Präparat mit verlängerter gleichmässiger Wirkstoffabgabe, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Ionenaustauscherharz enthält, auf dem ein pharmakologisch aktiver Wirkstoff in Form eines Komplexes aus Wirkstoff und Austauscherharz gebunden ist, und dass dieser Komplex mit einem Mittel imprägniert ist, welches die Schwellungsgeschwindigkeit der Komplexeilchen im Wasser verzögert, und dass das Präparat mit einem Überzug aus einer wasserdurchlässigen Sperrsicht für die Diffusion versehen ist.

2. Pharmazeutisches Präparat nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Imprägnierungsmittel ein Polyäthylenglycol ist.

3. Pharmazeutisches Präparat nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Überzug Äthylcellulose enthält oder aus Äthylcellulose besteht.

4. Pharmazeutisches Präparat nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es neben den mit einem Überzug versehenen Komplexeilchen auch entsprechende Komplexeilchen, die keinen Überzug aufweisen, enthält.

5. Pharmazeutisches Präparat nach Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es als Imprägnierungsmittel ein Polyäthylenglycol enthält.

6. Pharmazeutisches Präparat nach Patentanspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Überzug Äthylcellulose enthält.

7. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ionenaustauscherharz mit einem pharmakologisch aktiven Wirkstoff unter Bildung eines Komplexes aus dem Ionenaustauscherharz und dem Wirkstoff in Kontakt bringt, und während oder nach der Komplexbildung einer Behandlung mit einem Imprägnierungsmittel, das die Schwellungsgeschwindigkeit der Komplexeilchen im Wasser verzögert, unterwirft und schliesslich den auf diese Weise erhaltenen Komplex mit einem wasserdurchlässigen Überzug, welcher eine Diffusions-Sperrsicht darstellt, beschichtet.

8. Verfahren nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltenen, den Wirkstoffkomplex enthaltenden beschichteten Teilchen mit entsprechenden unbeschichteten, den Wirkstoffkomplex enthaltenden Teilchen vermischt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Präparat mit verlängerter, gleichmässiger Wirkstoffabgabe, das ein Ionenaustauscherharz enthält, an dem ein pharmakologisch aktiver Wirkstoff absorbiert ist, und zwar unter Ausbildung eines Komplexes zwischen dem Ionenaustauscherharz und dem Wirkstoff. Dieser Komplex ist mit einem Mittel imprägniert, das die Schwellungsgeschwindigkeit der Komplexeilchen in Wasser verzögert. Das Präparat ist schliesslich mit einem Überzug aus einer wasserdurchlässigen Sperrsicht für die Diffusion versehen. Ebenfalls ist ein Verfahren zur Herstellung des erfundungsgemässen Präparates beschrieben.

Die USA-Patentschrift Nr. 2 990 332 stellt das wesentliche Patent dar, bei dem die Verwendung von nicht beschichteten Komplexen aus Ionenaustauscherharzen und Wirkstoffen beschrieben ist, um die Freisetzung eines Wirkstoffes in dem Magen-Darm-Trakt zu verzögern. Derartige unbeschichtete Komplexe führen jedoch nur zu einer relativ kurz

dauernden Verzögerung der Freisetzung des Werkstoffes, im Vergleich mit den jetzt neu entwickelten, in den hier erläuterten Präparaten, und ferner geben die in der erwähnten USA-Patentschrift beschriebenen pharmazeutischen Präparate 5 überhaupt keine Möglichkeit, die Art der Freisetzung des Wirkstoffes, also das sogenannte Freisetzungsprofil, in irgendeiner Weise zu modifizieren.

Es wurden auch schon eine Anzahl von beschichteten Harzen und Harz-Wirkstoff-Komplexen beschrieben, und es 10 sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf die USA-Patentschriften Nrn. 3 138 525 sowie 3 499 960 und 3 594 470 sowie die belgische Patentschrift Nr. 729 827 und die deutsche Patentschrift Nr. 2 246 037 hingewiesen, und ferner auch auf die Veröffentlichung von Bordkins et al., in dem

15 Journal of Pharmaceutical Science, Band 60, Seiten 1523-1527, 1971. In keiner dieser Veröffentlichungen wird jedoch ein pharmazeutisches Präparat beschrieben, das dem erfundungsgemässen Präparat entspricht, oder das es ermöglicht, die lang anhaltende und gleichmässige Wirkstoffabgabe 20 zu erreichen, die mit dem erfundungsgemässen Präparat erzielt wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft also ein pharmazeutisches Präparat mit verlängerter gleichmässiger Wirkstoffabgabe, das dadurch gekennzeichnet ist, dass es ein Ionenaustauscherharz enthält, auf dem ein pharmakologisch aktiver Wirkstoff in Form eines Komplexes aus Wirkstoff und Austauscherharz gebunden ist, und dass dieser Komplex mit einem Mittel imprägniert ist, welches die Schwellungsgeschwindigkeit der Komplexeilchen im Wasser verzögert, 25 und dass das Präparat mit einem Überzug aus einer wasserdurchlässigen Sperrsicht für die Diffusion versehen ist.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform enthält das erfundungsgemässen Präparat neben den mit einem Überzug versehenen Komplexeilchen auch entsprechende Komplex- 30 teilchen, die keinen Überzug aufweisen.

Das erfundungsgemässen Präparat weist eine verlängerte kontinuierliche Freigabe des Wirkstoffes unter denjenigen Bedingungen auf, die im Magen-Darm-Trakt angetroffen werden.

40 Bei den Forschungsarbeiten, die zur Entwicklung des Präparats durchgeführt wurden, hat es sich überraschenderweise herausgestellt, dass eine selektive verlängerte und kontinuierliche Freisetzung von pharmakologisch aktiven Wirkstoffen unter bestimmten Bedingungen erreicht werden kann, beispielsweise unter denjenigen Bedingungen, die im Magen-Darm-Trakt angetroffen werden, indem man Beschichtungen, welche die Diffusion verhindern, auf Teilchen aufbringt, die aus einem Komplex von Ionenaustauscherharz und Wirkstoff aufgebaut sind, und die mit löslich ma- 45 chenden Mitteln imprägniert wurden.

Ganz allgemein gesprochen, sind alle sauren und basischen Wirkstoffe, und insbesondere diejenigen die kurze biologische Halbwertszeiten in der Größenordnung von bis zu etwa 8 Stunden aufweisen, solche Wirkstoffe, die im Prinzip 50 zur Herstellung der erfundungsgemässen pharmazeutischen Präparate eingesetzt werden können. Beispiele für derartige Wirkstoffe sind Phenylpropanolamin, das in der Folge auch mit PPA abgekürzt wird, Dextromethorphan, Ephedrin, Pseudoephedrin, p-Aminosalicylsäure, Acetylsalicylsäure, 55 Phentermin (Phenyl-tert.-butylamin) sowie Acetaminophen. Das Phenylpropanolamin ist ein sympathomimetischer Amin-Wirkstoff, der eine biologische Halbwertszeit von 3,9 Stunden beim Menschen aufweist und einen pKa-Wert von 9,4 besitzt. Dieser Wirkstoff wurde als Modell-Wirkstoff bei 60 einer grossen Anzahl von Anwendungs-Beispielen zur Erläuterung des Erfindungsgegenstandes verwendet. Die Beladung der Austauscherharz-Teilchen mit dem Wirkstoff kann im Bereich von etwa 1 bis etwa 90 Gew.-% liegen, wo-

bei jedoch 15 bis 50 Gew.-% üblicherweise die praktisch angewandten Konzentrationsbereiche sind.

Zur Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens kann eine grosse Anzahl an Ionenaustauscherharzen verwendet werden, und zwar werden gewöhnlich kationische Ionenaustauscherharze für basische Wirkstoffe und anionische Ionenaustauscherharze für saure Wirkstoffe eingesetzt, wobei sich jeweils ein Komplex aus dem Wirkstoff und dem Austauscherharz bildet. Die Teilchengrösse liegen im allgemeinen im Bereich von 75 bis 1000 µm.

Ein typisches Beispiel für ein kationisches Austauscherharz, das verwendet werden kann, ist «Amberlite IR-120», der in Form von kugelförmigen Teilchen einer Teilchengrösse von 590–840 µm, vorliegt. Dieses Austauscherharz ist ein Modellfall für Harze mit grossen Teilchengrösse. Ein typisches Austauscherharz mit Teilchen kleiner Teilchengrösse ist das Produkt «Amberlite XE-69», das eine Teilchengrösse im Bereich einer lichten Maschenweite von 149–74 µm aufweist, welches aus zerbrochenen Harzteilchen von «Amberlite IR-120» hergestellt wurde. Das Ausgangsharz für die Produkte «Amberlite IR-120» und «Amberlite XE-69» wird vom Hersteller als Geltyp eines Divinylbenzol-sulfonsäure-Kationenaustauscherharzes beschrieben, das in Wasser bei einem pH-Wert im Bereich von 0 bis 14 quillt.

Andere geeignete Ionenaustauscherharze, die zur Durchführung des erfundungsgemäßen Verfahrens verwendet werden können, sind synthetische Ionenaustauscherharze mit unterschiedlichen Polymer-Grundgerüsten, wie zum Beispiel Grundgerüsten, die Methacrylsäure, Acrylsäure, Phenol oder Formaldehyd in ihrer Molekülstruktur enthalten, Ionenaustauscherharze mit Grundgerüsten der Cellulose oder des Dextrans und auch anorganische Ionenaustauscherharz-Grundgerüste. Die verwendeten Harze sollen selbst keine pharmakologische Wirksamkeit besitzen und auch nicht toxisch sein.

Die Adsorption des Wirkstoffes auf den Teilchen des Ionenaustauscherharzes unter Bildung des Komplexes aus Wirkstoff und Austauscherharz ist ein bekanntes Arbeitsverfahren, und beispielsweise in der USA-Patentschrift Nr. 2 290 332 beschrieben. Es wird auch anhand der folgenden Beispiele näher erläutert. Ganz allgemein wird zur Herstellung dieses Komplexes der Wirkstoff mit einer wässrigen Suspension des Harzes vermischt und der Komplex anschliessend getrocknet. Die Adsorption des Wirkstoffes auf dem Harz wird festgestellt, indem man die Änderung des pH-Wertes der Reaktionsmischung bestimmt.

