



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 051 020 A1** 2008.04.30

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 051 020.8**

(22) Anmeldetag: **26.10.2006**

(43) Offenlegungstag: **30.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/22** (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

(71) Anmelder:
Evonik Röhm GmbH, 64293 Darmstadt, DE

(72) Erfinder:
Petereit, Hans-Ulrich, 64291 Darmstadt, DE;
Skalsky, Brigitte, Dr., 64521 Groß-Gerau, DE;
Gallardo, Diego, 60433 Frankfurt, DE; Aßmus,
Manfred, 64404 Bickenbach, DE; Gryczke,
Andreas, 64560 Riedstadt, DE; Weisbrod,
Wolfgang, 64283 Darmstadt, DE; Hofmann, Felix,
64747 Breuberg, DE; Bär, Hans, 64753
Brombachtal, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

GB 21 78 313 A
US2005/01 63 856 A1
US2003/01 18 641 A1
US2002/01 06 412 A1
US 41 52 414 A
US 63 91 338 B1
WO 06/0 02 884 A1
WO 02/41 873 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Verwendung von (Meth)acrylat-Copolymeren in Retard-Arzneiformen zur Verringerung des Einflusses von Ethanol auf die Wirkstofffreisetzung**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von magensaftunlöslichen (Meth)acrylat-Copolymeren in oralen Retard-Arzneiformen als Matrixbildner für den enthaltenen Wirkstoff zur Verringerung des Effektes der Beschleunigung oder Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung durch den Einfluss von Ethanol unter in-vitro Bedingungen.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von (Meth)acrylat-Copolymeren in Retard-Arzneiformen zur Verringerung des Einflusses von Ethanol auf die Wirkstofffreisetzung.

Technischer Hintergrund

[0002] US 2003/0118641 A1 beschreibt ein Verfahren zur Reduzierung des Missbrauchspotentials von oralen Arzneiformen, die extrahierbare Opioide enthalten. Dabei soll insbesondere eine Resistenz gegenüber der Wirkstoffextraktion mittels haushaltsüblicher Lösemittel, wie Isopropylalkohol, Wodka, Weissweinessig, Heißwasser oder Peroxid, 0,01 HCl in verdünntem Alkohol, bewirkt werden. Es wird vorgeschlagen, den Wirkstoff mit einem Matrix-formenden Polymeren und einem Ionenaustauschmaterial, z. B. Stryrol-Divinylbenzol-Polymerisaten, in mikronisierter Form zu formulieren. Für die Funktion erhöhter Resistenz gegenüber der Wirkstoffextraktion ist das Ionenaustauschmaterial entscheidend. Das Matrix-formende Polymer dient offensichtlich als Strukturgeber für den Arzneimittelkern. Für die matrix-formenden Polymere wird eine lange Liste möglicher Substanzen angegeben, die unter vielen anderen Stoffen auch Polymethacrylate umfasst. Bevorzugte Matrixbildner sind C₁-C₆-Hydroxyalkylcellulosen.

[0003] US 2004/0052731 A1 beschreibt eine Arzneiform, insbesondere geeignet für Opioid-Wirkstoffe, die zur Reduzierung des Missbrauchspotentials durch unsachgemäße Verabreichung beitragen soll. Es wird vorgeschlagen, eine lipophile Wirkstoffvariante mit einem wasserunlöslichen Zusatzstoff, wie z. B. einer Fettsäure oder vernetzten wasserlöslichen Polysacchariden, zu kombinieren.

[0004] US 2005/0163856 A1 beschreibt ein therapeutisches Verfahren zur Behandlung von unter Schmerz leidenden Patienten mit einer Oxycodon enthaltenden Arzneiform mit reduziertem Missbrauchspotential durch Auflösen in einem Lösemittel und anschließender unsachgemäßer Applikation. Der Wirkstoff soll dazu mit einem Matrix-formenden Polymer, ausgewählt aus der Gruppe der Hydroxypropyl-Cellulose, Hydroxypropylmethyl-Cellulose oder Hydroxyethyl-Cellulose, formuliert werden.

[0005] WO 2006/002884 A1 beschreibt gegen Missbrauch gesicherte orale Darreichungsformen, die ein Polymer, insbesondere ein Polyalkylenoxid, mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 500 N enthält.

[0006] WO 2006/094083 A1 beschreibt eine Arzneiform mit kontrollierter Venlafaxin-Freisetzungseigenschaft. Zur Reduzierung des Missbrauchspotentials durch Ethanol Zugabe wird der Wirkstoff in eine Matrix aus einem gelierenden, vernetzten Polymeren, z. B. Xanthan, eingebunden. Als Zusatzstoffe können weitere hydrophobe Polymere, u.a. auch Polymethacrylate, hinzugefügt werden.

Aufgabe und Lösung

[0007] Die vorliegende Erfindung geht von Retard-Arzneiformen für die orale Verabreichung aus (Orale Retard-Arzneiformen). Dieser Typ von Arzneiform ist für eine länger anhaltende Freisetzung eines Wirkstoffs meist während der Darmassage vorgesehen. Man versucht durch entsprechende retardierende Formulierungen der Arzneiform zu erreichen, dass nach anfänglichem Anstieg der Blutspiegelkonzentration des Wirkstoffs diese möglichst lange im therapeutisch optimalen Bereich verbleibt. Eine zu hohe Blutspiegelkonzentration des Wirkstoffs, die meist toxische Wirkungen hat, oder auch eine zu niedrige, unerschwellige Blutspiegelkonzentration des Wirkstoffs, die keine oder keine ausreichende therapeutische Wirkung, soll vermieden werden.

[0008] Bei der retardierenden Formulierungen von oralen Arzneiformen ist maßgeblich der Einfluss des Magensafts und der Darmsäfte, insbesondere die Ionenstärke und der Umgebungs-pH-Wert, in an sich bekannter Weise zu berücksichtigen. Ein Problem besteht darin, dass die dabei für die Wirkstoffabgabe angenommenen idealen Verhältnisse durch die allgemeinen Lebensgewohnheiten, Unachtsamkeit oder durch ein Suchtverhalten der Patienten in Bezug auf die Verwendung von Ethanol bzw. Ethanol-haltigen Getränken verändert sein können. In diesen Fällen wird die eigentlich für ein ausschließlich wässriges Milieu ausgelegte Arzneiform zusätzlich einem mehr oder weniger starken alkoholischen bzw. ethanolischem Milieu ausgesetzt. Durch das Auflösen von oralen Retard-Arzneiformen in alkoholischen Getränken oder deren gleichzeitige oder überlappende Einnahme mit alkoholischen Getränken kann es zu einer unerwünschten oder gar kritischen Beschleunigung oder Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung kommen.

[0009] Da sich nicht alle Patienten des Risikos gleichzeitiger Einnahme von Retard-Arzneiform und Ethanol-haltiger Getränke bewusst sind oder entsprechende Warnungen, Hinweise oder Empfehlungen befolgen oder zu befolgen in der Lage sind, stellt sich die Aufgabe, orale Retard-Arzneiformen so auszulegen, dass ihre Wirkungsweise möglichst wenig durch die Anwesenheit von Ethanol beeinflusst wird.

