

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1027/94

(51) Int.Cl.⁶ : **A61K 9/22**
A61K 31/485, 31/55

(22) Anmeldetag: 18. 5.1994

(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1997

(45) Ausgabetag: 27. 7.1998

(56) Entgegenhaltungen:

WO 91/16042A1 EP 0377518A2 US 4758437A EP 0484186A1
WO 93/00093A1 EP 0446753A1 EP 0375063A1 EP 0427519A2
EP 0404558A1 EP 0232155A2 US 4708874A

(73) Patentinhaber:

LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.
A-8502 LANNACH, STEIERMARK (AT).

(72) Erfinder:

POSCH WERNER DR.
VASOLDSBERG, STEIERMARK (AT).
REITER FRANZ JOSEF MAG. DR.
GRAZ, STEIERMARK (AT).

(54) **FESTES ORALES RETARDPRÄPARAT**

(57) Das feste orale Retardpräparat für die verzögerte Abgabe eines Wirkstoffes, insbesondere von Morphin oder Diltiazem, in Form von Tabletten, Kapseln od.dgl. enthält neben dem Wirkstoff magensaftresistente Polyacrylate, und zwar eine Mischung aus 10 bis 60 Gew.% pH-abhängig und 3 bis 30 Gew.% pH-unabhängig retardierenden Polyacrylaten sowie gegebenenfalls 2 bis 20 Gew.% Hydroxypropylmethylcellulose in einer Matrix, wobei die angegebenen Gew.% sich auf das Gesamtpräparat beziehen und diese wirkstofffreie Matrix die Wirkstoffe umgibt.

Die Erfindung bezieht sich auf ein festes orales Retardpräparat für die verzögerte Abgabe eines Wirkstoffes, insbesondere von Morphin oder Diltiazem, in Form von Tabletten, Kapseln od. dgl. mit einem Gehalt an magensaftresistenten Polyacrylaten.

5 Orale Retardpräparate von Arzneimitteln bewirken, daß der Wirkstoff aus dem Arzneimittel im Gastrointestinaltrakt über einen längeren Zeitraum kontrolliert freigesetzt wird. Auf diese Art und Weise sollen die Häufigkeit der Einnahmen reduziert und gleichmäßige Plasmaspiegel aufrechterhalten werden, um einen gleichmäßigen pharmakologischen Effekt zu erzielen. Die therapeutisch wirksame Konzentration eines Medikamentes soll bis zu 12 Stunden erhalten bleiben.

10 Um über einen längeren Zeitraum eine therapeutisch wirksame Konzentration eines oral verabreichten Arzneimittels zu erreichen, sind folgende Faktoren ausschlaggebend:

- die Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform
- die Resorption des Wirkstoffes an der Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals
- der First-pass-Effekt in der Leber.

Diese Faktoren sind durch eine entsprechende Arzneimittelgalenik beeinflussbar.

15 Die Erfindung zielt nun darauf ab, feste pharmazeutische Zubereitungen zu schaffen, bei welchen der Wirkstoff über einen langen Zeitraum im Bereich des Verdauungstraktes gleichmäßig und vollständig abgegeben wird, wobei die Wirkstofffreisetzung möglichst bald nach der Einnahme des Präparates ermöglicht werden soll. Zur Lösung dieser Aufgabe besteht das erfindungsgemäße feste orale Präparat im wesentlichen daraus, daß es eine Mischung aus 10 bis 60 Gew.% pH-abhängig und 3 bis 30 Gew.% pH-unabhängig retardierenden Polyacrylaten sowie gegebenenfalls 2 bis 20 Gew.% Hydroxypropylmethylcellulose in einer Matrix aufweist, wobei die angegebenen Gew.% sich auf das Gesamtpräparat beziehen und diese wirkstofffreie Matrix die Wirkstoffe umgibt. Dadurch, daß pH-unabhängig und pH-abhängig retardierende Polyacrylate gemeinsam enthalten sind, wird die Möglichkeit geschaffen, die Abgabe des Wirkstoffes im Magen ebenso wie im Darmtrakt zu verzögern und über den Zeitraum zu vergleichmäßigen. Es kann 20 sichergestellt werden, daß die Abgabe des Wirkstoffes innerhalb von zumindest 8 Stunden gleichmäßig und vollständig erfolgt. Eine besonders gleichmäßige und über den geforderten Zeitraum auch vollständige Abgabe des Wirkstoffes kann dadurch sichergestellt werden, daß zusätzlich 2 bis 20 Gew.% Hydroxypropylmethylcellulose in der Matrix des Präparates vorliegen.