Wie aus den folgenden Beispielen, welche die Erfindung erläutern, zu sehen ist, können derartige Komplexe aus Harz und Wirkstoff leicht den Wirkstoff in dem Magen-Darm-Trakt freisetzen. Beispielsweise wird ein Komplex aus «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin mit einer Beladung von 35% an dem Wirkstoff in einem Lösungsmittel aus 0,1 normaler Chlorwasserstoffsäure innerhalb von 60 Minuten bereits 61% des Wirkstoffes freisetzen (es sei in diesem Zusammenhang auf Beispiel 1 verwiesen). Anfängliche Versuche, diese rasche Freisetzung des Wirkstoffes durch die Verwendung von der Diffusion verhinderten Beschichtungen zu verzögern, waren ziemlich unwirksam, wie dies aus den Beispielen 1 und 2 zu sehen ist, denn die Beschichtungen neigten dazu, sich rasch abzuschälen und die beschichteten Teilchen quollen und besasssen die Neigung aufzubrechen, wenn sie mit Wasser oder biologischen Flüssigkeiten in Berührung gebracht wurden.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die Neigung von Komplexen aus Ionenaustauscherharzen und Wirkstoffen, in biologischen Flüssigkeiten zu quellen und aufzubrechen, dadurch vermieden werden kann, indem man ein als solvatisierend wirkendes Mittel, ein Imprägniermittel

wie zum Beispiel Polyäthylenglycol, verwendet. Dieses Mittel kann als Bestandteil bei dem Arbeitsschritt beigemischt werden, wo der Komplex aus dem Austauscherharz und dem Wirkstoff gebildet wird, oder vorzugsweise können die gebildeten Teilchen nach dem Komplexierungsvorgang mit dem genannten Mittel behandelt werden. Es hat sich herausgestellt, dass diese Behandlung nicht nur dazu beiträgt, dass die Teilchen ihre äussere Gestalt, also ihre Geometrie, beibehalten, sondern dass es dadurch möglich wird, eine wirksame Aufbringung von wasserdurchlässigen Diffusionssperrschichten auf derartige Teilchen zu erreichen. Ein typisches Imprägniermittel, das bevorzugt verwendet wird, ist «Polyäthylenglycol 4000», welches ein normalerweise festes hydrophiles Mittel ist. Andere wirksame Imprägnierungsmittel sind beispielsweise Polypropylenglycol, Mannit, Lactose (Milchzucker) und Methylcellulose. Es können bis zu etwa 30 Gew.-Teilen, und üblicherweise 10–25 Gew.-Teile dieses Mittels pro 100 Gew.-Teile des Harzes verwendet werden, und derartige Mengen haben sich als wirksam herausgestellt.

Wie aus dem nachfolgenden Beispiel 3 zu sehen ist, hat eine derartige Vorbehandlung der Teilchen des Komplexes aus Wirkstoff und Kunstharz es möglich gemacht, eine wirksame Aufbringung der Diffusionssperrschicht auf diese Teilchen zu erreichen, was dazu führte, dass damit tatsächlich eine Möglichkeit gegeben ist, die Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Komplex von Wirkstoff und Austauscherharz wirksam zu verlängern.

Die wasserdurchlässigen Überzugsmaterialien zur Verhinderung der Diffusion können im allgemeinen beliebige übliche synthetische oder natürliche filmbildende Materialien sein, welche Eigenschaften einer Diffusionsverhinderung besitzen und welche selbst keine pharmakologischen Eigenschaften aufweisen oder toxisch sind. Äthylcellulose ist so ein wasserunlösliches filmbildendes Mittel, und diese wurde als Modell für ein Material zur Herstellung einer Diffusionssperrmembran in typischen Beispielen eingesetzt. Ein Weichmacher, wie zum Beispiel das Pflanzenöl «Durkex 500», wurde bevorzugt verwendet, um die filmbildenden Eigenschaften der Äthylcellulose zu verbessern. Die Menge an Überzugsmaterial, die verwendet wird, hängt davon ab, wie lange die Freigabe des Wirkstoffes verzögert werden soll.

Übliche, zur Herstellung von Überzügen verwendete Lösungsmittel, wie Äthanol oder Mischungen aus Methylenchlorid + Aceton, und übliche Arbeitsverfahren zur Bebeschichtung mit dem Überzug können angewandt werden, um die Teilchen mit dem Überzug zu versehen. In den nachfolgenden Beispielen wurden die Überzüge aufgebracht, indem man Sprühbeschichtungen (Luft-Suspension-Sprühbeschichtungen) anwandte, und zwar unter Verwendung der Bebeschichtungsapparatur von Wurster. Arbeitsverfahren zur Aufbringung von Fliessbett-Sprühbeschichtungen werden beispielsweise in den USA-Patentschriften Nrn. 3 089 824 sowie 3 117 027 und 3 253 944 beschrieben. Der Überzug wird normalerweise auf den Komplex aus Wirkstoff und Harz aufgebracht, es ist jedoch auch möglich, den Überzug auf das Austauscherharz aufzubringen, ehe dieses der Komplexbildung mit dem Wirkstoff unterworfen wird. Die in den nachfolgend angeführten Beispielen 4 bis 16 angegebenen Werte für die Auflösung zeigen, dass die verlängerte und gleichmässige Freigabe von Wirkstoffen aus den Wirkstoff-Harz-Komplexeinheiten nun erreichbar wird, indem man sowohl Imprägnierungsmittel als auch die Diffusion verhindrende Überzüge aufbringt, und ferner sieht man aus diesen Beispielen, dass die Art der Auflösung, also die Auflösungsprofile, von derartigen beschichteten Komplexen sehr wenig von den unterschiedlichen Bedingungen abhängig sind, die in dem Magen-Darm-Trakt angetroffen werden. Es wird ferner veranschaulicht, dass Änderungen in der Menge des auf-

65 gleichen Wirkstoffes, die auf verschiedene Weise aufgebracht werden, keinen merklichen Einfluss auf die Auflösung haben. In den Beispielen 13 bis 16 ist die Menge des aufgebrachten Überzuges variiert, und es zeigt sich, dass die Menge des aufgebrachten Überzuges keinen merklichen Einfluss auf die Auflösung hat.

gebrachten Überzuges und/oder die Verwendung einer Mischung aus beschichteten und unbeschichteten Komplexeinheiten angewandt werden können, um in selektiver Weise die Geschwindigkeit der Auflösung, also das Auflösungsprofil, je nach Wunsch zu modifizieren.

In Test 1 und 2 sind Untersuchungen über die biologische Verwendbarkeit angegeben, und diese Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse der Lösungsprofile und zeigen die praktische Anwendung von erfundungsgemäßen Präparaten in Form von Sirupen und Kapseln.

Zusätzlich zu Präparaten für die orale Verabreichung können auch Präparate hergestellt werden, die zu einer äußerlichen Verabreichung (topische Verabreichung), rektalen Verabreichung, vaginalen Verabreichung oder Verabreichung durch die Nase (nasale Verabreichung) geeignet sind, wobei die Verabreichung in Form von Dosierungen erfolgen kann, die über weite Bereiche variiert, beispielsweise von etwa 0,1 bis etwa 1000 mg, je nach der Art des verwendeten Wirkstoffes und seines beabsichtigten Einsatzes. Die Präparate können die Form von Tabletten, Pulvern, Kapseln, flüssigen Suspensionen oder anderen üblichen Dosierungsformen aufweisen.

Die Erfindung sei nun anhand von Beispielen näher erläutert.

Bei diesen Beispielen wurden Testvorrichtungen zur Auflösung und Arbeitsverfahren angewandt, um diejenigen Bedingungen nachzuahmen, die in dem Magen-Darm-Trakt anzufinden sind.

Als Auflösungsmedien wurden die folgenden Lösungen verwendet:

0,1 normale HCl mit einem pH-Wert von 1,2 oder
0,1 normale HCl + Natriumchlorid, um den Einfluss der Chloridionen zu zeigen, oder
0,1 molarer Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 7,5.

500 ml dieser ausgewählten Auflösungsmedien wurden in ein 1 Liter fassendes, zylindrisches, mit einem Mantel umgebenes Becherglas gegeben. Man belies das Auflösungsmedium bei einer Temperatur von $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, indem man warmes Wasser aus einem entsprechend eingestellten Wasserbad durch den Mantel des Becherglases zirkulieren liess. Ein Polyäthylenrührer mit 3 Rührerblättern wurde exzentrisch in das Becherglas für die Auflösungsversuche gegeben, und man rührte mit 60 Umdrehungen pro Minute. Ein zylindrischer Aufgussapparat aus Polymerschaum, der in ein gleichmäßig ausgebildetes Plastikrohr hineinragte, wurde diametral gegenüber dem Rührer angebracht. Das Auflösungsmedium wurde in dieses Rohr hineingefiltert, und von dort wurde es mit Hilfe einer Fingerpumpe durch ein Polyäthylenrohr in eine 5 cm Zelle eingepumpt, wobei es durch die Zelle hindurchfloss und dann in das Becherglas zurückkehrte. Ein Doppelstrahl-Ultraviolet-Spektrophotometer der Firma Beckman, Modell Dk-2A, wurde verwendet, um die Veränderungen in der Adsorption bei einer ausgewählten Wellenlänge im Ultraviolettbereich festzustellen. Für das Phenylpropanolamin wurde dazu eine Wellenlänge von 257 nm verwendet. Diese Veränderung der Adsorption wird als Funktion der Zeit auf einem sich bewegenden Streifen automatisch aufgezeichnet, und sie gibt an, mit welcher Geschwindigkeit der Wirkstoff aus der Probe des Komplexes aus Wirkstoff und Austauscherharz freigesetzt wird, wenn diese Probe in dem Auflösungsmedium gerührt wird. Die Probe entspricht 70 mg Wirkstoff. Der freigesetzte Wirkstoff wird dann als Prozent des gesamten Wirkstoffes, der in den Harzkomplexeinheiten anwesend ist, angegeben.

Es wurde auch eine mikroskopische Überprüfung der Harzeinheiten ausgeführt, wobei man dazu ein schwach vergrößerndes Binokular-Mikroskop von Bausch und Lomb

verwendete, und zwar mit einem dreimal vergrößernden Objektiv und einem zehnmal vergrößernden Okular.

Die Aufbringung des als Diffusionssperrschicht dienenden Überzuges wurde ausgeführt, indem man eine Luftsuspensions-Beschichtungstechnik anwandte, und zwar unter Verwendung einer Beschichtungsapparatur nach Wurster. Derartige Apparaturen werden von der Aeromatic U.S., Inc., der Glatt Air Techniques, Inc. und der Dairy Equipment Corp. geliefert.

10 Anhand der Beispiele 1 und 2 wird der Einfluss veranschaulicht, der entsteht wenn man entweder den Überzug zur Hemmung der Diffusion, beispielsweise eine Beschichtung mit Äthylcellulose, weglässt und/oder die Vorbehandlung mit dem löslich machenden Mittel, beispielsweise mit 15 Polyäthylenglycol, bei dem Komplex aus Wirkstoff und Austauscherharz ausfallen lässt. Der Wirkstoff war in diesem Fall Phenylpropanolamin.

Beispiel 1

20 a) Herstellung des Komplexes aus «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin mit einer theoretischen Beladung von 35%.

Als Ausgangsmaterial wurden 36,11 g «Amberlite IR-120 Kunstharz» in der Wasserstoff-Form mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% sowie 1750 g der Base Phenylpropanolamin eingesetzt.

Es wurde das folgende Arbeitsverfahren angewandt: Das Harz wurde in 10 Liter entionisiertes Wasser gegeben. Die Phenylpropanolamin-Base wurde unter leichtem Rühren zugesetzt. Der Mischvorgang wurde während 5 Stunden weiter laufengelassen. Der anfängliche pH-Wert, also der pH-Wert der Suspension des Austauscherharzes, betrug 2,5 und während der Zugabe des Phenylpropanolamines betrug er 8,0. Der endgültige pH-Wert der Suspension war 1,7. Der gebildete Harzkomplex wurde dann auf einem Büchner-Trichter gesammelt und in einem Trog bei 45°C in einem Heizschrank getrocknet.

