



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 009 243 A1** 2008.09.18

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 009 243.3**

(22) Anmeldetag: **22.02.2007**

(43) Offenlegungstag: **18.09.2008**

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

(71) Anmelder:

**Evonik Röhm GmbH, 64293 Darmstadt, DE**

(72) Erfinder:

**Gryczke, Andreas, 64347 Griesheim, DE; Petereit, Hans-Ulrich, 64291 Darmstadt, DE; Meier, Christian, Dr., 64295 Darmstadt, DE; Nollenberger, Kathrin, 60433 Frankfurt, DE; Brunnengräber, Christian, 64653 Lorsch, DE; Klosendorf, Andreas, 65307 Bad Schwalbach, DE; Menzel, Reinhard, 64347 Griesheim, DE**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Pellets mit einer Wirkstoff-Matrix und einem Polymerüberzug, sowie ein Verfahren zur Herstellung der Pellets**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Pellets mit Polymerüberzug und einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 300 bis 1100 µm, enthaltend eine pharmazeutisch wirksame Substanz, eingebettet in einer Polymermatrix aus einem oder mehreren Polymeren, dadurch gekennzeichnet, dass die Pellets eine Friabilität von höchstens 0,1%, gemessen mit 200 g Pellets auf einer Siebmaschine mit 200 µm Sieb, einem Siebdurchmesser von 20 cm und 1,5 mm Schüttel-Amplitude bei einer Schüttel-Frequenz von 50 1/sec für 10 min in Gegenwart von sechs Gummwürfeln mit 1,8 cm Kantenlänge, aufweisen und mit einem Polymerüberzug aus einem anionischen (Meth)acrylat-Polymer überzogen sind mit der Maßgabe, dass die Pellets im Freisetzungstest nach USP in künstlichem Magensaft bei pH 1,2 nach 120 min nicht mehr als 10% des enthaltenen Wirkstoffs freisetzen.

**Beschreibung**

## Technischer Hintergrund

**[0001]** WO 01/68058 beschreibt die Verwendung einer mehrschichtigen Arzneiform, die im wesentlichen aufgebaut ist aus einem Kern mit einem pharmazeutischen Wirkstoff, einem inneren Überzug aus einem Copolymeren oder einer Mischung von Copolymeren, die sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzen und einem äußeren Überzug aus einem Copolymeren, das sich aus 75 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 25 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest zusammensetzt. Der Mengenanteil des äußeren Überzugs soll im Bereich von 10 bis 50 Gew.-% bezogen auf das Gewicht des Kerns mit dem Wirkstoff und den inneren Überzug betragen.

**[0002]** US 2005/0191352 beschreibt die Herstellung von pharmazeutische Wirkstoffe enthaltenden Extrudaten mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung mittels Schmelzextrusion. Die zu extrudierenden Mischungen können neben dem Wirkstoffe Polymere wie z. B. Eudragit® RS, Eudragit® NE oder Mischungen dieser Polymere enthalten. Die Extrusion erfolgt bevorzugt in einem Doppelschneckenextruder. Die aufgetragenen Extrudate können im heißen Zustand mittels rotierender Messer zu zylindrischen oder auch zu sphärischen, elipsoiden oder linsenförmigen Partikeln zerkleinert und geformt werden. Die so erhaltenen wirkstoffhaltigen Partikel können, z. B. durch Verfüllen in Kapseln, zu multipartikulären Arzneiformen weiterverarbeitet werden.

**[0003]** EP 1 563 897 A1 beschreibt eine Vorrichtung zur Herstellung gerundeter Pellets (Pelletizer). Die Vorrichtung besteht aus einer vorgeschalteten Zufuhreinrichtung, für insbesondere aus einem Extruder zugeführtes verformbares Material und einem Gehäuse mit einer rotierenden Schneideinheit zum Schneiden des Materials in Materialabschnitte, sowie Mitteln zur Erzeugung eines Gasstroms im Gehäuse, durch dessen Wirkung die Materialabschnitte gegen eine Gehäusewand prallen, wobei sie eine Abrundung erfahren. Bevorzugt ist die Gehäusewand gekühlt, um den Materialabtrag zu verringern. Die Vorrichtung eignet sich insbesondere zur Herstellung von Pellets für den Pharmabereich, indem pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z. B. Polymere, mit mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff im Extruder vermengt, das Extrudat im Schneidgehäuse durch eine Düse austritt und durch Heißabschlag unter Gaskühlung zu Pellets zerteilt und ausgerundet wird.

## Aufgabe und Lösung

**[0004]** Die Erfindung geht von überzogenen Arzneiformen aus, wie sie z. B. aus WO 01/68058 bekannt sind. In der WO 01/68058 werden für den äußeren Polymerüberzug Auftragsmengen allgemein von 10 bis 50 Gew.-% und in den Beispielen 14 bis 30 Gew.-% bezogen auf das Gewicht des Kerns mit dem Wirkstoff und dem inneren Überzug, angegeben. Die in WO 01/68058 beschriebene Arzneiform ist durch ihren Schichtaufbau aufwendig in der Herstellung. Es sollte daher eine leichter und kostengünstiger herstellbare technische Alternative bereitgestellt werden.

**[0005]** Die Aufgabe wird insbesondere gelöst durch wirkstoffhaltige Pellets mit Polymerüberzug und einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 300 bis 1100 µm, enthaltend eine pharmazeutisch wirksame Substanz, eingebettet in einer Polymermatrix aus einem oder mehreren Polymeren, dadurch gekennzeichnet, dass die Pellets eine Friabilität von höchstens 0,1%, gemessen mit 200 g Pellets auf einer Siebmaschine mit 200 µm Sieb, einem Siebdurchmesser von 20 cm und 1,5 mm Schüttel-Amplitude bei einer Schüttel-Frequenz von 50 1/sec für 10 min in Gegenwart von sechs Gummwürfeln mit 1,8 cm Kantenlänge, aufweisen und mit einem Polymerüberzug aus einem anionischen (Meth)acrylat-Copolymer überzogen sind mit der Maßgabe, dass die Pellets im Freisetzungstest nach USP in künstlichem Magensaft bei pH 1,2 nach 120 min nicht mehr als 10% des enthaltenen Wirkstoffs freisetzen

**[0006]** Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Pellets.

**[0007]** Die Erfindung betrifft weiterhin multipartikuläre Arzneiformen, enthaltend ein oder mehrere der erfindungsgemäßen Pellets.

