



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 9/26
A 61 K 31/49

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 309 491 3	(22)	26. 11. 87	(44)	05. 09. 91
(71)	Isis-Chemie GmbH, Breithauptstraße 3–5, O - 9541 Zwickau, DE				
(72)	Wenzel, Udo, Prof. Dr. sc. nat.; Metzner, Jürgen, Doz. Dr. sc. med.; Kala, Helmut, Prof. Dr. sc. nat.; Günther, Ulrich, Dipl.-Ing.; Freitag, Sabine, Dr. rer. nat.; Modes, Lianne, Pharmazierat; Flöther, Frank-Ulrich, Dr. rer. nat.; Mann, Karl-Hartmut, Dipl.-Chem., DE				
(73)	Isis-Chemie GmbH, O - 9541 Zwickau; Martin-Luther-Universität Halle, O - 4020 Halle; Zentralinstitut für Apothekenwesen/Medizintechnik Halle, O - 4020 Halle, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung einer Chinidin-Arzneiform mit gleichmäßig verzögerter Arzneistofffreigabe				

(55) Chinidin; Retardarzneimittel; hydrophile Matrix; Mischung von Polyvinylalkoholen; Therapie von Herzrhythmusstörungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer peroral applizierbaren Retardarzneiformulierung physiologisch verträglicher Salze des Chinidins, in der der Arzneistoff in einer hydrophilen Matrix, die aus einem Gemisch von Polyvinylalkoholen unterschiedlichen Vinylacetatgehaltes und nichttoxischen, physiologisch verträglichen Hilfsstoffen besteht, eingebettet ist; sie gewährleistet über einen gewünschten Zeitraum gleichmäßige Blutspiegelwerte des Arzneistoffs und ist technologisch und ökonomisch vorteilhaft herzustellen.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung einer Chinidin-Arzneiform mit gleichmäßig verzögerter Arzneistofffreisetzung unter Verwendung einer Polyvinylalkoholmatrix, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 10 bis 85% eines physiologisch verträglichen Chinidinsalzes mit einer Hilfsstoffmischung, bestehend aus 5 bis 95 Gewichtsteilen eines vollverseiften Polyvinylalkoholes mit 0 bis 3% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 40 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 60 000 bis 80 000 und einer Gesamtoberfläche von größer als $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ und 95 bis 5 Gewichtsteilen eines teilverseiften Polyvinylalkoholes mit 10 bis 18% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 50 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 80 000 und einer Gesamtoberfläche von größer $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ und einem spezifischen Porenvolumen von größer $0,2 \text{ cm}^3/\text{g}$ vereinigt und ihr, bezogen auf die Gesamtmasse dieser Arzneistoff-Hilfsstoffmischung, 0 bis 10% Talkum und 0 bis 15% Magnesiumstearat zusetzt.

Hierzu 1 Seite Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer peroral applizierbaren Arzneiform des Chinidins mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.

Die ideale orale Retardform muß ähnlich wirken wie eine intravenöse Dauerinfusion, d.h. durch die gleichmäßige und vollständige Freisetzung des Arzneistoffs aus der Arzneiform über einen bestimmten Zeitraum wird ein konstanter therapeutischer Blutspiegel eingestellt, der eine Langzeitwirkung des Arzneimittels bei gleichzeitiger Reduzierung der Nebenwirkungen garantiert. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar und dient zur Herstellung eines zur Therapie von Herzrhythmusstörungen einsetzbaren Retardarzneimittels.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß man die Freisetzung von Arzneistoffen aus Arzneiformen durch Umhüllungs- oder Überzugs-, Einbettungs- und/oder Matrix- und Gerüstverfahren verzögern kann.

Die Anwendbarkeit eines dieser Verfahren ist vor allem abhängig von der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffes und den klinisch-pharmakologischen Anforderungen an die Retardform.

Für den Arzneistoff Chinidin und seine physiologisch verträglichen Salze sind mehrere Möglichkeiten der Herstellung fester peroral applizierbarer Arzneiformen mit verzögerter Freisetzung bekannt (DE 1925919, DE 3045634 und DE 2126810, DE 1467861, DE 2054488, US 4012497, US 3946106, US 3992518, DD 232796).