Für den nicht überzogenen Komplex aus Harz und Wirkstoff ergab sich die folgende Auflösungsgeschwindigkeit:

40 Werte für die Auflösungsgeschwindigkeit

Zeit in Minuten	% an Phenylpropanolamin, das in 0,1 normaler HCl freigesetzt wird
15	32
30	48
60	61

50 Bei der mikroskopischen Überprüfung fand man einige aufgebrochene Harzpartikel.

b) Beschichtung mit einem Überzug des nach a) erhaltenen Produktes:

55 Als Ausgangsmaterial wurden die folgenden Materialien verwendet:

100 g des nach dem Verfahren a) hergestellten Harzkomplexes aus «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin, 3 g Äthylcellulose und 60 ml 95prozentiges Äthanol.

60 Es wurde das folgende Arbeitsverfahren angewandt:

Die Äthylcellulose wurde in Äthanol gelöst. Der Harzkomplex wurde in einen Fliessbett-Beschichtungsapparat eingeführt und im Fliessbett schwengelassen. Die Äthylcelluloseslösung wurde langsam auf die im Fliessbett befindlichen Harzeinheiten bei Zimmertemperatur aufgebracht. Sobald die gesamte Menge an Lösung aufgebracht war, wurden die Teilchen während weniger Minuten weiter getrocknet.

Die mikroskopische Prüfung der Teilchen zeigte, dass die Beschichtung einheitlich aufgebracht war. Es waren jedoch auch einige zerbrochene Teilchen anwesend.

Bei diesem Produkt wurden die folgenden Ergebnisse für die Auflösungsgeschwindigkeit erhalten:

Zeit in Minuten	% der Phenylpropanolamin-Freisetzung in 0,1 normaler HCl
15	15
30	26
60	42

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine gewisse Verzögerung der Auflösung des Komplexes aus Kunstharz und Wirkstoff erreicht werden kann, indem man die Partikel überzieht. Es konnte jedoch kein wesentliches Ausmass der Verzögerung erzielt werden.

Beispiel 2

Das in Beispiel 1 verwendete Verfahren wurde im wesentlichen wiederholt, indem man 550 g eines Komplexes aus «Amberlite XE-69» und Phenylpropanolamin herstellte, wobei die Beladung mit dem Wirkstoff etwa 25% betrug. Dieser Komplex diente als Kernmaterial. Des weiteren wurden als Ausgangsmaterial in Kombination mit diesen 550 g des Komplexes 75 g an Äthylcellulose mit einer Viskosität von 50 cps und 30 g des gereinigten Pflanzenöls mit der Bezeichnung «Durkex 500» als Überzugsmittel verwendet. Als Lösungsmittel wurden 140 ml Aceton und 1260 ml an Methylchlorid eingesetzt.

Die Überzugsmittel (also die Äthylcellulose und das Pflanzenöl) wurden in der Lösungsmittelmischung unter Rühren gelöst und dieses Material wurde quantitativ auf die Komplexkerne aufgebracht. Die Aufbringung erfolgte unter Verwendung einer 15,24 cm Fliessbettapparatur, wobei eine Geschwindigkeit von etwa 8 ml pro Minute eingehalten wurde und man eine gesamte Beschichtungszeit von 205 Minuten benötigte. Die Temperatur der eingeblasenen Luft lag im Bereich von 60–71 °C. Die Temperatur der austretenden Luft betrug 31,1 bis 35,0 °C.

Die durchschnittliche Teilchengröße der beschichteten Teilchen betrug 96 µm. Bei der mikroskopischen Prüfung der Teilchen zeigte es sich, dass sich der Überzug von den Teilchen abschält.

Bei der Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit wurden die folgenden Ergebnisse erzielt:

Zeit in Minuten	% an Phenylpropanolamin, das in 0,1 normaler HCl freigesetzt wird	
	beschichtet	unbeschichtet
15	57	82
30	76	88
60	87	92
90	91	95

Diese Ergebnisse zeigen wieder, dass eine Beschichtung allein nur zu einer leichten Verzögerung der Auflösung führt.

Die Arbeitsweisen der Beispiele 1 und 2 wurden wiederholt und man erhielt dabei gleiche Ergebnisse, wobei man feststellte, dass sich bei sämtlichen Versuchen die Überzüge leicht abschälten.

Auch dann, wenn die beschichteten Teilchen mit Wasser

in Berührung gebracht werden, quellen sie stark auf und neigen zu einem Zerbrechen. Diese Probleme konnten beseitigt werden, wenn die Teilchen aus dem Komplex des Ionenaustauscherharzes mit dem Wirkstoff mit «Polyäthylenglycol 4000» behandelt wurden, wie dies im folgenden Beispiel beschrieben ist.

Beispiel 3

a) Herstellung des Komplexes aus «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin.

Als Ausgangsmaterial wurden 2167 g «Amberlite IR-120» Austauscherharzes in der Wasserstoff-Form mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 10% verwendet sowie 1050 g Phenylpropanolamin.

Das Harz wurde in 7 Liter entionisiertes Wasser gegeben, das sich in einem entsprechenden Becher befand, und man mischte 20 Minuten lang durch, um das Harz zu hydratisieren. Der anfängliche pH-Wert betrug 2,5. Die Phenylpropanolaminbase wurde allmählich unter Mischen zugesetzt. Dann liess man stehen. Der endgültige pH-Wert betrug 1,7. Der so erhaltene Komplex des Ionenaustauscherharzes wurde auf einem Büchner-Trichter gesammelt und in einem Trog in einem Wärmeschrank bei 45 °C getrocknet.

b) Herstellung des mit Polyäthylenglycol behandelten Komplexes.

Als Ausgangsmaterial wurden 900 g des nach dem Verfahren a) hergestellten Komplexes aus «Amberlite IR-120» sowie 100 g «Polyäthylenglycol 4000» verwendet.

Der Harzkomplex wurde in ein mit einem geeigneten Mantel umgebenes Planetenrührwerk eingebracht. Das «Polyäthylenglycol 4000» wurde zugesetzt, und man mischte leicht unter milder Erwärmung. Sobald das «Polyäthylenglycol 4000» vollständig geschmolzen war (Schmelzpunkt 56 °C), wurde die Wärmezufuhr abgeschaltet. Man mischte dann noch weiter, bis die Temperatur wieder Raumtemperatur erreicht hatte. Die Harzteilchen wurden schonend durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,84 mm hindurchgesiebt, um irgendwelche vorhandenen Agglomerate zu entfernen. Man stellte fest, dass sehr geringe Anteile an Agglomeraten anwesend waren.

Bei der Prüfung des Produktes ergaben sich die folgenden Werte für die Freisetzungsgeschwindigkeit:

Zeit in Minuten	% an freigesetztem Phenylpropanolamin in 0,1 normaler HCl
15	26
30	39
60	47

c) Herstellung der beschichteten, nach dem Schritt b) erhaltenen Komplexe.

100 g des mit Polyäthylenglycol behandelten Harzkomplexes, der nach dem Arbeitsschritt b) erhalten wurde, wurden in eine Fliessbettapparatur zur Spraybeschichtung eingeführt, und man liess die Teilchen im Fliessbett schweben und beschichtete sie mit einer Lösung aus Äthylcellulose (Viskosität 10 cps) in 95prozentigem Äthanol, und zwar enthielt diese Lösung 6 g Äthylcellulose in 300 ml. Sobald die gesamte Lösung auf die Teilchen aufgebracht worden war, wurden dann die beschichteten Teilchen während weniger weiteren Minuten getrocknet. Die beschichteten Perlen wurden mikroskopisch überprüft, und man stellte fest, dass sie einen ziemlich guten Überzug aufwiesen.

Bei der Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit wurden die folgenden Ergebnisse erzielt:

Zeit in Minuten	% an Phenylpropanolamin das freigesetzt wurde in 0,1 normaler HCl
15	9
30	18
60	28

Aus diesen Ergebnissen ersieht man, dass eine gute Verzögerung der Auflösungsgeschwindigkeit der Teilchen des Komplexes aus dem Wirkstoff und dem Austauscherharz erhalten wird, indem man einen Überzug zur Verhinderung der Diffusion aufbringt, sofern die Teilchen mit löslich machenden Mitteln, wie zum Beispiel Polyäthylenglycol, vorbehandelt worden waren.

Anhand der folgenden Beispiele 4 bis 16 werden weitere Ausführungsarten zur Durchführung des erfundungsgemässen Verfahrens beschrieben, wobei die aus den Beispielen 1 und 2 gewonnenen Erkenntnisse berücksichtigt wurden.

Beispiel 4

a) Herstellung eines Komplexes aus dem Harz «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin.

Als Ausgangsmaterial wurden 600 g des Harzes «Amberlite» in der Wasserstoff-Form in feuchtem Zustand verwendet, entsprechend einem Trockengewicht von 288 g. Ferner wurden 155 g der Phenylpropanolaminbase sowie 72 g «Polyäthylenglycol 4000» und 1000 ml Wasser verwendet.

Die 72 g «Polyäthylenglycol 4000» wurden in 1000 ml entionisiertem Wasser aufgelöst. Das Harz wurde zu dieser Lösung unter mildem Mischen zugegeben. Dann gab man allmählich das Phenylpropanolamin unter leichtem Mischen zu. Anschliessend mischte man noch so lange weiter, bis der pH-Wert auf 1,9 gefallen war. Dann liess man 24 Stunden lang stehen. Anschliessend wurde die Lösung vom erhaltenen Harzkomplex befreit.

b) Herstellung der Überzugslösung.

Als Ausgangsmaterial verwendete man 5 g Äthylcellulose (Viskosität 50 cps), 2 g an gereinigtem Pflanzenöl mit der

Bezeichnung «Durkex 500» und 200 ml 95prozentiges Äthanol.

«Durkex 500» wurde dem 95prozentigen Äthanol unter Röhren zugegeben. Man erwärme die Lösung auf 45 °C.

5 Dann wurden 5 g Äthylcellulose mit der Viskosität von 50 cps in der Lösung unter Mischung aufgelöst. Die so erhaltene Lösung wurde während des Beschichtungsvorganges auf einer Temperatur von 45 °C gehalten.

10 c) Beschichtung des Komplexes aus dem Harz «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin mit einem Überzug.

178,6 g des nach dem Arbeitsschritt a) erhaltenen Harzkomplexes (entsprechend 100 g trockenem Harz) wurden in eine Fliessbett-Beschichtungsapparatur eingebracht. Der

15 Harzkomplex wurde im Fliessbett gehalten und während einer Zeit von 25 Minuten bei Zimmertemperatur teilweise getrocknet. Dann sprühte man die nach dem Arbeitsschritt b) hergestellte Beschichtungslösung auf den Harzkomplex allmählich auf, bis die gesamte Lösung aufgebracht worden

20 war, wozu man 90 Minuten benötigte. Die Luft wurde bei Raumtemperatur zugeführt. Die beschichteten Teilchen wurden dann, nachdem die gesamte Beschichtungslösung aufgebracht worden war, noch 5 weitere Minuten lang getrocknet. Die trockenen überzogenen Teilchen wurden leicht 25 durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,84 mm hindurchgesiebt.

Bei der mikroskopischen Prüfung der Teilchen sah man, dass sie glatt und einheitlich beschichtet waren. Man stellte fest, dass keine gebrochenen Teilchen anwesend waren.