## Ausführung der Erfindung

**[0008]** Die Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Pellets mit Polymerüberzug und einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 300 bis 1100 µm,

enthaltend eine pharmazeutisch wirksame Substanz, eingebettet in einer Polymermatrix aus einem oder mehreren Polymeren, dadurch gekennzeichnet, dass die Pellets eine Friabilität von höchstens 0,1%, gemessen mit 200 g Pellets auf einer Siebmaschine mit 200 µm Sieb, einem Siebdurchmesser von 20 cm und 1,5 mm Schüttel-Amplitude bei einer Schüttel-Frequenz von 50 1/sec (50 Hertz) für 10 min in Gegenwart von sechs Gummwürfeln mit 1,8 cm Kantenlänge, aufweisen und mit einem Polymerüberzug aus einem anionischen (Meth)acrylat-Copolymer überzogen sind mit der Maßgabe, dass die Pellets im Freisetzungstest nach USP in künstlichem Magensaft bei pH 1,2 nach 120 min nicht mehr als 10%, bevorzugt nicht mehr als 7%, besonders bevorzugt nicht mehr als 5%, insbesondere nicht mehr als 3% des enthaltenen Wirkstoffs freisetzen.

#### Wirkstofffreisetzung nach USP

**[0009]** 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 (100 Upm, 37°C) bestimmt werden: Die Pellets werden zunächst für 120 min in künstlichen Magensaft (USP) bei pH 1,2 auf Magensaftresistenz geprüft. Die Wirkstoffkonzentration im Testmedium kann abhängig vom Wirkstoff z. B. photometrisch bestimmt werden.

#### Mittlere Teilchengröße

**[0010]** Die mittlere Teilchengröße der Pellets kann im Bereich von 300 bis 1100, bevorzugt von 400 bis 1000 µm liegen.

#### Wirkstoffanteil

**[0011]** Der Wirkstoffanteil kann bezogen auf ein Pellet ohne Polymerüberzug kann 0,1 bis 70, bevorzugt 10 bis 60 Gew.-% betragen.

#### Friabilität

**[0012]** Die erfindungsgemäßen Pellets weisen eine außerordentlich hohe Abriebfestigkeit bzw. Friabilität auf. Die Abriebfestigkeit ist deutlicher höher als bei üblichen Arzneiformen bzw. Pellets und ist im Standardtest nach Ph. Eur. (5. Ausgabe, Abschnitt 2.9.7 kaum noch feststellbar oder keiner 0,001%, also praktisch null. Der Standardtest ist daher zur Differenzierung der Friabilität zwischen Pellets des Standes der Technik und den erfindungsgemäßen Pellets kaum geeignet.

**[0013]** Die Friabilität der erfindungsgemäßen Pellets wird daher durch einen modifizierten Test mit gegenüber dem Standardtest verschärften Bedingungen beschrieben.

**[0014]** Die Pellets weisen eine Friabilität von höchstens 0,1, bevorzugt höchstens 0,05%, gemessen mit 200 g Pellets auf einer Siebmaschine mit 200 µm Sieb, einem Siebdurchmesser von 20 cm und 1,5 mm Schüttel-Amplitude bei einer Schüttelfrequenz von 50 1/s (50 Hertz) für 10 min in Gegenwart von sechs Gummwürfeln mit 1,8 cm Kantenlänge (Gewicht der Gummwürfel je 8,3 g), aufweisen.

**[0015]** Die Gummwürfel haben eine Kantenlänge von 1,8 cm und ein Gewicht von je 8,3 g, die Dichte des Gummis beträgt demnach ca. 1,42 g/cm<sup>3</sup>. Bevorzugt sind Gummwürfel aus Hartgummi.

**[0016]** Die Friabilität in % wird bestimmt, indem der aufgefangene Abrieb gewogen und ins Verhältnis zum Ausgangsgewicht der Pellets gesetzt wird.

**[0017]** Zur Messung der Friabilität kann z. B. eine Siebmaschine Retsch AS 200 Control verwendet werden. Siebmaschinen anderer Hersteller, mit denen sich die angegebenen Schüttelbedingungen herstellen lassen sind gleichermaßen geeignet.

#### Polymermatrix

**[0018]** Die erfindungsgemäßen Pellets enthalten eine pharmazeutisch wirksame Substanz, eingebettet in einer Polymermatrix aus einem oder mehreren Polymeren, bevorzugt (Meth)acrylat-Copolymeren.

**[0019]** Der Anteil der Polymermatrix bezogen auf ein Pellet ohne Polymerüberzug kann z. B. 20 bis 99,9 Gew.-%, bevorzugt 30 bis 60 Gew.-% betragen.

**[0020]** Die Polymermatrix kann pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe, z. B. Bindemittel, enthalten.

(Meth)acrylat-Copolymere in der Polymermatrix

**[0021]** Die Polymermatrix kann kationische (Meth)acrylat-Copolymere, insbesondere (Meth)acrylat-Copolymere mit quaternären Ammoniumgruppen oder (Meth)acrylat-Copolymeren mit tertiären Ammoniumgruppen enthalten.

**[0022]** Die Polymermatrix kann ganz oder teilweise neutrale oder im Wesentlichen neutrale Methacrylat-Copolymere enthalten oder daraus bestehen.

(Meth)acrylatcopolymere mit quaternären Ammoniumgruppen (Typ EUDRAGIT® RS/RL)

**[0023]** Geeignete Polymere für die Polymermatrix sind z. B. (Meth)acrylat-Copolymere mit quaternären Ammoniumgruppen. (Meth)acrylat-Copolymere mit quaternären Ammoniumgruppen sind z. B. aus EP-A 181 515 oder aus DE-PS 1 617 751 bekannt. Es handelt sich um unabhängig vom pH-Wert wasserunlösliche bzw. in Wasser lediglich quellbare Polymerisate, die für Arzneimittelüberzüge geeignet sind. Als mögliches Herstellungsverfahren ist die Substanzpolymerisation in Gegenwart eines im Monomergemisch 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.

**[0024]** Die Polymermatrix kann ein Polymerisat aus 98 bis 85 Gew.-% C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 2 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe oder eine Mischung mehrerer Polymer dieser Substanzklasse enthalten.

**[0025]** Bevorzugte C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sind Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat, Butylmethacrylat und Methylmethacrylat.

**[0026]** Als (Meth)acrylat Monomer mit quaternären Ammoniumgruppen wird 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid besonders bevorzugt.