Bei den bisher bekannten Lösungen handelt es sich fast ausnahmslos um hydrophobe Matrices, die über die grundlegenden Nachteile einer diffusionsgesteuerten Arzneistofffreigabe verfügen, wie Verlängerung der Diffusionswege im Verlaufe der Liberation und damit schlechterer Freigabe des Arzneistoffs mit zunehmender Zeitdauer.

Weiterhin ist bekannt, daß nach der Applikation unlöslicher Matrices die ausgelaugten Gerüste bei einigen Patienten Reizungen der Darmschleimhaut bzw. Ileussympptome auslösen können. Die bekannten Chinidin-Retardarzneiformen sind technologisch aufwendig herzustellen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer peroral applizierbaren Chinidin-Retardarzneiform, die den Arzneistoff über einen gewünschten Zeitraum hinweg vollständig und gleichmäßig freigibt, wobei die Arzneistoffretardierung durch geeignete industriell verfügbare, pharmazeutisch-technologisch gut zu verarbeitende Hilfsstoffe erfolgen soll.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Liberation des Wirkstoffes durch Inkorporation desselben in ein hydrophiles, unter physiologischen Bedingungen quellfähiges und erodierbares Matrixgerüst zu verzögern, wobei die Steuerung der Freisetzung des Arzneistoffs durch die eingearbeiteten hydrophilen Hilfsstoffe erfolgen soll.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß man 10 bis 85% eines physiologisch verträglichen Chinidinsalzes mit einer Hilfsstoffmischung, bestehend aus 5 bis 95 Gewichtsteilen eines vollverseiften Polyvinylalkoholes mit 0 bis 3% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 40 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 60 000 bis 80 000 und einer Gesamtoberfläche von größer als $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ und 95 bis 5 Gewichtsteilen eines teilverseiften Polyvinylalkoholes mit 10 bis 18% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 50 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 80 000 und einer Gesamtoberfläche von größer als $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ und einem spezifischen Porenvolumen von größer $0,2 \text{ cm}^3/\text{g}$ vereinigt, der bezogen auf die Gesamtmasse dieser Arzneistoff-Hilfsstoffmischung 0 bis 10% Talkum und 0 bis 15% Magnesiumstearat zugesetzt werden; die Arzneiform kann vorzugsweise durch Direktverpressung hergestellt werden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch die erfindungsgemäße Mischung zweier Polyvinylalkohole mit unterschiedlichem Vinylacetatgehalt die Nachteile der Retardierungsverfahren auf der Basis diffusionsgesteuerter hydrophober und hydrophiler Matrices überwunden werden und daß man durch das erfindungsgemäße Verfahren eine Chinidin-Retardarzneiform erhält, die den Arzneistoff über einen gewünschten Zeitraum hinweg gleichmäßig und vollständig in vitro und in vivo freigibt (s. Abb. 1 und 2). Die Abbildungen zeigen, daß mit der erfindungsgemäßen Arzneiform relativ konstante, therapeutisch relevante Serumspiegel im Dosierungsintervall von 12 Stunden realisiert werden können.

Überraschenderweise wurde weiterhin festgestellt, daß die Liberation des Chinidins aus der erfindungsgemäßen Retardarzneiform durch die abgestimmte Ausnutzung von Erosions- und Diffusionsvorgängen dem idealen „Systained-release-Typ“ sehr nahe kommt.

Darüber hinaus ist es ein Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens, daß die Freisetzung des inkorporierten Arzneistoffes sowohl über das Arzneistoff-Hilfsstoffverhältnis als auch über das Verhältnis der Polyvinylalkohole mit unterschiedlichem Vinylacetatgehalt untereinander in weiten Grenzen gesteuert werden kann.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

250 Gewichtsteile Chinidinhydrogensulfat werden mit 100 Gewichtsteilen Polyvinylalkohol mit einem Vinylacetatgehalt von 3%, 100 Gewichtsteilen Polyvinylalkohol mit einem Vinylacetatgehalt von 12% und 50 Gewichtsteilen Magnesiumstearat gemischt und direkt zu Tabletten mit einer mittleren Sollmasse von 500 mg, einem Durchmesser von 11 mm verpreßt.

Beispiel 2

200 Gewichtsteile Chinidinsulfat werden mit 100 Gewichtsteilen Polyvinylalkohol mit einem Vinylacetatgehalt von 3%, 100 Gewichtsteilen Polyvinylalkohol mit einem Vinylacetatgehalt von 12% und 50 Gewichtsteilen Magnesiumstearat gemischt und direkt zu Tabletten mit einer mittleren Sollmasse von 500 mg, einem Durchmesser von 11 mm verpreßt.

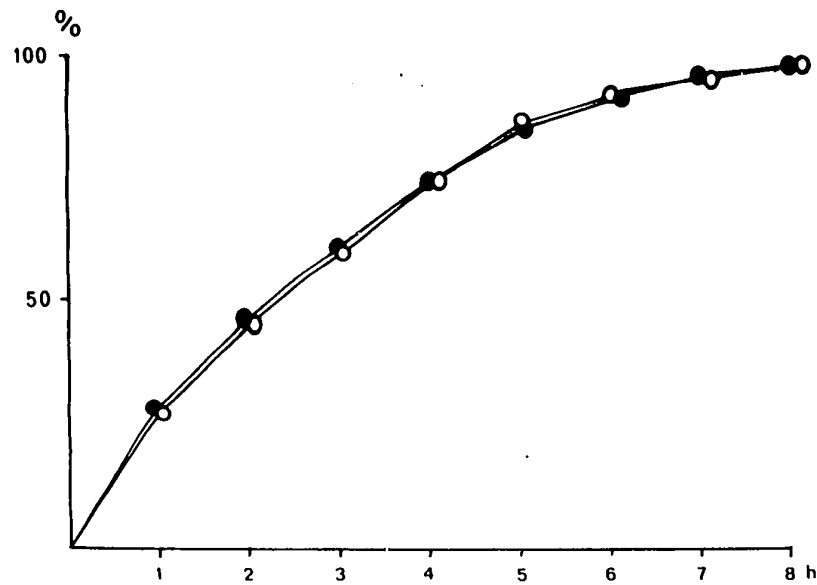


Abb.1 : In vitro- Freisetzung von Chinidin aus der erfindungsgemäßen Arzneiform (o) im Vergleich zu einer international eingeführten Chinidin- Arzneiform mit verzögerter Arzneistofffreisetzung (●)

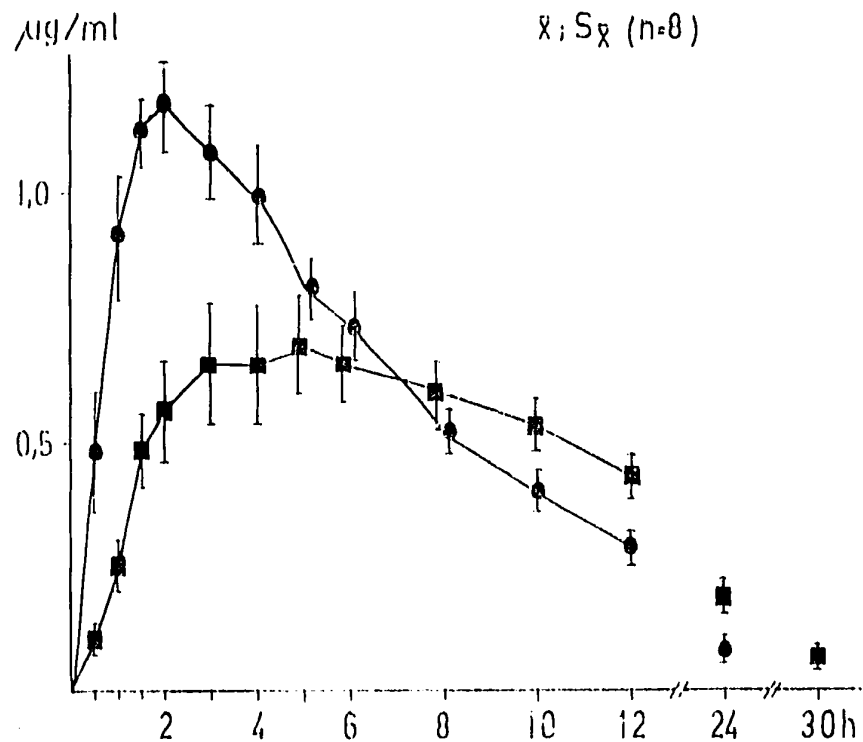


Abb.2 : Serumkonzentrationsverlauf von Chinidin nach Applikation der erfindungsgemäßen Arzneiform (■) im Vergleich zu einer Chinidin- Arzneiform mit sofortiger Arzneistofffreisetzung (●)