30 Die Teilchen hatten einen Feuchtigkeitsgehalt von 4%. Ihr Gehalt an Phenylpropanolamin betrug 31,6%.

Bei der Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit erzielte man die folgenden Ergebnisse: Es war eine gute Verzögerung der Freisetzungsgeschwindigkeit festzustellen,

35 wenn man die Ergebnisse der Freisetzungsgeschwindigkeit entsprechender nicht beschichteter Teilchen zu Vergleichszwecken mit der Freisetzungsgeschwindigkeit der beschichteten Teilchen verglich. Diese Ergebnisse waren unabhängig von dem pH-Wert und der Ionenkonzentration des zur Auf-

40 lösung verwendeten Mediums. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die nicht beschichteten Teilchen zu Vergleichszwecken in der zweiten Spalte angegeben, während die Ergebnisse für die beschichteten Teilchen in der dritten, vierten und fünften Spalte zu finden sind.

% an freigesetztem Phenylpropanolamin

Zeit in Minuten	Unbeschichteter Komplex zu Vergleichszwecken 0,1 normale HCl	Beschichteter Komplex aus «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin		
		0,1 normale HCl	0,1 normale HCl + NaCl	0,1 molarer Phosphatpuffer mit pH 7,5
0,25		2,5	2,5	2,2
0,50	46	6,3	6,3	6,3
1,0	64	15	13	14
1,5	76	21	19	20
2,0			27	27
3,0			37	35
4,0			46	44
5,0			53	50
6,0			60	59
7,0			64	70
8,0			69	73

Beispiel 5

Das oben beschriebene Beispiel wurde wiederholt, um die Reproduzierbarkeit zu zeigen.

a) Herstellung des Komplexes aus dem Harz «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin.

Als Ausgangsmaterial wurden die folgenden Produkte verwendet:

600 g an nassem «Amberlite IR-120 Harz» in der Wasserstoff-Form, entsprechend 288 g trockenem Harz, sowie 155 g Phenylpropanolaminbase und 72 g Polyäthylenglycol sowie 1000 ml entionisiertes Wasser.

Die 72 g «Polyäthylenglycol 4000» wurden in 1000 ml entionisiertem Wasser aufgelöst. Man gab das Harz zu dieser Lösung unter mildem Mischen zu. Dann wurden die 155 g Phenylpropanolamin allmählich unter leichtem Mischen beigegeben. Man mischte dann noch weiter, bis der pH-Wert auf 2,0 gefallen war. Anschliessend liess man die Mischung 24 Stunden lang stehen. Die Lösung wurde dann von dem gebildeten Harzkomplex abgezogen.

b) Herstellung der Überzugslösung.

Als Ausgangsmaterial wurden 5 g Äthylcellulose mit einer Viskosität von 50 cps sowie 2 g des gereinigten Pflanzenöls der Bezeichnung «Durkex 500» und 200 ml 95prozentiges Äthanol verwendet.

«Durkex 500» wurde unter Rühren zu dem 95prozentigen Äthanol zugegeben. Die Lösung wurde dann auf 45 °C erwärmt. Die Äthylcellulose mit der Viskosität von 50 cps wurde dann auf 45 °C erwärmt. Die Äthylcellulose mit der Viskosität von 50 cps wurde dann unter Mischung in dieser Lösung aufgelöst. Die so erhaltene Lösung wurde während des Beschichtungsvorganges bei einer Temperatur von 45 °C belassen.

c) Beschichtung des Komplexes aus dem Harz «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin.

178,6 g an dem unter a) beschriebenen Verfahren erhaltenen Komplex (entsprechend 100 g trockenem Harz) wurden in eine Fliessbett-Beschichtungsapparatur eingebracht. Der Harzkomplex wurde im Fliessbett schwabengelassen und bei Zimmertemperatur teilweise getrocknet. Die nach dem Arbeitsverfahren b) erhaltene Beschichtungslösung wurde dann auf den Harzkomplex allmählich aufgesprüht, bis die gesamte Lösung aufgebracht worden war. Die Luft wurde bei Zimmertemperatur zugeführt. Die beschichteten Teilchen wurden dann, sobald die gesamte Beschichtungslösung aufgebracht worden war, noch 5 weitere Minuten lang getrocknet. Die trocknen beschichteten Teilchen wurden dann leicht durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,84 mm gesiebt.

Bei der mikroskopischen Überprüfung der Teilchen zeigte es sich, dass die Teilchen glatt und einheitlich beschichtet waren. Es konnten keine zerbrochenen Teilchen festgestellt werden. Der endgültige Feuchtigkeitsgehalt der Teilchen betrug 3,6%. Sie besaßen einen Gehalt an Phenylpropanolamin von 30,7%.

Die in der folgenden Tabelle angeführten Ergebnisse für die Freisetzung des Wirkstoffs wurden unter Verwendung

von 0,1 normaler Salzsäure und eines 0,1molaren Phosphatpuffers mit einem pH-Wert von 7,5 als Auflösungsmedien erhalten.

Zeit in Stunden	% an freigesetztem Phenylpropanolamin in 0,1 normaler HCl	% an freigesetztem Phenylpropanolamin in 0,1 molarer Phosphatpuffer mit pH 7,5
0,25	3,0	4,2
10 0,50	6,3	8,9
1,0	13	17
1,5	18	24
2,0	25	30
3,0	34	40
15 4,0	42	49
5,0	48	52
6,0	55	62
7,0	59	68

Wie man sieht, sind die erzielten Freisetzungsgeschwindigkeiten ähnlich denjenigen, die in Beispiel 4 erhalten wurden.

Diese beiden Beispiele zeigen, dass die Auflösungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen aus einem Komplex des Wirkstoffes mit einem Austauscherharz, wie zum Beispiel bei einem Komplex aus «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin, wesentlich modifiziert werden kann, indem man eine die Diffusion unterdrückende Sperrsicht aufbringt, wie zum Beispiel eine Schicht aus Äthylcellulose, vorausgesetzt, dass man ein Imprägniermittel eingesetzt hat, wie zum Beispiel Polyäthylenglycol.

Diese Beispiele zeigen auch, dass die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffes aus den mit Äthylcellulose beschichteten Teilchen nicht wesentlich von dem pH-Wert oder einer hohen Ionenkonzentration des auflösenden Mediums beeinflusst wird.

Es wurden auch mit diesen beschichteten Harzkomplexen und ebenfalls mit unbeschichteten Harzkomplexen Auflösungsversuche unter Verwendung von destilliertem Wasser als Medium durchgeführt. In beiden Fällen konnte keine wesentliche Freisetzung des Wirkstoffes festgestellt werden.

Beispiele 6 bis 8

Die in den Beispielen 4 und 5 beschriebenen Arbeitsweisen wurden nochmals wiederholt, und zwar indem man Mengen von 500 g (s. Beispiel 6) und 1000 g (s. Beispiel 7) anwandte. Die Freisetzungsgeschwindigkeiten der bei diesen Beispielen erhaltenen Produkte und auch diejenigen der Beispiele 4 und 5 sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

Auch für das Beispiel 8 sind die Ergebnisse in der Tabelle 1 angeführt. Dieses Beispiel zeigt, wie man die erfundungsge-

Tabelle 1

Beispiel Nr.	% der Freisetzung von Phenylpropanolamin nach den angeführten Stunden unter Verwendung von									
	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6	7	8 Std.
Unbeschichtet										
(Vergleichs- versuch)	46	64	76	—	—	—	—	—	—	
4	—	13	19	27	37	46	53	60	64	69
5	—	13	—	25	34	42	48	55	59	—
6	—	12	—	22	30	41	49	56	60	—
7	—	14	—	25	36	45	—	—	—	—
8	21	33	40	47	55	60	64	69	74	—

mässen Präparate verwenden kann, um erwünschte Freisetzungsgeschwindigkeiten zu erzielen, die zwischen den Freisetzungsgeschwindigkeiten von unbeschichteten Teilchen und den Freisetzungsgeschwindigkeiten von beschichteten Komplexen aus Wirkstoff und Harz liegen, indem man Mischungen aus unbeschichteten und beschichteten Teilchen verwendet. Das Auflösungsprofil des Beispiels 8 wurde erhalten, indem man eine Mischung aus 30% an unbeschichtetem Komplex aus «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin und 70% des nach dem Verfahren gemäss Beispiel 7 beschichteten entsprechenden Harzkomplexes verwendete.

Es wurde ferner gefunden, dass man die Freisetzungsgeschwindigkeit auf einen ganz bestimmten Wert einstellen kann, indem man unterschiedliche Mengen an Beschichtungsmaterial auf die Teilchen aufbringt. Anhand des folgenden Beispieles werden diejenigen Ergebnisse veranschaulicht, die erzielt werden, wenn man nur die Hälfte des Beschichtungsmaterials einsetzt, das nach dem Verfahren gemäss den Beispielen 4 und 5 angewandt wurde.

Beispiel 9

- a) Herstellung des Komplexes aus dem Harz «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin.

Als Ausgangsmaterial wurden 1800 g «Amberlite IR-120» im feuchten Zustand in der Wasserstoff-Form verwendet, was 864 g trockenem Harz entspricht. Ferner verwendete man 465 g Phenylpropanolaminbase, 216 g «Polyäthylenglycol 4000» und 3000 ml entionisiertes Wasser.

Die 216 g «Polyäthylenglycol 4000» wurden in 3000 ml entionisiertem Wasser aufgelöst. Dann gab man das Harz zu dieser Lösung unter leichtem Mischen zu. Die 465 g Phenylpropanolamin wurden allmählich unter leichtem Mischen beigegeben. Man setzte dann den Mischvorgang fort, bis der pH-Wert auf 2,0 gesunken war. Dann liess man stehen. Die Lösung wurde anschliessend von dem Harzkomplex abgezogen.

- b) Herstellung der Beschichtungslösung für den Überzug.

Es wurden die folgenden Ausgangsmaterialien verwendet:

2,5 g Äthylcellulose mit einer Viskosität von 50 cps, 1 g gereinigtes Pflanzenöl der Bezeichnung «Durkex 500» und 100 ml 95prozentiges Äthanol.

«Durkex 500» wurde unter Rühren zu dem 95prozentigen Äthanol zugesetzt. Die Lösung wurde dann auf 45 °C erwärmt. Anschliessend wurde die Äthylcellulose mit der Viskosität von 50 cps in der Lösung unter Mischen aufgelöst. Während des Beschichtungsvorganges wurde diese Lösung auf einer Temperatur von 45 °C gehalten.

- c) Beschichtung des Komplexes mit einem Überzug aus dem Harz «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin.

181,8 g von dem nach dem Arbeitsverfahren a) erhaltenen Harzkomplex, entsprechend 100 g trockenem Harz, wurden in eine Fliessbett-Beschichtungsapparatur eingeführt. Der Harzkomplex wurde im Fliessbett schwebengelassen und man trocknete teilweise bei Zimmertemperatur. Anschliessend wurde dann die nach dem Arbeitsverfahren b) erhaltene Beschichtungslösung auf den Harzkomplex allmählich aufgesprüht, bis die gesamte Lösung aufgebracht worden war. Die zugeführte Luft besass Zimmertemperatur. Sobald die gesamte Beschichtungslösung aufgebracht worden war, wurden die beschichteten Teilchen weitere 5 Minuten lang getrocknet. Dann wurden die trockenen beschichteten Teilchen durch ein 20 Sieb, entsprechend einer lichten Maschenweite von 0,84 mm, hindurchgesiebt.