**[0027]** Die Polymermatrix kann ein Polymerisat aus 93 bis 88 Gew.-% C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 7 bis 12 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe enthalten (Typ Eudragit® RL).

**[0028]** Ein konkret geeignetes Copolymer enthält z. B. 60 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid (EUDRAGIT® RL).

**[0029]** Die Polymermatrix kann ein Polymerisat aus 97 bis mehr als 93 Gew.-% C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 3 bis weniger als 7 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe enthalten (Typ Eudragit® RS).

**[0030]** Ein konkret geeignetes Copolymer enthält 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid aufgebaut sein (EUDRAGIT® RS).

**[0031]** Insbesondere kommen auch Mischungen der genannten (Meth)acrylatcopolymere von Typ Eudragit® RL und Eudragit® RS in Frage, z. B. im Verhältnis von 20 zu 1 bis 1 zu 20, bevorzugt von 9 zu 1 bis 1 zu 9 Gewichtsteilen. Insbesondere bevorzugt sind Mischungen aus EUDRAGIT® RS und EUDRAGIT® RL.

Neutrale (Meth)acrylatcopolymere (Typ EUDRAGIT® NE oder Typ Eudragit® NM)

**[0032]** Weitere geeignete Polymere für die Polymermatrix sind z. B. neutrale oder im wesentlichen neutrale Methacrylat-Copolymere. Neutrale oder im wesentlichen neutrale Methacrylat-Copolymere können 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 C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylresten bestehen.

**[0033]** Geeignete (Meth)acrylat-Monomere mit neutralen Resten sind z. B. Methylmethacrylat, Ethylme-

thacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat. Bevorzugt sind Methylmethacrylat, Ethylacrylat und Methylacrylat.

**[0034]** In geringen Anteilen, zu weniger als 5, bevorzugt höchstens 2, besonders bevorzugt höchstens 1 oder 0,05 bis 1 Gew.-% können Methacrylatmonomere mit anionischen Resten, z. B. Acrylsäure und/oder Methacrylsäure, enthalten sein.

**[0035]** 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 weniger als 5, bevorzugt 0 bis 2 oder 0,05 bis 1 Gew.-% (Typ EUDRAGIT® NE).

**[0036]** EUDRAGIT® NE und Eudragit® NM sind Copolymere aus 30 Gew.-% Ethylacrylat und 70 Gew.-% Methylmethacrylat.

**[0037]** Bevorzugt sind neutrale oder im Wesentlichen neutrale Methylacrylatcopolymere, 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).

**[0038]** Gemäß EP 1 571 164 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.-% hergestellt werden.

#### (Meth)acrylat-Copolymere mit tertiären Aminogruppen

**[0039]** Weitere geeignete Polymere für die Polymermatrix sind z. B. auch (Meth)acrylatcopolymere mit tertiären Aminogruppen. (Meth)acrylat-Copolymere mit tertiären Aminogruppen können sich teilweise oder ganz aus Alkylacrylaten und/oder Alkylmethacrylaten mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest zusammensetzen. Geeignete (Meth)acrylatcopolymere sind bekannt z. B. aus EP 0 058 765 B1.

**[0040]** (Meth)acrylat-Copolymere mit tertiären Aminogruppen sind nur im einem pH-Bereich in etwa unter pH 5 löslich. Sie werden daher oft zur Geschmacksisolierung von Arzneiformen oder für im Magensaft rasch lösliche Arzneiformen verwendet. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Polymermatrix jedoch mit einem anionischen (Meth)acrylat-Copolymeren überzogen, das sich erst im Darmsaft je nach Typ ab etwa 5,5 oder darüber auflöst. In diesem pH-Bereich sich (Meth)acrylat-Copolymere mit tertiären Aminogruppen unlöslich bzw. lediglich quellend. Sie verhalten sich als Matrixpolymere daher ähnlich retardierend, wie die oben beschriebenen (Meth)acrylat-Copolymere mit quaternären Ammoniumgruppen und stellen somit eine weitere Alternative für die Formulierung erfindungsgemäßen Pellets und Arzneiformen dar.

**[0041]** Ein entsprechendes (Meth)acrylat-Copolymer kann sich z. B. aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest zusammensetzen (Typ EUDRAGIT® E).

**[0042]** Geeignete Monomere mit funktionellen tertiären Aminogruppen sind in US 4 705 695, Spalte 3, Zeile 64 bis Spalte 4, Zeile 13 aufgeführt. Insbesondere zu nennen sind Dimethylaminoethylacrylat, 2-Dimethylaminopropylacrylat, Dimethylaminopropylmethacrylat, Dimethylaminobenzylacrylat, Dimethylaminobenzylmethacrylat, (3-Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat, Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat, (3-Diethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat und Diethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat. Besonders bevorzugt ist Dimethylaminoethylmethacrylat.

**[0043]** Der Gehalt der Monomere mit tertiären Aminogruppen im Copolymeren kann vorteilhafterweise zwischen 20 und 70 Gew.-%, bevorzugt zwischen 40 und 60 Gew.-% liegen. Der Anteile der C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure beträgt 70–30 Gew.-%. Zu nennen sind Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

**[0044]** Ein geeignetes (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen kann z. B. aus 20–30 Gew.-% Methylmethacrylat, 20–30 Gew.-% Butylmethacrylat und 60–40 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut sein.

**[0045]** Ein konkret geeignetes handelsübliches (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen ist z. B. aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut (EUDRAGIT® E100 bzw. EUDRAGIT® E PO (Pulverform)). EUDRAGIT® E100 bzw. EUDRAGIT® E PO sind unterhalb von ca. pH 5,0 wasserlöslich und somit auch magensaftlöslich.

Polyvinylacetat/Polyvinylacetat-Copolymere, Ethyl- und Methylcellulose

**[0046]** Die Polymermatrix kann weiterhin auch ein Polyvinylacetat, ein Polyvinylacetat-Copolymer (z. B. Typ Kollicoat® SR 30D oder Kollidon® SR), eine Ethylcellulose oder eine Methylcellulose enthalten.

Polymerüberzug

**[0047]** Die wirkstoffhaltigen Pellets sind mit einem Polymerüberzug aus einem anionischen (Meth)acrylat-Copolymer überzogen.

**[0048]** Der Polymerüberzug kann bezogen auf das Pelletgewicht 1 bis 15, 1 bis weniger als 14, bevorzugt 1 bis 13, besonders bevorzugt 1 bis weniger als 10, insbesondere 4 bis 9 Gew.-% betragen.

**[0049]** Der Polymerüberzug kann pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe, z. B. Weichmacher, enthalten.

**[0050]** Der Polymerüberzug kann ein Polymerisat aus 25 bis 95, Gew.-% C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 75 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe enthalten.

**[0051]** Der Polymerüberzug kann ein Polymerisat aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat enthalten.

**[0052]** Der Polymerüberzug kann ein Polymerisat aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat enthalten.

**[0053]** Der Polymerüberzug kann ein Polymerisat aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure enthalten.

(Meth)acrylatcopolymere mit anionischen Gruppen (Typen EUDRAGIT® L, L 100 55, S und FS)

**[0054]** Geeignete anionische (Meth)acrylatcopolymere sind Polymerisate aus 25 bis 95, Gew.-% C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 75 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe. Entsprechende Polymere sind je nach Gehalt an anionischen Gruppen und dem Charakter der weiteren Monomere bei pH-Werten oberhalb von pH 5,0 wasserlöslich und somit auch darmsaftlöslich.

**[0055]** 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.

**[0056]** C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

**[0057]** Ein (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein.

**[0058]** 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).

**[0059]** EUDRAGIT® L ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Methylmethacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure.

**[0060]** EUDRAGIT® L 100-55 ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® L 30D-55 ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® L 100-55.

**[0061]** Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure

und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

**[0062]** 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).

**[0063]** EUDRAGIT® FS ist ein Copolymer aus 25 Gew.-%, Methylmethacrylat, 65 Gew.-% Methylacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® FS 30D ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® FS.

**[0064]** 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 vinylich copolymerisierbarer Monomeren

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

**[0065]** 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.

**[0066]** Das Copolymer besteht bevorzugt in wesentlichen bis ausschließlich aus den Monomeren Methacrylsäure, Methylacrylat und Ethylacrylat in den oben angegebenen Mengenanteilen.

**[0067]** 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 vinylich copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Methylmethacrylat, Butylmethacrylat, Butylacrylat oder Hydroxyethylmethacrylat enthalten sein.

**[0068]** 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.

**[0069]** 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 Teilchengroßenbereich gebracht werden.

**[0070]** Dies kann durch einfaches Brechen extrudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

**[0071]** 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, Stifmühlen, 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.

**[0072]** 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 vinylich copolymerisierbarer Monomeren, wobei sich die Anteile der Monomeren zu 100 Gew.-% addieren,

zusammensetzt, 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.

**[0073]** 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. 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.

**[0074]** 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.

**[0075]** 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 vinylich copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Methylmethacrylat, Butylacrylat, Hydroxyethylmethacrylat, Vinylpyrrolidon, Vinylmalonsäure, Styrol, Vinylalkohol, Vinylacetat und/oder deren Derivate enthalten sein.

**[0076]** 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.

**[0077]** Dies kann durch einfaches Brechen extrudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

**[0078]** 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.

**[0079]** 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.

**[0080]** Die genannten Copolymerisate können 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 wassergelöster Initiatoren und (vorzugsweise anionischer) Emulgatoren. Im Falle der Substanzpolymerisation kann das Copolymer in fester Form durch Brechen, Extrusion, Granulieren oder Heißabschlag erhalten werden.

**[0081]** Zur Einstellung spezieller Freisetzungsprofile bzw. Freisetzungsorte können auch Mischungen der genannten anionischen (Meth)acrylat-Copolymere zum Einsatz kommen. Gegebenenfalls können auch Mischungen der anionischen (Meth)acrylat-Copolymere mit nicht mehr als 50, bevorzugt 10 bis 30 Gew.-% der bereits genannten, neutralen oder im wesentlichen neutralen Methacrylat-Copolymeren vorliegen. Bevorzugt enthalten die Überzüge jedoch höchstens 10 Gew.-%, bevorzugt 0–5 Gew.-%, insbesondere keine neutralen oder im wesentlichen neutralen Methacrylat-Copolymeren.

#### Wirkstoffe

**[0082]** Die enthaltene pharmazeutisch wirksame Substanz kann ein pharmazeutischer Wirkstoff oder ein Nahrungsergänzungsmittel sein.

**[0083]** Eine der folgenden pharmazeutisch wirksamen Substanzen kann enthalten sein:

Acamprosat, Aceclofenac, Acemetacin, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acetylytyrosin, Acipimox, Acitretin, Alanin, Alendronsäure, Amethopterin, Aminosäuren, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Atorvastatin, Azidocillin, Aztreonam, Bacampicillin, Baclofen, Benazepril, Bendamustin, Benzylpenicillin, Bezafibrat, Biotin, Bornaprin, Bumetanid, Cabastin, Canrenoinsäure, Carbamoylphenoxyessigsäure, Carbidopa, Carbimazol, Carbocistein, Carisoprodol, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefazolin, Cefepim, Cefetamet, Cefixim, Cefotaxim, Cefotiam, Cefoxitin, Cefpodoxim, Ceftazidim, Ceftibuten, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Chlorambucil, Cidofovir, Cilastatin, Cilazapril, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Cisatracurium besilat, Clavulansäure, Clodronsäure, Clorzepat, Cromoglicinsäure, Desmeninol, Diclofenac, Dicloxacillin, Enoxacin, Eprosartan, Etacrynsäure, Etidronsäure, Etofyllin, Etomidat, Felbinac, Felodipin, Fenofibrat, Fexofenadin, Flavoxat, Fleroxacin, Flucloxacillin, Flufenaminsäure, Flumazenil, Flupirtin, Flurbiprofen, Fluvastatin, Fosfomycin, Fosinopril, Furosemid, Fusidinsäure, Gabapentin, Gemfibrozil, Ibandronsäure, Ibuprofen, Iloprost, Imidapril, Imipenem, Indomethacin, Irinotecan, Isradipin, Ketoprofen, Lercanidipin, Levodopa, Levofloxacin, Liothyronin, Liponsäure, Lisinopril, Lodoxamid, Lomefloxacin, Lonazolac, Loracarbef, Loratadin, Lovastatin, Mefenaminsäure, Meropenem, Mesalazin, Metamizol, Methotrexat, Methyl dopa, Mezlocillin, Moexipril, Montelukast, Moxifloxacin, Mupirocin, Naproxen, Natamycin, Nateglinid, Nedocromil, Nicotinsäure, Nifedipin, Nilvadipin, Nimodipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Norfloxacin, Ofloxacin, Olsalazin, Orotsäure, Oxacillin, Pamidronsäure, Pangamsäure, Penicilliamin, Phenoxymethylpenicillin, Pentosanpolysulfat, Perindopril, Pethidin, Pipemidsäure, Piperacillin, Pirenoxin, Piretanid, Probenecid, Proglumid, Propicillin, Prostaglandine, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Repaglinid, Reserpin, Risedronsäure, Salicylsäure, Sulfasalazin, Spirapril, Sulbactam, Sulfasalazin, Sulfatamicillin, Tazaroten, Tazobactam, Telmisartan, Tiagabin, Tiaprofensäure, Tilidin, Tiludronsäure, Trandolapril, Tranexamsäure, Valproinsäure, Vigabatrin, Vincamin, Vinpocetin, Zanamivir, Zoledronsäure, Zopiclon, in Betracht, sowie deren Salze, Isomere und Kombinationen.

#### Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßer Pellets

**[0084]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Pellets mit Polymerüberzug mittels Schmelzverarbeitung, wobei die pharmazeutisch wirksame Substanz, das oder die Polymere für die Polymermatrix vermischt werden und für mindestens 10 sec, bevorzugt für mindestens 20 sec eine Temperatur von mindestens 5°C oberhalb der Glastemperatur des Polymeren oder im Falle einer Polymermischung bezogen auf das Polymer mit der höchsten Glasübergangstemperatur einwirkt, die Mischung in einem Extruder bevorzugt einem Doppelschneckenextruder, extrudiert, ausgetragen und durch Heißabschlag mit anschließender Ausrundung zu Pellets mit einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 300 bis 1100, bevorzugt von 400 bis 1000 µm ausgerundet wird, und die Pellets mittels Spähauftrag mit einem Polymerüberzug aus einem anionischen (Meth)acrylat-Copolymer überzogen werden.

**[0085]** Der Polymermatrix können bei der Herstellung der Pellets pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe zugesetzt werden.

**[0086]** Auf die zu verarbeitende Mischung soll als Mindestanforderung für mindestens 10, bevorzugt für mindestens 20 sec eine Temperatur von mindestens 5, bevorzugt von mindestens 10°C oberhalb der Glastemperatur des Polymeren mit der höchsten Glasübergangstemperatur einwirken. Dies bewirkt die Ausbildung einer einheitlichen Schmelzphase.

**[0087]** Unter Glastemperatur 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. Die Glastemperatur von Eudragit® RS beträgt etwa 50°C.

**[0088]** Unter Praxisbedingungen werden in vielen Fällen entsprechende Mindesttemperaturen meist leicht erreicht oder übertroffen und auch über längere Zeiträume gehalten, ohne dass die für die pharmazeutisch wirksame Substanz oder die enthaltenen Polymere kritisch wäre. Typische Verarbeitungstemperaturen im Extruder können je nach Polymerzusammensetzung der Mischung z. B. 50 bis 200, bevorzugt 100 bis 180°C betragen.

**[0089]** Je nach Mischungsbestandteilen, insbesondere den enthaltenen pharmazeutisch wirksamen Substanzen, ist jedoch darauf zu achten, dass Temperaturen und Verweildauern so zu bemessen sind, dass thermische Schädigungen oder Beeinträchtigungen möglichst vermieden werden. In der Regel wird man versuchen die Verarbeitungstemperaturen und die Verweildauern eher möglichst gering einzustellen. Ein Fachmann kann dies in Kenntnis der Erfindung leicht auf den Einzelfall abstellen und entsprechend verfahren.

#### Aufbringen des Polymerüberzugs

**[0090]** Die Polymerüberzüge auf die wirkstoffhaltige Pellets können z. B. durch Sprühauftrag bevorzugt in Wirbelschichtgeräten aufgebracht werden. Der Polymerüberzug wird üblicherweise mit Weichmachern und Trennmitteln nach geeigneten Verfahren gemischt. Hierbei kann das Polymer als Lösung oder Suspension vorliegen. Die Hilfsstoffe können ebenfalls gelöst oder suspendiert sein. Organische oder wässrige Löse- oder Dispergiemittel können verwendet werden. Zur Stabilisierung der Dispersion können zusätzlich Stabilisatoren verwendet werden (Beispiel: Polysorbat 80 oder andere geeignete Emulgatoren bzw. Stabilisatoren).

**[0091]** Beispiele für Trennmittel sind Glycerolmonostearat oder andere geeignete Fettsäurederivate, Kieselsäurederivate oder Talkum. Beispiele für Weichmacher sind Propylenglykol, Phthalate, Polyethylenglykole, Sebacate oder Citrate, sowie andere in der Literatur erwähnte Substanzen.

#### Multipartikuläre Arzneiform

**[0092]** Die erfindungsgemäßen Pellets können in einer multipartikulären Arzneiform, insbesondere in Tabletten, Minitabletten, Kapseln, Sachets oder Trockensäften enthalten sein.

**[0093]** Eine multipartikuläre Arzneiform kann als Einzeldosis, z. B. eine Kapsel, zweckmäßigerweise z. B. 20 bis 1000 einzelne Pellets enthalten. Die enthaltenen Pellets können untereinander gleich sein und aus einer einheitlichen Pelletpopulation stammen. Es können auch mehrere, von einander verschiedene Pelletpopulationen mit unterschiedlichen Formulierungen nebeneinander in einer multipartikulären Arzneiform enthalten sein.

**[0094]** Die erfindungsgemäßen Pellets können somit zur Herstellung von Arzneiformen, insbesondere multipartikulären Arzneiform verwendet werden.

#### Hilfsstoffe

**[0095]** Die Polymermatrix und/der Polymerüberzug pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthält.

**[0096]** Grundsätzlich müssen natürlich alle eingesetzten Hilfsstoffe toxikologisch unbedenklich und für den Verwendungszweck, insbesondere in Nahrungsergänzungsmitteln oder Arzneiformen geeignet sein und ohne Risiko für den Konsumenten oder Patienten zu verwenden sein.

**[0097]** Einsatzmengen und Verwendung der üblichen Zuschlagstoffe in Arzneimittelüberzügen oder Beschichtungen sind dem Fachmann geläufig. Übliche Zuschlagstoffe können z. B. Trennmittel, Pigmente, Stabilisatoren, Antioxidantien, Porenbildner, Penetrationsförderer, Glanzmittel, Aromastoffe oder Geschmacksmittel sein. Sie dienen als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten oder sie erreichen in der Arzneiform zusätzliche vorteilhafte Eigenschaften. Sie werden den Polymerzubereitungen vor der Verarbeitung zugesetzt und können die Permeabilität der Überzüge beeinflussen, was ggf. als zusätzlicher Steuerparameter genutzt werden kann.

- Trennmittel:

**[0098]** Trennmittel besitzen in der Regel lipophile Eigenschaften und werden in der Regel den Sprühsuspensionen zugesetzt. Sie verhindern eine Agglomeration der Kerne während der Befüllung. Bevorzugt werden Talkum, Mg- oder Ca – Stearat, gemahlene Kieselsäure, Kaolin oder nicht ionische Emulgatoren mit einem HLB-Wert zwischen 3 und 8 eingesetzt. Übliche Einsatzmengen für Trennmittel liegen zwischen 0,5 bis 100 Gew.-% bezogen auf die Summe aus Wirkstoff, wasserlöslichem (Meth)acrylatcopolymer und wasserunlöslichem Polymer.

- Pigmente:

**[0099]** Die zu verwendenden Pigmente nicht toxisch und für pharmazeutische Zwecke geeignet. Siehe dazu z. B. auch: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, Nr. 4, S. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV vom 25.08.1980.

**[0100]** Geeigete Pigmente sind z. B. Aluminiumoxidpigmente oder Gelborange, Cochenillerotlack, Farbpigmente auf Basis von Aluminiumoxid bzw Azofarbstoffen, Sulfonsäurefarbstoffe, Gelborange S (E 110, C. I. 15985, FD&C Yellow 6), Indigocarmin (E 132, C. I. 73015, FD&C Blue 2), Tartrazin (E 102, C. I. 19140, FD&C Yellow 5), Ponceau 4R (E 125, C. I. 16255, FD&C Cochineal Red A), Chinolingelb (E 104, C. I. 47005, FD&C Yellow 10), Erythrosin (E 127, C. I. 45430, FD&C Red 3), Azorubin (E 122, C. I. 14720, FD&C Carmoisine), Amaranth (E 123, C. I. 16185, FD&C Red 2), Brillantsäuregrün (E 142, C. I. 44090, FD&C Green S).

**[0101]** Die angegebenen E-Nummern der Pigmente beziehen sich auf eine EU-Nummerierung. Siehe dazu auch „Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, Nr. 4, S. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV vom 25.08.1980. Die FD&C-Nummern beziehen sich auf die Zulassung in Food, Drugs und Cosmetics durch U. S. Food and Drug Administration (FDA) beschrieben in: U. S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations – Title 21 Color Additive Regulations Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications (CFR 21 Part 82).

- Weichmacher

**[0102]** Weitere Zuschlagstoffe können auch Weichmacher sein. Übliche Mengen liegen zwischen 0 und 50, bevorzugt 5 bis 20 Gew.-%.

**[0103]** Weichmacher können je nach Typ (lipophil oder hydrophil) und zugesetzter Menge die Funktionalität der Polymerschicht beeinflussen. Weichmacher erreichen durch physikalische Wechselwirkung mit dem Polymeren eine Absenkung der Glasübergangstemperatur und fördern in Abhängigkeit von der zugesetzten Menge die Verfilmung. Geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20.000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen.

**[0104]** Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Succroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 200 bis 12.000. Bevorzugte Weichmacher sind Triethylcitrat (TEC), Acetyltriethylcitrat (ATEC) und Dibutylsebacat (DBS). Weiterhin zu nennen sind in der Regel bei Raumtemperatur flüssige Ester wie Citrate, Phthalate, Sebacate oder Rizinusöl. Bevorzugt werden Zitronensäure- und Sebacinsäureester verwendet.

**[0105]** Die Zugabe der Weichmacher zur Formulierung kann in bekannter Weise, direkt, in wässriger Lösung oder nach thermischer Vorbehandlung einer Mischung vorgenommen werden. Auch können Mischungen von Weichmachern eingesetzt werden.

#### Überziehen der Pellets

**[0106]** Die Filmüberzüge auf die wirkstoffhaltige Pellets werden üblicherweise in Wirbelschichtgeräten aufgebracht. Der Polymerüberzug wird üblicherweise mit Weichmachern und Trennmitteln nach geeigneten Verfahren gemischt. Hierbei kann das Polymer als Lösung oder Suspension vorliegen. Die Hilfsstoffe können ebenfalls gelöst oder suspendiert sein. Organische oder wässrige Löse- oder Dispergiermittel können verwendet werden. Zur Stabilisierung der Dispersion können zusätzlich Stabilisatoren verwendet werden (Beispiel: Poly-

sorbat 80 oder andere geeignete Emulgatoren bzw. Stabilisatoren).

**[0107]** Beispiele für Trennmittel sind Glycerolmonostearat oder andere geeignete Fettsäurederivate, Kieselsäurederivate oder Talkum. Beispiele für Weichmacher sind Propylenglykol, Phthalate, Polyethylenglykole, Sebacate oder Citrate, sowie andere in der Literatur erwähnte Substanzen.

#### BEISPIELE

**[0108]** Alle Beispiele wurden auf einem gleichläufigen 18 mm Doppelschneckenextruder mit einer funktionellen Länge des Verfahrensteils von 40D extrudiert. Die Extrusionstemperatur lag im Einzugsbereich bei 10°C–100°C, in den folgenden Zylindern des Extruders wurde die Temperatur auf bis zu 160°C erhöht. Die Schmelze wurde bei 160°C ausgetragen und in einem luftgekühlten Heißabschlagprozeß zu Pellets geschnitten. Für den Heißabschlagprozeß wird die Schmelze am Ende des Extrusionsverfahrensteils in einen kegelförmigen Schmelzekanal geführt, welcher am Ende mehrere Austrittsöffnungen am Fuß in Form eines Rings hat. Über diesen Ring rotiert ein oder mehrere Messer, welche(s) die Schmelze in heißem Zustand abschneidet. Die Pellets werden in einem Luftstrom gekühlt und abtransportiert. Die Ausrundung der Pellets erfolgt durch die in der Schmelze noch vorhandene Oberflächenspannung und nicht oder nur in einem sehr geringen Maße während des Transports der Pellets direkt nach dem Abschlagprozeß. Der Wirkstoff und die Polymere wurden dem Extruder über gravimetrische Dosierungen zugeführt.

**[0109]** Die Befilmung der Pellets erfolgte in einem Wirbelschichtgerät ausgerüstet als Bottomspray. Die Ansatzgröße betrug 100 g Pellets.

Das Beispiel V1 ist ein Vergleichsbeispiel

**[0110]** Die Pellets des Beispiels V1 enthalten das wasserunlösliche Polymer EUDRAGIT® RL sowie EUDRAGIT® RS. Die Pellets wurden mit 1 Gew.-%, bezogen auf Polymertrockensubstanz, einer Suspension, enthaltend das magensaftresistente Polymer EUDRAGIT® L 30D-55 befilmt. Die Formulierung zeigt keine Magensaftresistenz, da nach 120 min bei pH 1,2 bereits 16,8% des anfangs enthaltenen Wirkstoffs freigesetzt sind.

**[0111]** Die Sprühsuspension zur Befilmung wurde als 30%ige Suspension hergestellt, enthaltend EUDRAGIT® L 30 D-55, 10% Triethylcitrat bezogen auf 100% Polymerfeststoff, 3% Glycerolmonostearat bezogen auf 100% Polymerfeststoff sowie 40% Polysorbat 80 bezogen auf 100% Glycerolmonostearat.

Die Beispiele 2 bis 5 sind erfindungsgemäße Beispiele:

**[0112]** Die Pellets der Beispiele 2 bis 5 enthalten das wasserunlösliche Polymer EUDRAGIT® RL sowie EUDRAGIT® RS. Die Pellets wurden mit 2% bis 6% (Gew.-%) einer Suspension enthaltend das magensaftresistente Polymer EUDRAGIT® L 30D-55 befilmt. Die Formulierung zeigen Magensaftresistenz, da nach 120 min bei pH 1,2 weniger als 10% des anfangs enthaltenen Wirkstoffs freigesetzt sind. Die Sprühsuspension zur Befilmung wurde als 30%ige Suspension hergestellt, enthaltend EUDRAGIT® L 30D-55, 10% Triethylcitrat bezogen auf 100 Polymerfeststoff, 3% Glycerolmonostearat bezogen auf 100% Polymerfeststoff sowie 40% Polysorbat 80 bezogen auf 100% Glycerolmonostearat.

Beispiel Nr.		V1	V2	V3	V4	V5							
Theophyllin [Gew.-%]		30	30	30	30	30							
Eudragit®RL [Gew.-% ]		35	35	35	35	35							
Eudragit® RS [Gew.-% ]		35	35	35	35	35							
EUDRAGIT® L 30D-55 Film-auftrag [Gew.-%]		1	2	3	4	6							
pH-Wert des Mediums	Zeit [min]	Wirkstofffreisetzung [%]											
1,2	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0							
1,2	15	2,2	0,6	0,2	0,0	0,0							
1,2	30	4,2	1,2	0,5	0,2	0,1							
1,2	60	8,2	2,6	1,2	0,4	0,3							
1,2	90	12,6	4,3	1,9	0,7	0,4							
1,2	120	16,8	6,0	2,7	0,9	0,6							
	6,8		130		20,8		14,1		11,6		1,4		0,9
	6,8		140		24,1		19,2		17,0		2,4		1,2
	6,8		165		30,6		27,8		25,7		18,0		15,8
	6,8		180		33,9		31,8		29,7		21,7		19,6
	6,8		210		39,7		38,6		36,4		26,3		24,3
	6,8		240		44,8		44,2		41,9		30,3		28,2
	6,8		270		49,3		49,1		46,8		37,0		34,9
	6,8		300		53,4		53,5		51,1		42,5		40,4
	6,8		330		57,3		57,4		55,0		47,4		45,2
	6,8		360		60,7		61,0		58,5		51,7		49,5
	6,8		420		67,2		67,5		64,9		59,3		57,0
	6,8		480		72,7		73,0		70,4		65,7		63,4

## ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

### Zitierte Patentliteratur

- WO 01/68058 [[0001](#), [0004](#), [0004](#), [0004](#)]
- US 2005/0191352 [[0002](#)]
- EP 1563897 A1 [[0003](#)]
- EP 181515 A [[0023](#)]
- DE 1617751 [[0023](#)]
- WO 01/68767 [[0037](#)]
- EP 1571164 A2 [[0038](#)]
- EP 0058765 B1 [[0039](#)]
- US 4705695 [[0042](#)]
- WO 2003/072087 [[0064](#), [0079](#)]
- WO 2004/096185 [[0072](#), [0079](#)]
- EP 0704207 A2 [[0079](#)]
- EP 0704208 A2 [[0079](#)]
- DE 2135073 C [[0079](#)]

### Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978) [[0099](#)]
- Deutsche Lebensmittelrundschau 74, Nr. 4, S. 156 (1978) [[0099](#)]
- Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV vom 25.08.1980 [[0099](#)]
- „Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978) [[0101](#)]
- Deutsche Lebensmittelrundschau 74, Nr. 4, S. 156 (1978) [[0101](#)]
- Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV vom 25.08.1980 [[0101](#)]

**Patentansprüche**

1. Wirkstoffhaltige Pellets mit Polymerüberzug und einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 300 bis 1100 µm, enthaltend eine pharmazeutisch wirksame Substanz, eingebettet in einer Polymermatrix aus einem oder mehreren Polymeren, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Pellets eine Friabilität von höchstens 0,1%, gemessen mit 200 g Pellets auf einer Siebmaschine mit 200 µm Sieb, einem Siebdurchmesser von 20 cm und 1,5 mm Schüttel-Amplitude bei einer Schüttel-Frequenz von 50 1/sec für 10 min in Gegenwart von sechs Gummwürfeln mit 1,8 cm Kantenlänge, aufweisen und mit einem Polymerüberzug aus einem anionischen (Meth)acrylat-Copolymer überzogen sind mit der Maßgabe, dass die Pellets im Freisetzungstest nach USP in künstlichem Magensaft bei pH 1,2 nach 120 min nicht mehr als 10% des enthaltenen Wirkstoffs freisetzen.
2. Pellets nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Polymerüberzug 1 bis 15 Gew.-% bezogen auf das Pelletgewicht beträgt.
3. Pellets nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffanteil bezogen auf ein Pellet ohne Polymerüberzug 0,1 bis 70 Gew.-% beträgt.
4. Pellets nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der Polymermatrix bezogen auf ein Pellet ohne Polymerüberzug 20 bis 99,9 Gew.-% beträgt.
5. Pellets nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix und/der Polymerüberzug pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthält.
6. Pellets nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix ein Polymerisat aus 98 bis 85 Gew.-% C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 2 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe oder eine Mischung mehrerer Polymer dieser Substanzklasse enthält.
7. Pellets nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix ein Polymerisat aus 93 bis 88 Gew.-% C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 7 bis 12 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe enthält.
8. Pellets nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix ein Polymerisat aus 97 bis mehr als 93 Gew.-% C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 3 bis weniger als 7 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe enthält.
9. Pellets nach einem oder mehreren der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass in der Polymermatrix eine Mischung der Polymere nach Anspruch 6 und 7 im Verhältnis 20 zu 1 bis 1 zu 20 vorliegt.
10. Pellets nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix ein Copolymer aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat und 0 bis weniger als 5 Gew.-% Acrylsäure und/oder Methacrylsäure enthält.
11. Pellets nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix ein Polymerisat aus 30 bis 80 Gew.-% C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest enthält.
12. Pellets nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix ein Polyvinylacetat, ein Polyvinylacetat-Copolymer, eine Ethylcellulose oder eine Methylcellulose enthält.
13. Pellets nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Polymerüberzug ein Polymerisat aus 25 bis 95, Gew.-% C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 75 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe enthält.
14. Pellets nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Polymerüberzug ein Polymerisat aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat enthält.
15. Pellets nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Polymerüberzug ein Polymerisat aus 20

bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat enthält.

16. Pellets nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Polymerüberzug ein Polymerisat aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure enthält.

17. Pellets nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die enthaltene pharmazeutisch wirksame Substanz ein pharmazeutischer Wirkstoff oder ein Nahrungsergänzungsmittel ist.

18. Pellets nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass eine der folgenden pharmazeutisch wirksamen Substanzen enthalten ist: Acamprosat, Aceclofenac, Acemetacin, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acetyltyrosin, Acipimox, Acitretin, Alanin, Alendronsäure, Amethopterin, Aminosäuren, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Atorvastatin, Azidocillin, Aztreonam, Bacampicillin, Baclofen, Benazepril, Bendamustin, Benzylpenicillin, Bezafibrat, Biotin, Bornaprin, Bumetanid, Cabastin, Canrenoinsäure, Carbamoylphenoxyessigsäure, Carbidopa, Carbimazol, Carbocistein, Carisoprodol, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefazolin, Cefepim, Cefetamet, Cefixim, Cefotaxim, Cefotiam, Cefoxitin, Cefpodoxim, Ceftazidim, Ceftibuten, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Chlorambucil, Cidofovir, Cilastatin, Cilazapril, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Cistracurium besilat, Clavulansäure, Clodronsäure, Clorzepat, Cromoglicinsäure, Desmeninol, Diclofenac, Diclloxacillin, Enoxacin, Eprosartan, Etacrynsäure, Etidronsäure, Etofillin, Etomidat, Felbinac, Felodipin, Fenofibrat, Fexofenadin, Flavoxat, Fleroxacin, Flucloxacillin, Flufenaminsäure, Flumazenil, Flupirtin, Flurbiprofen, Fluvastatin, Fosfomycin, Fosinopril, Furosemid, Fusidinsäure, Gabapentin, Gemfibrozil, Ibandronsäure, Ibuprofen, Iloprost, Imidapril, Imipenem, Indomethacin, Irinotecan, Isradipin, Ketoprofen, Lercanidipin, Levodopa, Levofloxacin, Liothyronin, Liponsäure, Lisinopril, Lodoxamid, Lomefloxacin, Lonazolac, Loracarbef, Loratadin, Lovastatin, Mefenaminsäure, Meropenem, Mesalazin, Metamizol, Methotrexat, Methyldopa, Mezlocillin, Moxipiril, Montelukast, Moxifloxacin, Mupirocin, Naproxen, Natamycin, Nateglinid, Nedocromil, Nicotinsäure, Nifedipin, Nilvadipin, Nimodipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Norfloxacin, Ofloxacin, Olsalazin, Orotsäure, Oxacillin, Pamidronsäure, Pangamsäure, Penicillamin, Phenoxyethylpenicillin, Pentosanpolysulfat, Perindopril, Pethidin, Pipemidsäure, Piperacillin, Pirenoxin, Piretanid, Probenecid, Proglumid, Propicillin, Prostaglandine, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Repaglinid, Reserpin, Risedronsäure, Salicylsäure, Sulfasalazin, Spirapril, Sulbactam, Sulfasalazin, Sultamicillin, Tazaroten, Tazobactam, Telmisartan, Tiagabin, Tiaprofensäure, Tilidin, Tiludronsäure, Trandolapril, Tranexamsäure, Valproinsäure, Vigabatin, Vincamin, Vinpocetin, Zanamivir, Zoledronsäure, Zopiclon, in Betracht, sowie deren Salze, Isomere und Kombinationen.

19. Pellets nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer multipartikulären Arzneiform, insbesondere in Tabletten, Minitabletten, Kapseln, Sachets oder Trockensäften enthalten sind.

20. Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Pellets mit Polymerüberzug nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 mittels Schmelzverarbeitung, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch wirksame Substanz, das oder die Polymere für die Polymermatrix vermischt werden und für mindestens 10 sec eine Temperatur von mindestens 5°C oberhalb der Glasübergangstemperatur des Polymeren oder im Falle einer Polymermischung bezogen auf das Polymer mit der höchsten Glasübergangstemperatur einwirkt, die Mischung in einem Extruder extrudiert, ausgetragen und durch Heißabschlag mit anschließender Ausrundung zu Pellets mit einer mittleren Teilchengröße im Bereich von 300 bis 1100 µm ausgerundet wird, und die Pellets mittels Spähaufrag mit einem Polymerüberzug aus einem anionischen (Meth)acrylat-Copolymer überzogen werden.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Polymermatrix und/oder dem Polymerüberzug bei der Herstellung der Pellets pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe zugesetzt werden.

22. Verfahren nach Anspruch 20 oder 21 dadurch gekennzeichnet, dass die Verarbeitungstemperatur im Extruder 50 bis 200°C beträgt.

23. Multipartikuläre Arzneiform, enthaltend ein oder mehrere Pellets nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19.

24. Verwendung von Pellets nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 zur Herstellung einer multipartikulären Arzneiform.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen