



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 04 125 T2 2006.01.19**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 370 245 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 04 125.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE02/00401**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 701 873.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/072074**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.03.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.09.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.12.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **11.05.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.01.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/16 (2006.01)**

A61K 31/138 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0100824 09.03.2001 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**DJURLE, Alf, S-151 85 Södertälje, SE; HANSSON,
Mikael, S-431 83 Mölndal, SE; SÖDERBOM, Malin,
S-431 83 Mölndal, SE**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON METOPROLOL ENTHALTENDEN MIKROPARTIKELN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Metoprolol enthaltende Mikroteilchen und ein Verfahren zur Herstellung derartiger Mikroteilchen unter Anwendung einer Wirbelschichtgranulationstechnik.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Strategie zur pharmazeutischen Formulierung eines gegebenen Arzneistoffs hängt von verschiedenen Faktoren ab. Letzten Endes ergeben sich diese Faktoren aus 1) den therapeutischen Bedürfnissen, 2) den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs und 3) dem Einfluß der biologischen Umgebung, in der die Formulierung ihren Inhalt freisetzen wird. Somit tragen sowohl technische als auch biopharmazeutische Überlegungen zu einer erfolgreichen Therapie bei.

[0003] Von besonderer Bedeutung für die vorliegende Erfindung ist Formulierung von Metoprolol enthaltenden Mikroteilchen. Eine derartige Formulierung enthält eine Vielzahl diskreter Zufuhreinheiten, die mit einem semipermeablen oder anderen Polymerfilm überzogen sein können, wie einem Überzug zur kontrollierten Wirkstofffreigabe. Mit dieser Art von Formulierung können im Vergleich zu herkömmlichen Tabletten mehrere Vorteile erzielt werden. So gewährleistet die kleine Größe der Mikroteilchen eine schnelle und vorhersagbare Entleerung aus dem Magen und regulierbare Plasmaspiegel des resorbierten Arzneistoffs. Vom technologischen Standpunkt aus sind Mikroteilchen besser zum Beschichten und zur Handhabung geeignet, da ein technischer Fehler bei dem Verfahren für Single-Unit-Formulierungen fatal ist, für Mikropellets enthaltende Multiple-Unit-Formulierungen aber weniger. Außerdem sind Mikroteilchenformulierungen für die Verwendung in verschiedenen Dosisstärken vielseitiger.

[0004] Ein ideales Verfahren zur Herstellung von Mikroteilchen mit 80–100 Metoprolol sollte einfach, reproduzierbar und schnell sein. Zur Herstellung von Mikroteilchen (< 1 mm) stehen mehrere verschiedene Techniken zur Verfügung, z.B. Wirbelschichtgranulation, Sprühtrocknen, Extrusion-Sphäronisierung, Sprühkühlen, Verdampfung/Extraktion von Emulsionslösungsmittel und Beschichten von Nonpareilkügelchen. In einem Übersichtsartikel von Conti et al. in STP Pharma. Sci. 7, 331 (1997) werden die technischen Aspekte der Koazervation, Sprühtrocknung, Emulsionslösungsmittelextraktion und Emulsionslösungsmittelverdampfung diskutiert.

[0005] Die existierenden Techniken sind jedoch mit einem oder mehreren Nachteilen behaftet. Bei der Extrusion-Sphäronisierung und der Beschichtung von Nonpareils hat es sich als schwierig erwiesen, annehmbare Mikroteilchen im Größenbereich von 50–400 µm mit hohem Arzneistoffgehalt zu erhalten. Nach diesen Verfahren hergestellte Pellets enthalten beträchtliche Mengen inerter Hilfsstoffe.

[0006] Bei der Emulsionslösungsmittelverdampfung muß man eine Emulsion herstellen, was die Verwendung des Arzneistoffs einschränkt. Nachteilig ist außerdem die Toxizität des verwendeten Lösungsmittels, in der Regel Methylchlorid, das nach dem Trocknen in den Mikroteilchen verbleiben kann.

[0007] Trotz der zahlreichen verschiedenen Ansätze ist noch keine Technik beschrieben worden, mit der sowohl (i) kleine Metoprolol enthaltende Mikroteilchen mit einer Größe von weniger als 250 µm als auch (ii) Teilchen einheitlicherer Größe erhältlich sind. Kleine Teilchen einheitlicher Größe verbessern die Segregation und Dosisvariation bei der Weiterverarbeitung zu Kapseln oder Tabletten. Ferner werden bei den existierenden Techniken einige wünschenswerte Aspekte, wie die Möglichkeit zur Herstellung kugelförmiger Mikroteilchen eines kleinen Größenbereichs, die homogen sind und einen hohen Metoprololgehalt und eine ausreichende mechanische Festigkeit (um z.B. Beschichtungsverfahren zu widerstehen) aufweisen, nicht in einer einzigen Technik vereinigt.

[0008] Es gibt zahlreiche bekannte Verfahren zur Herstellung von körnigem Gut mit Wirbelschichtapparaturen. Eine Übersicht über derartige Verfahren ist z.B. in Aulton (Hrsg.) "Pharmaceutics, The science of dosage form design", Churchill Livingstone, 1988, zu finden. Bei der Verwirbelung handelt es sich im Grunde genommen um die Operation, bei der Feststoffe durch Suspendierung in einem Gas in einen fluidartigen Zustand überführt werden. Ein derartiges System wird oft als Wirbelschicht bezeichnet. Wirbelschichten werden häufig zum Granulieren oder Beschichten eines Produkts verwendet. Bei der Granulation verfährt man in der Regel so, daß man auf Teilchen, die in fluidisiertem Zustand gehalten werden, Tröpfchen einer Flüssigkeit aufsprüht. Die eingesprühete Flüssigkeit benetzt die Oberfläche der festen Teilchen und wird dann durch Auftrocknen oder

Abkühlen fest. Auf diese Art und Weise wachsen Teilchen. Bei der Beschichtung geht man in der Regel so vor, daß man eine Lösung von Beschichtungsmitteln auf die Teilchen aufsprüht.