30 Bei der Wahl des Wirkstoffes ist prinzipiell lediglich darauf zu achten, daß eine Fällung aufgrund des jeweils vorherrschenden pH-Wertes vermieden wird und eine entsprechend wasserlösliche Form des Wirkstoffes vorliegt. In besonders vorteilhafter Weise hat sich die erfindungsgemäße Retardpräparation für Präparate bewährt, bei welchen als Wirkstoff Morphin oder Diltiazem vorliegt.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung eines festen oralen Retardpräparates unter Behandlung von Wirkstoff enthaltenden Kernen mit magensaftresistenten Polyacrylaten ist im wesentlichen dadurch 35 gekennzeichnet, daß zu dem aus Wirkstoff, ggf. Füllstoff und Granulierflüssigkeit erhaltenen Granulat 10 % bis 60 % pH-abhängig retardierendes Polyacrylat, 3 % bis 30 % pH-unabhängig retardierendes Polyacrylat, und gegebenenfalls 2 % bis 20 % Hydroxypropylmethylcellulose in fester Form zugemischt werden, worauf unter Verwendung üblicher Tablettierhilfsstoffe zu Tabletten verpreßt wird und die verpreßten Tabletten gegebenenfalls mit einem rasch zerfallenden Film überzogen werden. Tabletten können hierbei ggf. 40 Füllstoffe, Bindemittel, Gleitmittel, Granulierungsmittel und andere übliche Zusätze für pharmazeutische Zubereitungen enthalten, wobei die für die vorliegende Erfindung wesentlichen Anteile die jeweils zugemischten Polyacrylate sowie in vorteilhafter Weise die zusätzlichen Anteile an Hydroxypropylmethylcellulose sind.

Zur Geschmacksabdeckung kann mit Vorteil so vorgegangen werden, daß die verpreßten Tabletten mit einem rasch zerfallenden Film überzogen werden.

45 Eine über die Zeit vollständig gleichmäßige und vollständige Wirkstoffabgabe kann so erzielt werden, daß das Verhältnis pH-unabhängig retardierendes zu pH-abhängig retardierendem Polyacrylat so eingestellt wird, daß in der Zeiteinheit im Magen- und im Darmtrakt die gleiche Wirkstoffmenge resorbiert wird.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

50

55

AUSFÜHRUNGSBEISPIELE:

Beispiel 1:

5 Herstellung des Granulates:

In einen geeigneten Mixer werden eingewogen

10	Morphin, HCl x 3H ₂ O	15,00 kg
	Lactose-monohydrat	12,00 kg,

durchgemischt und mit einer Mischung aus

15	Wasser, gereinigt	5,00 kg
	Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1 (Eudragit NE 30 D) (Röhm-Pharma) Darmstadt	10,00 kg

granuliert und anschließend bei 40-45 ° C getrocknet.

20

Herstellung der Tablettiermischung:

In einem geeigneten Mischer werden eingewogen:

25	Wirkstoff-Granulat	30,00 kg
	Poly(ethylacrylat, methacrylsäure) 1:1 (Eudragit L 100-55) (Röhm-Pharma)	34,00 kg
	Poly (ethylacrylat, methyl methacrylat, trimethylammonium ethylmethacrylatchlorid) 1:2:0,1 Eudragit RSPM) (Röhm-Pharma)	7,50 kg
30	Hydroxypropylmethylcellulose 4000	3,00 kg
	Magnesiumstearat	0,50 kg

und homogen gemischt.

35

Tablettierung:

Die fertige Tablettiermischung wird auf einer geeigneten Rundlauf-tablettierpresse im spezifizierten Format verpreßt (runde, bikonvex geformte Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm, einer Höhe von ca 4 mm und einer Masse von 150 mg).

40

Film beschichtung:

Die entstaubten Tablettenkerne werden in einem konventionellen Dragierkessel mit einer schmelzverfal-
lenden Filmhülle überzogen.

45

50

55

AT 403 988 B

Die Filmhüllenmasse besteht aus:

5	Titan (IV) oxid	785,0 g
	Polyethylenglykol 6000	715,0 g
	Talkum	1.952,0 g
	Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel E5) (Dow Chemical Company, Midland, Mich., USA)	570,0 g
	Antischaumemulsion	3,0 g
10	Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1 (Eudragit NE30D, 30%ige Suspension)	2.150,0 g
	LMF Lackgelb E104/110	255,0 g
	LMF Gelborange E110	75,0 g
	Wasser gereinigt (wird aus dem Prozeß durch Trocknung wieder entfernt)	10.285,0 g

15 Die in vitro Wirkstofffreisetzungsprüfung der in der beschriebenen Weise hergestellten Filmtabletten wurde nach den Vorgaben der USP XXII untersucht. Nach zwei Stunden im künstlichen Magensaft (0,1 N Salzsäure pH 1,2) wird das Medium auf künstlichen Darmsaft gewechselt (pH Einstellung auf pH 6,8).

Bei den durchgeführten Untersuchungen gaben die Filmtabletten den Wirkstoff (Morphin.HCl) innerhalb der in folgenden angegebenen Zeiten folgende Mengen ab:

20

Nach	Abgegebene Menge an Morphin HCl in % der Gesamtdosierung
1 Stunde	22 %
2 Stunden	17 %
25 4 Stunden	31 %
6 Stunden	20 %
8 Stunden	10 %
30	Insgesamt 100 %

Klinische Daten zu Morphin-Filmtabletten gemäß Beispiel 1:

35

Die perorale Gabe von Morphin ist heute die Standardtherapie zur Behandlung starker Schmerzen. Eine intravenöse Verabreichung wird nur in jenen Fällen durchgeführt, in denen der Patient oral nichts aufnehmen kann, darf oder will. Oral muß Morphin in Form einer wäßrigen Lösung etwa alle 4 Stunden verabreicht werden, um permanente Schmerzfreiheit zu erreichen.

40

Auf mehr als acht Stunden ausgelegte Retardformen sind für den Patienten von großem Vorteil und sollen ihn über diese Zeit tatsächlich schmerzfrei halten.

In einer Untersuchung zu Bioverfügbarkeit der oben dargestellten Arzneimittelformulierung von Morphinhydrochlorid wurden diese mit einer wäßrigen Lösung von Morphinhydrochlorid in gleicher Dosierung (30 mg) an Probanden untersucht. Dabei erhielt man folgende Ergebnisse im Mittel:

45

	Retardtablette Vandal retard	wäßrige Lösung
C_{max} [ng/ml]	79,15	331,00
T_{max} [h]	3,00	1,00
50 AUC [ngxh/ml]	852,56	1485,08
HVD [h]	8,30	2,84
rel BA [%]	57,40	100,0
MRT [h]	9,00	4,64

55

Legende:

	C_{max} [ng/ml]	Maximale Plasmakonzentration
	T_{max} [h]	Zeit bis zum Erreichen von C_{max}
5	AUC [ngxh/ml]	Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve
	HVD [h]	Zeit, in der $C_{max}/2$ gehalten wird.
	rel BA [%]	relative Bioverfügbarkeit
	MRT [h]	mittlere Verweilzeit

10 Morphin muß bei oraler Anwendung etwa 3 mal so hoch dosiert werden wie bei parenteraler, also in einer Dosis von 30 mg statt 10 mg gegeben werden, um eine gleiche analgetische Wirkung zu erzielen; die Bioverfügbarkeit beträgt im Mittel 38 %. Die (im Vergleich zur wäßrigen Lösung) mit der Retardformulierung erreichten, wesentlich länger andauernden therapeutischen Morphinplasmaspiegel gewährleiten eine lange (bis zu 12 Stunden) Schmerzfreiheit der Patienten.

15 Beispiel 2:

Herstellung des Granulates:

In einem geeigneten Mixer werden eingewogen:

20

Diltiazem.HCl	18,00 kg
Lactose-Monohydrat	12,00 kg

25 durchgemischt und mit einer Mischung aus

Wasser, gereinigt	1,90 kg
Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1 (Eudragit NE 30 D)	3,00 kg

30

granuliert und anschließend bei 40 - 45 °C getrocknet.

Herstellung der Tablettiermischung:

35 In einem geeigneten Mischer werden eingewogen:

Wirkstoff-Granulat	30,90 kg
Poly(ethylacrylat, methacrylsäure) 1:1 (Eudragit L 100-55)	7,95 kg
Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonium-methylmethacrylatchlorid (Eudragit RSPM)	1,50 kg
Hydroxypropylmethylcellulose 4000	1,50 kg
Magnesiumstearat	0,15 kg

45

und homogen gemischt.

Tablettierung:

50 Die fertige Tablettiermischung wird auf einer geeigneten Rundlauftablettierpresse im spezifizierten Format verpreßt (runde, bikonvex geformte Tabletten mit einem Durchmesser von 11 mm, einer Höhe von ca. 4 mm und einer Masse von 420 mg).

Filmbeschichtung:

55

Die entstaubten Tablettenkerne werden in einem konventionellen Dragierkessel mit einer schmelzverfallenden Filmhülle überzogen.

AT 403 988 B

Die Filmhülle besteht aus:

5	Titan(IV)dioxid	123,0 g
	Polyethylenglycol 6000	276,0 g
	Talkum	1142,0 g
	Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel E5)	230,0 g
	Antischaumemulsion	1,8 g
10	Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1 (Eudragit NE 30 D, 30 % Suspension)	2270,0 g
	Wasser gereinigt (wird aus dem Prozeß durch Trocknung wieder entfernt)	5034,0 g

Die in vitro Wirkstofffreisetzung der in der beschriebenen Weise hergestellten Filmtabletten wurde nach den Vorgaben der USP XXII untersucht.

15 Nach zwei Stunden im künstlichen Magensaft (0,1 N Salzsäure pH 1,2) wird das Medium auf künstlichen Darmsaft gewechselt (Einstellung des pH-Wertes auf 6,8).

Bei den durchgeführten Untersuchungen gaben die Filmtabletten innerhalb der angegebenen Zeiten folgende Mengen des Wirkstoffes (Diltiazem.HCl) ab:

20	Nach	Abgegebene Menge an Diltiazem.HCl in % der Gesamtdosierung
	1. Stunde	32 %
	2. Stunde	16 %
25	4. Stunde	16 %
	6. Stunde	18 %
	8. Stunde	18 %
30		Gesamt: 100 %

Klinische Daten zu Diltiazem 180 mg-Filmtabletten gemäß Beispiel 2:

35 Nach peroraler Gabe wird Diltiazem praktisch vollständig resorbiert.

Die Bioverfügbarkeit liegt wegen eines deutlichen First-Pass-Effektes dagegen nur bei etwa 50 %. Die Substanz mit einer Plasmahalbwertszeit von 4 bis 5 Stnden wird im Organismus desacetyliert und zudem oxidativ O- und N-demethyliert. Auch werden Phase II-Reaktionsprodukte (Konjugate der phenolischen Metabolite) beschrieben.

40 Die Elimination erfolgt fast ausschließlich in Form von Metaboliten renal und daneben auch biliär.

In einer Untersuchung zur Bioverfügbarkeit von Diltiazem Hydrochlorid als Retardformulierung wurde diese in einer Dosierung von 180 mg an 16 Probanden untersucht.

Dabei erhielt man folgende Ergebnisse im Mittel:

45		Retardtablette Diltiazem retard
	C_{max} [ng/mg]	119,02
	$C_{ss\ min}$ [ng/ml]	15,03
	$AUC_{ss, 0-24}$ [ngxh/ml]	1379,43
50	HVD [h]	9,66
	PTF [%]	176,96

55 Zeichenerklärung:

- C_{max} Maximale Plasamkonzentration im steady state
- $C_{ss\ min}$ Minimale Plasmakonzentration im steady state
- $AUC_{ss, 0-24}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (innerhalb von 24 Stunden)

HVD Zeit, in der C_{max} /2 gehalten wird.
 PTF Prozentuale peak-through-Fluktuation

Patentansprüche

5

1. Festes orales Retardpräparat für die verzögerte Abgabe eines Wirkstoffes, insbesondere von Morphin oder Diltiazem, in Form von Tabletten, Kapseln od. dgl. mit einem Gehalt an magensaftresistenten Polyacrylaten, **dadurch gekennzeichnet**, daß es eine Mischung aus 10 bis 60 Gew.% pH-abhängig und 3 bis 30 Gew.% pH-unabhängig retardierenden Polyacrylaten sowie gegebenenfalls 2 bis 20 Gew.% Hydroxypropylmethylcellulose in einer Matrix aufweist, wobei die angegebenen Gew.% sich auf das Gesamtpräparat beziehen und diese wirkstofffreie Matrix die Wirkstoffe umgibt.

10

2. Verfahren zur Herstellung eines festen oralen Retardpräparats unter Behandlung von Wirkstoff enthaltenden Kernen mit magensaftresistenten Polyacrylaten nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß zu dem aus Wirkstoff, ggf. Füllstoff und Granulierflüssigkeit erhaltenen Granulat 10 Gew.% bis 60 Gew.% pH-abhängig retardierendes Polyacrylat, 3 Gew.% bis 30 Gew.% pH-unabhängig retardierendes Polyacrylat, und gegebenenfalls 2 Gew.% bis 20 Gew.% Hydroxypropylmethylcellulose in fester Form zugemischt werden, worauf unter Verwendung üblicher Tablettierhilfsstoffe zu Tabletten verpreßt wird und die verpreßten Tabletten gegebenenfalls mit einem rasch zerfallenden Film überzogen werden.

15

20

3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Verhältnis pH-unabhängig retardierendes zu pH-abhängig retardierendem Polyacrylat so eingestellt wird, daß in der Zeiteinheit im Magen- und im Darmtrakt die gleiche Wirkstoffmenge resorbiert wird.

25

30

35

40

45

50

55