Bei der mikroskopischen Überprüfung der Teilchen zeigte es sich, dass die Teilchen glatt und einheitlich beschichtet waren. Es konnten keine gebrochenen Teilchen festgestellt werden. Der endgültige Feuchtigkeitsgehalt des Produktes betrug 6,5% und der Gehalt an Phenylpropanolamin war 30,1%.

Es wurden die folgenden Ergebnisse bezüglich der Wirkstoff-Freigabe erzielt:

¹⁰	Zeit in Stunden	% an Phenylpropanolamin-Freigabe in 0,1 normaler Salzsäure
	0,25	12
¹⁵	0,50	23
	1,0	37
	1,5	48
	2,0	54
	3,0	66
²⁰	4,0	73
	5,0	78
	6,0	81
	7,0	85

²⁵ Aus den oben angegebenen Werten sieht man, dass die Verzögerung der Wirkstoff-Freigabe von der Menge des Überzuges, der auf die Teilchen aufgebracht wurde, abhängig ist.

Anhand der folgenden Beispiele 10 bis 15 wird das erfundungsgemäss Verfahren erläutert, wobei man jetzt statt des in den Beispielen 4 bis 9 eingesetzten «Amberlites IR-120» «Amberlite XE-69» verwendet.

Beispiel 10

- ³⁵ a) Herstellung von mit Polyäthylenglycol behandeltem Komplex aus dem Harz «Amberlite XE-69» mit Phenylpropanolamin.

Als Ausgangsmaterial wurden 3000 g eines Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Phenylpropanolamin mit einer Wirkstoffbeladung von 24% verwendet sowie 750 g «Polyäthylenglycol 4000» und 300 ml entionisiertes Wasser.

Das Polyäthylenglycol wurde in dem entionisierten Wasser aufgelöst und der Komplex aus «Amberlite XE-69» und Phenylpropanolamin zugesetzt und man mischte durch. Die Mischung wurde 1 Stunde lang stehengelassen und dann in einen Lufttrockenschrank bei 58 °C getrocknet, bis der Feuchtigkeitsgehalt etwa 10% betrug. Dann siebte man durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,149 mm, ehe man den Beschichtungsvorgang durchführte. Es wurde festgestellt, dass die durchschnittliche Teilchengrösse 82 µm war.

- b) Herstellung der Überzugslösung.

⁵⁵ Als Ausgangsmaterialien wurden 74,9 g Äthylcellulose mit einer Viskosität von 50 cps, 29,7 g des gereinigten Pflanzenöls mit der Bezeichnung «Durkex 500», 140 ml Aceton und eine ausreichende Menge an Methylchlorid verwendet, um ein Gesamtvolume von 1400 ml zu erreichen.

⁶⁰ Die Äthylcellulose und das Pflanzenöl wurden in den Lösungsmitteln gelöst.

- c) Durchführung des Beschichtungsverfahrens.

Der oben beschriebene Komplex aus Harz und aktiver Komponente wurde in einer geeigneten Fliessbettapparatur im Fliessbett gehalten, wobei die Apparatur mit einem Filterbett versehen war, um feine Teilchen zurückzuhalten. Die Beschichtungslösung wurde kontinuierlich auf die Teilchen

mit einer Geschwindigkeit von 8,5 ml pro Minute aufgebracht. Die Beschichtungszeit betrug 182 Minuten. Man liess die Lösungsmittel kontinuierlich abdampfen, während der Überzug aufgebracht wurde. Die Temperatur für die eingeführte Luft lag im Bereich von 60 bis 67 °C. Die Temperatur der austretenden Luft lag im Bereich von 30,6 bis 36,1 °C. Die erhaltenen, mit einem Überzug beschichteten Teilchen wurden einer Siebanalyse unterworfen. Es zeigte sich, dass die mittlere Teilchengröße bei 115 µm lag.

Eine mikroskopische Prüfung des Produktes zeigte, dass die Teilchen einheitlich mit einem Überzug beschichtet waren. Wenn man die Teilchen mit Wasser behandelte, dann quollen sie nicht so stark auf wie die unbeschichteten Teilchen.

Es wurden die folgenden Ergebnisse bezüglich der Wirkstoff-Freisetzung erhalten. Man sieht deutlich, dass eine Verzögerung der Auflösung bei dem beschichteten Produkt im Vergleich zu den unbeschichteten Teilchen auftrat.

Zeit in Stunden	% an freigesetztem Phenylpropanolamin		
	Unbeschichtete Komplexeilchen zu Vergleichszwecken in 0,1 normaler HCl	Beschichtete Komplexeilchen aus «Amberlite XE-69» und Phenylpropanolamin 0,1 molarer HCl	Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 7,5
5			
0,25	82	24	24
10	0,50	88	34
	1,0	92	45
	1,5	95	52
	2,0	97	57
	3,0	64	71
15	4,0	68	
	5,0	71	
	6,0	74	
	7,0	77	

Beispiele 11 bis 15

In der folgenden Tabelle 2 werden summarisch die Ergebnisse bezüglich der Freisetzungsgeschwindigkeit zusammengestellt, die bei vier weiteren Versuchen, nämlich den Beispielen 11 bis 14, erhalten wurden. Die beschichteten Teilchen aus dem Komplex von «Amberlite XE-69» und Phenylpropanolamin wurden, wie in Beispiel 10 beschrieben, hergestellt, und sie wurden mit entsprechenden unbeschich-

teten Teilchen zu Vergleichszwecken verglichen.

Beispiel 15 veranschaulicht ebenso, wie das vorangegangene Beispiel 8, dass man das Freisetzungprofil auf einen gewünschten Wert einstellen kann, indem man eine Mischung aus 30 Teilen unbeschichteten Teilchen und 70 Teilen der nach dem Verfahren gemäss Beispiel 10 erhaltenen beschichteten Teilchen verwendet.

Tabelle 2
% der Freisetzung an Phenylpropanolamin in der angegebenen Anzahl von Stunden,
unter Verwendung von 0,1 normaler HCl

Beispiel	0,25	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6	7 Std.
Unbeschichtete Vergleichs-Versuch										
11										
Versuch	82	88	92	95	97	—	—	—	—	—
11	20	29	42	50	55	—	—	—	—	—
12	16	27	38	46	52	—	—	—	—	—
13	11	21	34	42	48	—	—	—	—	—
14	—	24	35	42	47	—	—	—	—	—
15	—	45	52	57	61	66	69	71	73	76

Beispiel 16

Anhand dieses Beispiels soll die Verwendung von feinen Teilchen eines Austauscherharzkomplexes mit einer starken Beladung mit Wirkstoff veranschaulicht werden. Die Verzögerung der Wirkstoff-Freigabe nach der Beschichtung dieser kleinen Teilchen mit hohem Wirkstoffgehalt ist genauso bedeutend wie bei den vorher angegebenen Beispielen 10 bis 15, wo eine niedrigere Wirkstoffkonzentration angewandt wurde.

Das verwendete Harz «Amberlite IRF-66» ist das gleiche, wie das Harz «Amberlite XE-69», mit Ausnahme, dass es eine höhere Grenze für den möglichen Schwermetallgehalt besitzt, und dementsprechend wurde dem Produkt eine andere Qualitätsnummer verliehen. Bei diesem speziellen Ansatz jedoch entsprach das Produkt «Amberlite IRF-66» bezüglich der Obergrenze des Gehaltes an Schwermetallen der Spezifizierung, die für das Produkt «Amberlite XE-69» gefordert ist, und dementsprechend handelte es sich tatsächlich um das gleiche Produkt.

a) Herstellung des Komplexes aus dem Harz «Amberlite IRF-66» und Phenylpropanolamin mit hoher Wirkstoffbeladung.

Als Ausgangsmaterial wurden die folgenden Bestandteile verwendet:

1740 g «Amberlite IRF-66H» in der Wasserstoff-Form als Harz mit feiner Teilchengröße sowie 1260 g Phenylpropanolaminbase und 6 Liter entionisiertem Wasser.

Das Harz «Amberlite IRF-66H» wurde in etwa 6 Litern entionisiertem Wasser unter Rühren suspendiert. Man setzte die Phenylpropanolaminbase allmählich zu. Dann rührte man weiter bis die Reaktion vollständig war, wie dies durch die Stabilisierung des pH-Wertes festgestellt werden kann. Der Harzkomplex wurde dann auf einem Büchner-Trichter gesammelt, mit entionisiertem Wasser gewaschen und getrocknet. Das getrocknete Produkt wurde dann durch ein Sieb, entsprechend einer lichten Maschenweite von 0,250 mm, gesiebt und geprüft. Es stellte sich heraus, dass der Gehalt an Phenylpropanolamin 37,7% betrug. Die durchschnittliche Teilchengröße lag bei 82 µm.

b) Herstellung der beschichteten Teilchen aus dem Komplex des Harzes «Amberlite IRF-66» mit Phenylpropanolamin.

Als Ausgangsmaterial wurden 440 g des nach dem Verfahren a) erhaltenen Komplexes aus dem Harz «Amberlite IRF-66» und Phenylpropanolamin mit einer Wirkstoffbeladung von 37,7% verwendet. Des weiteren verwendete man

110 g «Polyäthylenglycol 4000» und 176 ml gereinigtes Wasser.

Der Komplex aus dem Harz «Amberlite IRF-66» und dem Phenylpropanolamin wurde in einen geeigneten Mischer gegeben. Dann löste man «Polyäthylenglycol 4000» in der angegebenen Menge an entionisiertem Wasser auf und gab es allmählich zu dem im Mischer befindlichen Harzkomplex. Die Masse wurde gut durchgemischt und dann in einem Fliessbett-Trockner getrocknet. Die getrocknete Masse wurde anschliessend durch ein 60 Sieb, entsprechend einer lichten Maschenweite von 0,25 mm, gesiebt. Die gesiebten Teilchen wurden dann in einer Fliessbett-Beschichtungsapparatur beschichtet, wobei man eine Beschichtungslösung für den Überzug verwendete, die aus den folgenden Materialien bestand:

Bestandteil	Menge
Äthylcellulose mit einer Viskosität von 50 cps	75 g
«Durkex 500» (gereinigtes Pflanzenöl)	30 g
Aceton	140 ml
Methylenchlorid	1400 ml

Es wurden die folgenden Beschichtungsbedingungen eingehalten:

Die Einlasstemperatur für die Luft lag bei 30 bis 39 °C und die Auslasstemperatur im Bereich von 23,3 bis 31,1 °C. Die Beschichtungszeit betrug 160 Minuten. Die Geschwindigkeit für die Aufbringung der Beschichtungslösung war 8,75 ml pro Minute. Das beschichtete Material wurde dann durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,42 mm gesiebt, um alle unüblich grossen Teilchen auszuscheiden und zu verwerfen. Man stellte fest, dass die durchschnittliche Teilchengrösse der gesiebten Teilchen bei 155 µm lag. Bei der mikroskopischen Prüfung zeigte es sich, dass die Teilchen gut beschichtet waren.

Es wurden die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Werte für die Wirkstoff-Freigabe bei den unbeschichteten und den beschichteten Teilchen aus dem Komplex «Amberlite IRF-66» mit dem Phenylpropanolamin erhalten. Die verzögerte Wirkstoff-Freigabe bei den mit einem Überzug versehenen Produkten ist deutlich.