[0009] Ein Verfahren zur Herstellung von Granulat unter Anwendung eines Wirbelschichtverfahrens wurde in der US-PS 4,946,654 vorgestellt. Hier wird jedoch nicht gelehrt, wie man homogene Mikroteilchen mit mindestens 80 Gew.-% Metoprolol herstellt. In der WO 99/59544 wird ein Verfahren zur Herstellung von Granulat unter Anwendung eines Wirbelschichtverfahrens beschrieben. Das Granulat wurde unter Verwendung eines Zuckerkerns und nachfolgendes Beschichten des Zuckerkerns mit dem interessierenden Mittel und einem magensaftresistenten Überzug hergestellt. Der mittlere Teilchendurchmesser des Granulats liegt zwischen 300–400 µm. In der Anmeldung wird nicht gelehrt, wie man homogene Mikroteilchen mit mindestens 80 Gew.-% Metoprolol herstellt.

[0010] In der US-PS 4,927,640 wird eine Zubereitung zur kontrollierten Wirkstofffreigabe beschrieben, die kleine unlösliche Teilchen (Kerne) enthält, die mit einer pharmazeutisch wirksamen Verbindung überzogen sind. Die Kerne haben eine Größe von 0,1–2 mm und bestehen aus inertem unlöslichem Material, wie Siliciumdioxid, Glas oder Kunststoff.

[0011] In der US-PS 4,957,745 wird eine Zubereitung zur kontrollierten Wirkstofffreigabe beschrieben, die kleine kompakte Metoprolol-Teilchen enthält, die mit einer Cellulosederivate ohne protolysierbare Gruppen enthaltenden Polymermembran überzogen sind. Die Metoprolol enthaltenden kleinen Teilchen haben eine Größe von 0,25 mm–2 mm.

Aufgabe der Erfindung

[0012] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung eines homogenen Mikroteilchens von Metoprolol, einem Salz davon, einem seiner Einzelantimere oder einem Salz davon mit einer Größenverteilung von weniger als 250 µm und vorzugsweise 50–200 µm bereitzustellen. Eine weitere Aufgabe besteht in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung eines Mikroteilchens mit hohen Mengen an Metoprolol in einem Verfahren mit hoher Ausbeute, z.B. der Bereitstellung von homogenen Mikroteilchen mit mindestens 80 Gew.-% Metoprolol, z.B. 85–100 Gew.-%, 90–100 Gew.-% oder 95–100 Gew.-%. Außerdem stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines homogenen Mikroteilchens mit eingearbeitetem Metoprolol bereit, die eine geringe Friabilität und eine ausreichende mechanische Festigkeit aufweisen, so daß das Mikroteilchen Beschichtungs- und Komprimierungsprozessen widerstehen kann.

[0013] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist unter „Metoprolol“ Metoprolol, ein Salz davon oder eines seiner Einzelantimere oder ein Salz davon oder ein Gemisch von Enantiomeren der Enantiomerensalzen zu verstehen.

Darstellung der Erfindung

[0014] Es wurde nun gefunden, daß kugelförmige, freifließende, homogene Mikroteilchen mit mindestens 80 Gew.-% Metoprolol mit geringer Friabilität dadurch erhältlich sind, daß man eine Metoprolol enthaltende Suspension/Lösung/Emulsion in eine Wirbelschicht einsprüht, wodurch sich Mikroteilchen mit einer entsprechenden Größe, z.B. Teilchen mit einer Größenverteilung von weniger als 250 µm, vorzugsweise einer Größenverteilung zwischen 50–200 µm, bilden, und diese Mikroteilchen aus der Wirbelschicht ausselektiert. Die nach dem hier beschriebenen Verfahren hergestellten Mikroteilchen sind nahezu kugelförmig und weisen eine glatte Oberfläche und ein enges Kornspektrum auf. Diese Merkmale gewährleisten, daß die Mikroteilchen leicht beschichtet werden können.

[0015] Im einzelnen geht man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren so vor, daß man Tröpfchen eines Metoprolol enthaltenden Granulierflüssigkeitsmediums in eine Wirbelschicht einsprüht. Das Flüssigkeitsmedium kann ein in einem flüssigen Medium, z.B. Wasser, gelöstes Salz von Metoprolol, z.B. Metoprololsuccinat oder Metoprololfumarat, enthalten. Gegebenenfalls kann man ein Polymer und/oder Dispergiermittel zusetzen. Der Feststoffgehalt des Flüssigkeitsmediums kann im Bereich zwischen 15 bis 60 Gew.-% liegen. Der Metoprololgehalt beträgt mindestens 80 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der getrockneten Mikroteilchen. Vorzugsweise enthält das Gewicht des Mikroteilchens 80–100% Metoprolol. Beispielsweise können die Mikroteilchen 85–100 Gew.-%, 90–100 Gew.-% oder 95–100 Gew.-% Metoprolol enthalten. Bei Zusatz eines Polymers kann es sich dabei um ein wasserlösliches oder wasserunlösliches Polymer handeln. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Polymer um ein wasserlösliches Polymer. Das im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendete Polymer und/oder Dispergiermittel kann als Bindemittel und Weichmacher wirken, und es kann sich dabei um

ein beliebiges an sich bekanntes Polymer oder Dispergiermittel handeln, z.B. ein Cellulosederivat, z.B. Hydroxypropylmethylcellulose (HMPC), ein Polysaccharid, ein natürliches Polymer, ein synthetisches Polymer, ein Tensid und Mischungen davon. Bei der Flüssigkeit, in der das Polymer löslich ist, kann es sich um Wasser, tert.-Butylalkohol, Cyclohexan, Methylenchlorid, Methanol, Ethanol und Mischungen davon handeln.