[0010] Zweck der vorliegenden Erfindung ist es ausdrücklich nicht, die Einnahme von Ethanol-haltigen Getränken zusammen mit Retard-Arzneiformen anzuregen, zu fördern oder zu ermöglichen, sondern die möglicherweise fatalen Folgen absichtlichen oder versehentlichen Missbrauchs zu mildern oder zu vermeiden.

Unterschiedliche Situationen in Magen oder Darm

[0011] Wegen der Unübersehbarkeit von in-vivo Effekten, legt die vorliegende Erfindung in-vitro Verhältnisse als objektiv nachvollziehbare Messgrundlagen zu Grunde.

[0012] Die Erfindungsgemäße Aufgabe besteht in der Bereitstellung einer oralen Retard-Arzneiform, bei der die Wirkstofffreisetzung in acidem Medium nach USP Paddle bei pH 1,2 und 37 °C mit einem Gehalt von 5, 10 oder 40 % Ethanol (v/v) zum Zeitpunkt nach 2 Stunden im Vergleich zum Medium ohne Ethanol um nicht mehr als 20 %, bevorzugt um nicht mehr als 10 % erhöht oder erniedrigt ist. Diese Anforderung betrifft die Verhinderung oder Reduzierung des Effekts einer unerwünschten oder risikoreichen Freisetzung einer nicht vorgesehenen Wirkstoffinitialdosis im Magen. Diese Situation betrifft in erster Linie die mehr oder weniger gleichzeitige Einnahme der oralen Retard-Arzneiform und eines alkoholischen Getränks innerhalb der Verweilzeit im Magen, z. B. innerhalb eines Zeitfensters von ca. 2 Stunden.

[0013] Die Erfindungsgemäße Aufgabe besteht in der Bereitstellung einer oralen Retard-Arzneiform, bei der die Wirkstofffreisetzung in gepuffertem Medium nach USP Paddle bei pH 6,8 und 37 °C mit einem Gehalt von 5, 10 oder 40 % Ethanol (v/v) zum Zeitpunkt nach 4 Stunden im Vergleich zum Medium ohne Ethanol um nicht mehr als 20 % bevorzugt um nicht mehr als 10 % erhöht oder erniedrigt ist. Diese Anforderung betrifft die Verhinderung oder Reduzierung des Effekts einer der Beschleunigung oder Verlangsamung der im Darm vorgesehenen Wirkstofffreisetzung. Diese Situation betrifft im Wesentlichen die nachträgliche Einnahme eines alkoholischen Getränks in zeitlichem Abstand zur Einnahme der oralen Retard-Arzneiform, so dass die Arzneiform erst im Darm einem Ethanol-haltigen Milieu ausgesetzt wird.

Messmethoden

[0014] Die Messung der prozentual freigesetzten Wirkstoffmenge kann z. B. durch On-line UV-Spektroskopie bei einer für den jeweiligen Wirkstoff geeigneten Wellenlänge erfolgen. Einem Fachmann ist die Methodik geläufig.

[0015] Die Wirkstofffreisetzung kann nach USP, insbesondere USP 28-NF23, General Chapter <711>, Dissolution, Apparatus 2 (Paddle), Method <724> „Delayed Release (Enteric Coated) Articles-General Drug Release Standard“, Method B (50 Upm, 37 °C) mit folgender Abwandlung bestimmt werden: Die Arzneiformen werden zunächst für 120 min in künstlichen Magensaft (USP) bei pH 1,2 geprüft, anschließend wird mit Phosphatpuffer auf pH 6,8 umgepuffert, was einem künstlichen Darmmilieu entspricht. Die Messung im ethanolischen Milieu mit der entsprechenden Ethanol-Menge (v/v) im Medium ausgeführt.

Unterschiedliche Anforderungen bezüglich der in-vitro Ethanol-Gehalte

[0016] Die Differenzierung der Aufgaben in drei Ethanolgehalte von 5 oder 10 oder 40 % (Volumen/Volumen), entspricht unterschiedlichen hohen Anforderungen.

5 % Ethanol

[0017] Eine orale Retard-Arzneiform, bei der die Wirkstofffreisetzung in acidem Medium nach USP Paddle bei pH 1,2 und 37 °C mit einem Gehalt von 5 % Ethanol (v/v) zum Zeitpunkt nach 2 Stunden im Vergleich zum Medium ohne Ethanol um nicht mehr als 20 %, bevorzugt um nicht mehr als 10 % erhöht oder erniedrigt ist, wird in-vivo durch die gleichzeitigen Einnahme von alkoholischen Getränken mit niedrigem Ethanolgehalt, wie z. B. Bier (ca. 4,8 % Ethanol-Gehalt), im Vergleich zu einer nicht erfindungsgemäß ausgelegten Arzneiform relativ wenig beeinflusst.

[0018] Einer orale Retard-Arzneiform, bei der die Wirkstofffreisetzung, gemessen nach USP Paddle bei 37 °C

in acidem Medium bei pH 1,2 für 2 Stunden und anschließendem Umpuffern auf gepuffertes Medium nach USP Paddle pH 6,8 mit einem Gehalt der Medien von 5 % Ethanol (v/v) zum Zeitpunkt nach insgesamt 6 Stunden im Vergleich zum Medium ohne Ethanol um nicht mehr als 20 %, bevorzugt um nicht mehr als 10 % erhöht oder erniedrigt ist, wird in-vivo durch die nachträgliche Einnahme von alkoholischen Getränken mit niedrigem Ethanolgehalt, wie z. B. Bier (ca. 4,8 % Ethanol-Gehalt), im Vergleich zu einer nicht erfindungsgemäß ausgelegten Arzneiform relativ wenig beeinflusst.

[0019] Diese relativ niedrige Anforderungen ist in der Praxis durchaus von Bedeutung, da ein Großteil des im Sinne der Erfindung alkoholische Getränke konsumierenden Patientenkreises überwiegend Getränke mit geringem Ethanolgehalt konsumieren dürfte, was häufig allgemein üblichen Nahrungsaufnahme-Gewohnheiten entspricht. Man denke nur an die südlicheren Regionen Deutschlands, wo Bier auch heute noch in großen Teilen der Bevölkerung als Grundnahrungsmittel angesehen und regelmäßig konsumiert wird. Arzneiformen, die diese Anforderungen erfüllen, entfalten ihre vorteilhafte Wirkung bei Patientenkreisen, die überwiegend oder ausschließlich Getränke mit geringem Ethanolgehalt konsumieren.

10 % Ethanol

[0020] Eine orale Retard-Arzneiform, bei der die Wirkstofffreisetzung in acidem Medium nach USP Paddle bei pH 1,2 und 37 °C mit einem Gehalt von 10 % Ethanol (v/v) zum Zeitpunkt nach 2 Stunden im Vergleich zum Medium ohne Ethanol um nicht mehr als 20 %, bevorzugt um nicht mehr als 10 % erhöht oder erniedrigt ist, wird in-vivo durch die gleichzeitige Einnahme von alkoholischen Getränken mit mittlerem Ethanolgehalt, wie z. B. Wein oder dem Einnahme geringer Mengen von alkoholischen Getränken mit hohem Ethanolgehalt im Vergleich zu einer nicht erfindungsgemäß ausgelegten Arzneiform relativ wenig beeinflusst. Ein vor oder nach der Einnahme der oralen Retard-Arzneiform eingenommener Schnaps (20 ml mit ca. 45 % Ethanolgehalt) würde sich im Magen zu einer niedrigeren Ethanolkonzentration verdünnen, allerdings könnte die Arzneiform kurzfristig lokal einem höheren Ethanol-Gehalt ausgesetzt sein.

[0021] Einer orale Retard-Arzneiform, bei der die Wirkstofffreisetzung, gemessen nach USP Paddle bei 37 °C in acidem Medium bei pH 1,2 für 2 Stunden und anschließendem Umpuffern auf gepuffertes Medium nach USP Paddle pH 6,8 mit einem Gehalt der Medien von 10 % Ethanol (v/v) zum Zeitpunkt nach insgesamt 6 Stunden im Vergleich zum Medium ohne Ethanol um nicht mehr als 20 % bevorzugt um nicht mehr als 10 % erhöht oder erniedrigt ist, wird in-vivo durch die gleichzeitige Einnahme von alkoholischen Getränken mit mittlerem Ethanolgehalt, wie z. B. Wein oder dem Einnahme geringer Mengen von alkoholischen Getränken mit hohem Ethanolgehalt im Vergleich zu einer nicht erfindungsgemäß ausgelegten Arzneiform relativ wenig beeinflusst.

[0022] Diese mittlere Anforderung ist in der Praxis von Bedeutung, da ein gewisser Anteil des im Sinne der Erfindung alkoholische Getränke konsumierenden Patientenkreises Getränke mit mittlerem Ethanolgehalt, wie z. B. Wein, oder gelegentlich geringe Mengen von alkoholischen Getränken mit hohem Ethanolgehalt konsumiert. Obwohl das Suchtpotential dieses Verhaltens bekannt ist und immer öfter öffentlich diskutiert wird, entspricht es de-facto immer noch den allgemeinen Lebensgewohnheiten der Nahrungsaufnahme weiter Bevölkerungsteile, z. B. im europäischen Raum.

40 % Ethanol

[0023] Eine orale Retard-Arzneiform, bei der die Wirkstofffreisetzung in acidem Medium nach USP Paddle bei pH 1,2 und 37 °C mit einem Gehalt von 40 % Ethanol (v/v) zum Zeitpunkt nach 2 Stunden im Vergleich zum Medium ohne Ethanol um nicht mehr als 20 % bevorzugt um nicht mehr als 10 % erhöht oder erniedrigt ist, bietet einen hohen Schutz gegenüber unerwünschten Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von alkoholischen Getränken mit niedrigem, mittlerem oder hohem Ethanolgehalt.

[0024] Einer orale Retard-Arzneiform, bei der die Wirkstofffreisetzung, gemessen nach USP Paddle bei 37 °C in acidem Medium bei pH 1,2 für 2 Stunden und anschließendem Umpuffern auf gepuffertes Medium nach USP Paddle pH 6,8 mit einem Gehalt der Medien von 40 % Ethanol (v/v) zum Zeitpunkt nach insgesamt 6 Stunden im Vergleich zum Medium ohne Ethanol um nicht mehr als 20 % erhöht oder erniedrigt ist, bietet einen hohen Schutz gegenüber unerwünschten Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von alkoholischen Getränken mit niedrigem, mittlerem oder hohem Ethanolgehalt.

[0025] Diese hohe Anforderung ist in der Praxis von Bedeutung, da ein geringer Anteil des im Sinne der Erfindung alkoholische Getränke konsumierenden Patientenkreises Getränke mit hohem Ethanolgehalt konsumiert. Dieser Personenkreis ist in der Regel als alkoholabhängig zu bezeichnen und deshalb häufig nicht ge-

neigt oder in der Lage während der Einnahme von Medikamenten auf den Konsum harter Alkoholika zu verzichten. Das Missbrauchspotential ist in dieser zahlenmäßig sicher kleinsten Patientengruppe am höchsten.

[0026] Diese hohe Anforderung ist in der Praxis auch von Bedeutung, da die US-amerikanische Behörde Food and Drug Administration (FDA) zunehmend die Missbrauchsproblematik (Stichwort: Drug Induced Dose Dumping) von Retard-Arzneiformen in den Focus der Arzneimittelsicherheit rückt und für bestimmte Arzneiformformen Nachweise für die Resistenz gegenüber dem „Drug Induced Dose Dumping“ verlangt. Hierfür sind unter anderem auch Testsysteme, die auf 40 % Ethanol-Zusatz beruhen, von Bedeutung.

[0027] Die oben genannten Aufgaben werden gelöst durch die Verwendung von magensaftunlöslichen (Meth)acrylat-Copolymeren in oralen Retard-Arzneiformen als Matrixbildner für den enthaltenen Wirkstoff zur Verringerung des Effektes der Beschleunigung oder Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung durch den Einfluss von Ethanol unter in-vitro Bedingungen.

[0028] Die Wirkung von magensaftunlöslichen (Meth)acrylat-Copolymeren in oralen Retard-Arzneiformen als Matrixbildner für den enthaltenen Wirkstoff zur Verringerung des Effektes der Beschleunigung oder Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung durch den Einfluss von Ethanol unter in-vitro Bedingungen war bisher unbekannt.

Ausführung der Erfindung

[0029] Die Erfindung betrifft die Verwendung von magensaftunlöslichen (Meth)acrylat-Copolymeren in oralen Retard-Arzneiformen als Matrixbildner für den enthaltenen Wirkstoff zur Verringerung des Effektes der Beschleunigung oder Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung durch den Einfluss von Ethanol unter in-vitro Bedingungen.

Magensaftunlösliche (Meth)acrylat-Copolymere

Neutrale, magensaftunlösliche (Meth)acrylat-Copolymere

[0030] Neutrale oder im wesentlichen neutrale Methacrylat-Copolymere bestehen mindestens zu 95, insbesondere zu mindestens 98, bevorzugt zu mindestens 99, insbesondere zu mindestens 99, besonders bevorzugt zu 100 Gew.-% aus (Meth)acrylat-Monomeren mit neutralen Resten, insbesondere C₁- bis C₄-Alkylresten.

[0031] Es handelt sich um unabhängig vom pH-Wert lösliche oder quellbare Polymerisate, die für retardierende Arzneimittelüberzügen oder wie im vorliegenden Fall als retardierende Bindemittel geeignet sind. Bei letzterer Verwendung ist es natürlich von besonderer Bedeutung, dass es in-vivo nicht zu einer vorzeitigen Wirkstofffreisetzung in Mund, Magen oder Darm kommt, d.h., dass die Wirkstoffinitialdosis so gering wie möglich ist.

[0032] Geeignete (Meth)acrylat-Monomere mit neutralen Resten sind z. B. Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat. Bevorzugt sind Methylmethacrylat, Ethylacrylat und Methylacrylat.

[0033] In geringen Anteilen, zu höchstens 5, bevorzugt höchstens 2, besonders bevorzugt höchstens 1 oder 0,05 bis 1 Gew.-% können Methacrylatmonomere mit anionischen Resten, z. B. Methacrylsäure, enthalten sein.

[0034] Geeignet sind z. B. neutrale oder nahezu neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat, 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat und 0 bis 5 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT[®] NE, EUDRAGIT[®] NM oder Typ Kollicoat[®] EMM 30D, BASF).

[0035] Geeignet sind z. B. neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT[®] NE).

[0036] EUDRAGIT[®] NE ist ein Copolymer aus 30 Gew.-% Ethylacrylat und 70 Gew.-% Methylmethacrylat.

[0037] Bevorzugt sind neutrale oder im Wesentlichen neutrale (Meth)acrylatcopolymere, die gemäß der WO 01/68767 als Dispersionen unter Verwendung von 1–10 Gew.-% eines nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 15,2 bis 17,3 hergestellt wurden. Letztere bieten den Vorteil, dass eine Phasenseparation unter Ausbildung von Kristallstrukturen durch den Emulgator unterbleibt (Eudragit[®] NM). EUDRAGIT[®] NM ist ein Co-

polymer aus 30 Gew.-% Ethylacrylat und 70 Gew.-% Methylmethacrylat.

[0038] Gemäss EP 1571164 A2 können entsprechende nahezu neutrale (Meth)acrylatcopolymere, mit geringen Anteilen, 0,05 bis 1 Gew.-% an monoolefinisch ungesättigten C₃-C₈-Carbonsäuren jedoch auch durch Emulsionspolymerisation in Gegenwart vergleichsweise geringer Mengen anionischer Emulgatoren, z. B. 0,001 bis 1 Gew.-%, als Dispersion erhalten werden.

[0039] Bevor die neutralen oder nahezu neutralen (Meth)acrylatcopolymere im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden, sollen diese bevorzugterweise zunächst als Feststoff aus den Dispersionen gewonnen werden, z. B. durch Sprüh- oder Gefriertrocknen.

Anionische, magensaftunlösliche (Meth)acrylat-Copolymere

[0040] Magensaftunlösliche (Meth)acrylat-Copolymere können z. B. 40 bis 100, bevorzugt zu 45 bis 99, insbesondere zu 85 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierte C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 0 bis 60, bevorzugt 1 bis 55, insbesondere 5 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe enthalten.

[0041] In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne dass dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinyllisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Hydroxyethylmethacrylat oder Hydroxyethylacrylat enthalten sein.

[0042] C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

[0043] Ein (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein.

[0044] Weiterhin geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT[®] L oder EUDRAGIT[®] L100-55).

[0045] EUDRAGIT[®] L ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Methylmethacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure.

[0046] EUDRAGIT[®] L100-55 ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT[®] L 30-55 ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT[®] L 100-55.

[0047] Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT[®] S).

[0048] Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT[®] FS).

[0049] EUDRAGIT[®] FS ist ein Copolymer aus 25 Gew.-%, Methylmethacrylat, 65 Gew.-% Methylacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT[®] FS 30 D ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT[®] FS.

[0050] Weiterhin geeignet für die Zwecke der Erfindung ist ein Copolymer (s. WO 2003/072087) welches sich aus

20 bis 34 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure,

20 bis 69 Gew.-% Methylacrylat und

0 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und/oder gegebenenfalls

0 bis 10 Gew.-% weiteren vinyllisch copolymerisierbarer Monomeren

zusammensetzt, mit der Maßgabe, dass die Glasktemperatur des Copolymers nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60 °C beträgt. Dieses (Meth)acrylatcopolymer ist wegen seiner guten Reißdehungeigenschaften insbesondere zum Verpressen von Pellets zu Tabletten geeignet.

[0051] Das Copolymer setzt sich insbesondere zusammen aus radikalisch polymerisierten Einheiten von 20 bis 34, bevorzugt 25 bis 33, besonders bevorzugt 28 bis 32 Gew.-% Methacrylsäure oder Acrylsäure, bevorzugt ist Methacrylsäure,

20 bis 69, bevorzugt 35 bis 65, besonders bevorzugt 35 bis 55 Gew.-% Methylacrylat und gegebenenfalls 0 bis 40, bevorzugt 5 bis 35, besonders bevorzugt 15 bis 35 Gew.-% Ethylacrylat zusammen, mit der Maßgabe, dass die Glasstemperatur des Copolymers (Messung ohne Weichmacherzusatz bei einem Restmonomergehalt (REMO) von weniger als 100 ppm, Aufheizrate 10 °C/min, Stickstoffatmosphäre) nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3 (T_{mg}), höchstens 60, bevorzugt 40 bis 60, besonders bevorzugt 45 bis 55 °C beträgt.

[0052] Das Copolymer besteht bevorzugt in wesentlichen bis ausschließlich aus den Monomeren Methacrylsäure, Methylacrylat und Ethylacrylat in den oben angegebenen Mengenanteilen.

[0053] Es können jedoch zusätzlich, ohne dass dies zu einer Beeinträchtigung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinylic copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Methylmethacrylat, Butylmethacrylat, Butylacrylat oder Hydroxyethylmethacrylat enthalten sein.

[0054] Zur Einstellung spezieller Freisetzungsprofile bzw. Freisetzungsorte können auch Mischungen der genannten Copolymere zum Einsatz kommen.

[0055] Unter Glasstemperatur wird hier insbesondere die midpoint temperature T_{mg} nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, verstanden. Die Messung erfolgt ohne Weichmacherzusatz, bei Restmonomergehalten (REMO) von weniger als 100 ppm, bei einer Aufheizrate von 10 °C/min und unter Stickstoffatmosphäre.

[0056] Die Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden.

[0057] Dies kann durch einfaches Brechen extrudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

[0058] Insbesondere bei Mischung mit weiteren Pulvern oder Flüssigkeiten kann der Einsatz von Pulvern vorteilhaft sein. Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

[0059] Weiterhin geeignet für die Zwecke der Erfindung sind Copolymere (s. WO 2004/096185) aus 20 bis 33 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure, 5 bis 30 Gew.-% Methylacrylat und 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und größer 10 bis 30 Gew.-% Butylmethacrylat und gegebenenfalls 0 bis 10 Gew.-% weiteren vinylic copolymerisierbarer Monomeren, wobei sich die Anteile der Monomeren zu 100 Gew.-% addieren, mit der Maßgabe, dass die Glasstemperatur des Copolymers (glass transition temperature) nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3 (midpoint temperature T_{mg}), 55 bis 70 °C beträgt. Copolymere dieses Typs sind wegen seiner guten mechanischen Eigenschaften insbesondere zum Verpressen von Pellets zu Tabletten geeignet.

[0060] Das oben genannte Copolymer setzt sich insbesondere zusammen aus radikalisch polymerisierten Einheiten von 20 bis 33, bevorzugt 25 bis 32, besonders bevorzugt 28 bis 31 Gew.-% Methacrylsäure oder Acrylsäure, bevorzugt ist Methacrylsäure, 5 bis 30, bevorzugt 10 bis 28, besonders bevorzugt 15 bis 25 Gew.-% Methylacrylat, 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 35, besonders bevorzugt 28 bis 32 Gew.-% Ethylacrylat, sowie größer 10 bis 30, bevorzugt 15 bis 25, besonders bevorzugt 18 bis 22 Gew.-% Butylmethacrylat zusammen, wobei die Monomierzusammensetzung so gewählt wird, dass die Glasstemperatur des Copolymers 55 bis 70 °C, bevorzugt 59 bis 66, besonders bevorzugt 60 bis 65 °C beträgt.

[0061] Zur Einstellung spezieller Freisetzungsprofile bzw. Freisetzungsorte können auch Mischungen der genannten Copolymere zum Einsatz kommen.

[0062] Unter Glasstemperatur wird hier insbesondere die midpoint temperature T_{mg} nach ISO 11357-2, Punkt

3.3.3, verstanden. Die Messung erfolgt ohne Weichmacherzusatz, bei Restmonomergehalten (REMO) von weniger als 100 ppm, bei einer Aufheizrate von 10 °C/min und unter Stickstoffatmosphäre.

[0063] Das Copolymer besteht bevorzugt in wesentlichen bis ausschließlich, zu 90, 95 oder 99 bis 100 Gew.-%, aus den Monomeren Methacrylsäure, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylmethacrylat in den oben angegebenen Mengenbereichen.

[0064] Es können jedoch zusätzlich, ohne dass dies zu einer Beeinträchtigung der wesentlichen Eigenschaften führen muß, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinyllisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Methylmethacrylat, Butylacrylat, Hydroxyethylmethacrylat, Vinylpyrrolidon, Vinylmalonsäure, Styrol, Vinylalkohol, Vinylacetat und/oder deren Derivate enthalten sein.

[0065] Die Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden.

[0066] Dies kann durch einfaches Brechen extrudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

[0067] Insbesondere bei Mischung mit weiteren Pulvern oder Flüssigkeiten kann der Einsatz von Pulvern vorteilhaft sein. Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

[0068] Die Herstellung der anionischen (Meth)acrylatcopolymere mit Anteilen anionischer Monomere von über 5 Gew.-% im Polymerisat kann in an sich bekannter Weise durch radikalische Polymerisation der Monomeren erfolgen (siehe z. B. EP 0 704 207 A2, EP 0 704 208 A2, WO 2003/072087, WO 2004/096185). Die Copolymere sind in an sich bekannter Weise durch radikalische Emulsionspolymerisation in wäßriger Phase in Gegenwart von vorzugsweise anionischen Emulgatoren herstellbar, beispielsweise nach dem in DE-C 2 135 073 beschriebenen Verfahren.

[0069] Das Copolymerisat kann nach gängigen Verfahren der radikalischen Polymerisation kontinuierlich oder diskontinuierlich (Batch-Verfahren) in Gegenwart radikalbildender Initiatoren und gegebenenfalls Reglern zur Einstellung des Molekulargewicht in Substanz, in Lösung, durch Perlpolymerisation oder in Emulsion hergestellt werden. Das mittlere Molekulargewicht M_w (Gewichtsmittel, bestimmt z. B. durch Messung der Lösungsviskosität) kann z. B. im Bereich von 80.000 bis 1.000.000 (g/mol) liegen. Bevorzugt ist die Emulsionspolymerisation in wäßriger Phase in Gegenwart wasserlöslicher Initiatoren und (vorzugsweise anionischen) Emulgatoren.

[0070] Im Falle der Substanzpolymerisation kann das Copolymer in fester Form durch Brechen, Extrusion, Granulieren oder Heißabschlag erhalten werden.

Magensaftunlösliche (Meth)acrylat-Copolymere mit quaternären Ammoniumgruppen

[0071] Entsprechende (Meth)acrylat-Copolymere sind z. B. aus EP-A 181 515 oder aus DE-PS 1 617 751 bekannt. Es handelt sich um unabhängig vom pH-Wert lösliche oder quellbare Polymerisate, die für Arzneimittelüberzügen geeignet sind. Als mögliches Herstellungsverfahren ist die Substanzpolymerisation in Gegenwart eines im Monomeregemisch gelösten radikalbildenden Initiators zu nennen. Ebenso kann das Polymerisat auch mittels Lösungs- oder Fällungspolymerisation hergestellt werden. Das Polymerisat kann auf diese Weise in Form eines feinen Pulvers erhalten werden, was bei der Substanzpolymerisation durch Mahlen, bei Lösungs- und Fällungspolymerisation z. B. durch Sprühtrocknung erreichbar ist.

[0072] Das (Meth)acrylat-Copolymer, setzt sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C_1 - bis C_4 -Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammen.

[0073] Bevorzugte C_1 - bis C_4 -Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sind Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat, Butylmethacrylat und Methylmethacrylat.

[0074] Als (Meth)acrylat Monomer mit quaternären Ammoniumgruppen wird 2-Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid besonders bevorzugt.

[0075] Ein entsprechendes Copolymer, kann z. B. aus 50–70 Gew.-% Methylmethacrylat, 20–40 Gew.-% Ethylacrylat und 7–2 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid aufgebaut sein.

[0076] Ein konkret geeignetes Copolymer enthält 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid aufgebaut sein (EUDRAGIT® RS).

[0077] Ein weiteres geeignetes (Meth)acrylat-Copolymer kann z. B. aus 85 bis weniger als 93 Gew.-% C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und mehr als 7 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest aufgebaut sein. Derartige (Meth)acrylat-Monomere sind handelsüblich und werden seit langem für retardierende Überzüge verwendet.

[0078] Ein konkret geeignetes Copolymer enthält z. B. 60 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid (EUDRAGIT® RL).

Arzneiform

[0079] Die Erfindung betrifft orale Retard-Arzneiformen. Die sind Arzneiformen mit hinhaltender Wirkstofffreigabe (Sustained-release Typ), verlängerter Wirkstofffreigabe (Prolonged-release Typ), gestaffelter Wirkstofffreigabe (repeat action- oder layered-time-action Typ) oder verzögerter Wirkstofffreigabe (Delayed-release Typ), die für die orale Aufnahme vorgesehen sind. Die Wirkstofffreisetzung soll in Regel über einen längeren Zeitraum gesteuert werden, so lang anhaltende Blutspiegelkonzentrationen des Wirkstoffs im therapeutisch optimale Bereich bewirkt werden.

[0080] Die orale Retard-Arzneiform enthält einen Wirkstoff, der in eine Matrix aus einem magensaftunlöslichen (Meth)acrylat-Copolymeren eingebettet ist, sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe. Die Anteile von Wirkstoff, magensaftunlöslichem (Meth)acrylat-Copolymeren, sowie den gegebenenfalls enthaltenen pharmazeutischen Hilfsstoffen addieren sich zu 100 Gew.-%.

[0081] Die Arzneiform enthält eine wirkstoffhaltige Matrix, die 5 bis 80, bevorzugt 10 bis 30 Gew.-% des magensaftunlöslichen (Meth)acrylat-Copolymeren enthalten kann.

[0082] Die Arzneiform enthält eine wirkstoffhaltige Matrix, die einen Wirkstoffanteil von 0,01 bis 95, bevorzugt von 20 bis 60 Gew.-% enthalten kann.

