



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 692 22 847 T3** 2005.09.15

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 580 860 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **692 22 847.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP92/00470**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **92 907 654.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 92/18106**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.04.1992**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **29.10.1992**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.02.1994**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **22.10.1997**

(97) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents beim EPA: **15.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.09.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/14**

A61K 9/22, A61J 3/06, A61K 9/16

(30) Unionspriorität:
112554/91 16.04.1991 JP

(73) Patentinhaber:
Nippon Shinyaku Co., Ltd., Kyoto, JP

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

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

(72) Erfinder:
**NAKAMICHI, Kouichi, 13-16, Kitayamadai
1-chome, Shiga 520-32, JP; IZUMI, Shougo, 3-94
Nishitsutsujigaoka Miyamadai, Kyoto 621, JP;
YASUURA, Hiroyuki, 10-20-312, Hirai 5-chome,
Shiga 525, JP**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER FESTEN DISPERSION**

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen Dispersion eines in einem Polymer gelösten Arzneimittels. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer festen Dispersion unter Verwendung eines Doppelschneckenextruders, der hauptsächlich auf dem Gebiet der pharmazeutischen Herstellung angewendet wird.

[0002] Der Ausdruck "feste Dispersion", wie er hier verwendet wird, bedeutet eine Arzneimittel enthaltende pharmazeutische Substanzmasse, die das Arzneimittel aufgelöst in einem Polymer enthält.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Feste Dispersionen werden für eine erhöhte Löslichkeit von Arzneimitteln oder zum Steuern der Freisetzungsrates eines Arzneimittels aus einer Dosisform oder zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln verwendet und sind daher von beträchtlichem kommerziellem Wert.

[0004] Die herkömmliche Technologie für die Herstellung einer festen Dispersion beinhaltet ein Schmelzverfahren, welches durch das gleichzeitige Schmelzen eines Arzneimittels und eines Polymers bei erhöhter Temperatur und anschließendes Abkühlen der Schmelze zum Verfestigen gekennzeichnet ist, ein Lösungsmittelverfahren, welches durch das Lösen eines Arzneimittels und eines Polymers in einem geeigneten Lösungsmittel und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels gekennzeichnet ist, und ein Schmelz-Lösungsmittel-Verfahren, welches die Eigenschaften dieser Verfahren hat.

[0005] Jedoch hat das Schmelzverfahren den Nachteil, daß es nicht auf ein Arzneimittel oder ein Polymer angewendet werden kann, welches thermisch abgebaut oder sehr wahrscheinlich thermisch abgebaut werden wird.

[0006] Das Lösungsmittelverfahren weist den vorstehend erwähnten Nachteil des Schmelzverfahrens nicht auf, da es ein organisches Lösungsmittel wie einen Alkohol oder ein chlorhaltiges Lösungsmittel verwendet, wobei dieses Verfahren die nachfolgenden Nachteile hat.

- 1) Wenn ein Alkohol als das Lösungsmittel verwendet wird, müssen strenge Maßnahmen für die Verhinderung einer Explosionsgefährdung während der Herstellung bereitgestellt werden.
- 2) Da organische Lösungsmittel eine ziemlich hohe Affinität zu dem Polymer haben, können sie nicht leicht von den erhaltenen festen Dispersionen abgetrennt werden.
- 3) Die Entfernung des Lösungsmittels führt notwendigerweise zu seiner Diffusion in die Atmosphäre, um eine atmosphärische Verschmutzung auszulösen.
- 4) Nach Entfernung des Lösungsmittels kann die innig an der Behälterwand anhaftende feste Dispersion nicht leicht aus dem Behälter entfernt werden.

[0007] Aus der EP-A-0240906 ist ein kontinuierliches Verfahren zum Vorformen extrudierbarer pharmazeutischer Mischungen bekannt. Nichts kann aus diesem Dokument hergeleitet werden, daß durch das bekannte Verfahren eine feste Dispersion erhalten werden kann, oder ein mit einer Paddeleinrichtung ausgestatteter Doppelschneckenextruder verwendet werden soll.

Offenbarung der Erfindung

[0008] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung eines verbesserten Verfahrens zur Herstellung einer festen Dispersion, mit der die vorstehenden inhärenten Nachteile des Schmelz- und Lösungsmittel-Verfahrens beseitigt werden können.

[0009] Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindung durch den Anspruch 1 gelöst. Bevorzugte Ausführungsformen sind aus den abhängigen Unteransprüchen ableitbar.

[0010] Das wesentliche Merkmal der vorliegenden Erfindung liegt in dem Verarbeiten des Arzneimittels, des Polymers und anderer Komponenten für eine feste Dispersion durch Verwendung eines Doppelschneckenextruders.

[0011] Die vorliegende Erfindung wird nun im Detail beschrieben.

[0012] Der Doppelschneckenextruder ist ein durch die Verwendung eines Schraubenpaares gekennzeichnete Vorwärtsauslaßextrudergranulator, welcher die Maschine von dem sogenannten Einschneckenextruder unterscheidet. Um spezifischer zu sein, umfaßt der Doppelschneckenextruder eine Dosierzufuhreinheit, eine Trommel (Zylinder), Schrauben, eine Paddleinrichtung, Schraubenschäfte, eine Trommelerwärmungs-Abkühlungs-Einrichtung, Auslaßdüsen (Kühldüse, Erwärmungsdüse, Formdüse) und einen Extrudatschneider und stellt eine freie Auswahl von Misch-, Druck- und Formtemperatur durch eine Auswahl der Schraubengeometrie, Drehgeschwindigkeit und auf den Schraubenschäften befestigten Schraubenelementen bereit. Weiter kann, falls notwendig, die Trommel in einer Varietät von Kombinationen an Länge und Art gemäß der beabsichtigten Verwendung verwendet, und ihre Temperatur kann auch wie gewünscht gesteuert werden.

[0013] So bearbeitet der Doppelschneckenextruder die Beschickung mit zwei Schnecken und stellt eine Möglichkeit zum Ändern der Kombination der Axialschrauben- elemente zur Verfügung, so daß er viele definierte Vorteile gegenüber dem besagten Einschneckenextruder hat.

(1) In dem Doppelschneckenextruder beeinflussen die jeweiligen Schrauben ein ander, so daß das Material nicht mit den Schrauben zusammen gedreht und damit die Mischung bzw. Kompoundierung durch die Eigenschaften des Materials nicht stark beeinflußt wird. Aus diesem Grund ist der Doppelschneckenextruder zum Verarbeiten eines öl- oder wasserreichen Materials fähig, welches durch den Einschneckenextruder nicht mit Erfolg verarbeitet werden kann.

(2) Im Vergleich mit dem Einschneckenextruder ist der Doppelschneckenextruder weitaus besser in der Scherkraft, der Mischwirkung und der Transportkapazität. Aus diesem Grund kann bei der Verarbeitung die Strukturierung des Proteins mit dem Doppelschneckenextruder erreicht werden, die mit dem Einschnecken- extruder nicht erzielt werden kann.

(3) Der Doppelschneckenextruder zeigt eine geringe Reibungswärme der Trommel und ist daher förderlich wegen der Leichtigkeit der Temperaturkontrolle. Als eine Konsequenz ist der Doppelschneckenextruder besser geeignet für Pharmazeutika, welche gegenüber hohen Temperaturen empfindlich sind.

[0014] Das in der vorliegenden Erfindung verwendete Polymer ist wie in Anspruch 1 definiert.

[0015] Hydroxypropylmethylcellulosephthalat 220824 (HP50), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat 220731 (HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (AQOAT), Carboxymethylethylcellulose (CMEC), Methacrylsäure-Copolymer LD (L30D55), Methacrylsäure-Copolymer S (S-100), Aminoalkyl- methacrylat-Copolymer E (magenbeschichtende Base), Poly(vinylacetal)diethyl- aminoacetat (AEA), Ethylcellulose (EC), Methacrylsäure-Copolymer RS (RS30D), Methylcellulose (MC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropylmethylcellulose 2208 (Metolose 90SH), Hydroxypropylmethylcellulose 2906 (Metolose 65SH), Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (Metolose 60SH), Natriumcarboxymethylcellulose (Natriumcelluloseglycolat), Dextrin, Pullulan, Akazie, Tragacanth, Natriumalginat, Propylenglycolalginat, Agarpulver, Gelatine, Stärke und Glucosmannan.

[0016] Die Polymere können unabhängig oder, falls notwendig, in Kombinationen von zwei oder mehreren derselben verwendet werden.

[0017] Der Teilchendurchmesser des Polymers muß nicht notwendigerweise feiner als die Größe sein, welche von dem Trichter zu dem Körper des Doppelschneckenextruders zugeführt werden kann, und ist im allgemeinen nicht größer als 7000 µm und vorzugsweise nicht größer als 2000 µm. Größere Polymere können ebenfalls nach vorheriger Feinmahlung verwendet werden.

[0018] Die Verarbeitungsparameter wie Druck, Temperatur, Beschickungsrate des Materials, Mengen und Beschickungsrate des Wassers, Weichmacher und anderer Additive im Herstellungsverfahren der vorliegenden Erfindung hängen von der Art des Arzneimittels und des Polymers, des verwendeten Doppelschneckenextruder- modells und anderen Bedingungen ab, aber es ist wichtig, eine Kombination von Parametern so auszuwählen, daß das Arzneimittel, das Polymer etc. bei Temperaturen unter ihren Zersetzungspunkten gehalten werden, und um die Bearbeitungsparameter gemäß den gewünschten Eigenschaften des Produkts zu ändern.

[0019] Das Mischverhältnis des Arzneimittels zu dem Polymer sollte mit der Art des Arzneimittels und des Polymers, dem Ziel und den Filmeigenschaften und dergleichen variieren. Bezogen auf jeden Teil des Arzneimittels ist das Verhältnis des Polymers im allgemeinen 0,1 bis 999 Teile, vorzugsweise 0,5 bis 500 Teile und für noch bessere Ergebnisse 1 bis 50 Teile.

[0020] Wenn das System ein thermisch labiles Arzneimittel und/oder Polymer enthält, kann eine wäßrige Lö-

sung oder Dispersion eines Weichmachers dem Material vor der Beschickung des Doppelschneckenextruders oder während des Mischens zugesetzt werden. Da diese Praxis die Übergangstemperatur des Polymers erniedrigt, kann die Formtemperatur anschließend niedriger gesetzt werden als die Zersetzungspunkte des Arzneimittels und des Polymers, um den thermischen Abbau des Arzneimittels und des Polymers zu verhindern. Sicher kann eine wäßrige Weichmacherlösung oder -dispersion auf die gleiche Weise zugesetzt werden, wenn kein wärmelabiles Arzneimittel oder Polymer in dem System enthalten ist.

[0021] Als der Weichmacher, welcher zum Unterdrücken der Übergangstemperatur des Polymers verwendet werden kann, können solche Verbindungen, welche im allgemeinen als Weichmacher für Filmbeschichtungszusammensetzung im pharmazeutischen Gebiet verwendet werden, erwähnt werden. Zum Beispiel können die folgenden Verbindungen erwähnt werden.

[0022] Cetanol, mittelkettige Triglyceride, Polyoxyethylenpolyoxypropylenglycol (Pluronic), Macrogole (200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000, 6000, 20000), Triacetin, Triethylcitrat (Citroflex), etc.

[0023] Es ist verständlich, daß der Weichmacher, welcher in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, nicht auf die vorstehend genannten Arten beschränkt ist, sondern jede Verbindung mit der Eigenschaft zum Erniedrigen der Übergangstemperatur des Polymers sein kann.

[0024] Das Zugabenniveau des Weichmachers hängt von den Arten der verwendeten Arzneimittel und des Polymers ab, aber es ist geeigneterweise 1 bis 80% und vorzugsweise 5 bis 50%, bezogen auf das Polymer.

[0025] Das Verfahren zur Zugabe des Weichmachers kann die direkte Zugabe zu dem das Polymer und das Arzneimittel enthaltenden System vor dem Mischen oder der Zugabe einer wäßrigen Lösung oder Dispersion des Weichmachers beim Formverfahren sein. Es besteht keine besondere Beschränkung des Verfahrens der Zugabe.

[0026] Das Arzneimittel, welches in der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, ist nicht besonders beschränkt, aber es ist vorzugsweise ein nicht wärmeempfindliches Arzneimittel, insbesondere ein Arzneimittel, welches bei jeder 50°C nicht überschreitenden Temperatur zersetzt wird. Als solche Arzneimittel können neben anderen die nachfolgenden erwähnt werden.

1. Fiebersenkende, schmerzlindernde und entzündungshemmende Mittel

Indometacin, Aspirin, Diclofenac-Natrium, Ketoprofen, Ibuprofen, Mefenaminsäure, Dexamethason, Dexamethason-Natriumsulfat, Hydrocortison, Prednisolon, Azulen, Phenacetin, Isopropylantipyrin, Acetaminophen, Benzylaminhydrochlorid, Phenylbutazon, Flufenaminsäure, Natriumsalicylat, Cholinisalicylat, Sasapyrin (Salasalat), Clofezon, Etodolac.

2. Antiulkus-Mittel

Sulpirid, Cetraxathydrochlorid, Gefarnat, Irsogladinmaleat, Cimetidin, Ranitidinhydrochlorid, Famotidin, Nizatidin, Roxatidinacetathydrochlorid.

3. Koronare Vasodilatoren

Nifedipin, Isosorbiddinitrat, Diltiazemhydrochlorid, Trapidil, Dipyridamol, Dilazepdihydrochlorid, Methyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-(2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat, Verapamil, Nicardipin, Nicardipinhydrochlorid, Verapamilhydrochlorid.

4. Periphere Vasodilatoren

Ifenprodiltartrat, Cinepazidmaleat, Cyclandelat, Cinnarizin, Pentoxiphyllin.

5. Antibiotika

Ampicillin, Amoxicillin, Cefalexin, Erythromycinethylsuccinat, Bacamicillinhydrochlorid, Minocyclinhydrochlorid, Chloramphenicol, Tetracyclin, Erythromycin.

6. Synthetische antimikrobielle Mittel

Nalidixinsäure, Piromidinsäure, Pipemidinsäuretrihydrat, Enoxacin, Cinoxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacinhydrochlorid, Sulfamethoxazoltrimethoprim, 6-Fluor-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl-1-piperaziny]-4-oxo-4H-[1,3]-thiazeto[3,2-a]quinolin-3-carboxinsäure.

7. Krampflösende Mittel

Propanthelinbromid, Atropinsulfat, Oxapiumbromid, Timpidumbromid, Scopolaminbutylbromid, Trosipiumchlorid, Butropiumbromid, N-Methylscopolaminmethylsulfat, Octatropinmethylbromid.

8. Hustenreizmildende und antiasthmatische Mittel

Theophyllin, Aminophyllin, Methylephedrinhydrochlorid, Procaterolhydrochlorid, Trimethoquinolhydrochlorid, Codeinphosphat, Cromoglicatnatrium, Tranilast, Dextromethorphanhydrobromid, Dimemorfanphosphat, Clobutinolhydrochlorid, Fomino-benhydrochlorid, Benproperinphosphat, Tipegidinhibenzat, Eprazinonhydrochlorid, Clofedanolhydrochlorid, Ephedrinhydrochlorid, Noscapin, Carbetapentancitrat, Oxeladintannat, Isoaminil-citrat.

9. Bronchienerweiternde Mittel

Diprophyllin, Salbutamolsulfat, Chlorprenalinhydrochlorid, Formoterolfumarat, Ocipienalinsulfat, Pirbuterolhydrochlorid, Hexoprenalinsulfat, Bitolterolmesilat, Clenbuterolhydrochlorid, Terbutalinsulfat, Mabuterolhydrochlorid, Fenoterolhydrobromid, Methoxyphenaminhydrochlorid.

10. Diuretika

Furosemid, Acetazolamid, Trichlormethiazid, Cyclothiazid, Hydrochlorthiazide, Hydroflumethiazid, Ethiazid, Cyclopentiazid, Spironolacton, Triamteren, Chlorthiazid, Piretanid, Mefrusid, Etacryninsäure, Azosemid, Clofenamid.

11. Muskelrelaxantien

Chlorphenesincarbamat, Tolperisonhydrochlorid, Eperisonhydrochlorid, Tizanidinhydrochlorid, Mephenesin, Chlorzoxazon, Phenprobamat, Methocarbamol, Chlormezanon, Pridinolmesilat, Afloqualon, Baclofen, Dantrolen-Natrium.

12. Zerebralstoffwechsel verbessernde Mittel

Meclofenoxathydrochlorid.

13. Leichte Tranquilizer

Oxazolam, Diazepam, Clotiazepam, Medazepam, Temazepam, Fludiazepam, Meprobbamat, Nitrazepam, Chlordiazepoxid.

14. Starke Tranquilizer

Sulpirid, Clocapraminhydrochlorid, Zotepin, Chlorpromazin, Haloperidol.

15. β -Blocker

Pindolol, Propranololhydrochlorid, Carteololhydrochlorid, Metoprololtartat, Labetalolhydrochlorid, Oxprenololhydrochlorid, Acebutololhydrochlorid, Bufetololhydrochlorid, Alprenololhydrochlorid, Arotinololhydrochlorid, Nadolol, Bucumololhydrochlorid, Indenololhydrochlorid, Timololmaleat, Befunololhydrochlorid.

16. Antiarrhythmische Mittel

Procainamidhydrochlorid, Disopyramid, Ajmalin, Quinidinsulfat, Aprindinhydrochlorid, Propafenonhydrochlorid, Mexiletinhydrochlorid.

17. Antigichtmittel

Allopurinol, Probenecid, Colchicin, Sulinpyrazon, Benzbromaron, Bucolom.

18. Antikoagulantien

Ticlopidinhydrochlorid, Dicumarol, Warfarin-Kalium.

19. Antiepileptika

Phenytoin, Natriumvaiproat, Metharbital, Carbamazepin.

20. Antihistamine

Chlorpheniraminmaleat, Clemastinfumarat, Mequitazin, Alimemazintartrat, Cyproheptadinhydrochlorid.

21. Erbrechen verhindernde Mittel

Difenidolhydrochlorid, Metoclopramid, Domperidon, Betahistinmesilat, Trimebutinmaleat.

22. Blutdrucksenkende Mittel

Dimethylaminoethylreserpilinhydrochlorid, Rescinnamin, Methyldopa, Prazo- sinhydrochlorid, Bunazosinhydrochlorid, Clonidinhydrochlorid, Budralazin, Urapidil.

23. Sympathomimetische Mittel

Dihydroergotaminmesilat, Isoproterenolhydrochlorid, Etilefrinhydrochlorid.

24. Schleimlösende Mittel

Bromhexinhydrochlorid, Carbocystein, Cysteinethylesterhydrochlorid, Cysteinmethylesterhydrochlorid.

25. Orale Antidiabetesmittel

Glibenclamid, Tolbutamid, Glymidin-Natrium.

26. Kreislaufsystemmittel

Ubidecarenon, ATP 2Na.

27. Eisenzubereitungen

Eisen(II)sulfat, getrocknetes Eisensulfat.

28. Vitamine

Vitamin B₁, Vitamin B₂, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Vitamin C, Folsäure.

29. Therapeutische Mittel für die Pollakisurie

Flavoxathydrochlorid, Oxybutyninhydrochlorid, Terodilinhydrochlorid, 4-Ethylamino-1,1-dimethyl-2-butynyl(+)- α -cyclohexyl- α -phenylglycolathydrochloridmonohydrat.

30. Inhibitoren für Angiotensin umwandelndes Enzym

Enalaprilmaleat, Alacepril, Delaprilhydrochlorid.

[0027] Die gemäß der Erfindung hergestellte feste Dispersion kann leicht unter Verwendung einer geeigneten Mühle oder dergleichen gemahlen werden, um eine feinverteilte feste Dispersion bereitzustellen, welche direkt

als Pulver oder Körnchen verwendet werden kann. Sie kann auch in eine Vielzahl von Dosisformen für die orale Verabreichung wie Tabletten, Körnchen, feine Körnchen, Kapseln, mit halbester Dispersion gefüllte Kapseln, mit öliger Substanz gefüllte Kapseln und dergleichen verarbeitet werden.

[0028] Im Oktober 1991 wurde eine Technologie für die Herstellung einer kontrolliert freisetzenden Dosisform unter Verwendung eines Einschnuckenextruders offenbart (Capsule News, June/July, Vol. 1. No. 3. Warner-Lanibert Co.).

[0029] Jedoch ist die in der vorstehenden Literatur veröffentlichte Technologie ein Verfahren unter Verwendung eines Einschnuckenextruders, welcher weitaus minderwertiger im Vergleich zum Doppelschnuckenextruder ist, wie vorstehend dargelegt, und das Produkt unterscheidet sich ebenfalls von der festen Dispersion, die durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung bereitgestellt wird. Darüber hinaus ist die vorstehend genannte Technologie für die Herstellung einer langsam freisetzenden Dosisform beabsichtigt und diese langsam freisetzende Dosisform wird bei hoher Temperatur hergestellt.

[0030] Aus diesem Grund ist die vorstehende Technologie irrelevant gegenüber dem Verfahren der vorliegenden Erfindung, welches für die Herstellung einer festen Dispersion beabsichtigt ist, die die Nachteile der aus dem Stand der Technik bekannten Schmelz- und Lösungsmittel-Verfahren überwindet.

Wirkungen der Erfindung

[0031] In Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung kann eine feste Dispersion ohne Aussetzung des Arzneimittels und des Polymers einer hohen Temperatur und ohne die Verwendung jeglichen organischen Lösungsmittels bereitgestellt werden.

[0032] Gemäß der Erfindung kann die feste Dispersion geformt und in einer reinen Form herausgenommen werden und eine feste Dispersion jeder gewünschten Form und Größe kann durch Variieren der Auslaßdüsen- spitzendurchmesser und -konfiguration hergestellt werden.

[0033] Weiterhin werden andere Nachteile des Schmelz- und Lösungsmittel-Verfahrens erfolgreich vermieden.

Beste Weise zur Durchführung der Erfindung

[0034] Durch die nachfolgenden Beispiele, Vergleichsbeispiele und Testbeispiele wird die vorliegende Erfindung weiter im Detail beschrieben.

Beispiel 1

[0035] Fünfhundert (500) g der Verbindung A (Verbindungsname: Methyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-(2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yl)-1,4-dihydro-pyridin-3-carboxylat; wie nachfolgend verwendet) wurden pulverisiert und dieses Massepulver (mittlerer Teilchendurchmesser: 60 µm) mit 2500 g Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (Marke: ACOAT, AS-MF, Shin-etsu Chemical; wie nachfolgend verwendet) gemischt. Anschließend wurde eine geringe Menge an Wasser zugesetzt, die Mischung unter Verwendung eines Doppelschnuckenextruders (KEX-30, Kurimoto Iron Works; wie nachfolgend verwendet), der mit einer 4 mm Ø × 2-Düsen spitze ausgestattet war, bei einer Trommeltemperatur von 100°C und einer Extrusions geschwindigkeit von 200 rpm verarbeitet, um ein Extrudat (feste Dispersion) bereitzustellen.

[0036] Dieses Extrudat wurde in einer Probenmühle (Modell AP-S, Hosokawa Iron Works; wie nachfolgend verwendet) pulverisiert und das so erhaltene feinverteilte Pulver als Proben für den Freisetzungstest [150–212 µm (65–100 mesh)], Pulverröntgendiffraktionsanalyse [63 µm (250 mesh) Durchgang] und Löslichkeit [150–212 µm (65–100 mesh)] verwendet.

Beispiel 2

[0037] Fünfhundert (500) g Indomethacin wurden mit 2500 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (Marke: HPMCP, HP-55F Grad, Shin-etsu Chemical; wie nachfolgend verwendet) gemischt und die Zusammensetzung unter Verwendung eines mit einer 4 mm Ø × 2-Düsen spitze ausgestatteten Doppelschnuckenextruders bei einer Trommeltemperatur von 80°C und einer Extrusionsgeschwindigkeit von 200 rpm geformt, während eine 50% (w/w) wäßrige Lösung von Triethylcitrat zugesetzt wurde, um ein Extrudat (feste Dispersion bereitzustel-

len).

[0038] Dieses Extrudat wurde in einer Probenmühle zerkleinert, und das erhaltene feinverteilte Pulver als Proben für den Freisetzungstest, die Pulverröntgendiffraktionsanalyse und Löslichkeit verwendet.

Beispiel 3

[0039] Fünfhundert (500) g Indomethacin wurden mit 1500 g Poly(vinylacetal)diethyl- aminoacetat (Marke: AEA, Sankyo Organic Chemicals) gemischt und die Zusammensetzung unter Verwendung eines mit einer 4 mm \varnothing \times 2-Düsenspitze ausgestatteten Doppelschneckenextruders bei einer Trommeltemperatur von 90°C und einer Extrusionsgeschwindigkeit von 200 rpm geformt, während eine 50% (w/w) wäßrige Lösung von Triacetin zugesetzt wurde, um ein Extrudat (feste Dispersion) bereitzustellen

Beispiel 4

[0040] Zweihundert (200) g der Verbindung B (Verbindungsname: 4-Diethylamino-1,1-dimethyl-2-butynyl(+)- α -cyclohexyl- α -phenylglycolathydrochloridmonohydrat) wurden mit 1600 g Metacrylsäure-Copolymer LD (Marke: Eudragit, Grad L30D55, erhältlich von K. K. Higuchi Shokai) und 200 g Weizenstärke gemischt. Anschließend wurde, während (fließendes) Wasser zugesetzt wurde, die Zusammensetzung unter Verwendung eines mit einer 4 mm \varnothing \times 2-Düsenspitze ausgestatteten Doppelschneckenextruders bei einer Trommeltemperatur von 100°C und einer Extrusionsgeschwindigkeit von 200 rpm geformt, um ein Extrudat (feste Dispersion) bereitzustellen.

Beispiel 5

[0041] Zweitausend (2000) g einer 1 : 1 (w/w)-Mischung aus Indomethacin und Ethylcellulose (Marke: Ethocel, STD-45 Typ, Dow Chemical) wurden ausgewogen und Weizenstärke in den drei Stufen von 300 g, 500 g und 1000 g zugesetzt. Während eine 5% (w/w) wäßrige Lösung von Triacetin in einer Geschwindigkeit von 5 ml/min zugesetzt wurde, wurde jede der vorstehenden Mischungen unter Verwendung eines mit einer 4 mm \varnothing \times 2-Düsenspitze ausgestatteten Doppelschneckenextruders bei einer Trommeltemperatur von 80°C und einer Extrusionsgeschwindigkeit von 200 rpm geformt, um ein Extrudat (feste Dispersion) bereitzustellen. Jedes dieser Extrudate würde in einer Probenmühle pulverisiert und das erhaltene feinverteilte Pulver [150–212 μ m (65–100 mesh)], als Testproben verwendet.

Beispiel 6

[0042] Dreihundert (300) g Nifedipin wurden mit 1500 g Hydroxypropylmethylcellulose- acetatsuccinat gemischt, und, während Wasser zugesetzt wurde, wurde die Zusammensetzung unter Verwendung eines mit einer 4 mm \varnothing \times 2-Düsenspitze ausgestatteten Doppelschneckenextruders bei einer Trommeltemperatur von 100°C und einer Extrusionsgeschwindigkeit von 200 rpm geformt, um ein Extrudat (feste Dispersion) bereitzustellen.

[0043] Jedes dieser Extrudate wurde in einer Probenmühle pulverisiert und das erhaltene feinverteilte Pulver als Proben für den Freisetzungstest [150–212 μ m (65–100 mesh)], Pulverröntgendiffraktionsanalyse [63 μ m (250 mesh) Durchgang] und Löslichkeit [150–212 μ m (65–100 mesh)] verwendet.

Beispiel 7

[0044] Zweihundert (200) g Oxybutyninhydrochlorid wurden mit 1000 g Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat gemischt, und, während Wasser zugesetzt wurde, wurde die Zusammensetzung unter Verwendung eines mit einer 2 mm \varnothing \times 3-Düsenspitze ausgestatteten Doppelschneckenextruders bei einer Trommeltemperatur von 100°C und einer Extrusionsgeschwindigkeit von 200 rpm geformt, um ein Extrudat (feste Dispersion) bereitzustellen

[0045] Dieses Extrudat wurde in einer Probenmühle pulverisiert und das erhaltene feinverteilte Pulver wurde als Proben für den Freisetzungstest [150–212 μ m (65–100 mesh)], Pulverröntgendiffraktionsanalyse [63 μ m (250 mesh) Durchgang] und Löslichkeit [150–212 μ m (65–100 mesh)] verwendet.

Beispiel 8

[0046] Zweihundert (200) g Nicardipinhydrochlorid wurden mit 1000 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat gemischt, und, während eine 50% (w/w) wäßrige Lösung aus Propylenglycol zugesetzt wurde, wurde die Zusammensetzung unter Verwendung eines mit einer 2 mm \varnothing \times 3-Düsenpitze ausgestatteten Doppelschneckenextruders bei einer Trommeltemperatur von 80°C und einer Extrusionsgeschwindigkeit von 200 rpm geformt, um ein Extrudat (feste Dispersion) bereitzustellen.

[0047] Dieses Extrudat wurde in einer Probenmühle pulverisiert und das erhaltene feinverteilte Pulver als Proben für den Freisetzungstest [150–212 μ m (65–100 mesh)], Pulverröntgendiffraktionsanalyse [63 μ m (250 mesh) Durchgang] und Löslichkeit [150–212 μ m (65–100 mesh)] verwendet.

Beispiel 9

[0048] Fünfhundert (500) g Diclofenac-Natrium wurden mit 2500 g Hydroxypropylmethyl cellulosephthalat gemischt, und, während eine 50% (w/w) wäßrige Lösung an Triethylcitrat zugesetzt wurde, wurde die Zusammensetzung unter Verwendung eines mit einer 4 mm \varnothing \times 2-Düsenpitze ausgestatteten Doppelschneckenextruders bei einer Trommeltemperatur von 80°C und einer Extrusionsgeschwindigkeit von 150 rpm geformt, um ein Extrudat (feste Dispersion) bereitzustellen.

[0049] Dieses Extrudat wurde in einer Probenmühle pulverisiert und das erhaltene fein verteilte Pulver als Proben für den Freisetzungstest [150–212 μ m (65–100 mesh)], Pulverröntgendiffraktionsanalyse [63 μ m (250 mesh) Durchgang] und Löslichkeit [150–212 μ m (65–100 mesh)] verwendet.

Vergleichsbeispiel 1: Lösungsmittelverfahren

[0050] Fünf (5) g der Verbindung A und 25 g Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat wurden abgewogen und durch die Zugabe von 200 ml Ethanol und 300 ml Methylenchlorid gelöst. Anschließend wurde unter Verwendung eines Rotationsverdampfers das Lösungsmittel bei 50°C gründlich verdampft, um einen Feststoff (feste Dispersion) bereitzustellen. Dieser Feststoff wurde in einer Tischkompaktmühle pulverisiert und das erhaltene feine Pulver klassiert, um Vergleichstestproben für den Freisetzungstest [150–212 μ m (65–100 mesh)], die Pulverröntgendiffraktionsanalyse [63 μ m (250 mesh) Durchgang] und den Löslichkeitstest [150–212 μ m (65–100 mesh)] bereitzustellen.

Vergleichsbeispiel 2

[0051] Fünf (5) g Nifedipin und 25 g Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat wurden abgewogen und durch die Zugabe von 700 ml Ethanol und 300 ml Methylenchlorid gelöst. Anschließend wurde unter Verwendung eines Rotationsverdampfers das Lösungsmittel bei 50°C gründlich verdampft, um einen Feststoff (feste Dispersion) bereitzustellen. Dieser Feststoff wurde in einer Tischkompaktmühle pulverisiert und das erhaltene feine Pulver wurde klassiert, um Vergleichstestproben für den Freisetzungstest [150–212 μ m (65–100 mesh)], die Pulverröntgendiffraktionsanalyse [63 μ m (250 mesh) Durchgang] und den Löslichkeitstest [150–212 μ m (65–100 mesh)] bereitzustellen.

Vergleichsbeispiel 3

[0052] Fünf (5) g Oxybutyninhydrochlorid und 25 g Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat wurden abgewogen und durch die Zugabe von 700 ml Ethanol und 300 ml Methylenchlorid gelöst. Anschließend wurde unter Verwendung eines Rotationsverdampfers das Lösungsmittel gründlich bei 50°C verdampft, um einen Feststoff (feste Dispersion) bereitzustellen. Dieser Feststoff wurde in einer Tischkompaktmühle pulverisiert und das erhaltene feine Pulver klassiert, um Vergleichstestproben für den Freisetzungstest [150–212 μ m (65–100 mesh)], die Pulverröntgen diffraktionsanalyse [63 μ m (250 mesh) Durchgang] und den Löslichkeitstest [150–212 μ m (65–100 mesh)] bereitzustellen.

Vergleichsbeispiel 4

[0053] Fünf (5) g Nicardipinhydrochlorid und 25 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat wurden abgewogen und durch die Zugabe von 700 ml Ethanol und 300 ml Methylenchlorid gelöst. Anschließend wurde unter Verwendung eines Rotationsverdampfers das Lösungsmittel gründlich bei 50°C verdampft, um einen Feststoff (feste Dispersion) bereitzustellen. Dieser Feststoff wurde in einer Tischkompaktmühle pulverisiert und das er-

haltene feine Pulver wurde klassiert, um Vergleichstestproben für den Freisetzungstest [150–212 µm (65–100 mesh)], die Pulverröntgendiffraktionsanalyse [63 µm (250 mesh) Durchgang] und den Löslichkeitstest [150–212 µm (65–100 mesh)] bereitzustellen.

Vergleichsbeispiel 5

[0054] Fünf (5) g Diclofenac-Natrium und 25 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat wurden ausgewogen und durch die Zugabe von 700 ml Ethanol und 300 ml Methylenchlorid gelöst. Anschließend wurde unter Verwendung eines Rotationsverdampfers das Lösungsmittel gründlich bei 50°C verdampft, um einen Feststoff (feste Dispersion) bereitzustellen. Dieser Feststoff wurde in einer Tischkompaktmühle pulverisiert und das erhaltene feine Pulver wurde klassiert, um Vergleichstestproben für den Freisetzungstest [150–212 µm (65–100 mesh)] und die Pulverröntgenbeugungsdiffraktionsanalyse [63 µm (250 mesh) Durchgang] bereitzustellen.

Testbeispiel 1

[0055] Der Freisetzungstest wurde mit den gemäß Beispiel 1 (extrudiertes Erzeugnis) und Vergleichsbeispiel 1 hergestellten festen Dispersionen durchgeführt. Wie in [Fig. 1](#) gezeigt, wurde keine Freisetzung der Verbindung A unter den Bedingungen der JP- Testlösung 1 (pH 1,2), 900 ml Testlösung und einer Paddelgeschwindigkeit 100 rpm, festgestellt. Im Gegensatz dazu wurde eine schnelle Freisetzung unter den Bedingungen der JP-Testlösung 2 (pH 6,8), 900 ml Testlösung und einer Paddelgeschwindigkeit 100 rpm erzielt.

[0056] Die vorstehenden Ergebnisse zeigen, daß das feinverteilte Pulver gemäß dem Verfahren der Erfindung die Wirkfunktion eines mit einem erst im Darm löslichen Überzug versehenen Produktes hat.

Testbeispiel 2

[0057] Die in Beispiel 1 und Vergleichsbeispiel 1 erhaltenen Produkte wurden der Pulverröntgendiffraktionsanalyse unterworfen. Wie in [Fig. 2](#) gezeigt, zeigen die Ergebnisse das Verschwinden von Peaks der Verbindung A-Kristalle, welche mit dem Massenpulver und einer 1 : 1 physikalischen Mischung beobachtet worden sind.

Testbeispiel 3

[0058] Die Löslichkeit der gemäß Beispiel 1 hergestellten Testprobe wurde bestimmt. Wie in der Tabelle 1 gezeigt wird, wurde eine etwa 4-fache Erhöhung in der Löslichkeit im Vergleich mit der Massesubstanz gefunden. Dieser Löslichkeitswert glich dem der durch das Lösungsmittelverfahren im Vergleichsbeispiel hergestellten festen Dispersion.

Tabelle 1

	Beispiel 1	Vergleichsbeispiel 1
Mischungsverhältnis (Verbindung A : AQOAT)	1:5	1:5
Löslichkeit der Verbindung A in der festen Dispersion (µg/ml) (1)	155	146
Löslichkeit der Verbindung A in der Massesubstanz (µg/ml) (2)	36,5	36,5
Löslichkeitsverhältnis [(1) / (2)]	4,2	4,0

Testverfahren: Sättigungslösungsverfahren

Testbedingungen: Konstanttemperaturbad (25°C)

Manocin (24-ständiges Schütteln, 24 Zyklen/min)

JP-Testlösung 2

Ultrazentrifugation: 40.000 rpm × 1 h; der Überstand wurde durch HPLC analysiert.

[0059] Die Ergebnisse der Testbeispiele 1, 2 und 3 zeigen, daß das Extrudat die prinzipiellen Eigenschaften eines mit einem erst im Darm löslichen Überzug versehenen Erzeugnisses beibehält und so in eine feste Dispersion umgewandelt worden ist.

Testbeispiel 4

[0060] Der Freisetzungstest wurde mit der gemäß Beispiel 2 hergestellten Probe durchgeführt. Wie in [Fig. 3](#) gezeigt, war keine Freisetzung von Indomethacin in JP-Testlösung 1 (pH 1,2) feststellbar. Im Gegensatz dazu war eine schnelle Freisetzung in der JP-Testlösung 2 (pH 6,8) erhaltbar.

[0061] Die vorstehenden Ergebnisse zeigen, daß das feinverteilte Pulver gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren die Wirkungsfunktion eines mit einem erst im Darm löslichen Überzug versehenen Erzeugnisses hat.

Testbeispiel 5

[0062] Die gemäß Beispiel 2 erhaltene Probe wurde einer Pulverröntgeridiffraktionsanalyse unterworfen. Wie in [Fig. 4](#) gezeigt, zeigen die Ergebnisse das Verschwinden der Peaks der Indomethacin-Kristalle, welche mit dem Massepulver und einer 1 : 1 physikalischen Mischung beobachtet worden sind.

Testbeispiel 6

[0063] Die Löslichkeit der gemäß Beispiel 2 (extrudiertes Erzeugnis) hergestellten festen Dispersion wurde bestimmt. Es wurde eine etwa 2-fache Erhöhung in der Löslichkeit im Vergleich mit der Massesubstanz gefunden. Dieser Löslichkeitswert glich dem der durch das Lösungsmittelverfahren hergestellten festen Dispersion.

Testbeispiel 7

[0064] Das 35 mg Indomethaciriäquivalent der gemäß Beispiel 5 erhaltenen Probe wurde gewogen und zu 900 ml JP-Testlösung 1 (pH 1,2) gegeben und der Freisetzungstest bei einer Paddelgeschwindigkeit von 100 rpm unter Verwendung einer Meßwellenlänge von 320 nm durchgeführt. Das in [Fig. 5](#) gezeigte Ergebnis zeigt, daß die Freisetzung von Indomethacin unterdrückt war und daß die Freisetzungsrates mit einer zunehmenden Menge an zugesetzter Weizenstärke zunahm.

Testbeispiel 8

[0065] Der Freisetzungstest wurde mit den gemäß Beispiel 6 und Vergleichsbeispiel 2 hergestellten festen Dispersionen durchgeführt. Wie in [Fig. 6](#) gezeigt, war keine Freisetzung an Nifedipin in der JP-Testlösung 1 (pH 1,2) feststellbar. Im Gegensatz dazu war eine schnelle Freisetzung in JP-Testlösung 2 (pH 6,8) beobachtbar.

[0066] Die vorstehenden Ergebnisse zeigen, daß das feinverteilte Pulver gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung die Wirkungsfunktion eines mit einem erst im Darm löslichen Überzug versehenen Erzeugnisses hat.

Testbeispiel 9

[0067] Die in Beispiel 6 und Vergleichsbeispiel 2 erhaltenen festen Erzeugnisse wurden der Pulverröntgeridiffraktionsanalyse unterworfen. Wie in [Fig. 7](#) gezeigt, zeigen die Ergebnisse das Verschwinden von Peaks der Nifedipin-Kristalle, welche mit dem Massepulver und einer 1 : 1 physikalischen Mischung beobachtet worden sind.

Testbeispiel 10

[0068] Die Löslichkeit der in Beispiel 6 und Vergleichsbeispiel 2 hergestellten festen Erzeugnisse wurde bestimmt. Wie in der Tabelle 2 gezeigt, wurde eine etwa 5-fache Erhöhung in der Löslichkeit im Vergleich mit der Massesubstanz gefunden. Dieser Löslichkeitswert war nahe dem der durch das Lösungsmittelverfahren im Vergleichsbeispiel 2 hergestellten festen Dispersion.

Tabelle 2

	Beispiel 6	Vergleichsbeispiel 2
Mischungsverhältnis (Nifedipin : AQOAT)	1:5	1:5
Löslichkeit von Nifedipin in der festen Dispersion ($\mu\text{g/ml}$) (1)	26,3	28,6
Löslichkeit von Nifedipin in der Massesubstanz ($\mu\text{g/ml}$) (2)	5,6	5,6
Löslichkeitsverhältnis [(1) / (2)]	4,7	5,1

Testverfahren: Sättigungslösungsverfahren

Testbedingungen: Konstanttemperaturbad (25°C)

Monocin (24-stündiges Schütteln, 24 Zyklen/min)

JP-Testlösung 2

Ultrazentrifugation: 40.000 rpm \times 1 h der Überstand wurde durch HPLC analysiert.

[0069] Die Ergebnisse der Testbeispiele 8, 9 und 10 zeigen, daß das Nifedipin enthaltende Extrudat die prinzipiellen Eigenschaften eines mit einem erst im Darm löslichen Überzug versehenen Erzeugnisses beibehalten hat und trotzdem in eine feste Dispersion umgewandelt worden ist.

Testbeispiel 11

[0070] Der Freisetzungstest wurde mit den in Beispiel 7 und Vergleichsbeispiel 3 hergestellten festen Dispersionsen durchgeführt. Wie in [Fig. 8](#) gezeigt, wurde keine Freisetzung an Oxybutyninhydrochlorid in der JP-Testlösung 1 (pH 1,2) festgestellt. Im Gegensatz dazu wurde eine schnelle Freisetzung in der JP-Testlösung 2 (pH 6,8) erhalten.

[0071] Die vorstehenden Ergebnisse zeigen, daß das durch das erfindungsgemäße Verfahren bereitgestellte feinverteilte Pulver die Wirkungsfunktion eines mit einem erst im Darm löslichen Überzug versehenen Erzeugnisses hat.

Testbeispiel 12

[0072] Die in Beispiel 7 und Vergleichsbeispiel 3 erhaltenen festen Erzeugnisse wurden der Pulverröntgendiffraktionsanalyse unterworfen. Wie in [Fig. 9](#) gezeigt, zeigen die Muster das Verschwinden von Peaks der Oxybutyninhydrochlorid-Kristalle, welche mit dem Massepulver und einer 1 : 1 physikalischen Mischung beobachtet worden sind.

Testbeispiel 13

[0073] Die Löslichkeit der gemäß Beispiel 7 und Vergleichsbeispiel 3 hergestellten festen Erzeugnisse wurde bestimmt. Wie in Tabelle 3 gezeigt, wurde eine etwa 3-fache Erhöhung in der Löslichkeit im Vergleich mit der Massesubstanz gefunden. Dieser Löslichkeitswert entsprach dem der durch das Lösungsmittelverfahren gemäß Vergleichsbeispiel 3 hergestellten festen Dispersion.

Tabelle 3

	Beispiel 7	Vergleichsbeispiel 3
Mischungsverhältnis (Oxybutyninhydrochlorid: AQOAT)	1:5	1:5
Löslichkeit von Oxybutyninhydrochlorid in der festen Dispersion ($\mu\text{g/ml}$) (1)	473,4	490,1
Löslichkeit von Oxybutyninhydrochlorid in der Massesubstanz ($\mu\text{g/ml}$) (2)	162,5	162,5
Löslichkeitsverhältnis [(1) / (2)]	2,9	3,0

Testverfahren: Sättigungslösungsverfahren

Testbedingungen: Konstanttemperaturbad (25°C)

Monocin (24-stündiges Schütteln; 24 Zyklen/min)

JP-Testlösung 2

Ultrazentrifugation: 40.000 rpm × 1 h; der Überstand wurde durch HPLC analysiert.

[0074] Die Ergebnisse der Testbeispiele 11, 12 und 13 zeigen, daß das Oxybutyninhydrochlorid enthaltende Extrudat die prinzipiellen Eigenschaften eines mit einem erst im Darm löslichen Überzug versehenen Erzeugnisses beibehalten hat und trotzdem in eine feste Dispersion umgewandelt worden ist.

Testbeispiel 14

[0075] Der Freisetzungstest wurde mit den in Beispiel 8 und Vergleichsbeispiel 4 hergestellten festen Dispersionsen durchgeführt. Wie in [Fig. 10](#) gezeigt, wurde keine Freisetzung an Nicardipinhydrochlorid in der JP-Testlösung 1 (pH 1,2) gefunden. Im Gegensatz dazu wurde eine schnelle Freisetzung in JP-Testlösung 2 (pH 6,8) erhalten.

[0076] Die vorstehenden Ergebnisse zeigen, daß das feinverteilte Pulver gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren die Wirkungsfunktion eines mit einem erst im Darm löslichen Überzug versehenen Produkts hat.

Testbeispiel 15

[0077] Die in Beispiel 8 und Vergleichsbeispiel 4 erhaltenen festen Erzeugnisse wurden der Pulverröntgendiffraktionsanalyse unterworfen. Wie in [Fig. 11](#) gezeigt, zeigten die Muster das Verschwinden von Peaks der Nicardipinhydrochlorid-Kristalle, welche mit dem Massepulver und einer 1 : 1 physikalischen Mischung beobachtet worden sind.

Testbeispiel 16

[0078] Die Löslichkeit der gemäß Beispiel 8 und Vergleichsbeispiel 4 hergestellten festen Erzeugnisse wurde bestimmt. Wie in Tabelle 4 gezeigt, wurde eine etwa 6-fache Erhöhung in der Löslichkeit im Vergleich mit der Massesubstanz gefunden. Der Löslichkeitswert glich dem der durch das Lösungsmittelverfahren gemäß Vergleichsbeispiel 4 hergestellten festen Dispersion.

Tabelle 4

	Beispiel 8	Vergleichsbeispiel 4
Mischungsverhältnis (Nicardipinhydrochlorid: AQOAT)	1:5	1:5
Löslichkeit von Nicardipinhydrochlorid in der festen Dispersion (µg/ml) (1)	52,6	47,6
Löslichkeit von Nicardipinhydrochlorid in der Massesubstanz (µg/ml) (2)	8,5	8,5
Löslichkeitsverhältnis [(1) / (2)]	6,2	5,6

Testverfahren: Sättigungslösungsverfahren

Testbedingungen: Konstanttemperaturbad (25°C)

Monocin (24-stündiges Schütteln, 24 Zyklen/min)

JP-Testlösung 2

Ultrazentrifugation: 40.000 rpm × 1 h; der Überstand wurde durch HPLC analysiert.

[0079] Die Ergebnisse der Testbeispiele 14, 15 und 16 zeigen, daß das Nicardipinhydrochlorid enthaltende Extrudat die prinzipiellen Eigenschaften eines mit einem erst im Darm löslichen Überzug versehenen Erzeugnisses beibehält und trotzdem in eine feste Dispersion umgewandelt worden ist.

Testbeispiel 17

[0080] Der Freisetzungstest wurde mit den in Beispiel 9 und Vergleichsbeispiel 5 hergestellten festen Disper-

sionen durchgeführt. Wie in [Fig. 12](#) gezeigt, war keine Freisetzung an Diclofenac-Natrium in der JP-Testlösung 1 (pH 1,2) feststellbar. Im Gegensatz dazu wurde eine schnelle Freisetzung in JP-Testlösung 2 (pH 6,8) erhaltbar.

[0081] Die vorstehenden Ergebnisse zeigen, daß das feinverteilte Pulver gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren die Wirkungsfunktion eines mit einem erst im Darm löslichen Überzug versehenen Produkts hat.

Testbeispiel 18

[0082] Die in Beispiel 9 und Vergleichsbeispiel 5 erhaltenen festen Erzeugnisse wurden der Pulverröntgendiffraktionsanalyse unterworfen. Wie in [Fig. 13](#) gezeigt, zeigten die Muster das Verschwinden der Peaks der Diclofenac-Natrium-Kristalle, welche mit dem Massepulver und einer 1 : 1 physikalischen Mischung beobachtet worden sind.

[0083] Die Ergebnisse der Testbeispiele 17 und 18 zeigen, daß das Diclofenac-Natrium enthaltende Extrudat die prinzipiellen Eigenschaften eines mit einem erst im Darm löslichen Überzug versehenen Erzeugnisses beibehält und trotzdem in eine feste Dispersion umgewandelt worden ist.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

[0084] [Fig. 1](#) zeigt die Ergebnisse eines Freisetzungstestes mit festen Dispersionen. Die Kurve bis zu 180 Minuten nach Testbeginn zeigt das mit der JP-Testlösung 1 (pH 1,2) erhaltene Ergebnis und die Kurve nach 180 Minuten nach Testbeginn zeigt das mit der JP-Testlösung 2 (pH 6,8) erhaltene Ergebnis. Die Zeit (in Minuten) ist auf der Abszisse und die Freisetzungsrate (%) der Verbindung A ist auf der Ordinate aufgetragen. In der Figur stellt λ die Freisetzungskurve der in Beispiel 1 erhaltenen festen Dispersion und \square die Freisetzungskurve der in Vergleichsbeispiel 1 erhaltenen festen Dispersion dar.

[0085] [Fig. 2](#) zeigt die Ergebnisse einer Pulverröntgendiffraktionsanalyse der die Verbindung A enthaltenden festen Dispersion. Das oberste Pulverröntgendiffraktionsmuster stellt das Röntgendiffraktionsmuster der in Beispiel 1 erhaltenen festen Dispersion dar; das zweite Pulverröntgendiffraktionsmuster gerechnet von der Oberseite ist das Röntgendiffraktionsmuster der in Vergleichsbeispiel 1 erhaltenen festen Dispersion; das dritte Pulverröntgendiffraktionsmuster, gerechnet von der Oberseite, ist das Röntgendiffraktionsmuster einer physikalischen 1 : 5-Mischung der Verbindung A und Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (AQOAT, AS-MF Grad) (Verbindung A : AQOAT = die in Beispiel 1 und Vergleichsbeispiel 1 verwendete Verbindung); und das unterste Pulverröntgendiffraktionsmuster ist das Röntgendiffraktionsmuster der Verbindung A-Massesubstanz. Der Diffraktionswinkel (2Θ) ist auf der Abszisse und die Diffraktionsintensität (CPS) auf der Ordinate aufgetragen.

[0086] [Fig. 3](#) zeigt die Ergebnisse eines Freisetzungstests mit den in Beispiel 2 hergestellten Indomethacin enthaltenden festen Dispersionen. Die Zeit (in Minuten) ist auf der Abszisse und die Freisetzungsrate (%) des Indomethacin auf der Ordinate aufgetragen.

[0087] [Fig. 4](#) zeigt die Ergebnisse einer Pulverröntgendiffraktionsanalyse von Indomethacin enthaltenden festen Dispersionen. Das oberste Pulverröntgendiffraktionsmuster stellt das Röntgendiffraktionsmuster der in Beispiel 2 erhaltenen festen Dispersion dar; das zweite Pulverröntgendiffraktionsmuster, gezählt von oben, ist das Röntgendiffraktionsmuster der 1 : 5-festen Dispersion aus Indomethacin und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, HP-55F Grad) (Indomethacin : HPMCP = die gleiche wie in Beispiel 2 verwendete), hergestellt gemäß dem sogenannten Lösungsmittelverfahren; das dritte Pulverröntgendiffraktionsmuster, gezählt von oben, ist das Röntgendiffraktionsmuster einer physikalischen 1 : 5-Mischung aus Indomethacin und HPMCP (Indomethacin : HPMCP = die gleiche wie in Beispiel 2 verwendete); und das unterste Pulverröntgendiffraktionsmuster ist das Röntgendiffraktionsmuster der Indomethacin-Massesubstanz. Der Diffraktionswinkel (2Θ) ist auf der Abszisse und die Diffraktionsintensität (CPS) auf der Ordinate aufgetragen.

[0088] [Fig. 5](#) zeigt die Ergebnisse eines Freisetzungstests mit den in Beispiel 5 hergestellten Indomethacin enthaltenden festen Dispersionen in JP-Testlösung 1 (pH 1,2).

[0089] Die Zeit (in Minuten) ist auf der Abszisse und die Freisetzungsrate (%) des Indomethacin auf der Ordinate aufgetragen. In der Figur stellt λ die Freisetzungskurve der durch Zugabe von 300 g Weizenstärke in Beispiel 5 erhaltenen festen Dispersion, Δ zeigt die Freisetzungskurve der durch die Zugabe von 500 g Weizenstärke in Beispiel 5 erhaltenen festen Dispersion und \square die Freisetzungskurve der durch Zugabe von 1000

g Weizenstärke in Beispiel 5 erhaltenen festen Dispersion.

[0090] [Fig. 6](#) zeigt die Ergebnisse eines Freisetzungstests mit den gemäß Beispiel 6 und Vergleichsbeispiel 2 hergestellten Nifedipin enthaltenden festen Dispersionen. Die Zeit (in Minuten) ist auf der Abszisse und die Freisetzungrate (%) des Nifedipin auf der Ordinate aufgezeichnet.

[0091] In der Figur stellt λ die Freisetzungskurve der in Beispiel 6 erhaltenen festen Dispersion und \square die Freisetzungskurve der in Vergleichsbeispiel 2 erhaltenen festen Dispersion dar.

[0092] [Fig. 7](#) zeigt die Ergebnisse einer Pulverröntgendiffraktionsanalyse von Nifedipin enthaltenden festen Dispersionen. Das oberste Pulverröntgendiffraktionsmuster stellt das Röntgendiffraktionsmuster der in Beispiel 6 erhaltenen festen Dispersion dar; das zweite Pulverröntgendiffraktionsmuster, gezählt von oben, ist das Röntgen-diffraktionsmuster der in Vergleichsbeispiel 2 erhaltenen festen Dispersion; das dritte Pulverröntgendiffraktionsmuster, gezählt von oben, ist das Röntgendiffraktions-muster einer physikalischen 1 : 5-Mischung aus Nifedipin und Hydroxypropylmethyl- celluloseacetatsuccinat (AQOAT, AS-MF Grad) (Nifedipin : AQOAT = die gleiche wie in Beispiel 6 und Vergleichsbeispiel 2 verwendete); und das unterste Pulverröntgendiffraktions-muster ist das Röntgendiffraktionsmuster der Nifedipin-Massesubstanz. Der Diffraktionswinkel (2Θ) ist auf der Abszisse und die Diffraktionsintensität (CPS) auf der Ordinate aufgezeichnet.

[0093] [Fig. 8](#) zeigt die Ergebnisse eines Freisetzungstests mit den gemäß Beispiel 7 und Vergleichsbeispiel 3 hergestellten Oxycbutyninhydrochlorid enthaltenden festen Dispersionen. Die Zeit (in Minuten) ist auf der Abszisse und die Freisetzungrate (%) des Oxycbutyninhydrochlorid auf der Ordinate aufgezeichnet.

[0094] In der Figur stellt λ die Freisetzungskurve der in Beispiel 7 erhaltenen festen Dispersion und \square die Freisetzungskurve der in Vergleichsbeispiel 3 erhaltenen festen Dispersion dar.

[0095] [Fig. 9](#) zeigt die Ergebnisse einer Pulverröntgendiffraktionsanalyse von Oxycbutyninhydrochlorid enthaltenden festen Dispersionen. Das oberste Pulverröntgendiffraktionsmuster stellt das Röntgendiffraktionsmuster der in Beispiel 7 erhaltenen festen Dispersion dar; das zweite Pulverröntgendiffraktionsmuster, gezählt von oben ist das Röntgendiffraktionsmuster der gemäß Vergleichsbeispiel 3 erhaltenen festen Dispersion; das dritte Pulverröntgendiffraktionsmuster, gezählt von oben; ist das Röntgendiffraktionsmuster einer physikalischen 1 : 5-Mischung aus Oxycbutyninhydro- chlorid und Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (AQOAT, AS-MF Grad) (Oxycbutyninhydrochlorid : AQOAT = die gleiche wie in Beispiel 7 und Vergleichsbeispiel 3 verwendete); und das unterste Pulverröntgendiffraktionsmuster ist das Röntgendiffraktionsmuster der Oxycbutyninhydrochlorid-Massesubstanz. Der Diffraktionswinkel (2Θ) ist auf der Abszisse und die Diffraktionsintensität (CPS) auf der Ordinate aufgezeichnet.

[0096] [Fig. 10](#) zeigt die Ergebnisse eines Freisetzungstests mit den gemäß Beispiel 8 und Vergleichsbeispiel 4 hergestellten Nicardipinhydrochlorid enthaltenden festen Dis- persionen. Die Zeit (in Minuten) ist auf der Abszisse und die Freisetzungrate (%) des Nicardipinhydrochlorid auf der Ordinate aufgezeichnet.

[0097] In der Figur stellt λ die Freisetzungskurve der in Beispiel 8 erhaltenen festen Dispersion und \square die Freisetzungskurve der in Vergleichsbeispiel 4 erhaltenen festen Dispersion dar.

[0098] [Fig. 11](#) zeigt die Ergebnisse einer Pulverröntgendiffraktionsanalyse von Nicardipinhydrochlorid enthaltenden festen Dispersionen. Das oberste Pulverröntgendiffraktionsmuster stellt das Röntgendiffraktionsmuster der gemäß Beispiel 8 erhaltenen festen Dispersion dar; das zweite Pulverröntgendiffraktionsmuster, gezählt von oben, ist das Röntgendiffraktionsmuster der gemäß Vergleichsbeispiel 4 erhaltenen festen Dispersion; das dritte Pulverröntgendiffraktionsmuster, gezählt von oben, ist das Röntgendiffraktionsmuster einer physikalischen 1 : 5-Mischung aus Nicardipinhydro- chlorid und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, HP-55F Grad) (Nicardipinhydrochlorid : HPMCP = die gleiche wie in Beispiel 8 und Vergleichsbeispiel 4 verwendete); und das unterste Pulverröntgendiffraktionsmuster ist das Röntgendiffraktionsmuster der Nicardipinhydrochlorid-Massesubstanz. Der Diffraktionswinkel (2Θ) ist auf der Abszisse und die Diffraktionsintensität (CPS) auf der Ordinate aufgezeichnet.

[0099] [Fig. 12](#) zeigt die Ergebnisse eines Freisetzungstests mit den gemäß Beispiel 9 und Vergleichsbeispiel 5 hergestellten Diclofenac-Natrium enthaltenden festen Dispersionen. Die Zeit (in Minuten) ist auf der Abszisse und die Freisetzungrate (%) des Diclofenac-Natrium auf der Ordinate aufgezeichnet.

[0100] In der Figur stellt λ die Freisetzungskurve der in Beispiel 9 erhaltenen festen Dispersion und \square die Frei-

setzungskurve der in Vergleichsbeispiel 5 erhaltenen festen Dispersion dar.

[0101] **Fig. 13** zeigt die Ergebnisse einer Pulverröntgendiffraktionsanalyse von Diclofenac-Natrium enthaltenen festen Dispersionen. Das oberste Pulverröntgenbeugungsmuster stellt das Röntgendiffraktionsmuster der gemäß Beispiel 9 erhaltenen festen Dispersion dar; das zweite Pulverröntgendiffraktionsmuster, gezählt von oben, ist das Röntgendiffraktionsmuster der gemäß Vergleichsbeispiel 5 erhaltenen festen Dispersion; das dritte Pulverröntgendiffraktionsmuster, gezählt von oben, ist das Röntgendiffraktionsmuster einer physikalischen 1 : 5-Mischung aus Diclofenac-Natrium und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, HP-55F Grad) (Diclofenac-Natrium : HPMCP = die gleiche wie in Beispiel 9 und Vergleichsbeispiel 5 verwendete); und das unterste Pulverröntgendiffraktionsmuster ist das Röntgendiffraktionsmuster der Diclofenac-Natrium-Masse-substanz. Der Diffraktionswinkel (2θ) ist auf der Abszisse und die Diffraktionsintensität (CPS) auf der Ordinate aufgetragen.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen einer festen Dispersion eines in einem Polymer gelösten Arzneimittels, gekennzeichnet durch die Verwendung eines mit einer Paddleinrichtung ausgestatteten Doppelschneckenextruders, worin das Polymer aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Carboxymethylethylcellulose, Methacrylsäure-Copolymer LD, Methacrylsäure-Copolymer S, Aminoalkylmethacrylat-Copolymer E, Poly(vinylacetal)diethylaminoacetat, Ethylcellulose, Methacrylsäure-Copolymer RS, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Dextrin, Pullulan, Gummi arabicum, Tragacanth, Natriumalginat, Propylenglycolalginat, Agarpulver, Gelatine und Glucomannan ausgewählt sind.

2. Verfahren nach Anspruch 1, welches durchgeführt wird, während Wasser oder eine wässrige Lösung oder Dispersion eines Weichmachers dem Behälter des Doppelschneckenextruders zugesetzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, worin das Arzneimittel aus fiebersenkenden, schmerzlindernden/entzündungshemmenden Mitteln, Antiulkus-Mitteln, koronaren Vasodilatoren, peripheren Vasodilatoren, Antibiotika, synthetischen antimikrobiellen Mitteln, krampflösenden Mitteln, hustenreizmildernden/antiasthmatischen Mitteln, bronchienerweiternden Mitteln, Diuretika, Muskelrelaxanzien, cerebralen stoffwechselverbessernden Mitteln, Anxiolytika, Neuroleptika, β -Blockern, antiarrhythmischen Mitteln, Antigichtmitteln, Antikoagulanzen, Antiepileptika, Antihistaminen, Antiemetika, blutdrucksenkenden Mitteln, sympathomimetischen Mitteln, Expectorantien, oralen Antidiabetesmitteln, Kreislaufsystemmitteln, Eisenzubereitungen, Vitaminen, therapeutischen Mitteln für die Pollakisurie und Inhibitoren des Angiotensin-umwandelnden Enzyms ausgewählt ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, worin die Arzneimittel aus Indometacin, Aspirin, Diclofenac-Natrium, Ketoprofen, Ibuprofen, Mefenaminsäure, Dexamethason, Dexamethason-Natriumsulfat, Hydrocortison, Prednisolon, Azulen, Phenacetin, Isopropylantipyrin, Acetaminophen, Benzylaminhydrochlorid, Phenylbutazon, Flufenaminsäure, Natriumsalicylat, Cholinsalicylat, Sasapyrin (Salsalat), Clofezon, Etodolac, Sulpirid, Cetraxathydrochlorid, Gefarnat, Irsogladinmaleat, Cimetidin, Ranitidinhydrochlorid, Famotidin, Nizatidin, Roxatidinacethydrochlorid, Nifedipin, Isosorbiddinitrat, Diltiazemhydrochlorid, Trapidil, Dipyridamol, Dilazepdihydrochlorid, Methyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-(2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat, Verapamil, Nicardipin, Nicardipinhydrochlorid, Verapamilhydrochlorid, Ifenprodiltartrat, Cinepazidmaleat, Cyclandelat, Cinnarizin, Pentoxiphyllin, Ampicillin, Amoxicillin, Cefalexin, Erythromycinethylsuccinat, Bacampicillinhydrochlorid, Minocyclinhydrochlorid, Chloramphenicol, Tetracyclin, Erythromycin, Nalidixinsäure, Piroimidinsäure, Pipemidinsäuretrihydrat, Enoxacin, Cinoxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacinhydrochlorid, Sulfamethoxazol-Trimethoprim, 6-Fluor-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]-thiazeto[3,2-a]c hinolin-3-carboxinsäure, Propanthelinbromid, Atropinsulfat, Oxapiumbromid, Timepidiumbromid, Scopolaminbutylbromid, Trospiumchlorid, Butropiumbromid, N-Methylscopolaminmethylsulfat, Octatropinmethylbromid, Theophyllin, Aminophyllin, Methylephedrinhydrochlorid, Procaterolhydrochlorid, Trimethochinolhydrochlorid, Codeinphosphat, Cromoglicatnatrium, Tranilast, Dextromethorphanhydrobromid, Dimemorfanphosphat, Clotubitolhydrochlorid, Fominobenhydrochlorid, Benproperinphosphat, Tripepidinhibenzat, Eprazinonhydrochlorid, Clofedanhydrochlorid, Ephedrinhydrochlorid, Noscadin, Carbetapentancitrat, Oxeladintannat, Isoaminilcitrat, Diprophyllin, Salbutamolsulfat, Chlorprenalinhydrochlorid, Formoterolfumarat, Orciprenalin-sulfat, Pirbuterolhydrochlorid, Hexoprenalin-sulfat, Bitolterolmesilat, Clenbuterolhydrochlorid, Terbutalin-sulfat, Mabuterolhydrochlorid, Fenoterolhydrobromid, Methoxyphenaminhydrochlorid, Furosemid, Acetazolamid, Trichlormethiazid, Cyclothiazid, Hydrochlorothiazid, Hydroflumethiazid, Ethiazid, Cyclopentiazid, Spironolacton, Triamteren, Chlorothiazid, Piretanid, Mefrusid, Etacrin-säure, Azosemid, Clofenamid, Chlorphenesincarbamat, Tolperison-

hydrochlorid, Eperisonhydrochlorid, Tizanidinhydrochlorid, Mephenesin, Chlorzoxazon, Phenprobamat, Methocarbamol, Chlormezanon, Pridinolmesilat, Afloqualon, Baclofen, Dantrolennatrium, Meclofenoxathydrochlorid, Oxazolam, Diazepam, Clotiazepam, Medazepam, Temazepam, Fludiazepam, Meprobamat, Nitrazepam, Chlordiazepoxid, Sulpirid, Clozapaminhydrochlorid, Zotepin, Chlorpromazin, Haloperidol, Pindolol, Propranololhydrochlorid, Carteololhydrochlorid, Metoprololtartrat, Labetalolhydrochlorid, Oxprenololhydrochlorid, Acebutololhydrochlorid, Bufetololhydrochlorid, Alpenololhydrochlorid, Arotinololhydrochlorid, Nadolol, Bucumololhydrochlorid, Indenololhydrochlorid, Timolomaleat, Befunololhydrochlorid, Procainamidhydrochlorid, Disopyramid, Ajmalin, Chinidinsulfat, Aprindinhydrochlorid, Propafenonhydrochlorid, Mexilethinhydrochlorid, Allopurinol, Probenecid, Colchicin, Sulfinpyrazon, Benzbromaron, Bucolom, Ticlopidinhydrochlorid, Dicoumarol, Warfarin-Kalium, Phenytoin, Natriumvalproat, Metharbital, Carbamazepin, Chlorpheniraminmaleat, Clemastinfumarat, Mequitazin, Alimemazintartrat, Cyproheptadinhydrochlorid, Difenidolhydrochlorid, Metoclopramid, Domperidon, Betahistinmesilat, Trimebutinmaleat, Dimethylaminoethylreserpilinathydrochlorid, Rescinamin, Methyldopa, Prazosinhydrochlorid, Bunazosinhydrochlorid, Clonidinhydrochlorid, Budralazin, Urapidil, Dihydroergotaminmesilat, Isoproterenolhydrochlorid, Etilefrinhydrochlorid, Bromhexinhydrochlorid, Carbocystein, Cysteinethylesterhydrochlorid, Cysteinmethylesterhydrochlorid, Glibenclamid, Tolbutamid, Glymidin-Natrium, Ubidecarenon, ATP 2Na, Eisen(II)-sulfat, getrocknetes Eisensulfat, Vitamin B₁, Vitamin B₂, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Vitamin C, Folsäure, Flavoxathydrochlorid, Oxybutyninhydrochlorid, Terodilinhydrochlorid, 4-Diethylamino-1,1-dimethyl-2-butynyl(+)- α -cyclohexyl- α -phenylglycolathydrochloridmonohydrat, Enalaprimaleat, Alacepril und Delaprilhydrochlorid ausgewählt sind.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

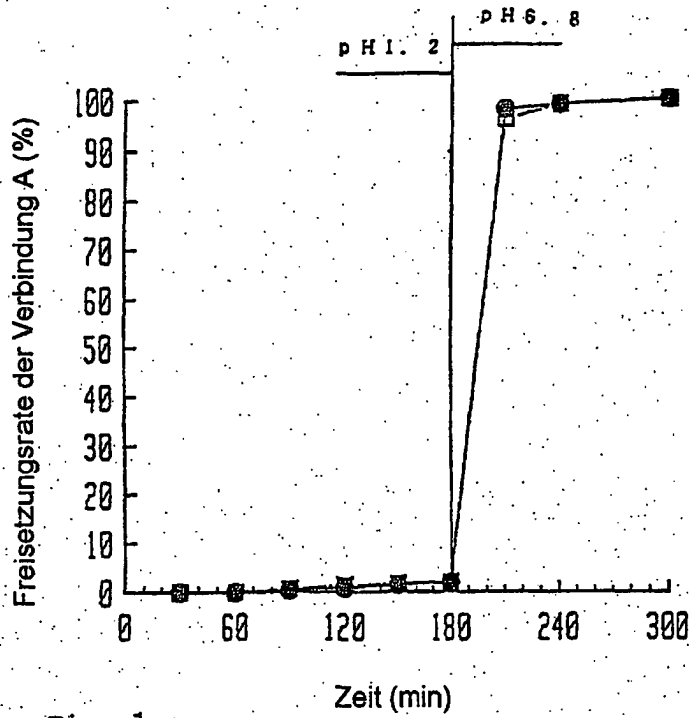


Fig. 1

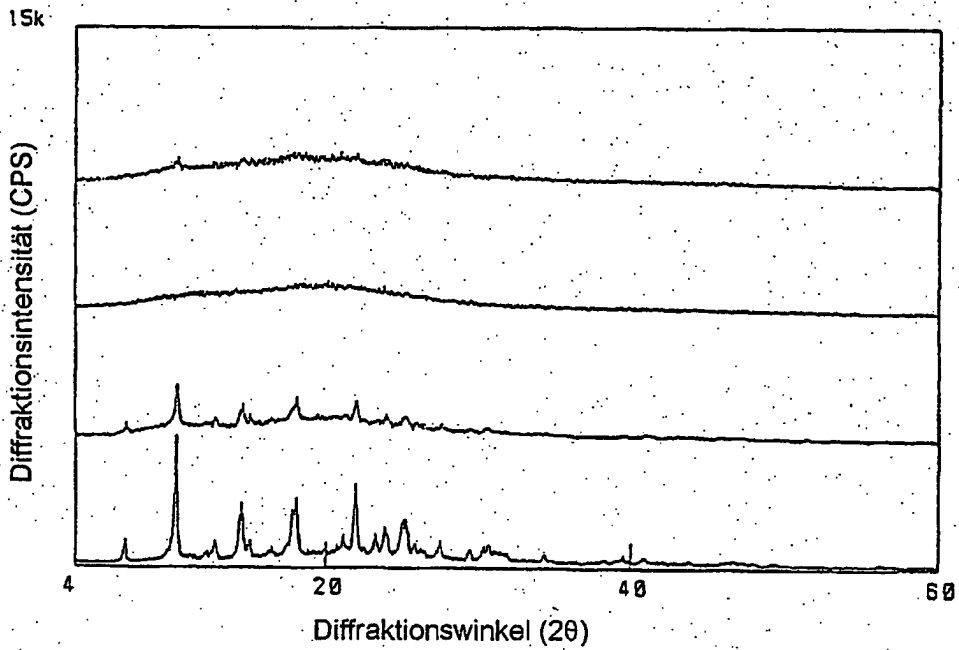


Fig. 2

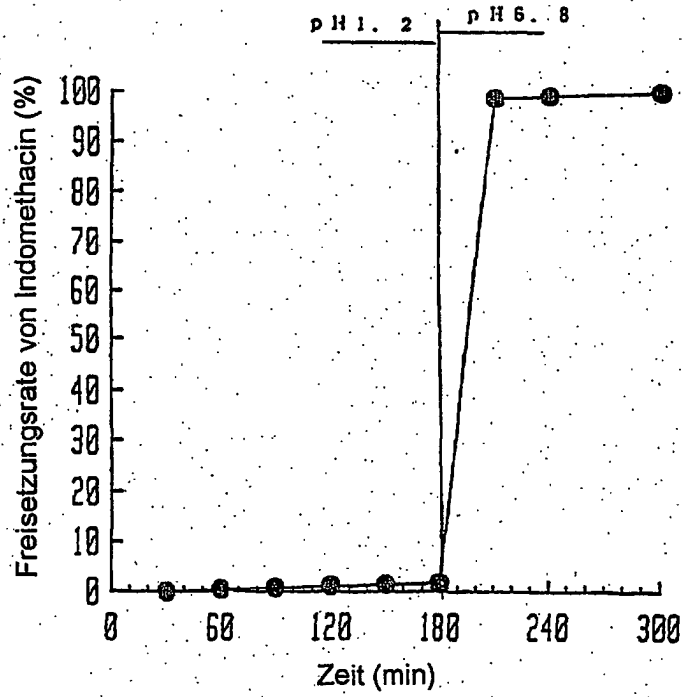


Fig. 3

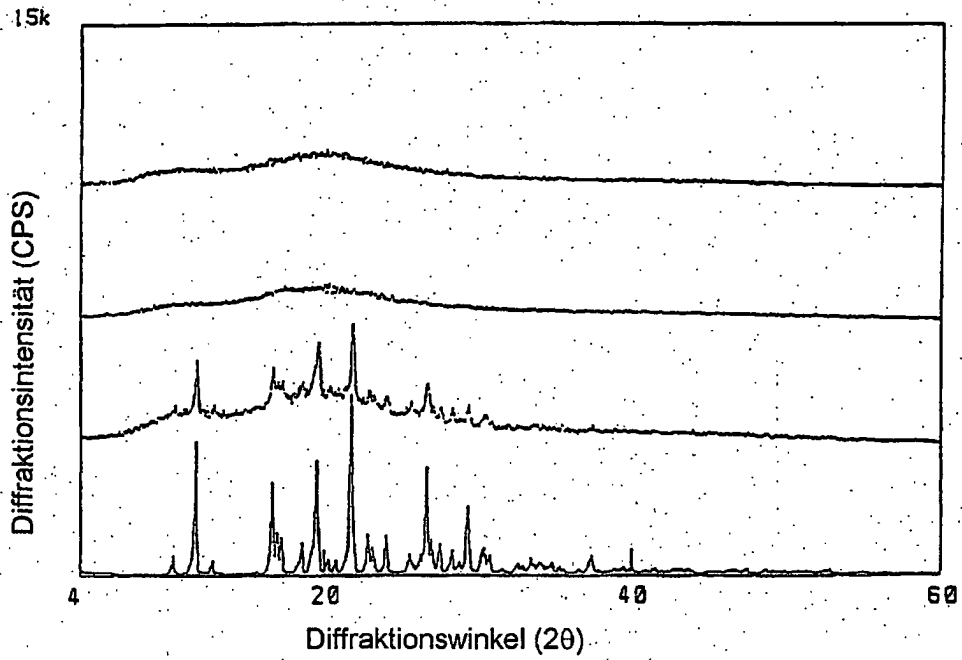


Fig. 4

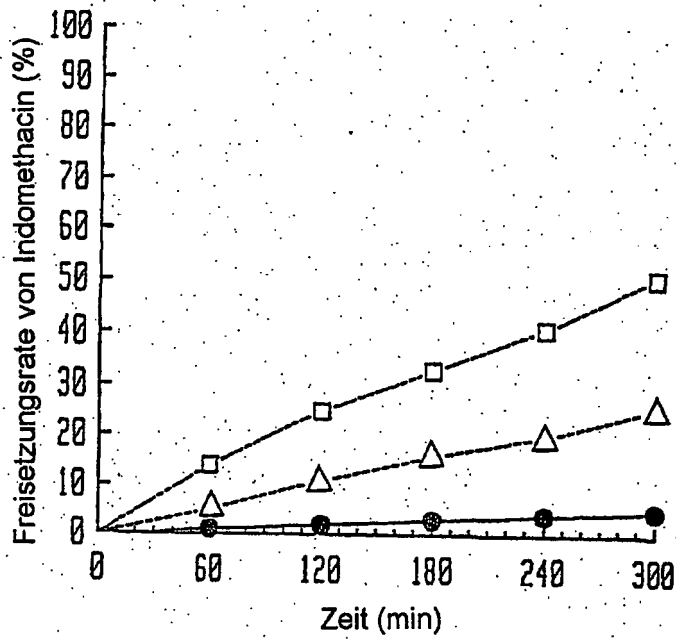


Fig. 5

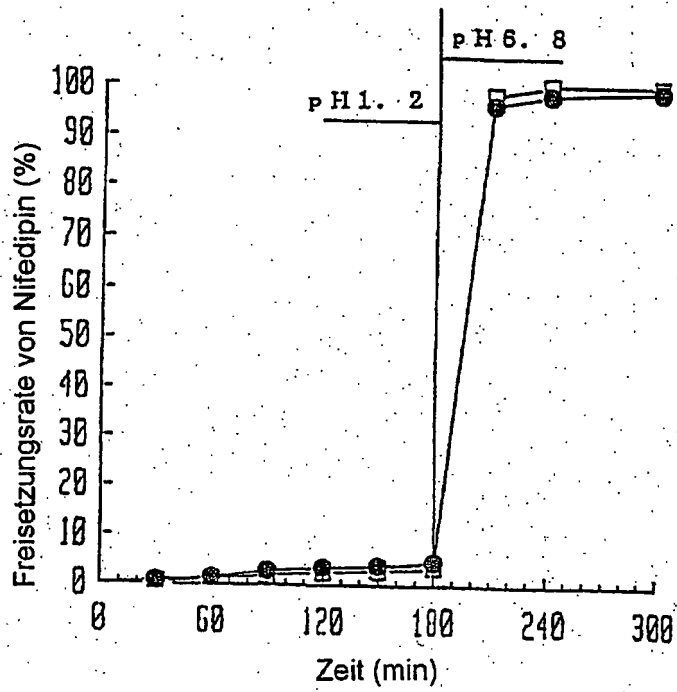


Fig. 6

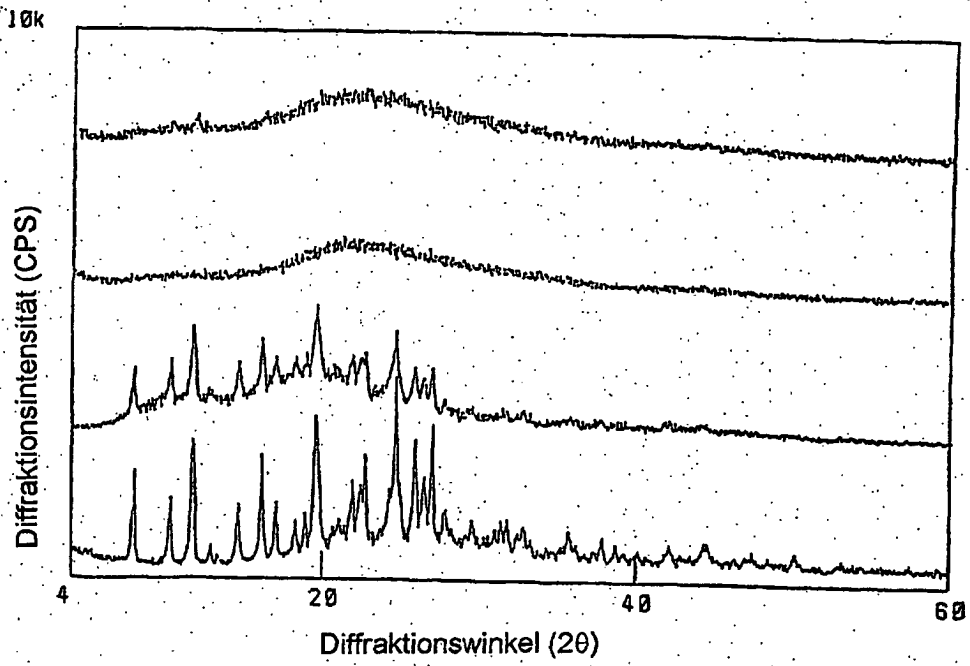


Fig. 7

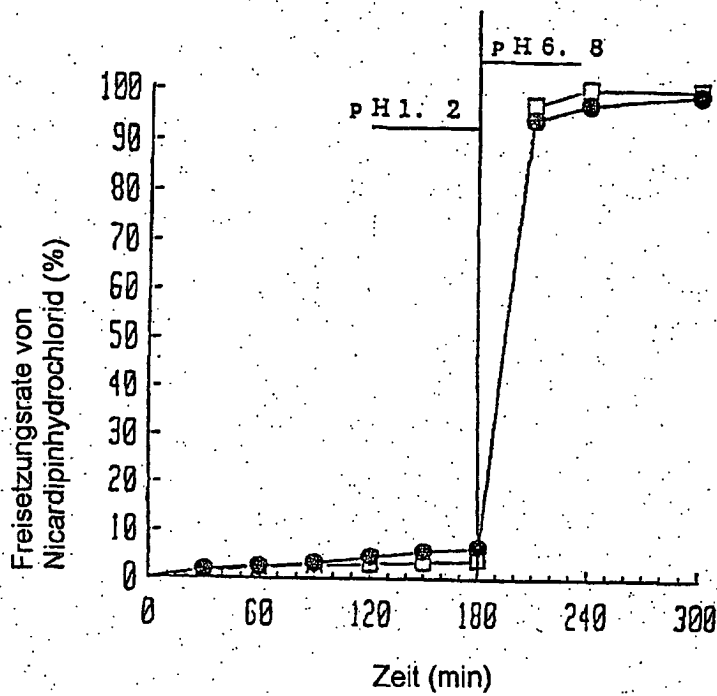


Fig. 8

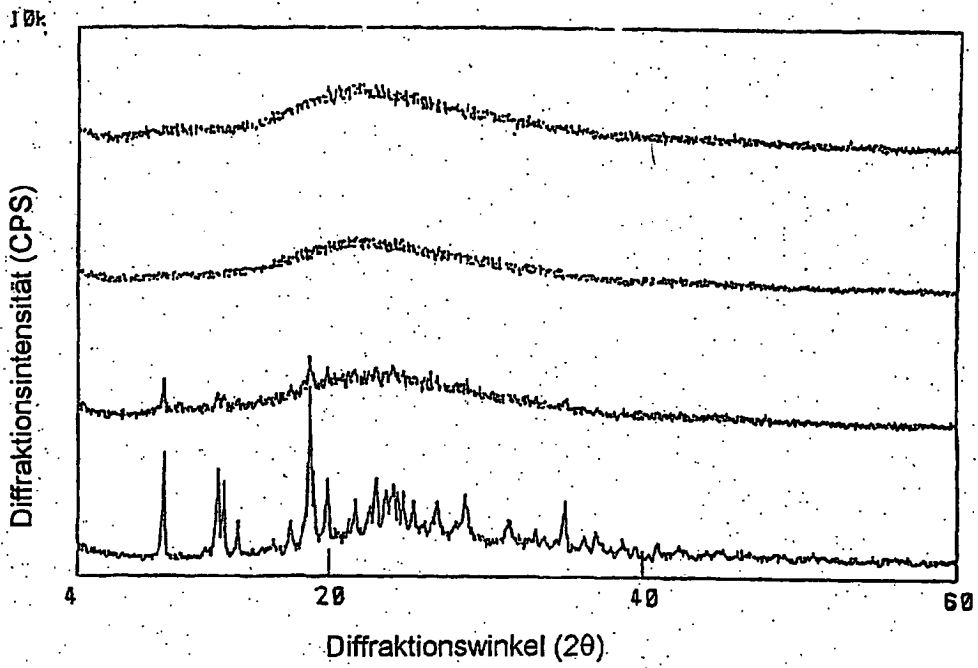


Fig. 9

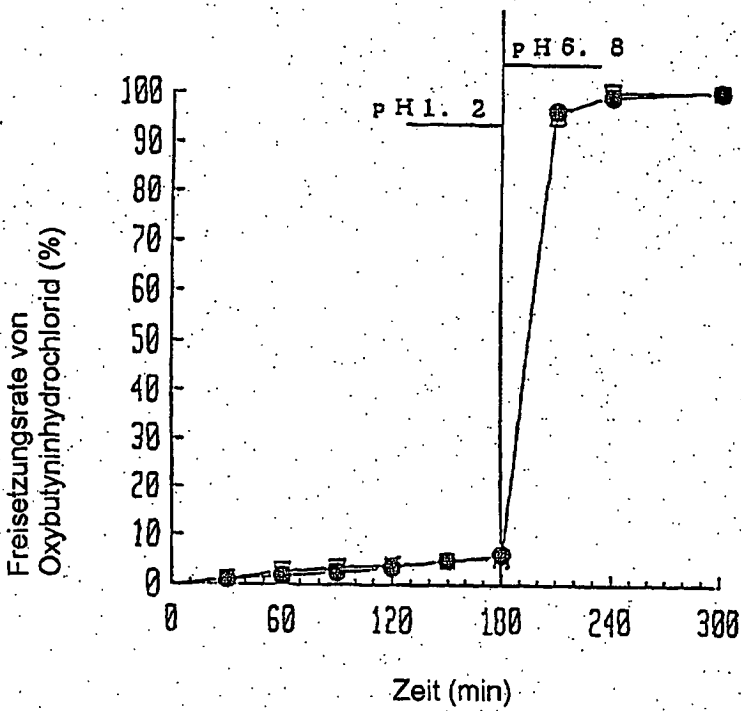


Fig. 10

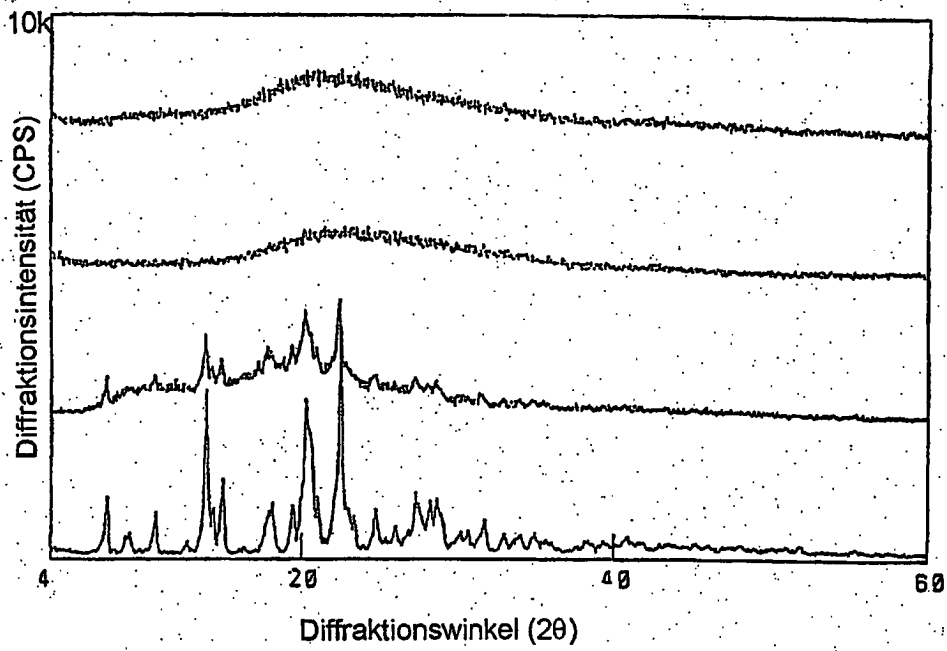


Fig. 11

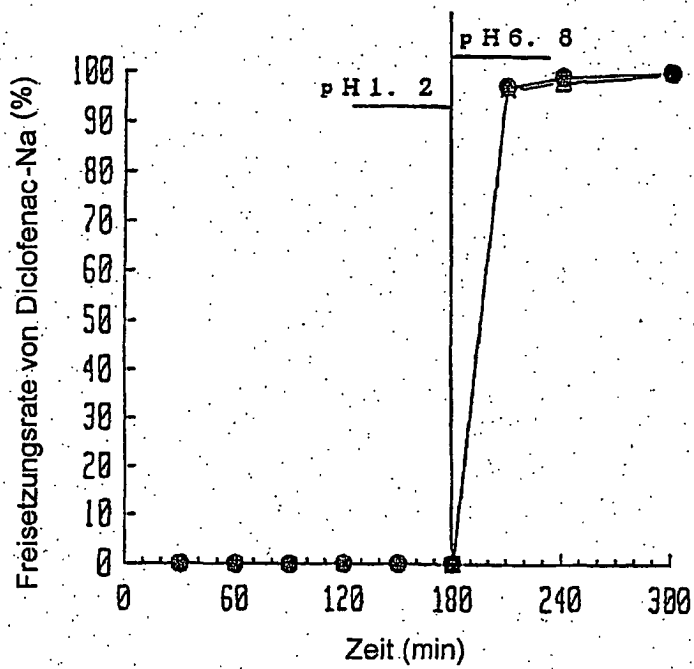


Fig. 12

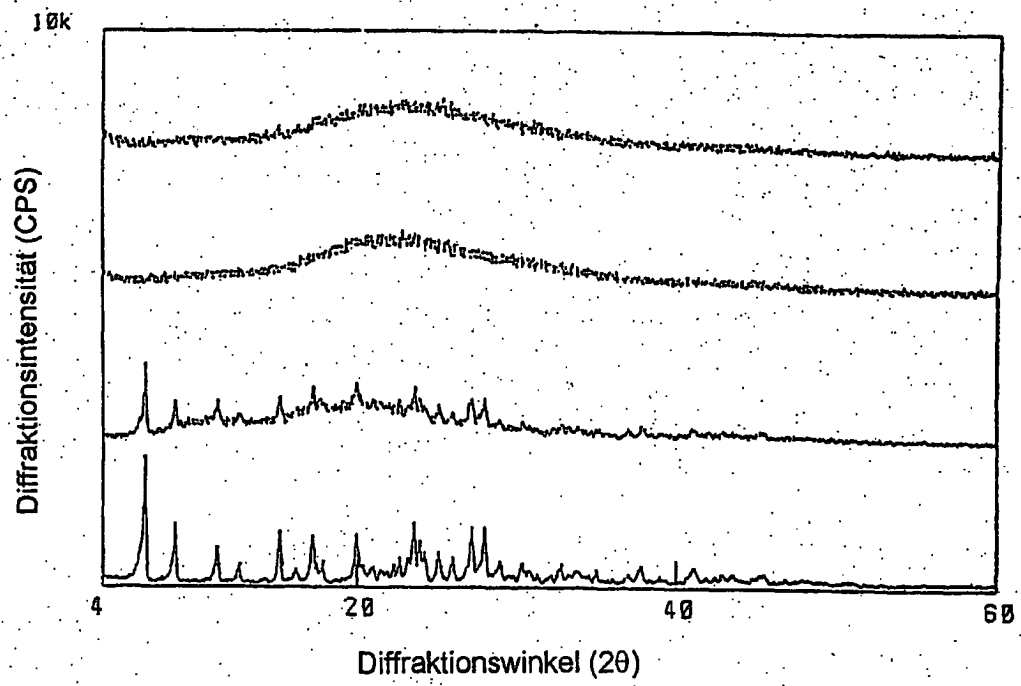


Fig. 13