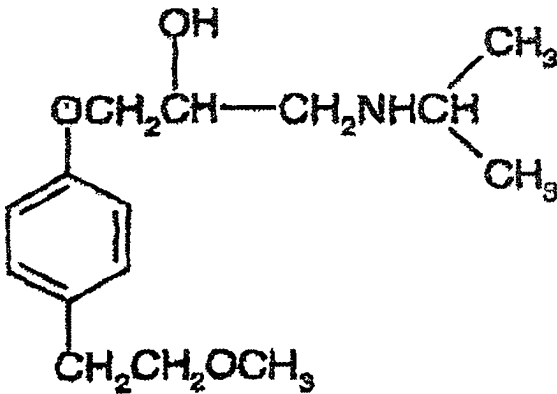
[0016] Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Mikroteilchen mit sehr kleiner Größenverteilung von weniger als 250 µm erhältlich sind und daß diese Mikroteilchen Beschichtungs- und Komprimierungsprozessen widerstehen können. Nach einer Ausführungsform haben die selektierten Teilchen eine Größenverteilung zwischen 50 µm bis 100 µm, 100 µm bis 150 µm, 100 µm bis 200 oder 150 µm bis 240 µm. Nach dem hier beschriebenen Verfahren hergestellte Teilchen können mit einem oder mehreren Polymerfilmen beschichtet werden, z.B. mit einer Polymerschicht, die eine kontrollierte Metoprololfreigabe ermöglicht.

[0017] Sofern nicht anders definiert, haben alle hier verwendeten technischen und wissenschaftlichen Termini die dem Fachmann auf dem Gebiet der vorliegenden Erfindung geläufige Bedeutung. Im Konfliktfall hat die vorliegende Erfindung einschließlich Definitionen Vorrang.

Metoprolol

[0018] Metoprolol ist ein selektiver beta-Rezeptorenblocker (siehe US-PS 3,998,790).

[0019] Metoprolol hat die folgende Struktur:



[0020] Die vorliegende Erfindung betrifft Mikroteilchen von Metoprolol oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon, eine Metoprolol-Mikroteilchen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung, Verfahren zur Herstellung von derartigen Mikroteilchen und Zusammensetzungen davon und Verfahren zur Verwendung der Mikroteilchen zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist unter „Metoprolol“ Metoprolol, ein Salz davon oder eines seiner Einzelantimere oder ein Salz davon oder ein Gemisch von Enantiomeren der Enantiomeren Salze zu verstehen; z.B. kann man s-Isomer verwenden. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze von Metoprolol sind u.a. das Tartrat-, Succinat-, Fumarat- oder Benzoatsalz, und insbesondere kann man auch das Succinatsalz verwenden. Das s-Enantiomer von Metoprolol oder ein Salz davon, insbesondere das Benzoat- oder das Sorbatsalz, kann ebenfalls verwendet werden.

Polymere und/oder Dispergiermittel

[0021] Bei dem Polymer und/oder Dispergiermittel kann es sich u.a. um die nachstehend aufgeführten Hilfsstoffe handeln:

- Cellulosederivate, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphthalat, Methylcellulose usw.
- andere Polysaccharide, wie Alginat; Xanthan; Carrageenan; Skleroglucan; Pullulan; Dextran; Hyaluronsäure; Chitin; Chitosan; Stärke usw.
- andere natürliche Polymere, wie Proteine (z.B. Albumin, Gelatine usw.), Naturkautschuk, Gummi arabicum usw.
- synthetische Polymere, wie Acrylate (z.B. Polymethacrylat, Poly(hydroxyethylmethacrylat), Poly(methylmethacrylat), Poly(hydroxyethylmethacrylat-co-methylmethacrylat), Carbopol® 934 usw.); Polyamide (z.B. Polyacrylamid, Poly(methylenbisacrylamid) usw.); Polyanhydride (z.B. Poly(biscarboxyphenoxy)methan

usw.), PEO-PPO-Blockcopolymeren (z.B. Poloxamere usw.); Polyvinylchlorid; Polyvinylpyrrolidon; Polyvinylacetat; Polyvinylalkohol; Polyethylen, Polyethylenglykole und Copolymeren davon; Polyethylenoxide und Copolymeren davon; Polypropylen und Copolymeren davon; Polystyrol; Polyester (z.B. Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Polycaprolacton usw. und Copolymeren davon, und Polyorthoester und Copolymeren davon); Polycarbonat; Cellophan; Silicone (z.B. Poly(dimethylsiloxan) usw.); Polyurethane; Synthesekautschuke (z.B. Styrol-Butadien-Kautschuk, Isopropen-Kautschuk usw.) usw.

– Tenside, z.B. anionische Tenside, wie sulfatierte Fettalkohole (z.B. Natriumdodecylsulfat), sulfatierte polyoxyethylierte Alkohole oder sulfatierte Öle usw.; kationische Tenside, wie kationische quaternäre Ammonium- und Pyridiniumtenside usw.; nichtionische Tenside, wie Polysorbate (z.B. Tween), Sorbitanester (z.B. Span), polyoxyethylierte lineare Fettalkohole (z.B. Brij), polyoxyethyliertes Ricinusöl (z.B. Cremophor), polyoxyethylierte Stearinsäure (z.B. Myrj) usw.

– andere Substanzen, wie Schellacke; Wachse (z.B. Carnaubawachs, Bienenwachs, Glycowax, Ricinuswachs usw.), Polyamid; Stearate (z.B. Glycerinpalmitostearat, Glycerylmonostearat, Glyceryltristearat, Stearylalkohol usw.); Lipide (z.B. Glyceride, Phospholipide usw.); Paraffin; Lignosulfonate; Mono- oder Disaccharide (z.B. Lactose usw.); Zuckeralkohole (z.B. Mannit usw.); usw.