[0083] Die Arzneiform bzw. die wirkstoffhaltige Matrix kann einen Anteil an pharmazeutischen Hilfsstoffen von bis zu 94,99 Gew.-% aufweisen.

[0084] Die Arzneiform kann als Pellet vorliegen. Bessere Resultate werden mit Matrix-Tabletten erreicht, so dass die Form bevorzugt ist.

[0085] Unter Pellets wird eine besonders runde oder sphärische Form von Granulaten verstanden, die einen Wirkstoff einschließt. Pellets weisen meist gute Fließigenschaften auf. Die mittlere Teilchengröße kann z. B. im Bereich von 50–2000 µm liegen. Sie werden bevorzugt in Kapseln oder Sachets abgefüllt oder nach Zumischung weiterer Hilfsstoffe zu zerfallenden Tabletten verpresst.

[0086] Mischungen zur Herstellung von Tabletten aus Pellets werden durch Vermischen der Pellets mit geeigneten Bindemitteln für die Tablettierung, nötigenfalls der Zugabe von zerfallsfördernden Substanzen und nötigenfalls der Zugabe von Schmiermitteln zubereitet. Das Mischen kann in geeigneten Maschinen stattfinden. Ungeeignet sind Mischer, die zu Schäden an den Pellets führen, z. B. Pflugscharmischer. Zur Erzielung geeigneter kurzer Zerfallszeiten kann eine spezielle Reihenfolge bei der Zugabe der Hilfsstoffe zu den Pellets erforderlich sein. Durch Vormischung mit der Pellets mit dem Schmier- oder Formentrennmittel Magnesiumstearat kann deren Oberfläche hydrophobisiert und somit Verkleben vermieden werden.

Matrixtabletten

[0087] Unter einer Matrixtablette wird eine verpresste Tablette mit einer porösen Gerüst- bzw. Matrixstruktur verstanden, die den Wirkstoff durch Lösungs- und Diffusionsvorgänge unter weitgehender Beibehaltung der

Tablettenform, im Gegensatz zu zerfallenden Tabletten, kontrolliert bzw. retardiert freisetzt.

[0088] Typische Bindemittel für Matrixtabletten sind z. B. Calciumphosphate, Ludipress[®], Lactose oder andere geeignete Zucker oder Calciumsulfate. Bevorzugt werden Substanzen mit geringer Schüttdichte.

[0089] Zerfallshilfsmittel (Sprengmittel), wie z. B. quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, können gegebenenfalls in geringen Mengen, z. B. von 0 bis 5 Gew.-% enthalten sein. Bevorzugt sind keine Zerfallshilfsmittel enthalten oder nur in so geringer Menge, z. B. bis 5 Gew.-%, so dass sie nicht zum Zerfall der Tablette sondern nur zur Auflockerung der Matrixstruktur beitragen. Durch Auswahl eines geeigneten Bindemittels kann die Verwendung von Zerfallshilfsmittel entfallen.

[0090] Typische Schmier- und Formentrennmittel sind Magnesiumstearate oder andere geeignete Salze von Fettsäuren oder in der Literatur zu diesem Zweck aufgeführte Substanzen (z.B. Laurinsäure, Calciumstearat, Talkum usw.). Bei Verwendung geeigneter Maschinen (z.B. Tablettenpresse mit externer Schmierung) oder geeigneter Formulierungen kann die Verwendung eines Schmier- und Formentrennmittels in der Mischung entfallen.

[0091] Der Mischung kann gegebenenfalls ein Hilfsmittel zur Fließverbesserung beigefügt sein (z. B. hochdisperse Kieselsäurederivate, Talkum usw.).

[0092] Das Tablettieren kann auf üblichen Tablettenpressen, Exzenter- oder Rundlauftablettenpressen erfolgen, bei Preßkräften im Bereich von 5 bis 40 kN, bevorzugt 10–20 kN. Die Tablettenpressen können mit Systemen zur externen Schmierung ausgestattet sein. Gegebenenfalls kommen spezielle Systeme zur Matrizenbefüllung zum Einsatz, die die Matrizenbefüllung mittels Rührflügeln vermeiden.

Wirkstoffe

[0093] Die Erfindung eignet sich im Prinzip für alle Arten von Wirkstoffen. Die erfindungsgemäße Wirkung tritt jedoch umso stärker ein, je geringer die Ethanol-Löslichkeit des Wirkstoffs selbst ist. Bevorzugt sind auch Wirkstoffe, bei denen das Missbrauchs- bzw. Nebenwirkungspotential besonders hoch oder kritisch für den Patienten ist. Zu nennen sind z. B. die Stoffklassen der Analgetika, z. B. Diclofenac oder Opioide, Psychofarmaka, z. B. Antidepressiva wie z. B. Amitryptilin, oder andere im zentralen Nervensystem wirksame Substanzen. Weiterhin zu nennen sind Substanzen, bei denen der therapeutische Bereich besonders eng ist, z. B. herzwirksame Substanzen wie z. B. Herzglykoside, wie z. B. Diltiazem oder Digoxin.

Pharmazeutische Hilfsstoffe

[0094] Typische pharmazeutische Hilfsstoffe sind insbesondere Füllmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Fließregulierungsmittel, Schmiermittel, Formtrennmittel, Zerfallshilfsmittel, Feuchthaltmittel, Gegensprengmittel und Weichmacher.

[0095] Wenig bzw. nicht geeignet bzw. gegebenenfalls aus dem Schutzzumfang in Form eines Disclaimers aus der Erfindung auszuschließen sind:

- Ionenaustauscherharze, wie sie in der US 2003/0118641 A1 beschrieben sind. Hier wird die Gefahr von toxischen Nebenwirkungen oder unerwünschter Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff gesehen.
- Vernetzte Hydrogelbildner, wie in der WO 2006/094083 beschrieben werden, insbesondere Xanthan Gum und Locust Bean Gum. Bei diesen naturbasierten Stoffen werden oftmals zu hohe Schwankungen in den Produkteigenschaften festgestellt, die sie für die Zwecke der Erfindung ungeeignet erscheinen lassen.
- Hydroxypropyl-Cellulose, Hydroxypropylmethyl-Cellulose oder Hydroxyethyl-Cellulose, gemäß der US 2005/0163856 A1, können gegebenenfalls ebenfalls ausgeschlossen werden, da ihr Hydratisierungsgrad zu Wechselwirkungen mit Nahrungsbestandteilen (Fond-Effekte) führen kann.

BEISPIELE

[0096] Die Messung der prozentual freigesetzten Wirkstoffmenge erfolgt durch On-line UV-Vis Spektroskopie bei einer für den jeweiligen Wirkstoff geeigneten Wellenlänge.

Beispiel 1

Schmelzextrudierte Pellets, enthaltend den Wirkstoff Theophyllin, eingebettet in eine Matrix aus 50 Gew.-%

Eudragit® RS (Copolymer aus 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid).

[0097] Hergestellt wird die Probe durch Schmelzextrusion auf einem Doppelschneckenextruder mit getrennter Feststoffzuführung bei einer Maximaltemperatur von 170°C. Als Wirkstoff wird 50 % Theophyllin (Schmelzpunkt 270–274 °C) ungeschmolzen in die Polymermatrix bestehend aus 50 % EUDRAGIT® RS PO eingebettet. Die Schmelze wird auf einem Leistritz Micro Pelletizer zu sphärisch geformten, ausgerundeten Micro Pellets bei einer Abschlagstemperatur von ca. 150 °C verarbeitet. Die Drehzahl des mit einem Messer laufenden Pelletizers betrug 2500/min. Die hergestellten Teilchen liegen zu mehr als 90 % im Teilchengrößenbereich von 800–1000 µm.

[0098] Gemessen nach USP Paddle (50 Upm) bei 37 °C in acidem Medium mit 5 oder 10 % EtOH (v/v) bei pH 1,2 für 2 Stunden und anschließend Umpuffern auf gepuffertes Medium nach USP Paddle pH 6,8 mit einem resultierenden Gehalt von 2,5 oder 5 % Ethanol (v/v) zum Zeitpunkt nach insgesamt 2 und 6 Stunden im Vergleich zum Medium ohne Ethanol.

Tabelle 1

	Wirkstofffreisetzung [%] nach 2 Stunden	Wirkstofffreisetzung [%] nach 6 Stunden
Ohne EtOH	20,6	34,3
2,5 % EtOH	–	46,5
5 % EtOH	31,5	81,1
10 % EtOH	59,9	–

[0099] Ergebnis: Die oben stehende Formulierung bleibt lediglich in acidem Medium bei 5 % EtOH nach 2 Stunden und in gepuffertem Medium bei 2,5 % EtOH nach 6 Stunden unterhalb des geforderten 20 % Werts für die Beschleunigung oder Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung in Vergleich zum Medium ohne EtOH. Die Formulierung ist daher lediglich bedingt brauchbar.

Beispiel 2

Matrix-Tabletten, enthaltend den Wirkstoff Diltiazem HCl, eingebettet in eine Matrix aus 20 Gew.-% Eudragit® NE (Copolymer aus aus 30 Gew.-% Ethylacrylat und 70 Gew.-% Methylmethacrylat).

Granulierung:

[0100] 700 g Diltiazem HCl und 1300 g Calciumhydrogenphosphat werden im Wirbelschichtgerät gemischt und vorgewärmt. Bei Erreichen einer Produkttemperatur von 25–30°C werden 1.6 L der auf 25 % (m/m) mit Wasser verdünnten EUDRAGIT® NE 30 D Suspension mit steigender Sprühdrate von 17.4 g/min bis 31.7 g/min eingesprüht und das Material dadurch granuliert. Als Wirbelschichtgerät wird ein Glatt WSG 2 (top spray Modus) verwendet mit 1.2 mm Düsendurchmesser und 2 bar Sprühdruk.

Tablettenherstellung:

[0101] Das Granulat wird mit 0.5 % (m/m) Magnesiumstearat für 10 min im Erweka Bikonusmischer gemischt. Die Tablettierung erfolgt auf einer instrumentierten Korsch EK 0 Exzenterpresse (12 mm Stempel, Wölbungsradius 20) zu Tabletten mit 500 mg Masse und einem Wirkstoffgehalt von 175 mg. Die Tabletten zerfallen nicht in den Freisetzungsmedien.

[0102] Gemessen nach USP Paddle (50 Upm) bei 37 °C in acidem Medium mit 0, 5, 10 oder 40 % EtOH (v/v) bei pH 1,2 für 2 Stunden und anschließend Umpuffern auf gepuffertes Medium nach USP Paddle pH 6,8 mit dem jeweils gleichem EtOH-Gehalt zum Zeitpunkt nach insgesamt 2 und 6 Stunden.

Tabelle 2

	Wirkstofffreisetzung [%] nach 2 Stunden	Wirkstofffreisetzung [%] nach 6 Stunden
Ohne EtOH	59,9	89,7
5 % EtOH	57,5	88,1
10 % EtOH	53,8	78,8
40 % EtOH	57,6	85,9

[0103] Ergebnis: Die oben stehende Formulierung bleibt in acidem Medium und in gepuffertem Medium nach 6 Stunden bei allen EtOH-Konzentrationen unterhalb des geforderten 20 % Werts für die Beschleunigung oder Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung in Vergleich zum Medium ohne EtOH. Die Formulierung ist daher ist daher besonders geeignet, um den Einfluss von EtOH auf die Wirkstofffreisetzung zu vermindern.

Beispiel 3

Matrix-Tabletten, enthaltend den Wirkstoff Natrium Diclofenac, eingebettet in eine Matrix aus 10 Gew.-% Eudragit[®] NM (Copolymer aus aus 30 Gew.-% Ethylacrylat und 70 Gew.-% Methylmethacrylat).

Granulierung:

[0104] 100 g Diclofenac-Natrium und 128.75 g Lactose werden im High Shear Mixer 5 Minuten gemischt. 66.7 g EUDRAGIT[®] NM 30 D Suspension wird portionsweise dazugegeben und die Mischung damit granuliert. Das feuchte Granulat wird über ein 0.8 mm Sieb gegeben und im Ofen bei 40°C 24 Stunden getrocknet. Das getrocknete Granulat wird über ein 0.8 mm Sieb gegeben.

Tablettenherstellung:

[0105] Das Granulat wird mit 0.5 % (m/m) Magnesiumstearat für 1 min gemischt. Die Tablettierung erfolgt auf einer Rundläuferpresse (Shanghai Tianxiang Pharmaceutical CO. Ltd.) (8 mm Stempel) zu Tabletten mit 250 mg Masse und einem Wirkstoffgehalt von 100 mg und einer Bruchfestigkeit von 15 kg/cm².

[0106] Gemessen nach USP Paddle (50 Upm) bei 37 °C in acidem Medium mit 0, 5, 10 oder 40 % EtOH (v/v) bei pH 1,2 für 2 Stunden und anschließendem Umpuffern auf gepuffertes Medium nach USP Paddle pH 6,8 mit dem jeweils gleichem EtOH-Gehalt zum Zeitpunkt nach insgesamt 2 und 6 Stunden.

Tabelle 3

	Wirkstofffreisetzung [%] nach 2 Stunden	Wirkstofffreisetzung [%] nach 6 Stunden
Ohne EtOH	30,1	49,0
5 % EtOH	38,5	63,5
10 % EtOH	86,5	100
40 % EtOH	95,0	100

[0107] Ergebnis: Die oben stehende Formulierung bleibt in acidem Medium und in gepuffertem Medium nach 6 Stunden bei einer EtOH-Konzentration von 5 % unterhalb des geforderten 20 % Werts für die Beschleunigung oder Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung in Vergleich zum Medium ohne EtOH. Die Formulierung ist daher ist daher geeignet, um den Einfluss von Ethanol-haltigen Getränken mit niedrigem EtOH-Gehalt, wie z. B. Bier, auf die Wirkstofffreisetzung zu vermindern.

Beispiel 4

Matrix-Tabletten, enthaltend den Wirkstoff Diltiazem HCl, eingebettet in eine Matrix aus 20 Gew.-% Eudragit[®] FS (Copolymer aus 25 Gew.-%, Methylmethacrylat, 65 Gew.-% Methylacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure.

Granulierung:

[0108] 350 g Diltiazem HCl und 650 g Calciumhydrogenphosphat werden im Wirbelschichtgerät gemischt und vorgewärmt. Bei Erreichen einer Produkttemperatur von 25°C werden 1 L der auf 20 % (m/m) mit Wasser verdünnten EUDRAGIT® FS 30D Suspension mit einer Sprühdrate von 18 g/min eingesprüht und das Material dadurch granuliert. Als Wirbelschichtgerät wird ein Glatt GPCG 1.1 (top spray Modus) verwendet mit 1.2 mm Düsendurchmesser und 2 bar Sprühdruk.

Tablettenherstellung:

[0109] Das Granulat wird mit 0.5 % (m/m) Magnesiumstearat für 10 min im Erweka Bikonusmischer gemischt. Die Tablettierung erfolgt auf einer instrumentierten Korsch EK 0 Exzenterpresse (11 mm Stempel, Wölbungsradius 8,5) zu Tabletten mit 500 mg Masse und einem Wirkstoffgehalt von 175 mg. Die Tabletten zerfallen nicht in den Freisetzungsmedien.

[0110] Gemessen nach USP Paddle (50 Upm) bei 37 °C in acidem Medium mit 0, 5, 10 oder 40 % EtOH (v/v) bei pH 1,2 für 2 Stunden und anschließendem Umpuffern auf gepuffertes Medium nach USP Paddle pH 6,8 mit dem jeweils gleichem EtOH-Gehalt zum Zeitpunkt nach insgesamt 2 und 6 Stunden.

[0111] Gemessen nach USP Paddle (50 Upm) bei 37 °C in acidem Medium mit 0, 5, 10 oder 40 % EtOH (v/v) bei pH 1,2 für 2 Stunden und anschließendem Umpuffern auf gepuffertes Medium nach USP Paddle pH 6,8 mit dem jeweils gleichem EtOH-Gehalt zum Zeitpunkt nach insgesamt 2 und 6 Stunden.

Tabelle 4

	Wirkstofffreisetzung [%] nach 2 Stunden	Wirkstofffreisetzung [%] nach 6 Stunden
Ohne EtOH	58,3	76,9
5 % EtOH	49,1	64,6
10 % EtOH	44,2	57,4
40 % EtOH	62,9	95,6

[0112] Ergebnis: Die oben stehende Formulierung bleibt in acidem Medium und in gepuffertem Medium nach 6 Stunden bei allen EtOH-Konzentrationen unterhalb des geforderten 20 % Werts für die Beschleunigung oder Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung in Vergleich zum Medium ohne EtOH. Die Formulierung ist daher ist daher besonders geeignet, um den Einfluss von EtOH auf die Wirkstofffreisetzung zu vermindern.

Beispiel 5

Matrix-Tabletten, enthaltend den Wirkstoff Diltiazem HCl, eingebettet in eine Matrix aus 20 Gew.-% Eudragit® RS.

Granulierung:

[0113] 700 g Diltiazem HCl und 1300 g Calciumhydrogenphosphat werden im Wirbelschichtgerät gemischt und vorgewärmt. Bei Erreichen einer Produkttemperatur von 25–30°C werden 1.6 L der auf 25 % (m/m) mit Wasser verdünnten EUDRAGIT® RS 30 D Suspension mit einer Sprühdrate von 7.4 g/min bis 31.7 g/min eingesprüht und das Material dadurch granuliert. Als Wirbelschichtgerät wird ein Glatt WSG 2 (top spray Modus) verwendet mit 1.2 mm Düsendurchmesser und 2 bar Sprühdruk.

Tablettenherstellung:

[0114] Das Granulat wird mit 0.5 % (m/m) Magnesiumstearat für 10 min im Erweka Bikonusmischer gemischt. Die Tablettierung erfolgt auf einer instrumentierten Korsch EK 0 Exzenterpresse (12 mm Stempel, Wölbungsradius 20) zu Tabletten mit 500 mg Masse und einem Wirkstoffgehalt von 175 mg. Die Tabletten zerfallen nicht in den Freisetzungsmedien.

Tabelle 5

	Wirkstofffreisetzung [%] nach 2 Stunden	Wirkstofffreisetzung [%] nach 6 Stunden
Ohne EtOH	63,1	84,6
5 % EtOH	63,2	88,2
10 % EtOH	62,6	84,8
40 % EtOH	70,0	88,8

[0115] Ergebnis: Die oben stehende Formulierung bleibt in acidem Medium und in gepuffertem Medium nach 6 Stunden bei allen EtOH-Konzentrationen unterhalb des geforderten 20 % Werts für die Beschleunigung oder Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung in Vergleich zum Medium ohne EtOH. Die Formulierung ist daher ist daher besonders geeignet, um den Einfluss von EtOH auf die Wirkstofffreisetzung zu vermindern.

Patentansprüche

1. Verwendung von magensaftunlöslichen (Meth)acrylat-Copolymeren in oralen Retard-Arzneiformen als Matrixbildner für den enthaltenen Wirkstoff zur Verringerung des Effektes der Beschleunigung oder Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung durch den Einfluss von Ethanol unter in-vitro Bedingungen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstofffreisetzung in acidem Medium nach USP Paddle bei pH 1,2 und 37 °C mit einem Gehalt von 5 oder 10 oder 40 % Ethanol (v/v) zum Zeitpunkt nach 2 Stunden im Vergleich zum Medium ohne Ethanol um nicht mehr als 20 % erhöht oder erniedrigt ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstofffreisetzung, gemessen nach USP Paddle bei 37 °C in acidem Medium bei pH 1,2 für 2 Stunden und anschließendem Umpuffern auf gepuffertes Medium nach USP Paddle pH 6,8 mit einem Gehalt der Medien von übereinstimmend jeweils 5 oder 10 oder 40 % Ethanol (v/v) zum Zeitpunkt nach insgesamt 6 Stunden im Vergleich zum Medium ohne Ethanol um nicht mehr als 20 % erhöht oder erniedrigt ist.

4. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die wirkstoffhaltige Matrix 5 bis 80 Gew.-% des magensaftunlöslichen (Meth)acrylat-Copolymeren, den Wirkstoff und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthält.

5. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffanteil der Arzneiform 0,01 bis 95 Gew.-% beträgt.

6. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Hilfsstoffanteil der Arzneiform bis zu 94,99 Gew.-% beträgt.

7. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneiform in Form einer Matrixtablette vorliegt.

8. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass magensaftunlösliche (Meth)acrylat-Copolymer ein Polymerisat aus 25 bis 95, Gew.-% C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 75 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe ist.

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass magensaftunlösliche (Meth)acrylat-Copolymer ein Polymerisat aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure ist.

10. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass magensaftunlösliche (Meth)acrylat-Copolymer ein Polymerisat aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat und 0 bis 5 Gew.-% Acrylsäure und/oder Methacrylsäure ist.

11. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass magensaftunlösliche (Meth)acrylat-Copolymer ein Polymerisat aus 98 bis 88 Gew.-% C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl-

oder der Methacrylsäure und 2 bis 12 Gew.-% aus (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Aminogruppe ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen