



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 22 247 T2 2004.04.01**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 954 290 B1**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 9/20**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 22 247.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA97/00229**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 915 220.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/037639**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.04.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **16.10.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.11.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.05.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.04.2004**

(30) Unionspriorität:
2173818 10.04.1996 CA

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:
Labopharm Inc., Laval, Quebec, CA

(72) Erfinder:
**CHOUINARD, François, Laval, CA; JACQUES,
Wilfrid, Longueuil, CA**

(74) Vertreter:
**Witte, Weller, Gahlert, Otten & Steil, 70178
Stuttgart**

(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE TABLETTE MIT VERZÖGERTER FREISETZUNG, ENTHALTEND EINE MA-
TRIX AUS QUERVERNETZTER AMYLOSE UND HYDROXYPROPYL METHYLZELLULOSE**

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

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbesserung der in dem am 19. April 1994 ausgegebenen kanadischen Patent Nr. 2 041 774 und seinem entsprechenden, am 10. Oktober 1995 ausgegebenen amerikanischen Patent Nr. 5 456 921, die beide auf den Namen der Anmelderin lauten, beschriebenen und beanspruchten Erfindung.

[0002] Genauer gesagt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Tablette mit protrahierter Freigabe, die einen Wirkstoff in Abmischung mit einem Träger auf Basis von vernetzter Amylose, wobei Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) mit einer Viskosität von 4000 cps (mPa·s) oder darüber als Hilfsstoff zugegeben wird.

[0003] Die Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung von HPMC mit einer Viskosität von 4000 cps (mPa·s) oder darüber als Hilfsstoff in einer Tablette des oben definierten Typs, um die Wirkung von sich im Darmmilieu befindlichen Enzymen, insbesondere α -Amylase, auf die vernetzte Amylose zu kontrollieren und so die Abhängigkeit der Freigabegeschwindigkeit von der Konzentration der in diesem Milieu befindlichen Enzyme zu verringern.

KURZE BESCHREIBUNG DES STANDS DER TECHNIK

[0004] In beiden obengenannten Patenten, nämlich in dem kanadischen Patent Nr. 2 041 774 und in dem amerikanischen Patent Nr. 5 456 921, werden pharmazeutische Tabletten zur oralen Verabreichung mit dem Ziel, eine Arzneimitteldosis kontrolliert über einen gegebenen Zeitraum abzugeben oder „freizugeben“ beschrieben. Diese Tabletten werden dahingehend beschrieben, daß sie bis zu 60 Gew.-% mindestens eines Wirkstoffs irgendwelcher Art enthalten. Die Tabletten enthalten auch mindestens 40 Gew.-% eines Trägers oder „Vehikels“, der bzw. das aus mit Hilfe eines Vernetzungsmittels in einer Menge von 0,1 bis 10 Gramm Vernetzungsmittel pro 100 Gramm vernetzter Amylose besteht, wobei die bevorzugte Menge an Vernetzungsmittel 0,05 bis 7,5 Gramm, stärker bevorzugt 1 bis 6 Gramm, pro 100 Gramm Amylose beträgt. Diese vernetzte Amylose, die im folgenden als Contramid[®] bezeichnet wird, wird vorzugsweise unter Verwendung von Epichlorhydrin oder 2,4-Dibrompropanol als Vernetzungsmittel hergestellt, weil die mit diesen beiden Substanzen vernetzte Amylose seit vielen Jahren von den meisten Arzneimittelprüforganen, insbesondere der amerikanischen „Food & Drug Administration“, anerkannt wird.

[0005] Der Hauptvorteil von Contramid[®] besteht darin, daß es im Gegensatz zu den meisten zur Zeit in Tabletten mit protrahierter Freigabe verwendeten Vehikeln, bei denen der Arzneistoff durch Diffusion gemäß der Fick-Diffusionsgesetze (kumulativ freigesetzte Fraktion entspricht der Quadratwurzel der Zeit), eine protrahierte Freigabe mit konstanter Geschwindigkeit (0. Ordnung) gewährleistet.

[0006] Von praktischen Gesichtspunkten aus bildet Contramid[®] in einem wäßrigen Milieu ein poröses Hydrogel, das als Träger für den Arzneistoff dient und bei oraler Verabreichung eine protrahierte Freigabe dieses Arzneistoffs gewährleistet. Im Darmmilieu ist dieses Hydrogel gegenüber der Einwirkung von Verdauungsenzymen, die die Amyloseketten angreifen und die Tablette abbauen, empfindlich, was den Zerfall der Tablette im Verdauungstrakt gewährleistet. Das Enzym α -Amylase ist diesbezüglich für die Beschleunigung der Freigabe in den Tabletten besonders wirksam, und seine Verwendung als Hilfsstoff bei der Herstellung von Tabletten wurde bereits in einer am 3. Februar 1994 unter der Nr. WO 94/02121 im Namen der Anmelderin veröffentlichten internationalen Patentanmeldung beschrieben.

[0007] Die so hergestellten Tabletten sind wirksam und gewährleisten bei den meisten Patienten eine gute protrahierte Freigabe. Es besteht jedoch trotzdem ein gewisser Unterschied zwischen den Patienten im Hinblick darauf, daß die Enzymaktivität je nach der Einzelperson und der aufgenommenen Nahrung stark schwankt. Da Contramid[®] gegenüber Pankreas-Amylase empfindlich ist, können diese Schwankungen beim Vertrieb der Tabletten, zumindest mit bestimmten Wirkstoffen, nachteilig werden.

[0008] Die Zugabe eines Hilfsstoffs, mit dem die Auswirkung von Enzymen kontrolliert werden kann, wäre daher ein wichtiger Trumpf für jemanden, der die einzigartigen Eigenschaften von Contramid industriemäßig ohne Einschränkung nutzen möchte.

DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0009] Die vorliegende Erfindung beruht auf einer von den Erfindern gemachten, äußerst überraschenden Entdeckung, nämlich daß es die Zugabe ganz bestimmter Mengen eines ganz bestimmten Hilfsstoffs zu Contramid[®] gestattet, die erhaltenen pharmazeutischen Tabletten gegen jegliche stärkere Schwankungen bei der Freigabegeschwindigkeit des Arzneimittels aufgrund des durch die im Darmmilieu vorhandenen Enzyme mehr oder weniger raschen Zerfalls von Contramid[®] zu schützen.

[0010] Bei diesem Hilfsstoff handelt es sich um ein gut bekanntes und zur Zeit auf dem Gebiet der Pharmazie

verwendetes Hydrogel, nämlich Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Dieser Hilfsstoff ist jedoch nur dann wirksam, wenn seine Viskosität 4000 Centipoise (cps) (mPa) oder darüber beträgt und wenn die zugesetzte Menge 10 bis 30 Gew.-% in bezug auf das Gesamtgewicht der Tablette beträgt. Unter 10% ist die zugesetzte HPMC-Menge zur Erzielung des erwünschten Ergebnisses nicht ausreichend. Über 30% wird die HPMC-Menge zu groß und beeinflusst die Art des Trägers selbst, der nicht mehr hauptsächlich aus Contramid® besteht, was zu einer Freigabe führt, die zu einer Fick-Kinetik neigt.

[0011] Im Rahmen der Erfindung wurde nun entdeckt, daß ein Zusatz von HPMC mit einer Viskosität von 4000 cps (mPa) oder darüber zu Contramid® letzteres mit einzigartigen Eigenschaften ausstattet, die nicht vorhersehbar waren und mit dem herrschenden Kenntnisstand dieses Produkts nicht gezeigt werden konnten, nämlich einer höheren Resistenz gegenüber dem Enzymmilieu und daher eine weniger stark ausgeprägte Abhängigkeit gegenüber der Enzymkonzentration in diesem Milieu.

[0012] Diese Entdeckung ist insofern überraschend, als ähnliche Versuche, die durchgeführt wurden, indem man andere Polymer-Typen, die auf dem Gebiet der Pharmazie verwendet werden und als mögliche Ersatzstoffe für HPMC gelten, wie Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Carbomer, durchgeführt wurden, nicht erfolgreich waren, wie dies später noch gezeigt werden wird.

[0013] Die wie im folgenden beanspruchte Erfindung betrifft daher erstens eine pharmazeutische Tablette zur oralen Verabreichung mit protrahierter Freigabe mindestens eines Wirkstoffs, wobei die Zusammensetzung bis zu 60 Gew.-% des Wirkstoffs in Abmischung und Verpressung mit mindestens 40 Gew.-% eines Trägers auf Basis von mit Hilfe eines Vernetzungsmittels in einer Menge von 0,1 bis 10 Gramm Vernetzungsmittel pro 100 Gramm Amylose vernetzter Amylose enthält. Diese Tablette ist dadurch gekennzeichnet, daß der Träger 30 bis 90% vernetzte Amylose sowie

10 bis 30% Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) mit einer Viskosität von 4 000 cps (mPa) oder darüber enthält, wobei sich die in Gewichtsprozent angegebenen Prozentsätze auf das Gesamtgewicht der Tablette beziehen.

[0014] Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) mit einer Viskosität von 4000 cps oder darüber als Hilfsstoff zur Kontrolle der Wirkung von Enzymen auf einem Träger auf Basis von mit Hilfe eines Vernetzungsmittels in einer Menge von 0,1 bis 10 Gramm Vernetzungsmittel pro 100 Gramm Amylose vernetzter Amylose in einer pharmazeutischen Tablette zur oralen Verabreichung mit protrahierter Freigabe, die bis zu 60 Gew.-% Wirkstoff enthält.

[0015] Die so erhaltenen Tabletten weisen eine ausgezeichnete Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Enzymmilieu und daher eine weniger stark ausgeprägte Abhängigkeit von der Enzymkonzentration in diesem Milieu auf. Sie weisen außerdem eine verbesserte mechanische Festigkeit bei der Verwendung auf, was vom Gesichtspunkt der Vermarktung einen Trumpf bedeutet.

[0016] Die Erfindung und ihre verschiedenen Vorteile werden beim Durchlesen der folgenden allgemeinen Beschreibung, die keine Einschränkung darstellt, insbesondere unter Einbeziehung der von den Erfindern erzielten Versuchsergebnisse, besser verständlich werden.

ALLGEMEINE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0017] Wie oben erwähnt betrifft die Erfindung daher die Herstellung von pharmazeutischen Tabletten zur oralen Verabreichung eines Wirkstoffs, um eine protrahierte Freigabe dieses Wirkstoffs über einen gegebenen Zeitraum zu erzielen. Die entsprechenden Zusammensetzungen enthalten bis zu 60 Gew.-% des Wirkstoffs in Abmischung und Verpressung mit mindestens 40 Gew.-% eines Trägers auf Basis von mit Hilfe eines Vernetzungsmittels in einer Menge von 0,1 bis 10 Gramm Vernetzungsmittel pro 100 Gramm Amylose vernetzter Amylose.

[0018] Unter protrahierter Freigabe versteht man eine Freigabe mit beinahe konstanter (linearer) Geschwindigkeit über einen Zeitraum von bis zu über 20 Stunden.

[0019] Bei dem verwendeten Wirkstoff kann es sich um einen beliebigen Typ handeln, der oral verabreicht werden kann. Beispielsweise (was jedoch keine Einschränkung darstellen soll) kann er aus der Gruppe der Beruhigungsmittel, der schmerzstillenden Mittel, der Antiazida, der entzündungshemmenden Mittel, der Koronar- oder Cerebralvasodilatoren, der anregenden Mittel, der Antihistaminika, Dekongestionsmittel, der Vaso-konstriktoren, der Antikoagulantien, der Antiarrhythmika, der blutdrucksenkenden Mittel, der Anabolika, der blutzuckersteigernden oder -senkenden Mittel, der Diuretika, der Antiasthmatika, der fiebersenkenden Mittel, der Antiemetika, der krampflösenden Mittel usw. stammen.

[0020] Bei der verwendeten vernetzten Amylose bzw. Contramid® handelt es sich um den Typ, der ausführlich in dem obenerwähnten kanadischen Patent 2 041 774 beschrieben ist. Dieses Produkt wird vorzugsweise mit 1 bis 6 Gramm Vernetzungsmittel pro 100 Gramm Amylose hergestellt. Bei dem Vernetzungsmittel handelt es sich vorzugsweise um Epichlorhydrin. Es kann sich jedoch auch um ein beliebiges anderes pharmazeutisch unbedenkliches Vernetzungsmittel, wie 2,3-Dibrompropanol, handeln. Contramid® liegt in Teilchenform vor. Vorzugsweise weisen mindestens 50% dieser Teilchen eine Größe von 25 bis 700 Mikron (μm) auf.

[0021] Der Wirkstoff, der vorzugsweise gleichfalls in Pulverform vorliegt, wird mit dem Träger auf Contramid®-Basis vermischt und die so erhaltene Mischung wird zu den erwünschten Tabletten verpreßt. Das Verpressen wird vorzugsweise bei einem Druck von mindestens 0,15 Tonnen pro cm² durchgeführt.

[0022] Erfindnerisch ist insbesondere die Tatsache, daß der zur Herstellung von Tabletten verwendete Träger auf Basis von vernetzter Amylose 30 bis 90% Contramid® und 10 bis 30% Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) mit einer Viskosität von 4000 cps (mPa·s) oder darüber enthält, wobei sich diese Prozentsätze auf das Gesamtgewicht der Tablette beziehen.

[0023] Die verwendete HPMC stammt vorzugsweise aus der Gruppe der HPMC-Produkte, die im amerikanischen Arzneibuch USP, 23. Ausgabe, mit den Ziffern 2208 bzw. 2910 bezeichnet werden (USP Standards, Grad XXIII). Die Viskosität der HPMD wird gemäß dieser Normen anhand einer 2%igen wäßrigen Lösung bei einer Temperatur von 20 ± 0,1°C bestimmt.

[0024] HPMC 2208 weist einen Methoxy-Gehalt von 19 bis 24% und einen Hydroxypropylgehalt von 4 bis 12% auf. Beispielsweise wird dieses Produkt mit Viskositätswerten von 100, 4000, 15000 und 100000 von THE DOW CHEMICAL CO. unter den Handelsbezeichnungen METHOCEL® K- 100, 4M, 15M und 100M vertrieben.

[0025] HPMC 2910 weist einen Methoxy-Gehalt von 28 bis 30% und einen Hydroxypropylgehalt von 7 bis 12% auf. Beispielsweise wird dieses Produkt mit Viskositätswerten von 4000 und 100000 von THE DOW CHEMICAL CO. unter den Handelsbezeichnungen METHOCEL E-4M und 100M vertrieben.

[0026] Der Träger auf Basis von vernetzter Amylose kann auch noch einen oder mehrere andere Bestandteile, die üblicherweise bei der Herstellung von pharmazeutischen Tabletten verwendet werden, enthalten, z. B.

- Füllstoffe wie Lactose oder Saccharose in einer Menge von bis zu 40 Gew.-%,
- Fließregulierungsmittel wie Siliciumdioxid in einer Menge von bis zu 10 Gew.-%,
- Granulierhilfsmittel (Bindemittel) in einer Menge von bis zu 10 Gew.-%,
- Formentrennmittel wie Magnesiumstearat in einer Menge von bis zu 5 Gew.-%, und/oder
- Sprengmittel in einer Menge von bis zu 5 Gew.-%.

[0027] Bei der Tablette kann es sich um den Matrix-Typ oder den Doppelkern-Typ handeln.

[0028] Im ersten Fall stammt die verwendete HPMC vorzugsweise aus der Gruppe HPMC 2208 und 2910 mit einer Viskosität von über 4000. Vorzugsweise wird HPMC 2208 mit einer Viskosität von 100000 cps verwendet.

[0029] Handelt es sich bei der Tablette um eine Tablette vom Doppelkern-Typ, so stammt die verwendete HPMC ebenfalls vorzugsweise aus der Gruppe HPMC 2208 und 2910 mit einer Viskosität von nicht nur über 4000 cps (mPa·s), sondern gleich 4000 cps (mPa·s). Solch eine Tablette beinhaltet einen Tablettenkern mit einer bestimmten Wirkstoffmenge und eine äußere Hülle mit einer anderen Menge des gleichen oder eines anderen Wirkstoffs in Abmischung und Verpressung mit dem Träger, der vernetzte Amylose und HPMC enthält. Der Kern kann auch einen Träger auf Basis von vernetzter Amylose beinhalten und HPMC beinhalten.

[0030] Die Doppelkerntabletten eignen sich ganz besonders in solchen Fällen, wo man aufgrund ihrer äußeren Hülle die Freigabeflexibilität, die zu Beginn langsam und gegen Ende schnell oder umgekehrt sein kann, und die Dosismenge erhöhen kann, insbesondere wenn der Wirkstoff, der verabreicht werden soll, stark wasserlöslich ist. In den meisten Fällen gewährleisten sie eine Freigabe in zwei Schritten.

[0031] Wie oben erwähnt wurden HPMC wie andere Polymere, z. B. Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Carbomer (wie z. B. das von B. F. GOODRICH unter der Handelsbezeichnung CARBOPOL® vertriebene Produkt) bereits zur Herstellung von Tabletten im Hinblick auf eine protrahierte Freigabe eines Arzneistoffs verwendet. Diesbezüglich wird beispielsweise (was jedoch keine Einschränkung darstellen soll) auf das amerikanische Patent Nr. 3 065 143 aus dem Jahr 1962 oder auf das kanadische Patent Nr. 1 188 614 aus dem Jahr 1985 verwiesen.

[0032] In dem amerikanischen Patent Nr. 3 065 143 wird gelehrt, daß die HPMC zur Herstellung von Tabletten mit protrahierter Freigabe verwendet werden kann, unter der Bedingung, daß sie in einer Menge von über 30 Gew.-% verwendet wird. Dieses Patent beschreibt, daß die HPMC eine schleimartige Barriere bildet, die aus mittels der Einwirkung von Wasser geschwellenem Gummi besteht und deren fortschreitender Zerfall im Magen-Darm-Trakt die erwünschte protrahierte Freigabe gewährleistet (siehe Beispiel 1, in dem die Zerfallszeiten in vitro angegeben sind). Dieses Patent weist auf einen langsamen Zerfall der Tablette mit der darauffolgenden Freigabe des Wirkstoffs über einen Zeitraum von über 4 Stunden hin. Dies unterscheidet sich von der vorliegenden Erfindung, wo die Tablette kaum aufquillt und während über 20 Stunden in vitro in einem enzymatischen Medium überhaupt nicht zerfällt. Außerdem sind die Freigabezeiträume bei den erfindungsgemäßen Tabletten wesentlich länger.

[0033] In dem kanadischen Patent Nr. 1 188 614 wiederum wird gelehrt, daß die HPMC mit untergeordneten Trägern zur Herstellung von Tabletten, die 70 bis 95% Wirkstoff enthalten, verwendet werden können, wobei eine langsame Freigabe in vitro erzielt wird. Dieses System bildet, wie in dem amerikanischen Patent Nr. 3 065 143 erwähnt, eine „soft mucilaginous gel barrier“ [weiche schleimige Gelbarriere], die den Arzneistoff durch Diffusion entsprechend einer Fick-Kinetik freigibt (kumulativ freigesetzte Fraktion ist der Quadratwurzel der Zeit proportional).

[0034] In dem Patent wird nicht vorgeschlagen, HPMC dazu zu verwenden, um eine Tablette aus vernetzter Amylose widerstandsfähig gegenüber der Einwirkung von in den Darmflüssigkeiten vorhandener α -Amylose zu machen.

[0035] Im Gegensatz dazu bleibt die erfindungsgemäße Tablette aus vernetzter Amylose, die HPMC enthält, in ihrem ursprünglichen Zustand, wenn sie in ein wäßriges Milieu eingebracht wird, und zwar mindestens für 24 Stunden lang (dem für die Freigabe des Wirkstoffs erforderlichen Zeitraum). Es wird keinerlei Schleim gebildet und die Freigabe erfolgt im allgemeinen mit konstanter Geschwindigkeit (0. Ordnung) und dauert länger an, als dies bei den Beispielen des kanadischen Patents Nr. 1 188 614 der Fall ist.

[0036] Es handelt sich daher nicht um eine gleiche Technologie.

[0037] Um die Genauigkeit der oben gemachten Aussagen und Angaben zu bestätigen, wurden Versuche durchgeführt.

Herstellung von Tabletten

[0038] Für diese Versuche wurden pharmazeutische Tabletten des Matrix-Typs und des Doppelkern-Typs, die Contramid® als Träger mit oder ohne HPMC-Zusatz beinhalten, unter Verwendung der genau in dem kanadischen Patent Nr. 2 041 774 beschriebenen Methodik hergestellt. Andere gelierende Polymere wurden ebenfalls zu Vergleichszwecken geprüft.

[0039] Die hergestellten Tabletten des Matrix-Typs wiesen alle ein Gewicht von 500 mg auf und enthielten 50 mg Acetylsalicylsäure (ASSR) als Medikamenttyp. Zur Vervollständigung der Zusammensetzung wurde HPMC in einer Konzentration von 0 bis 30 Gew.-% und Contramid® in einer Konzentration von 60–90 Gew.-% sowie 0,25 Gew.-% Magnesiumstearat als Formentrennmittel verwendet. Diese Tabletten waren vom bikonvexen Zylindertyp und wiesen einen Durchmesser von 12,7 mm auf.

[0040] Das für ihre Herstellung verwendete Contramid® wurde dadurch hergestellt, daß man 3,5 Gramm Epichlorhydrin als Vernetzungsmittel für 100 Gramm Amylose verwendete und sonst nach der in dem kanadischen Patent Nr. 2 041 774 genau beschriebenen Methodik vorging.

[0041] Die hergestellten Tabletten des Doppelkern-Typs wiesen einen Tablettenkern, der 128 mg Pseudoephedrinhydrochlorid als Medikamenttyp in Abmischung mit 24 mg Contramid® als Träger, enthielt, auf, wobei das Ganze von einer äußeren Hülle, die 72 mg Pseudoephedrinhydrochlorid, 406 mg Contramid® und 120 mg (20%) HPMC 2208/100000 enthielt, umhüllt wurde. Das für ihre Herstellung verwendete Contramid® wurde mit 2 Gramm Epichlorhydrin als Vernetzungsmittel pro 100 Gramm Amylose hergestellt.

[0042] Da HPMC in verschiedenen Typen mit unterschiedlicher Viskosität vorliegt, wurden die Bezeichnungen folgendermaßen abgekürzt:

HPMC 2208 mit 100 cps (mPa·s) = HPMC 2208/100

HPMC 2208 mit 4000 cps (mPa·s) = HPMC 2208/4000

HPMC 2208 mit 100000 cps (mPa·s) = HPMC 2208/100000

HPMC 2910 mit 4000 cps (mPa·s) = HPMC 2910/4000

In-vitro-Dosierung

[0043] Die so hergestellten Tabletten wurden in einem wäßrigen Medium unter mechanischem Bewegen bei 37°C auf Zerfall geprüft. Alle Versuche werden mindestens in zweifacher Wiederholung unter den folgenden Zerfallsbedingungen durchgeführt.

Gerät:

U.S.P. Zerfallsprüfungsgerät Typ 3

Bewegen:

10mal Eintauchen pro Minute

Zerfallsmilieu:

2 Stunden in saurem Milieu, pH 1,2; 12 Stunden in Phosphat-Milieu pH 7,0 mit oder ohne Enzym (wobei die Enzymkonzentration an bakterieller α -Amylase (Bacillus) je nach Versuch zwischen 0 und 72 I.E./ml schwankt) sowie 10 Stunden in Phosphat-Milieu, pH 7,0.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0044] Die bei den so durchgeführten Versuchen erzielten Ergebnisse sind in den beigefügten Zeichnungen dargestellt, wobei die Abbildungen folgendes darstellen:

[0045] **Abb. 1** ist eine Kurve, die das Zerfallsprofil von 500-mg-Tabletten, die 50 mg ASS, Contramid® und unterschiedliche Konzentrationen an HPMC 2208/100000 in dem Phosphat-Milieu mit 18 I.E./ml Enzym darstellt;

[0046] **Abb. 2** ist eine Kurve, die das Zerfallsprofil von 500-mg-Tabletten mit 50 mg ASS, Contramid® und 20%

HPMC 2208/100000 in dem Phosphat-Milieu mit unterschiedlichen Enzymkonzentrationen darstellt;

[0047] **Abb. 3** ist eine Kurve, die das Zerfallsprofil von 500-mg-Tabletten mit 50 mg ASS und Contramid® ohne HPMC in dem Phosphat-Milieu mit unterschiedlichen Enzymkonzentrationen darstellt;

[0048] **Abb. 4** ist eine Kurve, die das Zerfallsprofil von 500-mg-Tabletten mit 50 mg ASS, Contramid® und 20% HPMC 2208/100 in dem Phosphat-Milieu mit unterschiedlichen Enzymkonzentrationen darstellt;

[0049] **Abb. 5** ist eine Kurve, die das Zerfallsprofil von 500-mg-Tabletten mit 50 mg ASS, Contramid® und 20% gelbildendem Polymer im Phosphat-Milieu mit 18 I.E. Enzym/ml darstellt (die Versuche mit Carbomer wurden bei einer Konzentration von 10% durchgeführt);

[0050] **Abb. 6** ist eine Kurve, die das Zerfallsprofil von Pseudoephedrinhydrochlorid-Tabletten mit Doppelkern aus Contramid® mit 20% HPMC 2208/100000 in dem Phosphat-Milieu bei unterschiedlichen Enzymkonzentrationen darstellt, und

[0051] **Abb. 7** ist eine Kurve, die das Zerfallsprofil von Pseudoephedrinhydrochlorid-Tabletten mit Doppelkern aus Contramid® mit 20% unterschiedlicher HPMC-Typen in dem Phosphat-Milieu mit 18 I.E. Enzym/ml darstellt.

Tabletten des Matrix-Typs

(a) Auswirkung der HPMC-Konzentration

[0052] In einem enzymatischen Milieu mit 18 I.E./ml hatte die HPMC-Konzentration eine direkte Auswirkung auf die Widerstandsfähigkeit der Tablette gegenüber dem Enzym und auf das Freigabeprofil der Tablette. Bei einer niedrigen Konzentration (<10%) wies die Tablette ein abgehacktes, schlecht reproduzierbares Profil auf; bei einer Konzentration über 10% ist die Kurve stärker linear. Die Freisetzung wird bei 20 und 30% beträchtlich verlängert.

[0053] Hieraus geht hervor, daß die Matrix in bezug auf ihre Eigenschaften mit dem Ansteigen der HPMC-Konzentration radikal ändert. Bei einem Minimum von 10% HPMC weist die Tablette eine bessere Widerstandskraft gegenüber Enzymen auf, was zu stärker linearen und reproduzierbaren Profilen führt. Bei über 20% weist die Tablette eine sehr gute Widerstandsfähigkeit gegenüber Enzymen auf.

(b) Schutz gegen das Enzymmilieu

[0054] Aus den **Abb. 2** und **3** geht hervor, daß die HPMC 2208/100000 eine direkte Auswirkung auf die Widerstandsfähigkeit der Tablette gegenüber Enzymen ausübt. Bei einem Zusatz von 20% HPMC 2208/100000 zum Contramid®-Träger ist der Einfluß der Enzymkonzentration auf das Profil minimal, wobei trotzdem eine ausgeprägte Krümmung nach unten in dem enzymfreien Milieu beobachtet wird. Eine Tablette ohne HPMC 2208/100000 wird jedoch wesentlich anfälliger gegenüber dem Enzym, auch in niedrigen Konzentrationen, während die Freisetzung in einem enzymfreien Milieu beinahe identisch mit einer Tablette mit 20% HPMC 2208/100000 ist. Aus dieser Beobachtung zum Schluß geht hervor, daß die HPMC als solche nicht direkt auf die Freisetzungseigenschaften von Contramid® einwirkt, sondern vielmehr auf die Anfälligkeit der Tablette gegenüber dem Enzym.

[0055] Aus Vergleichsgründen wurde HPMC 2208/100 unter ähnlichen Bedingungen geprüft. **Abb. 4** zeigt, daß die Auswirkung des Enzyms bei HPMC mit einer Viskosität von 100 im Vergleich zu HPMC mit einer Viskosität von 100000 wesentlich stärker ausgeprägt ist. Das Molekulargewicht der HPMC hätte demgemäß eine wesentliche Auswirkung auf die Widerstandsfähigkeit gegenüber Abbau durch das Enzym.

(c) Auswirkung des Polymer-Typs

[0056] Aus Versuchen, die mit mehreren Polymeren, die in wäßrigem Milieu zur Bildung eines Hydrogels befähigt sind, durchgeführt wurden, ging die Besonderheit von HPMC 2208/100000 hervor. **Abb. 5** zeigt, daß die anderen Polymere, darunter auch die HPMC-Arten mit einer Viskosität von genau 4000 cps (mPa·s) alle zu einer raschen Freigabe des Wirkstoffs führten. Es wird jedoch beobachtet, daß die Schutzwirkung bei der HPMC mit hoher Viskosität optimal ist.

Doppelkerntabletten

[0057] Bei den im folgenden untersuchten Ergebnissen handelt es sich um die Ergebnisse, die mit den Doppelkerntabletten erzielt wurden.

[0058] **Abb. 6** zeigt, daß die Doppelkerntabletten mit HPMC 2208/100000 eine gute Widerstandsfähigkeit gegen das Enzymmilieu aufweisen.

[0059] **Abb. 7** zeigt auch, daß diese Schutzwirkung genauso ausgeprägt ist, wenn die verwendete HPMC

eine Viskosität von nur 4000 cps (mPa·s) aufweist.

[0060] Natürlich ergeben sich aus der vorstehenden allgemeinen Beschreibung unterschiedliche Modifikationen, ohne daß der Erfindungsrahmen, wie er in der beigelegten Ansprüchen definiert ist, überschritten wird.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Tablette zur oralen Verabreichung mit protrahierter Freigabe mindestens eines Wirkstoffs, wobei die Tablette bis zu 60 Gew.-% des Wirkstoffs in Abmischung und Verpressung mit mindestens 40 Gew.-% eines Trägers auf Basis von mit Hilfe eines Vernetzungsmittels in einer Menge von 0,1 bis 10 Gramm Vernetzungsmittel pro 100 Gramm Amylose vernetzter Amylose enthält, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger

30 bis 90% vernetzte Amylose sowie

10 bis 30% Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) mit einer Viskosität von 4 000 mPa·s oder darüber enthält, wobei sich die in Gewichtsprozent angegebenen Prozentsätze auf das Gesamtgewicht der Tablette beziehen.

2. Tablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger auch mindestens einen zusätzlichen Bestandteil aus der Gruppe pharmazeutisch unbedenklicher Füllstoffe, Fließregulierungsmittel, Granulierhilfsmittel, Formentrennmittel und Sprengmittel enthält.

3. Tablette nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff und der Träger auf Basis von vernetzter Amylose in Form von Pulvern vorliegen, die vermischt und komprimiert werden, wodurch man die gewünschte Tablette erhält, sowie dadurch, daß die verwendete vernetzte Amylose mit 1 bis 6 Gramm Vernetzungsmittel pro 100 Gramm Amylose hergestellt wurde.

4. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Tablette zum Typ der Matrixtableten gehört und daß die in dem Träger vorhandene HPMC eine Viskosität von über 4 000 mPa·s aufweist.

5. Tablette nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die in dem Träger vorliegende HPMC vom Typ HPMC 2208 ist.

6. Tablette nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die in dem Träger vorliegende HPMC vom Typ HPMC 2208 ist und eine Viskosität von 100 000 mPa·s aufweist.

7. Tablette nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie 20 Gew.-% HPMC 2208 mit einer Viskosität von 100 000 mPa·s aufweist.

8. Tablette nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie 10 Gew.-% Wirkstoff aufweist und daß die verwendete vernetzte Amylose mit 3,5 Gramm Epichlorhydrin als Vernetzungsmittel pro 100 Gramm Amylose hergestellt wurde.

9. Tablette nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die in dem Träger vorliegende HPMC vom Typ HPMC 2910 ist.

10. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Tablette vom Doppelkernotyp ist.

11. Tablette nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß diese Doppelkerntablette einen Tablettenkern mit einer bestimmten Wirkstoffmenge und eine äußere Hülle mit einer anderen Menge des gleichen oder eines anderen Wirkstoffs in Abmischung und Verpressung mit dem Träger, der vernetzte Amylose und HPMC enthält, beinhaltet.

12. Tablette nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern ebenfalls einen Träger auf Basis von vernetzter Amylose beinhaltet.

13. Tablette nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die in dem Träger bzw. den Trägern vorhandene HPMC aus den Typen HPMC 2208 und HPMC 2910 ausgewählt ist.

14. Verwendung von HPMC nach Anspruch 1, mit einer Viskosität von 4 000 mPa·s oder darüber in einem Arzneimittel, das aus einer pharmazeutischen Tablette zur oralen Verabreichung mit protrahierter Freigabe, die

bis zu 60 Gew.-% Wirkstoff enthält, besteht.

15. Verwendung nach Anspruch 14, als Hilfsmittel zur Kontrolle der Wirkung von Enzymen auf einem Träger auf Basis von mit Hilfe eines Vernetzungsmittels in einer Menge von 0,1 Gramm Vernetzungsmittel pro 100 Gramm Amylose vernetzter Amylose.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

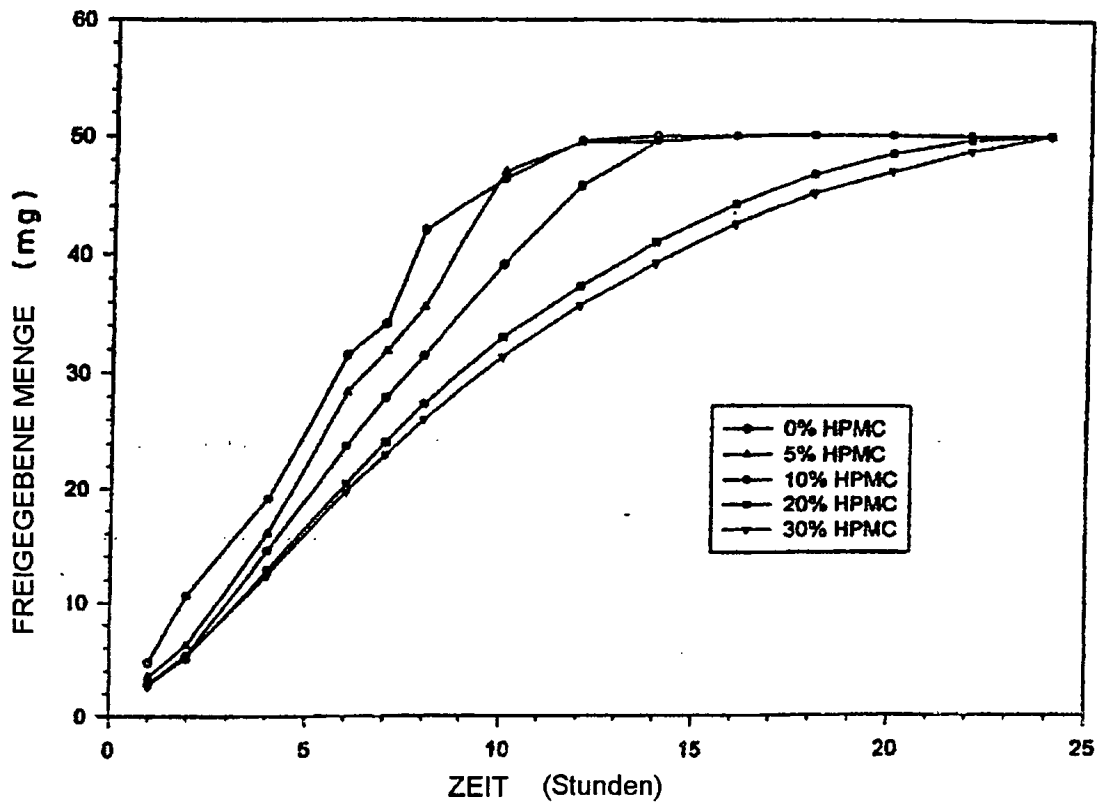


FIG. 1

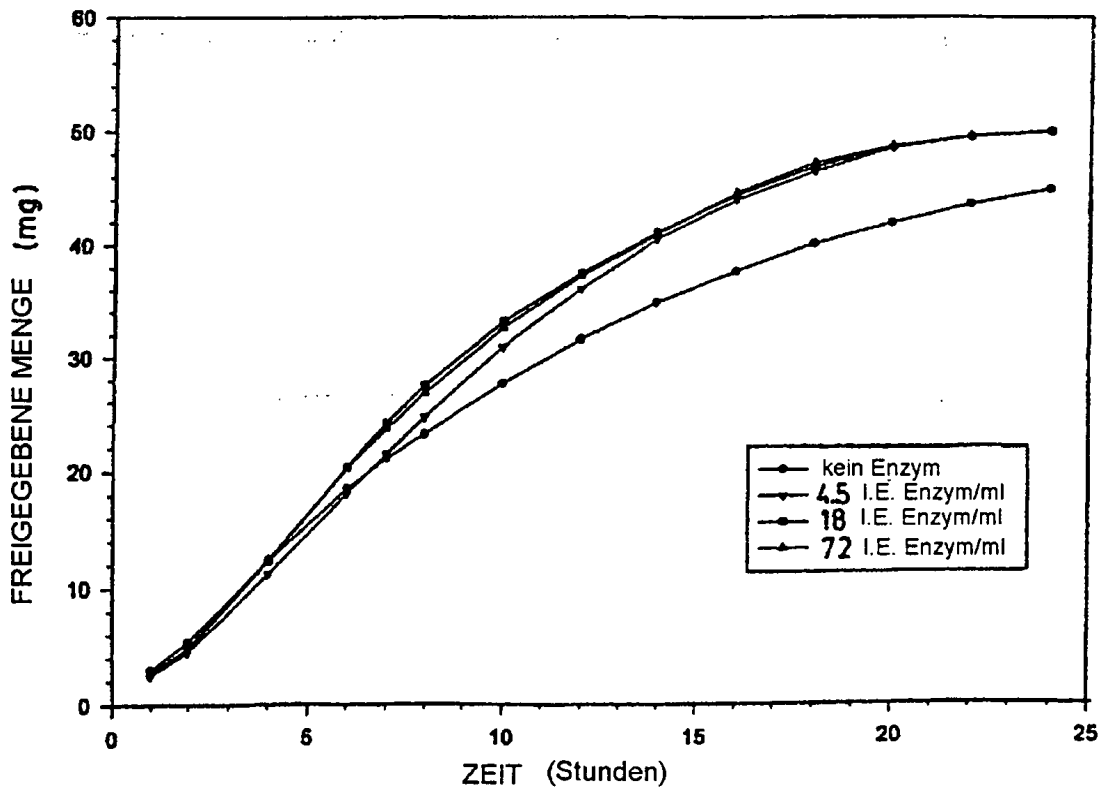


FIG. 2

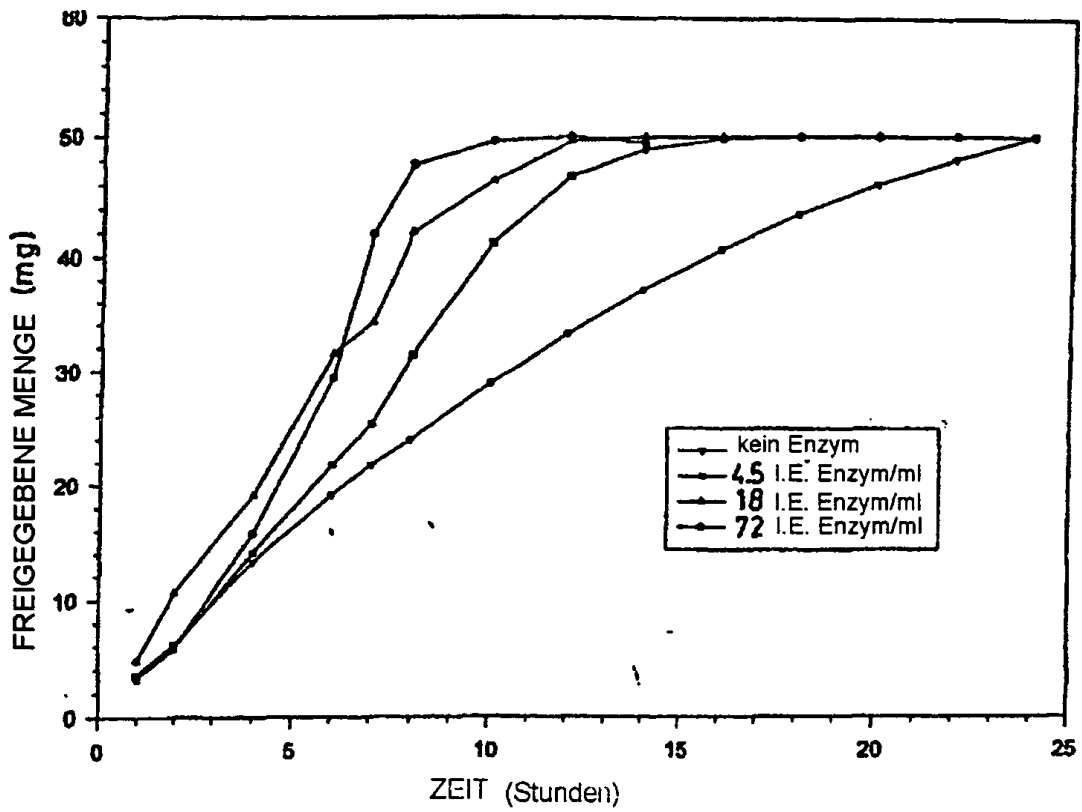


FIG. 3

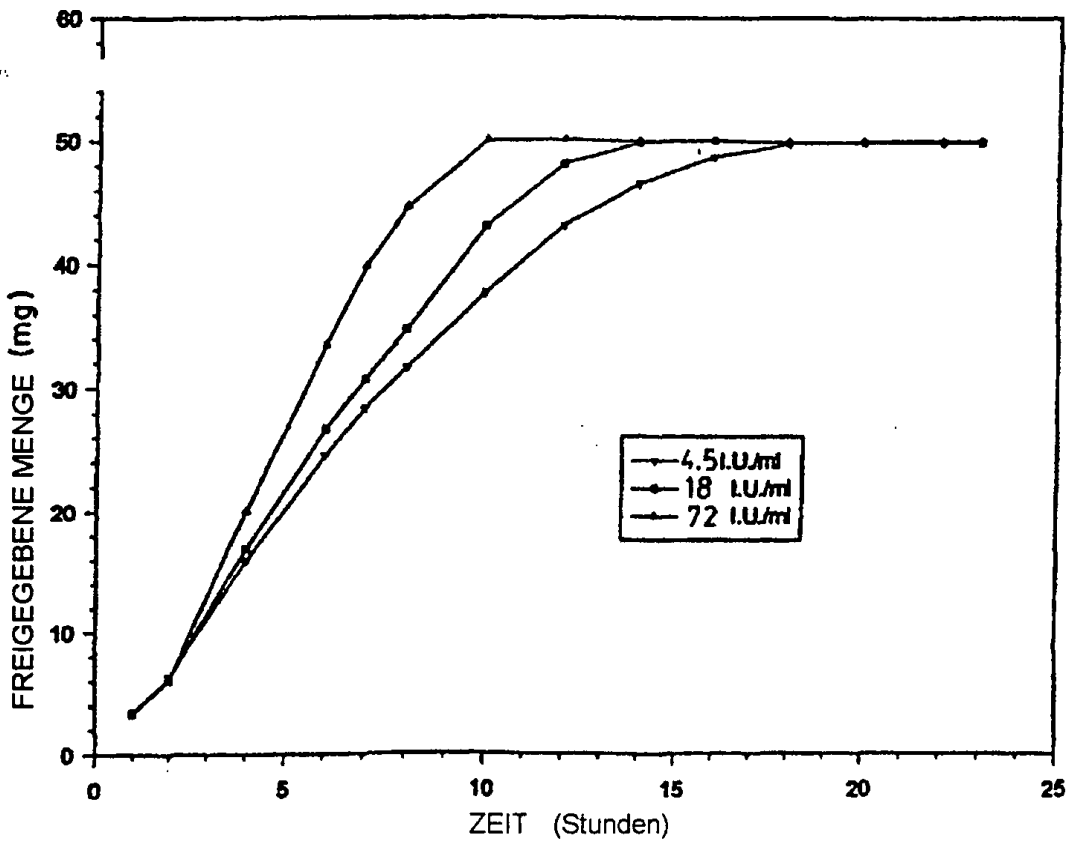


FIG. 4

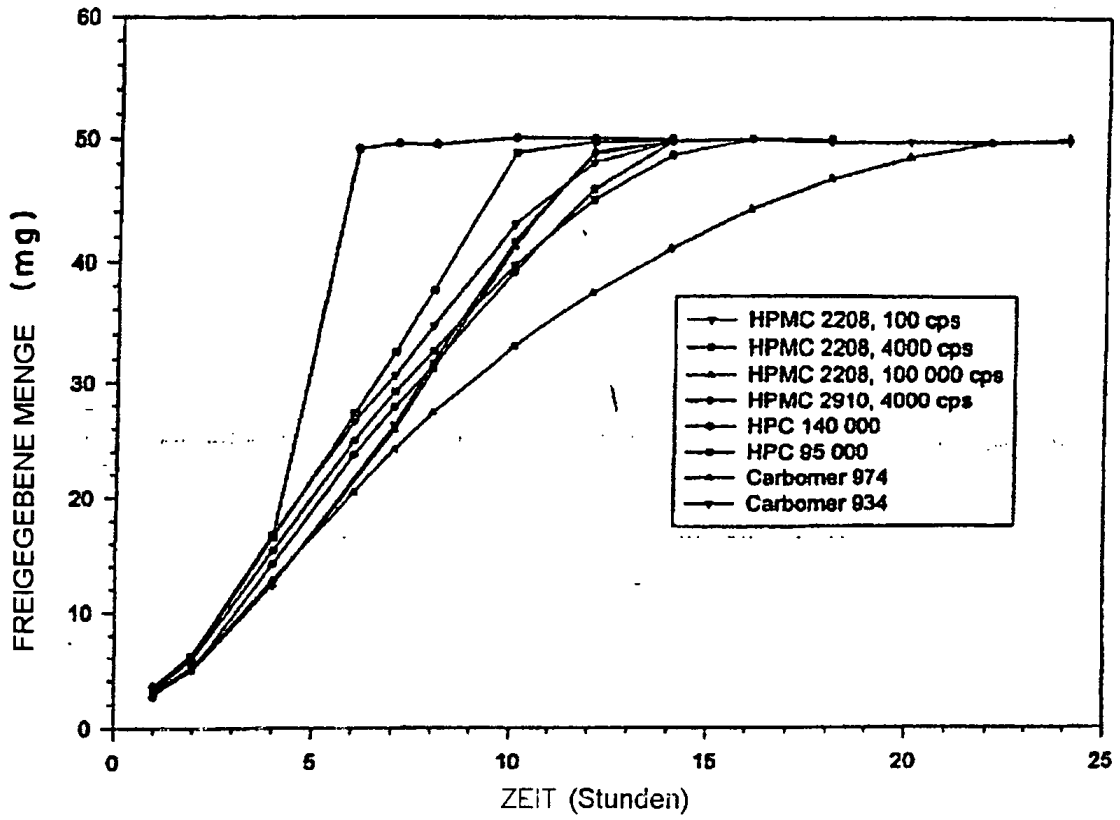


FIG. 5

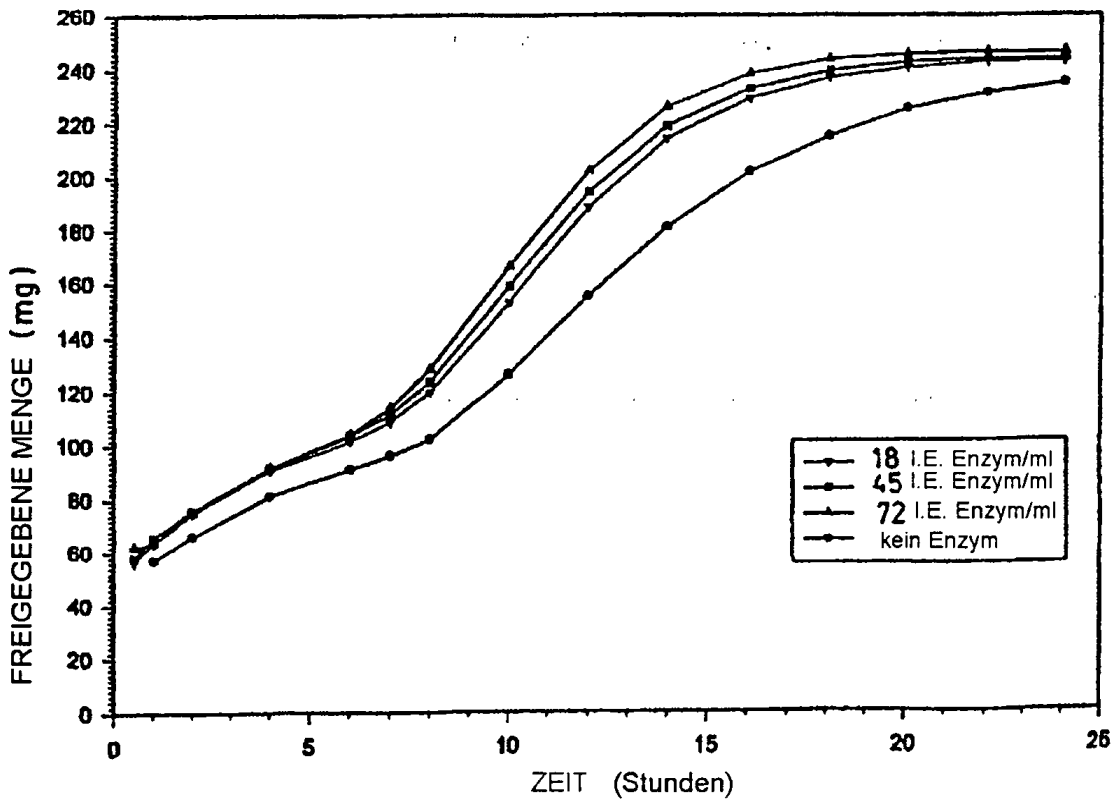


FIG. 6

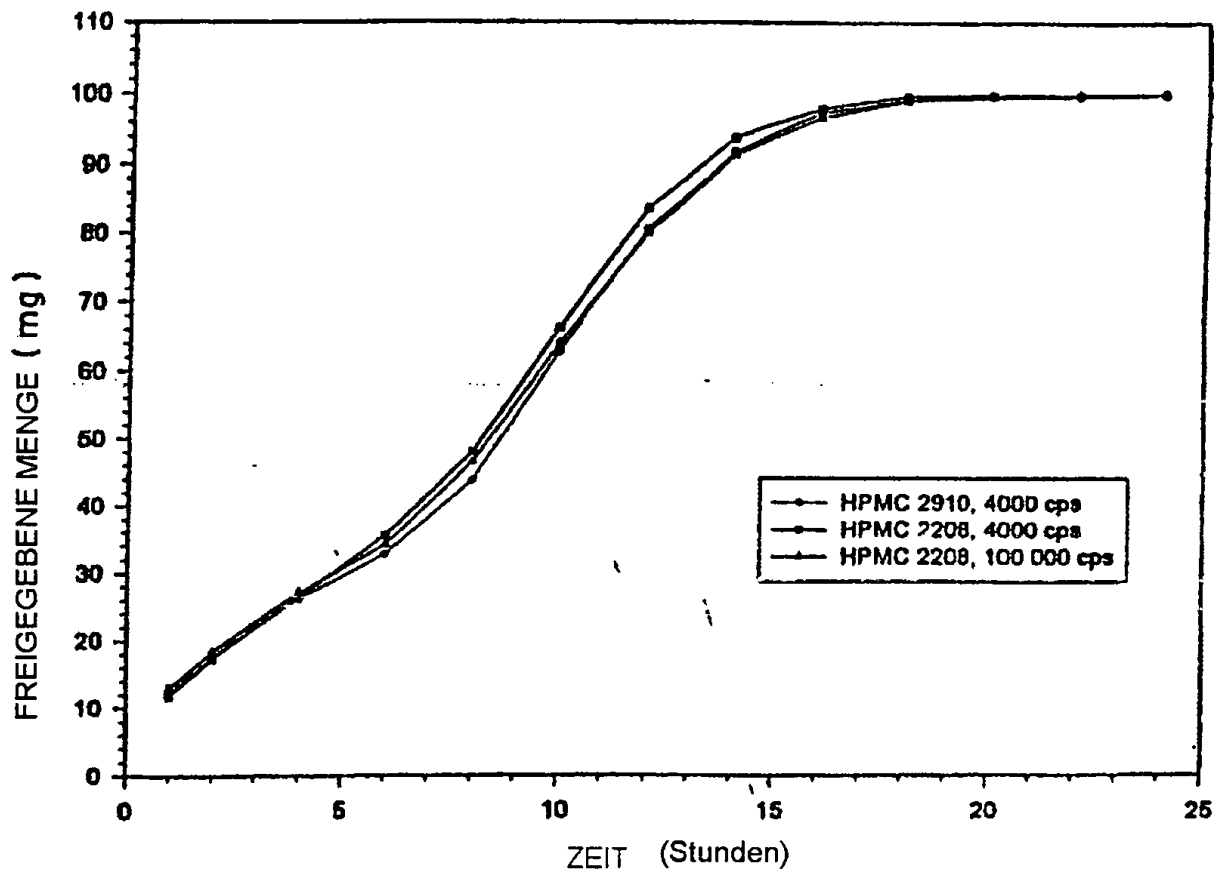


FIG. 7