Wie dies auch bei anderen Beispielen beschrieben wurde, können Mischungen aus beschichteten Teilchen und unbeschichteten Teilchen dieser Komplexe aus Wirkstoff und Harz mit hohem Wirkstoffgehalt hergestellt werden, um beliebige gewünschte Freisetzungsgeschwindigkeit zu erreichen.

% an Phenylpropanolamin, das in 0,1 normaler Salzsäure freigesetzt wird

Zeit in Std.	Unbeschichtete Komplexeilchen	Beschichtete Komplexeilchen
0,25	79*	14*
0,50	85*	22*
1,0	87*	28*
1,5	89*	32*
2,0	—	34*
3,0	—	39*
4,0	—	43*

Test 1

Es wurden Untersuchungen bezüglich der biologischen Anwendbarkeit an Hunden unternommen, wobei beschichtete und nichtbeschichtete Teilchen aus Wirkstoff-Harzkom-

plexen verwendet wurden. Diese Tests stellten die Vorbedingungen für die Durchführung gleicher Tests beim Menschen dar.

5 a) Untersuchungen des Komplexes aus dem Harz «Amberlite IR-120» und Phenylpropanolamin.

Es wurden vergleichende Untersuchungen durchgeführt, indem man 4 Hunde verwendete und die im Harn ausgeschiedenen Mengen an Phenylpropanolamin und den Blutspiegel an Phenylpropanolamin bestimmte, nachdem man an die Hunde den beschichteten und unbeschichteten Komplex aus dem Harz «Amberlite IR-120» und dem Phenylpropanolamin verabreicht hatte, die nach dem Verfahren gemäss Beispiel 4 hergestellt wurden. Man verabreichte dabei die Präparate in einer solchen Menge, dass eine Dosierung von 10 mg Phenylpropanolamin pro kg Körpergewicht erreicht wurde. Die dabei erzielten Ergebnisse zeigten deutliche Unterschiede des Konzentrationsprofils des Wirkstoffes im Blut bei den beiden Formulierungen, die an die Tiere verabreicht wurden. Die Halbwertszeit für die Ausscheidung des Phenylpropanolamines betrug bei der Probe der beschichteten Komplexeilchen 13,3 Stunden im Gegensatz zu einer Halbwertszeit von 8,6 Stunden für die Probe der unbeschichteten Komplexeilchen.

25 b) Untersuchung des Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Phenylpropanolamin.

Die Vergleichsuntersuchungen wurden wiederholt, wobei jedoch jetzt beschichtete und unbeschichtete Komplexe des Harzes «Amberlite XE-69» mit Phenylpropanolamin verwendet wurden, wie sie nach dem Verfahren gemäss Beispiel 10 erhalten wurden. In diesem Fall wurden ähnliche Resultate erzielt. Die Halbwertszeit für die Ausscheidung des Phenylpropanolamines betrug bei der Probe der beschichteten Komplexeilchen 9,5 Stunden, während im Gegensatz dazu die Halbwertszeit bei der Probe der unbeschichteten Komplexeilchen 4,4 Stunden war.

40 Test 2

Basierend auf den oben beschriebenen Ergebnissen, die bei der biologischen Anwendbarkeit bei Hunden erzielt wurden, wurden auch beim Menschen entsprechende Untersuchungen durchgeführt. Zu diesem Zwecke wurden Dosierungsformen mit einer verlängerten Freigabe hergestellt, die eine Mischung aus beschichteten und unbeschichteten Komplexeilchen enthielten, so dass ein Anteil dieser Komplexeilchen sofort als Anfangsdosierung zur Verfügung stand, nämlich die unbeschichteten Teilchen, während die restliche Menge, nämlich die beschichteten Teilchen, als die Wirkstoffabgabe verlängernde Dosierung vorlagen. Am Anfang wurde ein erwünschtes Freigabeprofil für das Phenylpropanolamin ausgewählt und alle Mischungen aus beschichteten und unbeschichteten Komplexeilchen aus Wirkstoff und Harz wurden so hergestellt, dass dieses ideale Wirkstoff-Freigabeprofil erreicht werden konnte.

10 gesunde freiwillige Versuchspersonen nahmen an diesen Tests für die biologische Anwendbarkeit teil. Dabei wurden die folgenden fünf Formulierungen ausgewertet, und jede dieser Formulierungen wurde als Dosierung verabreicht:

- A. Alle 12 Stunden wurde eine Suspension aus dem Komplex aus Wirkstoff und Harz verabreicht, und zwar:
 - 1. Eine Mischung aus 70 Teilen beschichteten Teilchen und 30 Teilen unbeschichteten Teilchen des Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Phenylpropanolamin, der nach dem Verfahren gemäss Beispiel 15 hergestellt wurde. Die Verabreichung erfolgte in einer solchen Menge, dass

37,5 mg an Phenylpropanolamin in 5 ml der pharmazeutischen Formulierung enthalten waren.

2. Es wurde ein beschichteter Komplex des Harzes «Amberlite XE-69» mit Chlorpheniramin verabreicht, und zwar in einer Menge, die 4,0 mg an Chlorpheniramin-Maleat pro 5 ml pharmazeutischem Präparat entsprach.

3. Es wurden ausreichende Mengen an mit Geschmacksstoffen versehenen Sirup-Grundmaterialien verwendet, um die jeweils 5 ml Suspension herzustellen.

B. Es wurden jeweils in Abständen von 6 Stunden 5 ml einer Formulierung verabreicht, die der Formulierung A entsprach mit Ausnahme, dass das Sirup-Grundmaterial die Wirkstoffe in Form ihrer Salzlösung enthält und nicht in Form von Komplexeilchen aus Wirkstoff und Harz.

C. Es wurden in Abständen von 12 Stunden jeweils 2 Kapseln verabreicht, wobei die Kapseln Komplexe aus Wirkstoff und Harz enthielten, und zwar die gleichen Bestandteile wie sie in der Formulierung A enthalten waren mit Ausnahme, dass anstelle des Geschmacksstoff enthaltenden Sirup-Grundmaterials jetzt in den Kapseln Maisstärke enthalten war.

D. Es wurden in Abständen von 12 Stunden je 2 Kapseln verabreicht, die den Komplex aus Wirkstoff und Harz enthielten, und zwar so wie die unter C beschriebenen Kapseln, mit Ausnahme, dass jetzt das im Komplex anwesende Austauscherharz nicht «Amberlite XE-69», sondern «Amberlite IR-120» war. Das Produkt aus dem Komplex des «Amberlites IR-120» mit dem Phenylpropanolamin waren die nach dem Verfahren gemäss Beispiel 8 hergestellten Komplexeilchen.

E. Es wurde in Abständen von 6 Stunden je eine Kapsel verabreicht, die eine solche Formulierung enthielt, wie sie unter B beschrieben ist, mit Ausnahme, dass jetzt Maisstärke anstelle des unter B verwendeten Sirup-Grundmaterials eingesetzt wurde.

Von jeder der freiwilligen Versuchspersonen wurden heparinisierte Blutproben nach der Verabreichung des Medikamenten genommen, und zwar 0 Std., $\frac{1}{2}$ Std., 1 Std., 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 24 Stunden nach der Verabreichung. Ferner wurden Blutproben nach $6\frac{1}{2}$ Stunden und 7 Stunden von denjenigen Versuchspersonen entnommen, die die Formulierungen gemäss B und E erhalten haben. Ferner wurden Harnproben, und zwar zwei 24 Stunden Harnsammlungen bei jeder getesteten Person untersucht. Bei den Blutproben wurde das Plasma abgetrennt und auf den Gehalt an Wirkstoff untersucht.

Die bei diesen Versuchen erzielten Ergebnisse zeigten das folgende:

1. Die Maximalwerte im Plasma, die bei Verabreichung von beschichteten Teilchen aus dem Komplex von «Amberlite XE-69» und dem Wirkstoff gemäss den Formulierungen A und C erhalten wurden, sind äquivalent mit denjenigen Maximalwerten, die bei Verwendung der nur lösliche Salze enthaltenden Formulierungen B und E erhalten wurden. Diejenigen Werte, die für den Komplex aus Wirkstoff und «Amberlite IR-120» gemäss Präparat D erhalten wurden, sind geringer als diejenigen, die bei dem Präparat E erhalten wurden.

2. Die Gehalte an Wirkstoff im Plasma, die nach 12 Stunden bei allen Harzkomplexe enthaltenden Formulierungen erhalten wurden, sind äquivalent oder grösser als der minimale Wert, der nach 6 Stunden bei den Salzformulierungen gefunden wurde.

3. Es scheint, dass die Adsorptionsgeschwindigkeit des Phenylpropanolamines etwas höher ist, wenn dieses Produkt in Form einer Salzformulierung verabreicht worden war. Dementsprechend ist das Auftreten der Maximalwerte, also

der Peaks, für den Wirkstoff verzögert, wenn man die Harzkomplexformulierungen verabreicht.

4. Aus der Fläche, die sich unterhalb der aufgetragenen Kurven der Bestimmungen befindet, sieht man, dass die

5 Menge an Wirkstoff, die biologisch zur Verfügung steht, bei Formulierungen des Wirkstoffkomplexes mit «Amberlite XE-69» gleich oder grösser ist als bei Verabreichung von Formulierungen, die den Wirkstoff in der Salzform enthalten. Diese Ergebnisse werden durch die Resultate der Harnproben bestätigt. Obwohl die Harnproben anzeigen, dass die Formulierungen des Wirkstoffkomplexes mit dem «Amberlite IR-120» biologisch äquivalent mit den Formulierungen sind, die als Wirkstoff Salz enthalten, so dürfte dennoch die Fläche unter den gemessenen Kurven ein Hinweis dafür sein,

15 dass das Bioäquivalent nicht so hoch ist. Die Ergebnisse für die biologische Zugänglichkeit des Wirkstoffes zeigen an, dass Formulierungen, die nach dem erfundungsgemässen Verfahren aus dem Komplex von «Amberlite XE-69» und Phenylpropanolamin hergestellt wurden, die wünschenswerten Eigenschaften eines Systems mit verzögterer Freigabe aufweisen, und zwar die folgenden:

- 20 a) rasche Wirkstoff-Freigabe, wie dies durch die rasche Erreichung hoher Wirkstoffspiegel im Plasma gezeigt wird, und
- 25 b) Verzögerung des Wirkstoffmaximums, also des Peaks, und verlängertes Auftreten des Wirkstoffes im Plasma, was ein Hinweis für die verzögerte Freigabe ist.

5. Ein Vergleich des Wirkstoffes, der im Harn festgestellt wurde, zeigt, dass die erfundungsgemässen modifizierten

30 Harzformulierungen und die Salzformulierungen in biologischer Hinsicht äquivalent sind. Außerdem führten die modifizierten Harzformulierungen dazu, dass ein Gehalt an Wirkstoff im Blut während eines Zeitraumes von 12 Stunden bei Verabreichung einer einzigen Dosierung aufrechterhalten 35 werden konnte. Der Wirkstoffspiegel beim Maximalwert war in diesen Fällen nicht grösser als derjenige, der als sicherer Wirkstoffspiegel für das Salz des Phenylpropanolamines angesehen wird. Auch 12 Stunden nach der Verabreichung sind die Werte gleich oder grösser als die Minimalwerte, die 6 Stunden nach der Verabreichung einer allgemein 40 als wirksam angesehenen Dosierung der Salzform des Wirkstoffes erreicht werden.

6. Die erzielten Ergebnisse bestätigen, dass durch die Anwendung der erfundungsgemässen Präparate Freigabeprofile 45 erzielt werden, die anzeigen, dass eine wirksame verlängerte Freigabe des Wirkstoffes erreicht wird.

Anhand der folgenden Beispiele wird die Verwendung von anderen Wirkstoffen zur Herstellung von erfundungsgemässen pharmazeutischen Präparaten erläutert.

50

Anwendungsbeispiel 1

Verwendung von Dextromethorphan als Wirkstoff:

Das Dextromethorphan besitzt einen pKa-Wert von 8,25 und weist keine analgetischen oder berauschenden Eigenschaften auf. Es dient in erster Linie, um die Schwelle, bei der Husten auftritt, zu erhöhen. Es zeigte sich, dass die Wirksamkeit dieses Wirkstoffes bei Patienten mit krankhaftem Husten etwa gleich derjenigen von Codein ist. Im Gegensatz zum Codein führt jedoch das Dextromethorphan 60 selten zu einer leichten Benommenheit. Die Toxizität des Wirkstoffes ist ziemlich gering. Die mittlere Dosierung für Erwachsene liegt bei 10 bis 20 mg, drei- oder viermal täglich, oder in Abständen von 6 bis 8 Stunden pro Tag. Das Dextromethorphan ist daher ein Wirkstoff bei dem eine verlängerte Freigabe der Dosierung vorteilhaft wäre.

- 65 a) Herstellung eines Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Dextromethorphan:

Der Komplex aus «Amberlite XE-69» und Dextromethorphan wurde mit einer Wirkstoffbeladung von 23,5% hergestellt. Für den unbeschichteten Komplex aus Harz und Dextromethorphan wurde die in der folgenden Tabelle angegebene Freisetzung des Wirkstoffes in Abhängigkeit von der Zeit festgestellt:

Zeit in Minuten	% freigesetztes Dextromethorphan in 0,1 normaler HCl
15	21
30	43
60	60
90	71
120	73
180	76
240	79
300	80

Aus den obigen Ergebnissen sieht man, dass der nicht beschichtete Komplex aus Dextromethorphan und Harz eine etwas raschere Freigabe des Wirkstoffes hervorruft als sie als ideal wünschenswert wäre. In idealer Weise sollte nämlich etwa 50% des Wirkstoffes in etwa 2 Stunden freigesetzt sein. Daher schliesst man, dass es vorteilhaft wäre, eine Mischung aus beschichteten und unbeschichteten Teilchen des Wirkstoff-Harzkomplexes zur Verfügung zu haben, um die ideale Freisetzungsgeschwindigkeit zu erreichen.

b) Herstellung eines mit Polyäthylenglycol behandelten Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Dextromethorphan:

Als Ausgangsmaterial wurden die folgenden Bestandteile verwendet:

1840 g des Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Dextromethorphan sowie 460 g «Polyäthylenglycol 4000» und 736 ml entionisiertes Wasser.

Der Harzkomplex wurde in die Schale eines Planetenrührwerkes eingewogen. Das Polyäthylenglycol wurde in Wasser gelöst und die so erhaltene Lösung wurde langsam dem Harzkomplex unter Durchmischen zugesetzt. Man trocknete das Material in einem Heizschrank bei 50 °C und siebte es durch ein Sieb, entsprechend einer lichten Maschenweite von 0,25 mm.

c) Herstellung von beschichteten Teilchen aus dem Komplex aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Dextromethorphan:

Es wurden dabei geringe Mengen an Beschichtung aufgebracht.

Als Kernmaterial wurden 550 g des nach dem Arbeitsschritt b) erhaltenen, mit dem Polyäthylenglycol behandelten Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Dextromethorphan verwendet.

Die Beschichtungsmaterialien bestanden aus 37,5 g Äthylcellulose mit einer Viskosität von 50 cps und 15,0 g an dem gereinigten Pflanzenöl der Bezeichnung «Durkex 500», und diese Beschichtungsmaterialien wurden in einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus 70 ml Aceton und 700 ml Methylenchlorid aufgelöst. Die Herstellung der Beschichtungslösung aus den Materialien und dem Lösungsmittel wurde, wie in den vorangegangenen Beispielen beschrieben, durchgeführt, und die so erhaltene Beschichtungslösung wurde auf das Kernmaterial in einer Fliessbettapparatur aufgebracht. Die Temperatur der eingeblasenen Luft lag im Bereich von 49 bis 54 °C und die Temperatur der aus der Apparatur austretenden Luft lag im Bereich von 25,0 bis 33,3 °C.

Für die so beschichteten Komplexeilchen wurden die folgenden Freigabegeschwindigkeiten beobachtet:

Zeit in Minuten	% freigesetztes Dextromethorphan in 0,1 normaler Salzsäure
15	7
30	14
60	22
10 90	29
120	34

Aus diesen oben angegebenen Werten sieht man, dass die Freigabe des Wirkstoffes gut verzögert war.

- 15 d) Herstellung von beschichteten Teilchen aus dem Harzkomplex aus «Amberlite XE-69» und Dextromethorphan:
In diesem Fall wurden Teilchen mit einer starken Beschichtung hergestellt.

Als Kernmaterial wurden die nach dem obigen Arbeitsverfahren c) hergestellten relativ leicht beschichteten Teilchen aus dem Komplex aus dem Harz «Amberlite XE-69» und dem Dextromethorphan verwendet. Es wurden zu diesem Zweck 301,5 g der beschichteten Teilchen aus c) eingesetzt.

Als Beschichtungslösung wurde eine Lösung aus 9,37 g Äthylcellulose mit einer Viskosität von 50 cps sowie 3,75 g des gereinigten Pflanzenöles «Durkex 500» in einem Lösungsmittelgemisch aus 17,5 ml Aceton und 175 ml Methylenchlorid verwendet. Die Beschichtung der aus dem Arbeitsschritt c) erhaltenen beschichteten Kerne wurde in diesem Versuch weiter fortgesetzt, indem man auf die angegebene Menge der Kerne noch die oben beschriebene Beschichtungslösung aufbrachte. Durch dieses Arbeitsverfahren erhielt man eine doppelt so starke Beschichtung wie bei dem nach dem Schritt c) erhaltenen Produkt. Diese zweifach beschichteten Teilchen lieferten die folgenden Werte für die Freisetzungsgeschwindigkeit:

Zeit in Minuten	% freigesetztes Dextromethorphan in 0,1 normaler Salzsäure
15	2
30	5
60	11
90	15
120	19

50 Aus den oben angegebenen Werten sieht man, dass durch eine Erhöhung der Beschichtungsstärke die Freigabegeschwindigkeit des Dextromethorphans aus den Harzkomplexeilchen verzögert werden kann. Es kann auch eine Mischung aus beschichteten Teilchen und unbeschichteten

55 Teilchen des Komplexes aus Harz und Dextromethorphan hergestellt werden, um irgendwelche erwünschten Freigabeprofile zu erreichen, und zwar nach denjenigen Arbeitsweisen, die in den Beispielen für das Phenylpropanolamin beschrieben wurden.

- 60 Anwendungsbeispiel 2
Verwendung von Pseudoephedrin als Wirkstoff:
Das Pseudoephedrin ist ein Mittel mit sympathomimetischen Eigenschaften. Es wird in einem Dosierungsbereich von 25 bis 60 mg verwendet. Es wird eingesetzt, um Schleimansammlungen in der Nase und in den Bronchien zu vermeiden, und zwar in Dosierungen von 60 mg, zweimal oder dreimal im Tag. Der Wirkstoff Pseudoephedrin hat einen

pKa-Wert von 9,7 und eine biologische Halbwertszeit beim Menschen von 5 bis 7 Stunden.

a) Herstellung des Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Pseudoephedrin:

Als Ausgangsmaterial wurden die folgenden Bestandteile verwendet:

317,4 g d-Pseudoephedrin-Hydrochlorid, 776,0 g «Amberlite XE-69» in der Natriumform und wasserfrei, und 3240 ml entionisiertes Wasser.

Zur Herstellung des Komplexes wurde das Pseudoephedrin-Hydrochlorid in Wasser aufgelöst, und man gab den «Amberlite XE-69» zu und mischte 6 Stunden lang durch. Der so erhaltene Komplex aus Wirkstoff und Harz wurde gewaschen, getrocknet und durch ein Sieb, entsprechend einer lichten Maschenweite von 0,25 mm, gesiebt. Es wurden die folgenden Ergebnisse bezüglich der Wirkstoff-Freisetzung in der angegebenen Zeit erhalten.

Zeit in Minuten	% freigesetztes Pseudoephedrin in 0,1 normaler HCl
15	64
30	66
60	67
90	68

Wie aus den oben angegebenen Werten ersichtlich ist, ist die anfängliche Freisetzung des Wirkstoffes sehr rasch, und aus diesem Grund sollte es vorteilhaft sein, den Komplex aus Wirkstoff und Harz mit einer Beschichtung zu versehen, um eine verlängerte Freigabe des Wirkstoffes zu erreichen.

b) Herstellung eines mit Polyäthylenglycol behandelten Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Pseudoephedrin:

Als Ausgangsmaterial wurden 950 g des nach dem Verfahren a) hergestellten Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Pseudoephedrin verwendet. Des weiteren verwendete man 216,1 g «Polyäthylenglycol 4000» und 345 ml entionisiertes Wasser.

Zur Herstellung des gewünschten Produktes wurde der Harzkomplex in die Schale eines Planetenführwerkes eingewogen. Das Polyäthylenglycol wurde in Wasser aufgelöst und die Lösung wurde langsam zu dem Harzkomplex unter Mischen zugesetzt. Das Material wurde dann in einem Trockenschrank bei 45 °C getrocknet und zunächst durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,42 mm gesiebt. Anschliessend siebte man das Produkt durch ein Sieb, entsprechend einer lichten Maschenweite von 0,25 mm, und zwar ehe man das Produkt der Beschichtung im folgenden Arbeitsschritt c) unterwarf.

c) Herstellung von beschichteten Teilchen aus dem Komplex aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Pseudoephedrin:

Als Kernmaterial wurden 550 g des nach dem Verfahrensschritt b) hergestellten, mit Polyäthylenglycol behandelten Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Pseudoephedrin verwendet.

Als Beschichtungsmaterial wurden 75 g Äthylcellulose mit einer Viskosität von 50 cps und 30 g gereinigtes Pflanzenöl der Bezeichnung «Durkex 500», gelöst in einer Lösungsmittelmischung aus 140 ml Aceton und einer ausreichenden Menge von Methylchlorid, um ein Gesamtvolumen von 1400 ml zu erreichen, verwendet. Zur Herstellung dieser Beschichtungslösung wurden die festen Bestandteile in dem Lösungsmittelgemisch, wie bei den vorhergehenden Bei-

spielen beschrieben, gelöst, und die Lösung wurde auf das Material der Kerne in einer Fließbettapparatur aufgebracht. Die Temperatur der eingeführten Luft lag im Bereich von 49 bis 62 °C, und die Temperatur der aus der Beschichtungsapparatur austretenden Luft betrug 20,0 bis 26,7 °C.

Das erhaltene Produkt lieferte die folgenden Ergebnisse für die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes:

Zeit in Minuten	% der Pseudoephedrin-Freigabe in 0,1 normaler Salzsäure
15	12
30	17
60	23
90	27
120	31

Aus den obigen Ergebnissen sieht man, dass durch die Beschichtung die Freisetzung des Pseudoephedrins aus den Komplexeinheiten aus Harz und Wirkstoff verlangsamt wird. Dementsprechend kann man Mischungen aus beschichtetem und unbeschichtetem Komplex aus Pseudoephedrin und Harz herstellen, um irgendein erwünschtes Lösungsprofil zu erreichen, wie dies bei den Beispielen für die Formulierung von Phenylpropanolamin erläutert wurde.

Anwendungsbeispiel 3

Als Wirkstoff wurde Ephedrin verwendet

Ephedrin ist ebenfalls ein sympathomimetisches Mittel. Es wird in Dosierungsmengen von 10 bis 60 mg oral, dreimal bis viermal täglich verabreicht. Dieses Mittel ist wirksam um Spasmen und Asthma zu verhindern. Es hat einen pKa-Wert von 9,5 und beim Menschen eine biologische Halbwertszeit von etwa 6 Stunden.

Aus diesen Gründen ist das Ephedrin ein Wirkstoff, bei dem eine verzögerte Freigabe der Dosierung erwünscht wäre.

a) Herstellung eines Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Ephedrin:

Der Komplex aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Ephedrin wurde nach dem im Anwendungsbeispiel 2 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Für den Komplex wurden die folgenden Werte der Freigabe des Wirkstoffes gemessen:

Zeit in Minuten	% freigesetztes Ephedrin in 0,1 normaler HCl
15	63
30	66
60	68
90	69

Aus den oben angeführten Ergebnissen sieht man, dass die anfängliche Freisetzung des Wirkstoffes sehr rasch ist. Deshalb wäre es vorteilhaft, eine Beschichtung der Teilchen aus dem Komplex aus Wirkstoff und Harz vorzunehmen, damit eine Verlangsamung der Freisetzung des Wirkstoffes erreicht wird.

b) Herstellung eines mit Polyäthylenglycol behandelten Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Ephedrin:

Als Ausgangsmaterial wurden 978,0 g des nach der Verfahrensstufe a) hergestellten Harzkomplexes verwendet sowie ferner 225,0 g «Polyäthylenglycol 4000» und 359 ml entionisiertes Wasser.

Der Harzkomplex wurde in die Schale eines Planeten-

rührwerkes eingewogen. Das «Polyäthylenglycol 4000» löste man in dem Wasser auf und gab diese Lösung langsam unter Durchmischung zu dem Harzkomplex zu. Das Material wurde dann in einem Heizschränk bei 45 °C getrocknet und durch ein Sieb, entsprechend einer lichten Maschenweite von 0,42 mm, gesiebt. Unmittelbar vor dem Beschichtungsvorgang wurde das Material dann durch ein Sieb, entsprechend einer lichten Maschenweite von 0,25 mm, hindurchgesiebt.

c) Herstellung eines beschichteten Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Ephedrin:

Als Ausgangsmaterial wurden 550 g des nach dem Verfahrensschritt b) erhaltenen Produktes, nämlich des mit dem Polyäthylenglycol behandelten Komplexes aus dem Harz «Amberlite XE-69» und Ephedrin, verwendet. Für diese zu beschichtenden Teilchen wurde eine Beschichtungslösung verwendet, die aus 75 g Äthylcellulose mit einer Viskosität von 50 cps sowie 30 g des gereinigten Pflanzenöls der Bezeichnung «Durkex 500» und einer Lösungsmittelmischung aus 140 ml Aceton und einer ausreichenden Menge an Methylenechlorid, um die Gesamtlösung auf ein Volumen von 1400 ml zu bringen, hergestellt war.

Die Feststoffe der Beschichtzungszusammensetzung wurden in dem Lösungsmittelgemisch so gelöst, wie dies vorher beschrieben wurde, und man brachte die Lösung auf das Kernmaterial, unter Verwendung einer Fliessbettapparatur auf. Die Temperatur der eingeblasenen Luft lag im Bereich von 49 bis 60 °C. Die Temperatur der aus der Apparatur austretenden Luft betrug 20,0 bis 28,9 °C.

Bei den beschichteten Teilchen wurden die folgenden Ergebnisse für die Wirkstoff-Freisetzung erzielt:

Zeit in Minuten	% freigesetztes Ephedrin in 0,1 normaler HCl
15	11
30	16
60	22
90	26
120	29

Aus den oben angeführten Werten sieht man, dass die Beschichtung die Freisetzung des Ephedrins aus den Teilchen des Komplexes aus Wirkstoff und Harz verzögert. Dementsprechend kann man Mischungen aus beschichteten und unbeschichteten Teilchen des Komplexes aus Ephedrin und Austauscherharz herstellen, um jedes beliebige Freisetzungsprofil des Wirkstoffes zu erreichen, wie dies in den weiter vorne angegebenen Beispielen für die Freisetzung von Phenylpropanolamin erläutert wurde.

Anwendungsbeispiel 4

Verwendung von Phentermin als Wirkstoff:

Das Phentermin, nämlich das Phenyl-tert.-butyl-amin, ist ein Mittel mit sympathomimetischer Wirksamkeit. Es wird als anorectisches Mittel zur Zügelung des Appetites verwendet. Das Phentermin wird rasch vom Magen-Darm-Trakt in freier Form absorbiert. Die Wirkstoffkonzentrationen im Blut, die beim Menschen unter Verwendung des entsprechenden Hydrochloridsalzes in Dosierungseinheiten von 15 bis 30 mg erzielt wurden, führen zu raschen Maxima im Blutspiegel (rasches Erreichen des Peaks). Es wurden gemäß der USA-Patentschrift Nr. 2 990 332 Komplexe aus Harz und Phentermin verwendet, um die Freisetzung des Wirkstoffes in dem Magen-Darm-Trakt zu verzögern. Anhand der folgenden Beispiele sieht man, dass die Freisetzung des Phentermins noch weiter verzögert werden kann, wenn man aus dem Komplex von Phentermin und Harz ein erfindungsgemäß überzogenes Präparat herstellt.

Es wurden Teilchen aus dem Komplex von Phentermin und Austauscherharz hergestellt, die eine Teilchengröße entsprechend einer lichten Maschenweite von 250 bis 840 µm aufwiesen.

- 5 a) Herstellung eines beschichteten Komplexes aus dem Harz «Amberlite IR-120» und Phentermin:
Es wurden Komplexeteilchen mit geringer Beschichtung hergestellt.

10 Als Ausgangsmaterial verwendete man 270 g des Komplexes aus dem Harz «Amberlite IR-120» und Phentermin, mit einem Wirkstoffgehalt von 20,93%. Die weiteren verwendeten Ausgangsstoffe waren 30 g Polyäthylenglycol 4000 und 96 ml entionisiertes Wasser.

15 Man gab dem Komplex aus dem Harz «Amberlite IR-120» und dem Phentermin in einen geeigneten Mischer. Das «Polyäthylenglycol 4000» wurde in der angegebenen Menge an entionisiertem Wasser aufgelöst, und man setzte die Lösung allmählich zu dem im Mischer befindlichen Harzkomplex zu. Die Masse wurde gut vermischt und in einer Fliessbett-Trockenapparatur getrocknet. Das getrocknete Material wurde dann unter Verwendung eines Siebes mit einer lichten Maschenweite von 1,19 mm durchgesiebt. Die Teilchen,

20 die durch das Sieb hindurchgingen, wurden dann in einer Apparatur zur Fliessbettbeschichtung beschichtet, wobei man eine Beschichtungslösung verwendete, welche die folgende Zusammensetzung besass:

Bestandteile	Menge
30 Äthylcellulose mit einer Viskosität von 50 cps	10 g
Gereinigtes Pflanzenöl der Bezeichnung	
«Durkex 500»	4 g
Aceton	40 ml
Methylenechlorid in einer ausreichenden Menge	
35 bis zur Erreichung eines Gesamtvolumens der Lösung von	400 ml

40 Bei der Durchführung der Beschichtung betrug die Einstelltemperatur für die Luft 34,4 bis 38 °C. Die Auslassstemperatur der Luft betrug 24,4 bis 30,0 °C. Die Beschichtungszeit betrug 49 Minuten. Die Aufbringung der Beschichtungslösung auf die Partikeln erfolgte mit einer Geschwindigkeit von 8,1 ml pro Minute.

45 Es wurden 20 g der beschichteten Partikeln entnommen. Der Gehalt dieser Partikeln an Phentermin betrug 17,53%. Die für diese Partikel festgestellten Werte der Wirkstoff-Freisetzung sind am Ende des Beispiels summarisch in der Tabelle angegeben.

- 50 b) Herstellung von beschichteten Teilchen aus dem Komplex des Harzes «Amberlite IR-120» mit Phentermin, wobei stark beschichtete Teilchen erzeugt wurden:

Die nach der Entnahme der 20 g an beschichteten Teilchen zurückbleibende Menge der beschichteten Teilchen aus dem Harz «Amberlite IR-120» und Phentermin, die nach 55 der obigen Verfahrensstufe a) zurückblieben (es waren etwa 294 g beschichtete Teilchen), wurden weiter beschichtet, indem man eine Beschichtungslösung der folgenden Zusammensetzung verwendete:

60 Bestandteil	Menge
Äthylcellulose einer Viskosität von 50 cps	5 g
Gereinigtes Pflanzenöl der Bezeichnung	
«Durkex 500»	2 g
65 Aceton	20 ml
Ausreichende Menge an Methylenchlorid zur Erreichung eines Gesamtvolumens der Beschichtungslösung von	
	200 ml

Die bei der Beschichtung angewandten Bedingungen waren wie folgt: Die Einblastemperatur der Luft lag im Bereich von 31,1 bis 39 °C, und die Temperatur der austretenden Luft betrug 25,6 bis 30,6 °C. Die Beschichtungszeit lag bei 65 Minuten. Der Gehalt des Endproduktes an Phentermin betrug 16,14%.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit für den Wirkstoff der

stark beschichteten Teilchen ist ebenfalls in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Aus den Ergebnissen sieht man, dass eine Verzögerung der Freisetzung des Phentermins durch die Beschichtung erreicht werden kann. Ferner sieht man, dass bei einer stärkeren Beschichtung eine stärkere Verzögerung erreicht wird als bei einer schwächeren Beschichtung der Teilchen.

% der Freisetzung an Phentermin in 0,1 normaler HCl

Zeit in Stunden	Unbeschichteter Komplex	Beschichteter Komplex (schwache Beschichtung)	Beschichteter Komplex (stärkere Beschichtung)
1,0	30	28	27
1,5	40	35	32
2,0	44	40	38
3,0	51	45	41
4,0	55	48	—
5,0	60	50	—

Aus den obigen Ergebnissen sieht man, dass Mischungen aus beschichtetem und unbeschichtetem Komplex von Phen-

termin und Austauscherharz hergestellt werden können, um irgendein erwünschtes Auflösungsprofil zu erreichen.