[0022] Möglich sind auch Kombinationen dieser Hilfsstoffe.

[0023] Die oben aufgeführten Hilfsstoffe können durch Einarbeitung eines Weichmachers duktiler gemacht werden. Bei dem Weichmacher kann es sich u.a. um die nachstehend aufgeführten Weichmacher handeln.

– Glycerin, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Triethylcitrat, Diethylphthalat, Dibutylphthalat, Dibutylsebacat, Sorbit, Triacetin usw.

[0024] Möglich sind auch Kombinationen dieser Weichmacher.

Metoprolol enthaltende Mikroteilchen mit geringer Friabilität

[0025] Zur Herstellung von Mikroteilchen mit geringer Friabilität nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden im allgemeinen die folgenden Bedingungen verwendet.

[0026] Zur Herstellung von Mikroteilchen mit geringer Friabilität sollte der Feststoffgehalt der Suspension/Lösung/Emulsion hoch sein, vorzugsweise im Bereich von 10–60 Gew.-%, besonders bevorzugt 20–60 Gew.-%. Anders ausgedrückt erhält man Mikroteilchen mit geringer Friabilität, die beispielsweise der Beschichtung mit einem Polymerfilm widerstehen können, wenn die Suspension/Lösung/Emulsion einen volumenbezogenen Feststoffgehalt von mindestens 15 Vol.-%, vorzugsweise bis zu 60 Gew.-%, aufweist. Ein Mikroteilchen mit einem hohen Gesamtgehalt an Metoprolol ist erhältlich, beispielsweise bis zu 80 Gew.-%, 85 Gew.-%, 90 Gew.-% oder 100 Gew.-% (bezogen auf den Feststoffgehalt). Die mittlere Porengröße der erhaltenen Mikroteilchen liegt vorzugsweise unter 1,0 µm. Bei Feststoffgehalt und volumenbezogenem Feststoffgehalt handelt es sich um Gew.-% bzw. Vol.-% Trockensubstanz in der Suspension/Lösung/Emulsion (trocken/(trocken + flüssig)), wobei es sich bei der Trockensubstanz um Metoprolol (und gegebenenfalls auch ein Polymer und/oder Dispergiemittel) handelt.

[0027] Der auf das Gewicht der getrockneten Mikroteilchen bezogene Metoprololgehalt liegt im Bereich von 80 bis 100 Gew.-%, z.B. 85–99 Gew.-%, 90–99 Gew.-% oder 95–99 Gew.-%.

[0028] Der Feststoffgehalt des flüssigen Mediums ist definiert als der Rückstand nach 2 Stunden Trocknen bei 110°C, dividiert durch die Gesamtmenge vor dem Trocknen. Der Feststoffgehalt kann entweder in Gewichtsprozent oder vorzugsweise in Volumenprozent ausgedrückt werden.

[0029] Ein erfindungsgemäßes Mikroteilchen enthält Metoprolol, gegebenenfalls mit einer (oder mehreren) zusätzlichen Wirksubstanzen oder Nicht-Wirksubstanzen, die in der Mikrokugel dispergiert sind.

Verfahren zur Herstellung von Mikroteilchen

[0030] Die hier beschriebenen kugelförmigen, freifließenden, homogenen Mikroteilchen sind nach jedem beliebigen Wirbelschichtgranulationsverfahren erhältlich, z.B. gemäß der US-PS 4,946,654. Bei einem bevorzugten Verfahren zur Herstellung der homogenen Mikroteilchen bedient man sich eines Wirbelschichtgranulationsverfahrens mit integriertem Mikroteilchenselektionssystem, das Mikroteilchen mit einer gewünschten Größenverteilung selektiert, z.B. Mikroteilchen mit einer Größenverteilung von weniger als 250 µm. Bei einem derartigen Wirbelschichtgranulationsverfahren besteht ein externes Gleichgewicht zwischen der Zufuhr von Granu-

lierflüssigkeit und dem Austrag von Mikroteilchen und das interne Gleichgewicht zwischen den Granulations- und Nukleierungsprozessen. Beide Gleichgewichtszustände stehen in direkter Beziehung zueinander. Auf der Seite der Granulierflüssigkeitszufuhr schafft das optimale Versprühen der Granulierflüssigkeit die Bedingung für das Stattfinden der Granulation und Nukleierung, auf der Seite der Mikroteilchenselektion gewährleistet die absichtliche kontinuierliche Selektion, daß nur Mikroteilchen der gewünschten Korngröße aus dem Verfahren ausgeschleust werden.

[0031] Die folgenden allgemeinen Schritte des Verfahrens werden nachstehend im Versuchsteil weiter exemplifiziert:

a) Bereitstellung eines Granulierflüssigkeitsmediums mit hohem Feststoffgehalt für die Zerstäubung. Das Medium ist eine Suspension, Lösung oder Emulsion von Metoprolol. Vorzugsweise ist das Medium eine übersättigte Lösung von Metoprolol. Gegebenenfalls kann man ein Polymer und/oder Dispergiermittel zusetzen. Das Polymer kann als Bindemittel zwischen den feinen Wirksubstanzteilchen in den Mikroteilchen dienen und entweder wasserlöslich oder nicht wasserlöslich sein.

b) Einsprühen von Metoprolol enthaltender Suspension/Lösung/Emulsion in eine Wirbelschicht. Die Suspension/Lösung/Emulsion wird von einer peristaltischen Pumpe durch eine oder mehrere Sprühdüsen geführt, bei denen es sich z.B. um eine pneumatische Düse, eine Ultraschalldüse, einen Rotationszerstäuber oder eine Druckdüse handeln kann. Bei Verwendung von zwei Sprühdüsen kann man das Flüssigkeitsmedium und die Luft außerhalb der Düse vermischen. Als Zerstäubungsgas kann man jedes Gas verwenden, das unter den Arbeitsbedingungen inert ist. Der gewünschte Sprühtröpfchendurchmesser liegt im allgemeinen in der Größenordnung von 50 µm.

[0032] Bei der Wirbelschichtgranulierung werden die festen Metoprololteilchen durch einen sich von unten nach oben bewegenden Luft- oder Inertgasstrom fluidisiert. Im fluidisierten Zustand werden die festen Teilchen voneinander getrennt und können rundherum mit Granulierflüssigkeitsmedium benetzt werden. Wenn ein Sprühtröpfchen auf ein Teilchen trifft, breitet sich das Granulierflüssigkeitsmedium über die Oberfläche des Teilchens aus, wobei es idealerweise einen kompletten Flüssigkeitsfilm bildet. Der intensive Wärme- und Stoffaustausch zwischen den festen Teilchen und dem Gasstrom beschleunigt die Trocknung und unterstützt die Verfestigung des Flüssigkeitsfilms auf der Oberfläche des gesamten -Teilchens. Die wiederholte Applikation und Verfestigung des Flüssigkeitssprays bewirkt, daß das Teilchen schichtweise wächst und ein Mikroteilchen bildet. Das Mikroteilchen ist kompakt und auch nahezu kugelförmig.

[0033] Das Teilchenwachstum in der Wirbelschicht beginnt mit Keimen. Daher kann die Wirbelschichtapparatur zum Anfahren des Granulationsprozesses bereits Ausgangsgranulat enthalten, z.B. kristalline Metoprololteilchen. Man kann die Granulation aber auch in einer leeren Wirbelschichtapparatur anfahren. Bei dieser Ausführungsform kann man ein Sprühtröpfchen in eine leere Wirbelschichtapparatur einsprühen. Wenn es trocken ist, kann das Tröpfchen als Keim dienen.

[0034] Keime können in der Wirbelschicht fortlaufend gebildet werden. So können beispielsweise Metoprolol enthaltende Sprühtröpfchen, die kein festes Teilchen treffen oder ein Teilchen mit bereits verfestigter Schicht (Sprühtröcknung) erreichen, so daß das Tröpfchen bei Kollision mit dem Teilchen nicht haften bleibt, als Keim dienen. Nach einer anderen Ausführungsform können Keime durch Teilchenkollision, Abrieb und Zerstörung von Teilchen gebildet werden. So kann beispielsweise bei der Kollision von zwei festen Teilchen entstandener Staub als Keim für neues Teilchenwachstum dienen.

c) Ausselektieren eines Mikroteilchens mit einer gewünschten Größenverteilung, z.B. weniger als 250 µm, z.B. ein Mikroteilchen von etwa 50 µm, 100 µm oder 200 µm. Das Ausselektieren der Mikroteilchen einer gewünschten Größe aus der Wirbelschicht erfolgt nach einem beliebigen bekannten Verfahren zum Ausselektieren eines Mikroteilchens aus einer Wirbelschicht. In einem Beispiel wird das Mikroteilchen unter Verwendung eines Gegenstrom-Schwerkraftsichters ausselektiert. Beispielsweise können die Teilchen unter Verwendung eines Zickzack-Sichters ausselektiert werden. Der Sichter ermöglicht eine sehr präzise Regulierung der Korngröße mit Hilfe eines Sichtluftstroms. Das in den Sichter eintretende Mikropellet bewegt sich unter dem Einfluß der Schwerkraft an der unteren Wand des Sichtungskanals nach unten. An jeder Biegung des Sichtungskanals muß das Material durch den Siebluftstrom hindurchgehen, um zur gegenüberliegenden Wand zu gelangen. Auf seinem Weg bewegt sich das Mikropellet im wesentlichen vertikal zum Sichtluftstrom. Dahern findet an jeder Biegung des Kanals eine Querstromsichtung statt. Ein großer Teil des Stroms von feineren Mikropellets mit langsamen Schwebegeschwindigkeiten wird aus dem Kornstrom hinausgezwungen und nach oben getragen. Um die Trennung vollständig zu machen, erfolgt der Selektionsprozeß an mehreren aufeinanderfolgenden Biegungen des Kanals. Aus dem ausgetragenen Material eliminierte Teilchen werden nach oben getragen und treten je nach ihrer Größe in kleinerem oder größerem Abstand von der Düse wieder in die Wirbelschicht ein. Somit treten die kleineren und leichteren Teil-

chen in größerem Abstand von der Düse ein. Die größeren Teilchen werden klassifiziert und weitere Male besprüht, bis sie so groß sind, daß sie den Sieb auf dem Weg nach unten passieren können.

Fakultativer Schritt:

d) Die hier beschriebenen Metoprolol-Mikroteilchen können mit einer Polymerschicht, z.B. einer Polymerschicht, die eine kontrollierte Metoprololfreigabe erlaubt, beschichtet werden. Das Polymer zur kontrollierten Wirkstofffreigabe kann in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel, wie Ethanol, Isopropanol und/oder Methylenchlorid, gelöst werden. Das Besprühen kann in einem Dragierkessel erfolgen, wird aber vorzugsweise in einer Wirbelschicht durchgeführt. Ethylcellulose oder andere bekannte Polymere zur kontrollierten Wirkstofffreigabe können auch aus einer wäßrigen Dispersion (Latex) aufgebracht werden.

Mechanische Festigkeit der Mikroteilchen

[0035] Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Mikroteilchen haben eine gute mechanische Festigkeit und können Beschichtungs- und Komprimierungsprozessen widerstehen. Nach einer Ausführungsform werden die trockenen Mikroteilchen mit einem Überzug zur kontrollierten Wirkstofffreigabe versehen und in Kapseln abgefüllt oder nach dem Fachmann bekannten Verfahren in eine Tablette eingearbeitet. Nach einer anderen Ausführungsform werden die Mikroteilchen zu Tabletten verpreßt und die Tabletten dann beschichtet.

Formulierung und Verabreichung der Mikroteilchen

[0036] Die hier beschriebenen Mikroteilchen können in pharmazeutische Zusammensetzungen einformuliert werden, indem man sie mit pharmazeutisch annehmbaren ungiftigen Hilfs- und Trägerstoffen vermischt. Derartige Zusammensetzungen können zur Verabreichung auf verschiedenen Wegen hergestellt werden, aber vorzugsweise sollte die Zusammensetzung oral verabreicht werden. Die Mikroteilchen können in flüssige und feste Dosisformen eingearbeitet werden.

[0037] Beispiele für flüssige Dosisformen sind u.a. pharmazeutisch annehmbare Emulsionen, Mikroemulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere. Die flüssigen Dosisformen können an sich bekannte und übliche inerte Verdünnungsmittel enthalten, wie beispielsweise Wasser oder andere Lösungsmittel, Solubilisierungsmittel und Emulgatoren, wie Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Essigsäureethylester, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle (insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maisöl, Keimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl), Glycerin, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester von Sorbitan und Mischungen davon. Neben inerten Verdünnungsmitteln können die oralen Zusammensetzungen außerdem auch noch Adjuvantien wie Netzmittel, Emulgatoren, Suspensionsmittel, Süßungsmittel, Geschmacksverbesserer und Parfümierungsmittel enthalten.

[0038] Feste Dosisformen für die orale Verabreichung sind u.a. Kapseln, Tabletten, Pillen, Brausetabletten, Pulver und Granulate. In derartigen festen Dosisformen können die hier beschriebenen Mikroteilchen mit mindestens einem inerten, pharmazeutisch annehmbaren Hilfs- oder Trägerstoff, wie Natriumcitrat oder Dicalciumphosphat, und/oder a) Füll- oder Streckmitteln, wie Stärke, Lactose, Saccharose, Glucose, Mannit und Kieselsäure, b) Bindemitteln, wie beispielsweise Carboxymethylcellulose, Alginaten, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Saccharose und Gummi arabicum, c) Feuchthaltemitteln, wie Glycerin, d) Sprengmitteln, wie Agar-Agar, Calciumcarbonat, Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginsäure, bestimmten Silicaten und Natriumcarbonat, e) Lösungsverzögerern, wie Paraffin, f) Resorptionsbeschleunigern, wie quaternären Ammoniumverbindungen, g) Netzmitteln, wie beispielsweise Cetylalkohol und Glycerinmonostearat, h) Absorptionmitteln, wie Kaolin- und Bentonitton, und i) Gleitmitteln, wie Talk, Calciumstearat, Magnesiumstearat, festen Polyethylenglykolen, Natriumlaurylsulfat, und Mischungen davon vermischt sein. Im Fall von Kapseln, Tabletten und Pillen kann die Dosisform außerdem auch noch Puffersubstanzen enthalten. Ähnlich feste Zusammensetzungen können auch als Füllstoffe in gefüllten Weich- und Hartgelatine-kapseln verwendet werden, wobei als Hilfsstoffe Lactose bzw. Milchzucker sowie hochmolekulare Polyethylenglykole und dergleichen verwendet werden.

[0039] Nach einer Ausführungsform werden die hier beschriebenen Mikroteilchen zu einer Tablette verarbeitet, welche sich in der Mundhöhle schnell löst bzw. schnell darin zerfällt oder sich vor der oralen Verabreichung [TEXT FEHLT]

[0040] Bei der Behandlung mit Metoprolol ist es vorteilhaft, wenn die Konzentration von Metoprolol im Blut konstant ist. Daher ist eine kontrollierte Freigabe des Arzneistoffs über einen langen Zeitraum wünschenswert.

Mikroteilchen werden daher vorzugsweise mit einem Polymerüberzug zur kontrollierten Wirkstofffreigabe versehen. Vorzugsweise werden die Mikroteilchen mit einem Überzug zur kontrollierten Wirkstofffreigabe versehen, der das Metoprolol mit einer vom pH-Wert praktisch unabhängigen Rate über einen Zeitraum von 16–24 h freigibt.

[0041] Die Teilchen können mit einem beliebigen an sich bekannten Polymerüberzug zur kontrollierten Wirkstofffreigabe versehen werden. So kann man die Mikroteilchen beispielsweise wie in der US-PS 4,957,754 beschrieben mit einer Polymermembran, die Cellulosederivate ohne protolysierbare Gruppen enthält, beschichten. Beispiele für geeignete Polymermaterialien sind Ethylcellulose oder eine Mischung von Ethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Eudragit RL oder Eudragit RS.

[0042] Der Polymerschicht können zur Verbesserung der technischen Eigenschaften oder zur Veränderung der Permeabilität des Überzugs Weichmacher und/oder Pigmente zugefügt werden. Beispiele für geeignete Weichmacher sind Citratester, acetylierte Monoglyceride und Glyceryltriacetat; besonders bevorzugt ist Acetyltributylcitrat.

[0043] Jedes beschichtete Metoprolol-Mikroteilchen bildet eine individuelle Einheit mit kontrollierter Wirkstofffreigabe, die den Arzneistoff mit einer vorgegebenen Rate freigibt. Daher ermöglichen die beschichteten Mikroteilchen die Formulierung und Verabreichung der Zubereitung in verschiedenen Dosisformen und Stärken. Sie können beispielsweise in Hartgelatine kapseln oder Beutel gefüllt oder zu Tabletten verpreßt werden und liefern dann immer noch das gewünschte Plasmakonzentrationsprofil und die gewünschte Wirkungsdauer.

[0044] Bei der Einformulierung der beschichteten Metoprolol-Mikroteilchen in Tabletten werden sie mit Additiven, z.B. mit mikrokristalliner Cellulose, vermischt, was die Tablettierungseigenschaften verbessert und die Desintegration der Tablette erleichtert.

Verwendung der Metoprolol enthaltenden Mikroteilchen

[0045] Metoprolol kann zur Verhinderung oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen verwendet werden. So kann Metoprolol beispielsweise zur Verhinderung oder Behandlung von akutem Myokardinfarkt, Stauungsherzinsuffizienz, Herzarrhythmien, wie atrialer, supraventrikulärer oder ventrikulärer Ektopie, Tachykardie, Flattern oder Flimmern, einschließlich atrialer, supraventrikulärer oder ventrikulärer Arrhythmien, die von ischämischer Myokardverletzung, Hypertonie, z.B. insbesondere moderater Hypertonie, und Angina pectoris herrühren, verwendet werden.

[0046] Die typische Tagesdosis der Metoprolol-Mikroteilchen-Zusammensetzung variiert und hängt von verschiedenen Faktoren, wie den individuellen Erfordernissen der Patienten, ab. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 1–400 mg Metoprolol.

Ausführungsbeispiele

[0047] Die folgenden Beispiele illustrieren verschiedene Aspekte der Erfindung, ohne den Schutzbereich einzuschränken.

Beispiel 1

Teilchenherstellung

[0048] Die Herstellung von Mikroteilchen erfolgte in einem kontinuierlichen Wirbelschichtsystem (Glatt AGT 150, Weimar, Deutschland) aus einer Lösung von Metoprololsuccinat. Das Lösen erfolgte durch Lösen von Metoprololsuccinat (750 g) in warmem Wasser (68°C) (1250 g). Der Feststoffgehalt der Suspension betrug 37,5 Gew.-%. Die Lösung (37,5 Gew.-% Metoprololsuccinat) wurde vor der Weiterverarbeitung bei 68°C gehalten.

[0049] Die Lösung wurde auf 75°C erwärmt und mit einer Strömungsrate von 30 g/min in eine Glatt-AGT-150-Wirbelschicht eingesprüht. Die Düse hatte eine 0,5 mm große Öffnung. Der Einlaßluftstrom betrug ungefähr 110 m³/h, die Einlaßlufttemperatur 110°C, der Zerstäubungsluftdruck 4 bar, der Sichterluftdruck 75–76 mbar und der Sichterluftstrom 1,42 m³/h. Die mittlere Größe der unbeschichteten Teilchen betrug 149 µm mit 90% kleiner als 182 µm und 10% kleiner als 113 µm, bestimmt mittels Laserdiffraktometrie. Anhand von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wurde abgeschätzt, daß die Poren auf der Oberfläche der Teilchen kleiner als 1 µm waren.

Teilchenbeschichtung

[0050] Diese Mikroteilchen (200 g) wurden in einer Wirbelschicht beschichtet. Die Beschichtungslösung wies die folgende Zusammensetzung auf:

Ethylcellulose	187 g
Hydroxypropylcellulose	33 g
Ethanol	2224 g

[0051] Die Agglomerate (> 355 µm) wurden vor dem Verpressen ausgesiebt.

Teilchenverpressung

[0052] Die beschichteten Mikroteilchen wurden in einem Turbula-Mischer (W. A. Bachofen, Schweiz) 10 min mit mikrokristalliner Cellulose vermischt. Dann wurde über ein Sieb Natriumstearyl fumarat zugegeben und die fertige Mischung 2 min vermischt. Die Zusammensetzung der Mischung ist nachstehend aufgeführt:

Beschichtete Teilchen	50,00%
Mikrokristalline Cellulose	49,85%
Natriumstearyl fumarat	0,15%

[0053] Für jede Tablette wurde eine Menge von 591 mg der Mischung, die einem Arzneistoffgehalt von 95 mg entsprach, auf einer Analysenwaage einzeln abgewogen und per Hand in die Matrize einer Einstempelpresse (Korsch EK 0, Deutschland) gefüllt. Die Kompaktierung erfolgte dann auf der Einstempelpresse mit 11,3-mm-Flachstempeln bei maximalen Kompaktierungskräften von 8 und 16 kN. Die erhaltene Härte betrug 70 bzw. 140 N (Schleuniger, Schweiz). Unabhängig von der verwendeten Kompaktierungskraft waren nach 20 h (Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 bei 37°C) ungefähr 6% des Arzneistoffs freigegeben.

Beispiel 2

Teilchenherstellung

[0054] Die Herstellung von Mikroteilchen erfolgte in einem kontinuierlichen Wirbelschichtsystem (Glatt AGT 150, Weimar, Deutschland) aus einer Lösung von Metoprololsuccinat. Das Lösen erfolgte durch Lösen von Metoprololsuccinat (938 g) in warmem Wasser (68°C) (1562 g). Der Feststoffgehalt der Suspension betrug 37,5 Gew.-%. Die Lösung (37,5 Gew.-% Metoprololsuccinat) wurde vor der Weiterverarbeitung bei 68°C gehalten.

[0055] Die Lösung wurde auf 75°C erwärmt und mit einer Strömungsrate von 30 g/min in eine Glatt-AGT-150-Wirbelschicht eingesprüht. Die Düse hatte eine 0,5 mm große Öffnung. Der Einlaßluftstrom betrug ungefähr 100 m³/h, die Einlaßlufttemperatur 100°C, der Zerstäubungsdruck 4,8 bar und der Sichterluftstrom 1,49 m³/h. Die mittlere Größe der unbeschichteten Teilchen betrug 118 µm mit 90% kleiner als 147 µm und 10% kleiner als 88 µm, bestimmt mittels Laserdiffraktometrie. Anhand von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wurde abgeschätzt, daß die Poren auf der Oberfläche der Teilchen kleiner als 1 µm waren.

Teilchenbeschichtung

[0056] Diese Mikroteilchen (200 g) wurden in einer Wirbelschicht beschichtet. Die Beschichtungslösung wies die folgende Zusammensetzung auf:

Ethylcellulose	68 g
Hydroxypropylcellulose	12 g
Ethanol	889 g

[0057] Die Agglomerate (> 250 µm) wurden vor dem Verpressen ausgesiebt.

Teilchenverpressung

[0058] Die beschichteten Mikroteilchen wurden in einem Turbula-Mischer (W. A. Bachofen, Schweiz) 10 min mit mikrokristalliner Cellulose vermischt. Dann wurde über ein Sieb Natriumstearyl fumarat zugegeben und die fertige Mischung 2 min vermischt. Die Zusammensetzung der Mischung ist nachstehend aufgeführt:

Beschichtete Teilchen	50,00%
Mikrokristalline Cellulose	49,85%
Natriumstearyl fumarat	0,15%

[0059] Für jede Tablette wurde eine Menge von 292 mg der Mischung, die einem Arzneistoffgehalt von ungefähr 105 mg entsprach, auf einer Analysenwaage einzeln abgewogen und per Hand in die Matrize einer Einstempel- presse (Korsch EK 0, Deutschland) gefüllt. Die Kompaktierung erfolgte dann auf der Einstempel- presse mit 10-mm-Flach- und Konkavstempeln bei maximalen Kompaktierungskräften von 8 und 16 kN. Die erhaltene Härte betrug 60 bzw. 150 N (Schleuniger, Schweiz). Unabhängig von der verwendeten Kompaktierungskraft waren nach 1 h (Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 bei 37°C) ungefähr 80% des Arzneistoffs freigegeben.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines homogenen Metoprolol-Mikroteilchens, bei dem man: ein Granulierflüssigkeitsmedium, das einen Metoprolol-Feststoffgehalt enthält, bereitstellt; das Granulierflüssigkeitsmedium in eine Wirbelschicht einsprüht und ein Mikroteilchen mit einer Größenverteilung von weniger als 250 µm ausselektiert, wodurch man ein trockenes, homogenes Mikroteilchen mit mindestens 80 Gew.-% Metoprolol erhält.
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Granulierflüssigkeitsmedium ferner ein Polymer und/oder Dispergiermittel enthält.
3. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Granulierflüssigkeitsmedium ferner: ein Polymer aus der Gruppe bestehend aus einem wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Polymer, wobei das Polymer mindestens 5 Gew.-%, bezogen auf den Feststoffgehalt, ausmacht, und eine Flüssigkeit, in der das Polymer löslich ist, enthält.
4. Verfahren nach Anspruch 2, bei dem man die Flüssigkeit, in der das Polymer löslich ist, aus der Gruppe bestehend aus Wasser, tert.-Butylalkohol, Cyclohexan, Methylenchlorid, Methanol, Ethanol und Mischungen davon auswählt.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem der Gewichtsprozentanteil an Metoprolol im Bereich von 90–100 liegt.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die gewünschte Größenverteilung des Mikroteilchens zwischen 50 µm und 100 µm liegt.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die gewünschte Größenverteilung des Mikroteilchens zwischen 100 µm und 200 µm liegt.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem der Feststoffgehalt des Granulierflüssigkeitsmediums 15 bis 60 Gew.-% beträgt.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem der Feststoffgehalt des Granulierflüssigkeitsmediums 20 bis 50 Gew.-% beträgt.
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem es sich bei dem Granulierflüssigkeitsmedium um eine Suspension handelt.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem es sich bei dem Granulierflüssigkeits-

medium um eine Lösung handelt.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem es sich bei dem Granulierflüssigkeitsmedium um eine Emulsion handelt.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem Metoprolol in einer Salzform vorliegt und aus der Gruppe bestehend aus Metoprololsuccinat und Metoprololfumarat ausgewählt wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man ferner das selektierte Mikroteilchen mit einem Überzug zur kontrollierten Wirkstofffreigabe versieht.

15. Nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1–14 hergestelltes Mikroteilchen.

16. Homogenes, Metoprolol enthaltendes Mikroteilchen, das mindestens 80 Gew.-%, bezogen auf das Trockengewicht des Mikroteilchens, Metoprolol, eines Salzes davon, eines seiner Einzelenantiomere oder eines Salzes davon enthält und eine Größenverteilung zwischen 50–200 µm aufweist.

17. Homogenes Mikroteilchen nach Anspruch 16, das 85–100 Gew.-% Metoprolol enthält.

18. Mikroteilchen nach Anspruch 16 mit einer Größenverteilung im Bereich von 50 bis 100 µm.

19. Mikroteilchen nach Anspruch 16 mit einer Größenverteilung im Bereich von 100 bis 200 µm.

20. Mikroteilchen nach Anspruch 16, das ferner einen Überzug zur kontrollierten Wirkstofffreigabe aufweist.

21. Mikroteilchen nach Anspruch 16, bei dem Metoprolol in einer Salzform vorliegt und aus der Gruppe bestehend aus Metoprololsuccinat und Metoprololfumarat ausgewählt ist.

22. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend das Mikroteilchen gemäß Anspruch 16.

23. Verwendung eines Mikroteilchens gemäß Anspruch 16 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Prophylaxe oder Behandlung einer kardiovaskulären Erkrankung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen