

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. März 2011 (24.03.2011)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/032860 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61J 3/00 (2006.01) B29C 45/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) C08J 3/22 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/063090

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. September 2010 (07.09.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09170695.2 18. September 2009 (18.09.2009) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF SE [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KOLTER, Karl [DE/DE]; Sudetenstr.1, 67117 Limburgerhof (DE). DJURIC, Dejan [RS/DE]; Schwetzinger Platz 2, 68165 Mannheim (DE). FISCHER, Stefan [DE/DE]; Dr.-Kausch-Str. 40A, 67251 Freinsheim (DE).

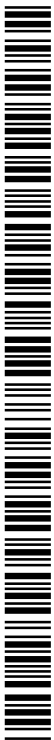
(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF SE; 67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)



WO 2011/032860 A1

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING PREPARATIONS OF SUBSTANCES WITH LOW SOLUBILITY IN WATER

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ZUBEREITUNGEN VON IN WASSER SCHWERLÖSLICHEN SUBSTANZEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing molded parts from preparations of active substances with low solubility in water, the active substances being present embedded in amphiphilic copolymers, characterized in that the molding of the preparations takes place by means of injection molding a melt of the preparations, wherein the molding temperature of the melt is 40 to 180°C.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von Formkörpern aus Zubereitungen von in Wasser schwer löslichen Wirkstoffen, wobei die Wirkstoffe in amphiphilen Copolymeren eingebettet vorliegen, dadurch gekennzeichnet, dass die Formgebung der Zubereitungen durch Spritzguss einer Schmelze der Zubereitungen erfolgt, wobei die Formtemperatur der Schmelze 40 bis 180 °C beträgt.

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ZUBEREITUNGEN VON IN WASSER SCHWERLÖSLICHEN SUBSTANZEN

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern für Darreichungsformen auf Basis von Zubereitungen von in Wasser schwer löslichen Wirkstoffen, in denen die Wirkstoffe in amphiphilen Copolymeren eingebettet vorliegen.

10

Die Einbettung erfolgt durch Extrusion und, vorzugsweise bei Temperaturen oberhalb des Schmelzpunkts der in Wasser schwerlöslichen Substanzen, wobei die Substanzen in der extrudierten Zubereitung amorph vorliegen. Die Einbettung kann auch bei Temperaturen unterhalb des Schmelzpunktes des schwerlöslichen Wirkstoffes erfolgen.

15

Die entsprechenden Copolymere eignen sich als Solubilisatoren für die in Wasser schwerlöslichen Substanzen.

20

Bei der Herstellung homogener Zubereitungen insbesondere von biologisch aktiven Substanzen hat die Solubilisierung von hydrophoben, also in Wasser schwerlöslichen Stoffen, eine sehr große praktische Bedeutung erlangt.

25

Unter Solubilisierung ist das Löslichmachen von in einem bestimmtem Lösungsmittel, insbesondere Wasser, schwer- oder unlöslichen Substanzen durch grenzflächenaktive Verbindungen, die Solubilisatoren, zu verstehen. Solche Solubilisatoren sind in der Lage, schlecht wasserlösliche oder wasserunlösliche Stoffe in klare, höchstens opaleszierende wässrige Lösungen zu überführen, ohne dass hierbei die chemische Struktur dieser Stoffe eine Veränderung erfährt.

30

35

Aus der WO 2007/051743 ist die Verwendung von wasserlöslichen oder wasserdispergierbaren Copolymerisaten aus N-Vinylactam, Vinylacetat und Polyethern, als Solubilisatoren für pharmazeutische, kosmetische, lebensmitteltechnische, agrotechnische oder sonstige technische Anwendungen bekannt. Darin wird ganz allgemein beschrieben, dass die entsprechenden Pfropfpolymerisate auch in der Schmelze mit den Wirkstoffen verarbeitet werden können.

40

Aus der WO 2009/013202 ist bekannt, dass solche Pfropfpolymerisate aus N-Vinylactam, Vinylacetat und Polyethern im Extruder aufgeschmolzen und mit pulverförmigen oder flüssigen Wirkstoffen vermischt werden können, wobei die Extrusion bei Temperaturen deutlich unter dem Schmelzpunkt des Wirkstoffs beschrieben ist.

Beschrieben ist üblicherweise die Herstellung von Granulaten, die dann zu Tabletten verpresst werden können. Allerdings sind je nach Zusammensetzung solche Granulate nicht immer einfach zu verpressen. Außerdem ist die Formvielfalt der verpressten Tabletten begrenzt.

5

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war, ein verbessertes Verfahren zur Verarbeitung von schwerwasserlöslicher Wirkstoffen in einer Formulierung mit verbesserter Löslichkeit zu Formkörpern zu ermöglichen.

10 Demgemäß wurde ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern aus Zubereitungen von in Wasser schwer löslichen Wirkstoffen, wobei die Wirkstoffe in amphiphilen Copolymeren eingebettet vorliegen, gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass die Formgebung der Zubereitungen durch Spritzguss einer Schmelze der Zubereitungen erfolgt, wobei die Formtemperatur der Schmelze 40 bis 180 °C beträgt.

15

Als amphiphile Copolymere eignen sich insbesondere Copolymere aus Polyethern, N-Vinylmonomeren und weiteren Vinylmonomeren.

20

Bevorzugt eignen sich Copolymere, die durch Polymerisation von Vinylacetat und N-Vinylactamen in Gegenwart eines Polyethers erhalten werden.

25 Entsprechende Copolymere werden erhalten durch radikalisch initiierte Polymerisation einer Mischung aus

- i) 30 bis 80 Gew.-% N-Vinylactam,
- ii) 10 bis 50 Gew.-% Vinylacetat und
- iii) 10 bis 50 Gew.-% eines Polyethers,

30

mit der Maßgabe, dass die Summe von i), ii) und iii) gleich 100 Gew.-% ist.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung werden bevorzugte Copolymere, erhalten aus:

35

- i) 30 bis 70 Gew.-% N-Vinylactam
- ii) 15 bis 35 Gew.-% Vinylacetat, und
- iii) 10 bis 35 Gew.-% eines Polyethers, verwendet.

40

Besonders bevorzugt verwendete Copolymere sind erhältlich aus:

- i) 40 bis 60 Gew.-% N-Vinyllactam
- ii) 15 bis 35 Gew.-% Vinylacetat
- 5 iii) 10 bis 30 Gew.-% eines Polyethers

Ganz besonders bevorzugt verwendete Copolymere sind erhältlich aus

- i) 50 bis 60 Gew.-% N-Vinyllactam
- 10 ii) 25 bis 35 Gew.-% Vinylacetat, und
- iii) 10 bis 20 Gew.-% eines Polyethers,

Auch für die bevorzugten und besonders bevorzugten Zusammensetzungen gilt die Maßgabe, dass die Summe der Komponenten i), ii), und iii) gleich 100 Gew.-% beträgt.

15

Als N-Vinyllactam kommen N-Vinylcaprolactam oder N-Vinylpyrrolidon oder deren Mischungen in Betracht. Bevorzugt wird N-Vinylcaprolactam verwendet.

Als Pfropfgrundlage dienen Polyether. Als Polyether kommen vorzugsweise Polyalkylenglykole in Betracht. Die Polyalkylenglykole können Molekulargewichte von 1000 bis 100000 Da [Dalton], vorzugsweise 1500 bis 35000 Da, besonders bevorzugt 1500 bis 10000 Da, aufweisen. Die Molekulargewichte werden ausgehend von der gemäß DIN 53240 gemessenen OH-Zahl bestimmt.

25 Als besonders bevorzugte Polyalkylenglykole kommen Polyethylenglykole in Betracht. Weiterhin eignen sich auch Polypropylenglykole, Polytetrahydrofurane oder Polybutylenglykole, die aus 2-Ethyloxiran oder 2,3-Dimethyloxiran erhalten werden.

30 Geeignete Polyether sind auch statistische oder blockartige Copolymere von aus Ethylenoxid, Propylenoxid und Butylenoxiden gewonnenen Polyalkylenglykolen wie beispielsweise Polyethylenglykol-Polypropylenglykol-Blockcopolymere. Die Blockcopolymere können vom AB- oder vom ABA-Typ sein.

35 Zu den bevorzugten Polyalkylenglykolen gehören auch solche, die an einer oder an beiden OH-Endgruppen alkyliert sind. Als Alkylreste kommen verzweigte oder unverzweigte C₁- bis C₂₂-Alkylreste in Betracht, bevorzugt C₁-C₁₈-Alkylreste, beispielsweise Methyl-, Ethyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Hexyl-, Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Dodecyl-, Tridecyl- oder Octadecyl-Reste.

40 Allgemeine Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Copolymere sind an sich bekannt. Die Herstellung erfolgt durch freie radikalisch initiierte Polymerisation, bevorzugt in Lösung, in nichtwässrigen, organischen Lösungsmitteln oder in

gemischt nichtwässrigen/wässrigen Lösungsmitteln. Geeignete Herstellverfahren sind beispielsweise in der WO 2007/051743 und der WO 2009/013202 beschrieben, auf deren Offenbarung hinsichtlich des Herstellungsverfahrens ausdrücklich Bezug genommen wird.

- 5 Die Verarbeitung der Zubereitungen von schwerlöslichen Wirkstoffen eingebettet in amphiphilen Copolymeren zu Formkörpern erfolgt erfindungsgemäß durch Spritzguss.

Das Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass eine Zubereitung aus amphiphilen Copolymeren mit schwerlöslichen Wirkstoffen für den Spritzgussprozess verwendet wird.

- 10 Die Mischung kann dafür in geeigneten Gefäßen durch Erhitzen in eine Schmelze überführt werden. Dies kann auch schon in einem temperierten Vorratsgefäß für die Spritzgussapparatur durchgeführt werden, so dass die erforderliche Spritztemperatur gewährleistet wird. Die Temperatur des Vorratsgefäßes kann 60 bis 260, vorzugsweise 90 bis 200 °C betragen.

15

Aus diesem Vorratsgefäß kann die Schmelze unter Druck in eine geeignete Spritzform überführt bzw. gespritzt werden. Die Formtemperatur kann 40 bis 180 °C betragen, vorzugsweise 70 bis 140 °C. . Nach dem Spritzvorgang muss nun die Form erkalten damit der spritzgegossene Formkörper aus der Spritzform entnommen werden kann.

- 20 Die Spritzformen können verschiedenartig gestaltet sein. Es lassen sich Formkörper spritzgießen, die Tablettenform besitzen. So sind feste Arzneiformen über den Spritzgussprozess zugänglich die keinen weiteren Verfahrensschritt mehr benötigen wie den der Tablettierung. Die Formkörper können zylindrisch, linsenförmig, rautenförmig, dreieckig, viereckig, mehreckig, ellipsoid, oval, oval mit Doppelradien, quadratisch, kissenförmig, patronenförmig, pfeilförmig, tonnenförmig, mandelförmig, schildförmig, halbmondformig, herzförmig, tailliert oder in Kombinationen aus diesen Formen ausgestaltet werden. Ferner können durch die Spritzform auch Bruchkerben in den entsprechenden Formkörper eingebracht werden.

- 30 Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann die Polymerschmelze mittels eines Schmelzextruders hergestellt werden. Hierfür können Einschneckenextruder als auch Zweischneckenextruder verwendet werden. Dabei wird das Polymer oder die Polymer- Wirkstoffmischung in pulverförmiger Form über geeignete Dosiereinrichtungen in den Extruder dosiert. Hier wird die Pulvermischung von den Schnecken in den
35 Extruder eingezogen. Anschließend wird die Mischung der Komponenten aufgeschmolzen. Die Schmelze gelangt dann in das Vorratsgefäß einer Spritzgussvorrichtung. Die Temperatur im Extruderzylinder wird nach Passage des Einzugszylinders erhöht bis die optimale Extrusionstemperatur ermittelt ist. Vorteilhafterweise ist die Extrusionstemperatur gleich der Temperatur des Vorratsgefäßes und der Spritzapparatur so dass die Schmelze gleichbleibende Eigenschaften besitzt während des Prozes-
40 ses. Geeignete Temperaturbereiche sind 60 bis 260°C, vorzugsweise 90 bis 200 °C .

Die Einarbeitung schwerlöslicher Wirkstoffe in das amphiphile Polymer beim Spritzgießen hat zum Vorteil dass wie im üblichen Extrusionsprozess der schwerlösliche Wirkstoff amorph bzw. fest gelöst in der resultierenden Matrix vorliegt. Die Weiterverarbeitung zur finalen Tablette mittels Spritzguss macht das Verfahren zum voll kontinuierlichen Produktionsprozess.

Die Zubereitungen können neben den Wirkstoffen z.B. Polymere zur Einstellung der Glasübergangstemperatur und der Schmelzviskosität, Sprengmittel, weitere Solubilisatoren, Weichmacher, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Süßstoffe, Stabilisatoren wie Antioxidantien, Konservierungsmittel oder netzmittel enthalten. Durch den Zusatz von kristallisationsinhibierenden Substanzen wie beispielsweise Kollidon 30 lässt sich die Stabilität der festen Lösungen erhöhen.

Weiterhin können auch zusätzlich Tenside, die die Schmelzviskosität und damit die Extrusionstemperatur herabsetzen, in die Zubereitungen eingearbeitet werden. Diese Stoffe können auch die mögliche Kristallisation positiv beeinflussen. Geeignete Stoffe sind beispielsweise Solutol HS 15, Tween 80, Cremophor RH40, Docusat-Natrium oder Natriumlaurylsulfat.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Formkörper lassen sich grundsätzlich auf allen Gebieten einsetzen, bei denen in Wasser nur schwerlösliche oder unlösliche Wirkstoffe entweder in wässrigen Zubereitungen zum Einsatz kommen sollen oder ihre Wirkung in wässrigem Milieu entfalten sollen.

Der Begriff „in Wasser schwerlöslich“ umfasst erfindungsgemäß auch praktisch unlösliche Substanzen und bedeutet, dass für eine Lösung der Substanz in Wasser bei 20 °C mindestens 30 bis 100 g Wasser pro g Substanz benötigt wird. Bei praktisch unlöslichen Substanzen werden mindestens 10.000 g Wasser pro g Substanz benötigt.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter in Wasser schwerlöslichen Substanzen vorzugsweise biologisch aktive Substanzen wie pharmazeutische Wirkstoffe für Mensch und Tier, kosmetische oder agrochemische Wirkstoffe oder Nahrungsergänzungsmittel oder diätetische Wirkstoffe zu verstehen.

Weiterhin kommen als zu solubilisierende schwerlösliche Substanzen auch Farbstoffe wie anorganische oder organische Pigmente in Betracht.

Als biologisch aktive Substanzen kommen erfindungsgemäß grundsätzlich alle festen Wirkstoffe in Betracht, die einen Schmelzpunkt aufweisen, der unter dem Zersetzungspunkt unter Extrusionsbedingungen der Copolymere liegt. Die Copolymere können im allgemeinen bei Temperaturen bis zu 260 °C extrudiert werden. Die Temperaturunter-

grenze richtet sich nach der Zusammensetzung der zu extrudierenden Mischungen und den jeweils zu verarbeitenden schwerlöslichen Substanzen.

Die verwendeten pharmazeutischen Wirkstoffe sind in Wasser unlösliche bzw. wenig lösliche Substanzen. Gemäß DAB 9 (Deutsches Arzneimittelbuch) erfolgt die Einstufung der Löslichkeit pharmazeutischer Wirkstoffe wie folgt: wenig löslich (löslich in 30 bis 100 Teilen Lösungsmittel); schwer löslich (löslich in 100 bis 1000 Teilen Lösungsmittel); praktisch unlöslich (löslich in mehr als 10000 Teilen Lösungsmittel). Die Wirkstoffe können dabei aus jedem Indikationsbereich kommen.

10

Als Beispiele seien hier Benzodiazepine, Antihypertensiva, Vitamine, Cytostatika - insbesondere Taxol, Anästhetika, Neuroleptika, Antidepressiva, antiviral wirksame Mittel wie beispielsweise Anti-HIV wirksame Mittel, Antibiotika, Antimykotika, Antidementiva, Fungizide, Chemotherapeutika, Urologika, Thrombozytenaggregationshemmer, Sulfonamide, Spasmolytika, Hormone, Immunglobuline, Sera, Schilddrüsentherapeutika, Psychopharmaka, Parkinsonmittel und andere Antihyperkinetika, Ophthalmika, Neuropathiepräparate, Calciumstoffwechselregulatoren, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Lipidsenker, Lebertherapeutika, Koronarmittel, Kardiaka, Immuntherapeutika, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Hypnotika, Sedativa, Gynäkologika, Gichtmittel, Fibrinolytika, Enzympräparate und Transportproteine, Enzyminhibitoren, Emetika, Durchblutungsfördernde Mittel, Diuretika, Diagnostika, Corticoide, Cholinergika, Gallenwegstherapeutika, Antiasthmatica, Broncholytika, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Arteriosklerosemittel, Antiphlogistika, Antikoagulantia, Antihypotonika, Antihypoglykämika, Antihypertonika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antiemetika, Antidota, Antidiabetika, Antiarrhythmika, Antianämika, Antiallergika, Anthelmintika, Analgetika, Analeptika, Aldosteronantagonisten, Abmagerungsmittel genannt.

Besonders bevorzugt sind von den oben genannten pharmazeutischen Zubereitungen solche, bei denen es sich um oral applizierbare Formulierungen handelt.

Der Gehalt an amphiphilen Copolymer in der pharmazeutischen Zubereitung liegt, abhängig vom Wirkstoff, im Bereich von 1 bis 75 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 50 Gew.-%.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform bezieht sich auf pharmazeutische Zubereitungen, in denen die Wirkstoffe und das Copolymer als feste Lösung vorliegen. Dabei können die Entfernung des Lösungsmittels und die Einarbeitung der aktiven Substanz in einem Verfahrensschritt erfolgen. Hierbei beträgt das Gewichtsverhältnis von Copolymer zu Wirkstoff vorzugsweise von 1:1 bis 4:1, kann jedoch bis 100:1, insbesondere bis 15:1 betragen. Es kommt nur darauf an, dass bei Einsatz in

40

der fertigen Arzneiform zum einen eine wirksame Menge Wirkstoff in der Arzneiform enthalten ist, und zum anderen bei oralen Arzneiformen die Formen nicht zu groß werden.

5 Neben der Anwendung in der Kosmetik und Pharmazie eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Formkörper auch für den Einsatz im Lebensmittelbereich, zum Beispiel für die Einarbeitung von schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Nähr-, Hilfs- oder Zusatzstoffen, wie z.B. fettlösliche Vitamine oder Carotinoide. Als Beispiele seien mit Carotinoiden gefärbte Getränke genannt.

10

Die Anwendung der erfindungsgemäß erhaltenen Zubereitungen in der Agrochemie kann u.a. Formulierungen umfassen, die Pestizide, Herbizide, Fungizide oder Insektizide enthalten, vor allem auch solche Zubereitungen von Pflanzenschutzmitteln, die als Spritz- oder Gießbrühen zum Einsatz kommen.

15

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens können auf einfache Weise vielgestaltige Formkörper von sogenannten feste Lösungen mit schwerlöslichen Substanzen erhalten werden. Als feste Lösungen werden erfindungsgemäß Systeme bezeichnet, in denen keine kristallinen Anteile der schwerlöslichen Substanz zu beobachten sind.

20

Bei visueller Begutachtung der stabilen festen Lösungen sind keine amorphen Bestandteile zu erkennen. Die visuelle Begutachtung kann mit einem Lichtmikroskop sowohl mit als auch ohne Polarisationsfilter bei 40facher Vergrößerung erfolgen.

25 Weiterhin können die Zubereitungen auch mit Hilfe XRD (X-Ray Diffraction; Röntgendiffraktometrie) und DSC (Differential Scanning Calorimetry) auf Kristallinität oder Amorphizität untersucht werden.

30 Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Zubereitungen liegen wie gesagt amorph vor, was bedeutet, dass die kristallinen Anteile der biologisch aktiven Substanz kleiner 5 Gew.-% betragen. Vorzugsweise wird der amorphe Zustand mittels DSC oder XRD überprüft. Solch ein amorpher Zustand kann auch als röntgenamorpher Zustand bezeichnet werden.

35 Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt die Herstellung von stabilen Zubereitungen mit hoher Wirkstoffbeladung und guter Stabilität bezüglich des amorphen Zustands der schwerlöslichen Substanz.

40 Es war angesichts der relativ hohen Molekulargewichte der verwendeten Polymere unerwartet, dass auf einfache und sichere Weise Formkörper durch Spritzguss erhalten werden können.

Beispiele

Herstellung des amphiphilen Polymers

- 5 In einer Rührapparatur wurde die Vorlage ohne die Teilmenge von Zulauf 2 unter einer N₂-Atmosphäre auf 77°C aufgeheizt. Wenn die Innentemperatur von 77°C erreicht war, wurde die Teilmenge von Zulauf 2 zugegeben und 15 min anpolymerisiert. Anschließend wurden Zulauf 1 in 5h und Zulauf 2 in 2 h zudosiert. Nachdem alle Zuläufe zudosiert waren, wurde das Reaktionsgemisch noch 3h nachpolymerisiert. Nach der Nach-
- 10 polymerisation wurde die Lösung auf einen Feststoffgehalt von 50 Gew.-% eingestellt.

Vorlage: 25 g Ethylacetat

104,0 g PEG 6000,

1,0 g von Zulauf 2

15

Zulauf 1: 240 g Vinylacetat

456 g Vinylcaprolactam

240 g Ethylacetat

- 20 Zulauf 2: 10,44 g tert-Butylperpivalat (75 gew.-%ig in Aliphategemisch)
67,90 g Ethylacetat

Anschließend wurde das Lösungsmittel durch ein Sprühverfahren entfernt und ein pulverförmiges Produkt erhalten. Der K-Wert betrug 36 gemessen 1 gew.-%ig in Ethanol.

25

Herstellung der Formkörper

Konischer Zweischnellenextruder:

Haake MiniLab, Thermo Fisher, Karlsruhe, Germany

30

Spritzgussseinheit:

HAAKE MiniJet System, Thermo Fisher, Karlsruhe, Germany

- 35 Der Zweischnellenextruder wurde mit 50 rpm betrieben ohne Betätigung der Bypassoption. Der Spritzdruck der Spritzgussseinheit wurde konstant bei 8 bar gehalten. Die Spritzform wurde stets auf Raumtemperatur abgekühlt, bevor das Formteil entnommen wurde. Die Spritzform war so ausgelegt, dass zylindrische Formteile resultierten: 4cm Durchmesser, durchschnittliche Dicke 3mm.

40

Die hergestellten Formkörper wurden mittels XRD und DSC auf Kristallinität bzw. Amorphizität unter Verwendung folgender Geräte und Bedingungen untersucht:

XRD

- 5 Messgerät: Diffraktometer D 8 Advance mit 9-fach Probenwechsler (Fa. Bruker/AXS)
Messart: θ - θ Geometrie in Reflexion
Winkelbereich 2 Theta: 2-80°
Schrittweite: 0,02°
Messzeit pro Winkelschritt: 4,8s
- 10 Divergence Slit: Göbelspiegel mit 0,4 mm Steckblende
Antiscattering Slit: Sollerspalt
Detektor: Sol-X Detektor
Temperatur: Raumtemperatur
Generatoreinstellung: 40kV/50mA

15

DSC

- DSC Q 2000 der Fa. TA -Instruments
Parameter:
- 20 Einwaage ca. 8,5 mg
Heizrate: 20K/min

- 25 Die Messung der Wirkstofffreisetzung erfolgte gemäß USP (Paddle Methode) 2, 37°C, 50UpM (BTWS 600, Pharmatest). Die Detektion des freigesetzten Wirkstoffes erfolgte per UV Spektroskopie (Lamda-2, Perkin Elmer).

Beispiele

- 30 Beispiel 1. 10g Polymer und 4g Cinnarizin (Schmelzpunkt 122°C) wurden mit Mörser und Pistill manuell vorgemischt.

Die Mischung wurde bei folgenden Parametern verarbeitet:

- Extrudertemperatur: 140°C
- Schneckendrehzahl 50 UpM
- 5 • Vorratsgefäßtemperatur: 140°C
- Formtemperatur: 120°C

Die Formteile wurden mit XRD und per DSC untersucht und als amorph befunden. Die fertigen Formteile wurden auch ohne weitere Präparation für die Freisetzung verwendet. Nach 1 h in 0,1 normaler HCl waren 100% Wirkstoff freigesetzt.

Beispiel 2. 10g Polymer und 4g Fenofibrat (Schmelzpunkt 81°C) wurden mit Mörser und Pistill manuell vorgemischt.

15

Die Mischung wurde bei folgenden Parametern verarbeitet:

- Extrudertemperatur: 120°C
- Schneckendrehzahl 50 UpM
- 20 • Vorratsgefäßtemperatur: 120°C
- Formtemperatur: 95°C

Die Formteile wurden mit XRD und per DSC untersucht und als amorph befunden. Die fertigen Formteile wurden auch ohne weitere Präparation für die Freisetzung verwendet. Nach 1 h in VE-Wasser waren 95% Wirkstoff freigesetzt.

25

Beispiel 3. 10g Polymer und 4g Itraconazol (Schmelzpunkt 166°C) und 2g Lutrol F68 wurden mit Mörser und Pistill manuell vorgemischt.

30

Die Mischung wurde bei folgenden Parametern verarbeitet:

- 35 • Extrudertemperatur: 170°C
- Schneckendrehzahl 50 UpM
- Vorratsgefäßtemperatur: 170°C
- Formtemperatur: 130°C

Die Formteile wurden mit XRD und per DSC untersucht und als amorph befunden. Die fertigen Formteile wurden auch ohne weitere Präparation für die Freisetzung verwendet. Nach 0,5 h in 0,1 normaler HCl waren 40% Wirkstoff freigesetzt.

5

Beispiel 4. 8g Polymer und 3g Danazol (Schmelzpunkt 225°C) und 2g Natriumlaurylsulfat wurden mit Mörser und Pistill manuell vorgemischt.

10

Die Mischung wurde bei folgenden Parametern verarbeitet:

- Extrudertemperatur: 180°C
- Schneckendrehzahl 50 UpM
- 15 • Vorratsgefäßtemperatur: 180°C
- Formtemperatur: 150°C

Die Formteile wurden mit XRD und per DSC untersucht und als amorph befunden. Die fertigen Formteile wurden auch ohne weitere Präparation für die Freisetzung verwendet. Nach 0,5 h in Phosphatpuffer pH 7 waren 50% Wirkstoff freigesetzt.

20

Beispiel 5. 10g Polymer und 5g Carbamazepin (Schmelzpunkt 192°C) und 5g PEG 25 1500 wurden mit Mörser und Pistill manuell vorgemischt.

Die Mischung wurde bei folgenden Parametern verarbeitet:

- Extrudertemperatur: 165°C
- 30 • Schneckendrehzahl 50 UpM
- Vorratsgefäßtemperatur: 165°C
- Formtemperatur: 120°C

Die Formteile wurden mit XRD und per DSC untersucht und als amorph befunden. Die fertigen Formteile wurden auch ohne weitere Präparation für die Freisetzung verwendet. Nach 1 h in 0,1 normaler HCl waren 73% Wirkstoff freigesetzt.

35

Beispiel 6. 10g Polymer und 3g Clotrimazol (Schmelzpunkt 145°C) wurden mit Mörser 40 und Pistill manuell vorgemischt.

Die Mischung wurde bei folgenden Parametern verarbeitet:

- Extrudertemperatur: 160°C
- Schneckendrehzahl 50 UpM
- 5 • Vorratsgefäßtemperatur: 160°C
- Formtemperatur: 120°C

Die Formteile wurden mit XRD und per DSC untersucht und als amorph befunden. Die fertigen Formteile wurden auch ohne weitere Präparation für die Freisetzung verwendet. Nach 1h in VE-Wasser waren 65% Wirkstoff freigesetzt.

Beispiel 7. 12g Polymer und 4,5g Piroxicam (Schmelzpunkt 199°C) wurden mit Mörser und Pistill manuell vorgemischt.

Die Mischung wurde bei folgenden Parametern verarbeitet:

- Extrudertemperatur: 170°C
- 20 • Schneckendrehzahl 50 UpM
- Vorratsgefäßtemperatur: 170°C
- Formtemperatur: 140°C

Die Formteile wurden mit XRD und per DSC untersucht und als amorph befunden. Die fertigen Formteile wurden auch ohne weitere Präparation für die Freisetzung verwendet. Nach 0,5 h in Acetatpuffer pH 4,5 waren 55% Wirkstoff freigesetzt.

Patentansprüche

- 5
- 1) Verfahren zur Herstellung von Formkörpern aus Zubereitungen von in Wasser schwer löslichen Wirkstoffen, wobei die Wirkstoffe in amphiphilen Copolymeren eingebettet vorliegen, dadurch gekennzeichnet, dass die Formgebung der Zubereitungen durch Spritzguss einer Schmelze der Zubereitungen erfolgt, wobei die Formtemperatur der Schmelze 40 bis 180 °C beträgt.
- 10
- 2) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Copolymer , erhalten wird durch radikalisch initiierte Polymerisation einer Mischung aus
- 15
- i) 30 bis 80 Gew.-% N-Vinylactam,
ii) 10 bis 50 Gew.-% Vinylacetat, und
iii) 10 bis 50 Gew.-% eines Polyethers,
- mit der Maßgabe, dass die Summe der Komponenten i), ii) und iii) gleich 100 Gew.-% ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Einbettung der schwerlöslichen Substanz in das Copolymer bei Temperaturen über dem Schmelzpunkt der schwerlöslichen Substanzen erfolgt.
- 20
- 3) Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei Copolymere eingesetzt werden, die aus
- 25
- i) 30 bis 70 Gew.-% N-Vinylactam,
ii) 15 bis 35 Gew.-% Vinylacetat, und
iii) 10 bis 35 Gew.-% eines Polyethers, erhalten werden.
- 30
- 4) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei ein Copolymer eingesetzt wird, das unter Verwendung von N-Vinylpyrrolidon oder N-Vinylcaprolactam oder Mischungen als Komponente i) erhalten wird.
- 35
- 5) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei ein Copolymer eingesetzt wird, dass unter Verwendung von N-Vinylcaprolactam als Komponente i) erhalten wird.
- 40
- 6) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei ein Copolymer eingesetzt wird, das unter Verwendung von Polyethylenglykol als Komponente ii) erhalten wird.
- 7) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei Copolymere eingesetzt werden, die unter Verwendung eines Polyethylenglykols mit einem Molekulargewicht von 1000 Dalton bis 10.000 Dalton als Komponente ii) erhalten werden.

- 8) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7 wobei Copolymere eingesetzt werden, die einen K-Wert von 10 bis 60 aufweisen.
- 5 9) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8 wobei Copolymere eingesetzt werden, die einen K-Wert von 15 bis 40 aufweisen.
- 10) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Formtemperatur der Schmelze 70 bis 140 °C beträgt.
- 10 11) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Schmelze über ein Vorratsgefäß der Spritzgussvorrichtung zugeführt wird.
- 12) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorratsgefäßtemperatur 60 bis 260 °C beträgt.
- 15 13) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorratsgefäßtemperatur 90 bis 200 °C beträgt.
- 20 14) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung von Krankheiten.
- 15) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung von kosmetischen Zubereitungen.
- 25 16) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln oder diätetischen Mitteln.
- 17) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung von Zubereitungen von Farbstoffen.
- 30 18) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Herstellung der Schmelze der Zubereitungen in einem Schmelzextruder erfolgt.
- 35 19) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Einbettung bei Temperaturen von bis zu 260 °C erfolgt.
- 40 20) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Rekristallisation der Wirkstoffe verhindernde Mittel zu gesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/063090

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61J3/00 A61K9/14 B29C45/00 C08J3/22
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08F B29C A61K A61J A23L C08K C08J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 240 904 A2 (BASF AG [DE]) 14 October 1987 (1987-10-14) page 3, line 36 - page 4, line 14; claims 1-9; example 5 page 4, line 15 - line 21 page 4, line 41 - line 46	1
Y	WO 2009/013202 A1 (BASF SE [DE]; MERTOGLU MURAT [DE]; DOBRAWA RAINER [DE]; MEYER-BOEHM KA) 29 January 2009 (2009-01-29) cited in the application page 2, line 28 - line 32; claims 1-5 page 3, line 35 - line 39 page 8, line 1 - line 31 page 12, line 9 - line 16 page 13, line 4 - line 6	1-20
	-/--	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2010

Date of mailing of the international search report

19/11/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Clement, Silvia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/063090

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 337 256 A2 (BASF AG [DE]) 18 October 1989 (1989-10-18) claims 1-7; examples 86-90 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/063090

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0240904	A2	14-10-1987	AU 587897 B2	31-08-1989
			AU 7141387 A	15-10-1987
			CA 1308353 C	06-10-1992
			CN 87103409 A	09-12-1987
			CS 8702532 A2	14-04-1989
			DE 3612212 A1	15-10-1987
			ES 2037020 T3	16-06-1993
			FI 871539 A	12-10-1987
			GR 3005866 T3	07-06-1993
			HU 43958 A2	28-01-1988
			JP 2103892 C	06-11-1996
			JP 8009551 B	31-01-1996
			JP 62242630 A	23-10-1987
			NO 871513 A	12-10-1987
			PT 84661 A	01-05-1987
			SU 1731037 A3	30-04-1992
			US 4801460 A	31-01-1989
YU 59187 A1	31-08-1988			
WO 2009013202	A1	29-01-2009	CN 101765616 A	30-06-2010
			EP 2173781 A1	14-04-2010
			US 2010204425 A1	12-08-2010
EP 0337256	A2	18-10-1989	CA 1338929 C	25-02-1997
			DE 3812567 A1	26-10-1989
			ES 2036737 T3	01-06-1993
			GR 3007096 T3	30-07-1993
			JP 1305955 A	11-12-1989
			JP 2839544 B2	16-12-1998
			US 4957681 A	18-09-1990

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/063090

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61J3/00 A61K9/14 B29C45/00 C08J3/22
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C08F B29C A61K A61J A23L C08K C08J

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
 EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 240 904 A2 (BASF AG [DE]) 14. Oktober 1987 (1987-10-14) Seite 3, Zeile 36 - Seite 4, Zeile 14; Ansprüche 1-9; Beispiel 5 Seite 4, Zeile 15 - Zeile 21 Seite 4, Zeile 41 - Zeile 46 -----	1
Y	WO 2009/013202 A1 (BASF SE [DE]; MERTOGLU MURAT [DE]; DOBRAWA RAINER [DE]; MEYER-BOEHM KA) 29. Januar 2009 (2009-01-29) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 28 - Zeile 32; Ansprüche 1-5 Seite 3, Zeile 35 - Zeile 39 Seite 8, Zeile 1 - Zeile 31 Seite 12, Zeile 9 - Zeile 16 Seite 13, Zeile 4 - Zeile 6 ----- -/--	1-20

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10. November 2010	19/11/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Clement, Silvia
--	--

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 337 256 A2 (BASF AG [DE]) 18. Oktober 1989 (1989-10-18) Ansprüche 1-7; Beispiele 86-90 -----	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/063090

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0240904	A2	14-10-1987	AU 587897 B2 31-08-1989
			AU 7141387 A 15-10-1987
			CA 1308353 C 06-10-1992
			CN 87103409 A 09-12-1987
			CS 8702532 A2 14-04-1989
			DE 3612212 A1 15-10-1987
			ES 2037020 T3 16-06-1993
			FI 871539 A 12-10-1987
			GR 3005866 T3 07-06-1993
			HU 43958 A2 28-01-1988
			JP 2103892 C 06-11-1996
			JP 8009551 B 31-01-1996
			JP 62242630 A 23-10-1987
			NO 871513 A 12-10-1987
			PT 84661 A 01-05-1987
			SU 1731037 A3 30-04-1992
			US 4801460 A 31-01-1989
YU 59187 A1 31-08-1988			
WO 2009013202	A1	29-01-2009	CN 101765616 A 30-06-2010
			EP 2173781 A1 14-04-2010
			US 2010204425 A1 12-08-2010
EP 0337256	A2	18-10-1989	CA 1338929 C 25-02-1997
			DE 3812567 A1 26-10-1989
			ES 2036737 T3 01-06-1993
			GR 3007096 T3 30-07-1993
			JP 1305955 A 11-12-1989
			JP 2839544 B2 16-12-1998
			US 4957681 A 18-09-1990