



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 003 512 A1** 2007.08.02

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 003 512.7**

(22) Anmeldetag: **24.01.2006**

(43) Offenlegungstag: **02.08.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/00** (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

(71) Anmelder:

Bayer Schering Pharma AG, 13353 Berlin, DE

(72) Erfinder:

**Podhaisky, Hans-Peter, 13156 Berlin, DE; Bracht,
Stefan, 16548 Glienicke, DE**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Plättchenförmige Arzneimittel zur transbukkalen Applikation von Arzneistoffen**

(57) Hauptanspruch: Filmförmige transmukosale Arzneiform zur Verabreichung von Wirkstoffen aus der Gruppe der Androgene, der Gestagene und der Estrogene in der Mundhöhle, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung aus einem in wässrigen Medium zerfallenden Filmbildner besteht und einen 30–70%igen Masseanteil, bezogen auf das Gesamttrockengewicht der Zubereitung, eines Cyclodextrins oder eines Cyclodextrinderivates enthält.

Beschreibung

[0001] Plättchenförmige Arzneimittel zur transbuccalen Anwendung, im Folgenden Wafer genannt, bieten einige Vorteile gegenüber herkömmlichen Arzneiformen. Durch die direkte Absorption des Wirkstoffes durch die Mundschleimhaut wird der Gastrointestinaltrakt umgangen, wodurch eine alternative Applikationsform für Arzneistoffe aufgezeigt wird, die aufgrund ihrer Metabolisierung durch die Leber („first pass metabolism“) alternativ nur parenteral oder transdermal applizierbar sind. Darüber hinaus eignet sich die Applikationsform besonders für ältere Patienten mit vermindertem Speichelfluss und damit einhergehenden Schluckbeschwerden oder auch für Kleinkinder.

[0002] Die Herstellung von Wafers erfolgt durch das Vermengen von Arzneistoffen mit wasserlöslichen Filmbildnern wie z.B. Cellulosen, Stärken, Gelatine oder Polyacrylaten, dem anschließenden Filmziehen auf einem dehäsiven Träger, Trocknen, Vereinzeln und Verpacken.

[0003] Für den Fall, dass lipophile Arzneistoffe (Lipophile Arzneistoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung meint Arzneistoffe mit einem Verteilungskoeffizient zwischen 1-Octanol und Wasser [$\log P_{\text{Oct/H}_2\text{O}} \geq 2$]) in die Wafer eingearbeitet werden sollen, reicht oftmals die Löslichkeit in den wasserlöslichen Filmbildnern nicht aus, um die Arzneistoffe direkt in der Beschichtungslösung zu lösen. In diesem Fall ist es Stand der Technik, die Arzneistoffe vor der Vermengung mit dem wässrigen Filmbildner in einem organischem Lösemittel aufzunehmen oder aber auch mittels Emulgatoren in Lösung zu bringen. Das beschriebene Vorgehen kann aber mit Nachteilen behaftet sein. Im Fall der Verwendung von organischen Lösemitteln, weisen die getrockneten Filme noch einen Restgehalt an organischen Lösemitteln auf, was besondere Anforderungen an die Validierung der Herstellmethoden und die Analysenmethode des Arzneimittels stellt. So führt die Verpackung von Triamminic® von Novartis sowohl Aceton als auch Ethanol als einen nichtaktiven Bestandteil auf. Zu Ethanol findet sich der Hinweis: less than 5%, was eine Anwendung durch kleine Kinder problematisch erscheinen lässt und durch alkoholranke Patienten ausschließt.

[0004] Ein weiterer Nachteil durch die Verarbeitung von Lösemitteln kann dadurch entstehen, wenn nach dem Trocknen der Filme und dem Verdunsten der Lösemittel das Lösungsvermögen der wasserlöslichen Filmbildner für den Arzneistoff überschritten wird. In diesem Fall kann es zur Kristallisation von Wirkstoff in der Polymermatrix kommen. Letzteres kann sich nachteilig auf die transbuccalen Resorptionsraten und auf die Stabilität der Arzneiform auswirken.

[0005] Ein weitere Möglichkeit, einen lipophilen Arzneistoff in wässrige Filmbildner einzuarbeiten, ist der Einsatz von Emulgatoren. So schlägt beispielsweise US 2004 01 15 137 u. a. den Einsatz von Polysorbat 80 in einer bevorzugten Konzentration von 1–5% vor. Ein Problem beim Einsatz von Polysorbat 80 in diesem Konzentrationsbereich oder verwandter Substanzen als Löslichkeitsvermittler für lipophile Arzneistoffe ist ihr oftmals seifenartige Geschmack, der für die Akzeptanz einer transbuccalen Anwendung nachteilig sein kann.

Aufgabenstellung

[0006] Es ist eine Aufgabe der Erfindung, eine wässrige Beschichtungslösung für die Herstellung eines Wafers zu entwickeln, die einen lipophilen Arzneistoff enthält, der vollständig in der wässrigen Beschichtungslösung gelöst ist und der darüber hinaus auch in dem getrockneten Film vollständig gelöst bleibt, so dass der getrocknete Film weitgehend transparent erscheint (weitgehend transparent im Sinne der vorliegenden Erfindung meint Filme, die eine Transmission des sichtbaren Lichtes von $\geq 50\%$ aufweisen) und keine sichtbaren Reste ungelösten Wirkstoffes aufweisen.

[0007] Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, eine solche Beschichtungslösung bereitzustellen, die die geschilderte nachteilige Verwendung von organischen Lösemitteln oder Emulgatoren vermeidet.

[0008] Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, dass der getrocknete Film gute mucoadhäsive Eigenschaften aufweist, das heißt, dass der Film nach dem Einbringen des Wafers in den Mund und Anheften an der Schleimhaut des Gaumen dort bis zur vollständigen Auflösung verbleibt.

[0009] Darüber hinaus sollte der Wafer gute Geschmackseigenschaften aufweisen, insbesondere auch dann, wenn ein unangenehm schmeckender Arzneistoff verarbeitet werden soll. Unzureichende Geschmackseigenschaften stellen wahrscheinlich einen wesentlichen Grund dafür dar, dass sich bisher Wafer, im Vergleich zu konventionellen Arzneimitteln, kaum auf dem Markt etabliert haben.

[0010] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist, einen Wafer bereitzustellen, der in wässriger Umgebung innerhalb weniger Minuten zerfällt und zumindest so elastisch ist, dass bei einem anwendungsbedingten Scherstress (Entnahme aus der Verpackung und Anheften an der Mundschleimhaut) keine Gefahr des Reißens oder des Splitters des Films besteht.

Lösung der Aufgabe

[0011] Erfindungsgemäß gelingt die Einarbeitung von lipophilen Arzneistoffen in die wässrige Polymerlösung des Wafers durch die vorherige Herstellung von wässrigen HP-beta Cyclodextrin- oder Sulfobutylether-beta Cyclodextrin (Captisol®) Arzneistoffeinschlussverbindungen.

[0012] Diese wässrigen Einschlussverbindungen lassen sich anschließend mit den wässrigen Polymerlösungen vermengen, trocknen und vereinzeln, so dass weitgehend transparente Wafer entstehen.

[0013] Erfindungsgemäß eignen sich als wasserlösliche Polymere Eudragite, Polyvinylalkohole und Cellulosen. Als besonders geeignet zeigen sich partiell hydrolysierte Polyvinylalkohole mit mittlerer Viskosität wie z.B. Mowiol 40-88 und Methacrylsäurecopolymere wie z.B. Eudragit L100-55.

[0014] Überraschenderweise wirkt sich hierbei die Einarbeitung eines hohen Masseanteils der Cyclodextrinverbindung, in Bezug auf den Massenanteil des wasserlöslichen Polymers, vorteilhaft auf die Filmeigenschaften und die Anwendungseigenschaften der Wafer aus.

[0015] Erfindungsgemäß zeigt sich die Einarbeitung eines 20–60%igen Anteils von HP-beta Cyclodextrine oder Captisol (m/m, bezogen auf das Trockengewicht des Wafers) als vorteilhaft und eine Einarbeitung eines Anteils Cyclodextrin $\geq 40\%$ (m/m, bezogen auf das Trockengewicht des Wafers) als besonders vorteilhaft auf die Film- und die Anwendungseigenschaften des Wafers.

[0016] Die aus erfindungsgemäßen Beschichtungslösungen hergestellte Wafer weisen zum einen verbesserte Geschmackseigenschaften gegenüber solchen auf, die aus reinen Polymerfilmen bestehen.

[0017] Durch die Reduktion des Masseanteils des quellfähigen, wasserlöslichem Polymers durch Austausch mit Cyclodextrin, sinkt die Hygroskopizität der Zubereitung. Bei der Anwendung im Mund erscheint der Geschmack der erfindungsgemäß hergestellten Filme weniger schleimig als der von reinen Polymerfilmen.

[0018] Darüber hinaus lösen sich die erfindungsgemäßen Wafer schneller auf als solche, die aus reinen Polymerfilmen bestehen.

[0019] Die Überlegenheit einer Erfindungsgemäßen Zubereitung soll an nachfolgendem Beispiel näher erläutert werden. Hierfür wurden zwei Wafer verglichen, von denen einer eine erfindungsgemäße Zusammensetzung besaß:

Auf eine dem Fachmann bekannte Art und Weise wurden zwei wässrig Beschichtungslösungen folgender Zusammensetzung hergestellt.

Wafer A: Beschichtungslösung ohne Cyclodextrinzusatz		Wafer B: Erfindungsgemäße Beschichtungslösung	
Bestandteil	Anteil [%] v/v in wässriger Beschichtungslösung	Bestandteil	Anteil [%] v/v in wässriger Beschichtungslösung
Polivinylalkohol (Mowiol 40-88)	20	Polivinylalkohol (Mowiol 40-88)	10
Wasser	ad 100	HP-beta Cyclodextrin	10
		Wasser	ad 100

[0020] Die wässrigen Lösungen wurden auf einem geeigneten dehäsiven Trägermaterial wie z.B. Polyethylen (PE)- oder Polyethyleneterephthalat(PET)-folien beschichtet, getrocknet und in 5 × 5 cm große Stücke vereinzelt. Beide Wafer wurden anschließend durch einen Probanden getestet.

[0021] Wafer A haftete gut am Gaumen, übte im Mund einen schleimigen Geschmack aus, der für 4–5 Minuten wahrnehmbar war und war dann soweit aufgelöst, dass er nicht mehr wahrnehmbar war.

[0022] Wafer B haftete gut am Gaumen, der Geschmack war spürbar weniger schleimig als der Geschmack von Wafer A. Nach 1–2 Minuten war die Zubereitung soweit aufgelöst, dass sie nicht mehr wahrnehmbar war.

[0023] Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Zusatzes von 40–60% HP-beta Cyclodextrin oder Captisol® zu den wässrigen Beschichtungslösungen im Vergleich zu cyclodextrinfreien Beschichtungslösung kann bei der Verarbeitung von Arzneistoffen erzielt werden, die einen unangenehmen, beispielsweise bitteren, Geschmack besitzen.

[0024] Einen Vorschlag zur Überdeckung eines unangenehmen Geschmackes des Wirkstoffes eines Wafers unterbreitet die Patentschrift WO 03070227, die den Einsatz von Kohlendioxidbildnern wie z.B. Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Kaliumhydrogencarbonat in Kombination mit Säurekomponente wie z.B. die Zitronensäure, Weinsäure, Adipinsäure, Apfelsäure, Ascorbinsäure vorschlägt. Die Patentschrift zeigt allerdings keinen geeigneten Weg auf, wie eine solche Zubereitung hergestellt werden kann. Da der Kohlendioxidbildner unmittelbar beim Kontakt mit Wasser Kohlendioxid freisetzt, müsste die Einarbeitung der Kohlendioxidbildner in die wässrige Beschichtungsmatrix der Wafer unter Ausschluss von Wasser stattfinden, was nahezu unmöglich erscheint, da selbst die Restfeuchte der getrockneten Filme ausreicht, die Reaktion zu starten.

[0025] Ein weitere Ansatz zur Kaschierung eines bitteren Geschmacks eines Arzneistoffes eines Wafers ist der Zusatz von Aromen und Süßstoffen. So beschreibt EP1588701 einen Wafer zur transbukkalen Applikation von Nikotin. Die Anmeldung schlägt den Zusatz von diversen Aromen und Süßstoffen vor: „Als Aromastoffe können ferner Vanille-Aroma, Orangen-Aroma, Orangen-Rahm-Aroma, Erdbeer-Aroma, Himbeer-Aroma oder Schokoladen-Aroma zugesetzt werden, jeweils einzeln oder in Kombination. Ausserdem können ein oder mehrere Süßstoffe zugesetzt werden, wie Sucralose, Aspartam, Cyclamat, Saccharin und Acesulfam, sowie deren Salze.“

[0026] Ein derartiges Vorgehen kann aber auch mit Nachteilen behaftet sein: Der Eigengeschmack der genannten Aroma- und Zusatzstoffe kann als unangenehm empfunden werden, insbesondere dann, wenn für die Überdeckung eines extrem bitteren Arzneistoffes ein Zusatz von mehreren Prozent Aroma- oder Süßstoff (bezogen auf das Trockengewicht des Wafers) notwendig ist.

[0027] Es ist also wünschenswert, einen Hilfsstoff einzusetzen, der den unangenehmen Arzneistoffgeschmack auslöscht oder zumindest stark mindert, ohne einen übermäßigen Eigengeschmack auszuüben.

[0028] Mit dem erfindungsgemäße Zusatz von HP-beta Cyclodextrin oder Captisol kann eine Lösung für das beschriebene Problem aufgezeigt werden. Cyclodextrine eignen sich zur Maskierung des unerwünschten Geschmacks oral applizierter Arzneimittel (Szejtli and Szenté 2005, Eur J Pharm Biopharm). Sowohl HP-beta Cyclodextrin (leicht süßlich) als auch Captisol (leicht salzig) weisen einen dezenten Eigengeschmack auf, so dass ein erfindungsgemäßer Wafer annähernd geschmacksneutral erscheint.

[0029] Die Erfindung wird an nachfolgendem Beispiel näher erläutert:
Auf eine dem Fachmann bekannte Art und Weise wird eine wässrige Einschlussverbindung des Wirkstoffes Drospirenon in HP beta-Cyclodextrine hergestellt. Anschließend wird die Lösung mit einer wässrigen Polivinylalkohollösung (z.B. Mowiol 40-88) vermischt, so dass sich folgende Beschichtungslösung ergibt:

Beispiel 1

Bestandteil	Anteil [%] v/v in wässriger Beschichtungslösung
Drospirenon	1
HP-beta-Cyclodextrin	9,3
Polivinylalkohol (Mowiol 40-88)	9
Wasser	ad 100

[0030] Diese wässrige Lösung wird auf einem geeigneten dehäsiven Trägermaterial wie z.B. Polyethylen (PE)- oder Polyethylene-terephthalat(PET)-folien beschichtet, getrocknet und vereinzelt.

[0031] Es bildet sich ein visuell transparenter, leicht klebriger, wasserlöslicher Film der sich annähernd neutralen Geschmack auszeichnet.

[0032] Weitere Beispiele für erfindungsgemäße wässrige Beschichtungslösungen werden im Folgenden aufgezeigt. So kann durch den Einsatz von Weichmachern wie z.B. 1,2 Propylenglycol oder Polyethylenglycol die Rissfestigkeit der Filme optimiert werden:

Beispiel 2

Bestandteil	Anteil [%] v/v in wässriger Beschichtungs-lösung
eF-MENT	1
Captisol	10
Polyacrylsäure (Eudragit L100-55)	10,7
1,2 Propylenglycol	8
Wasser	ad 100

[0033] Durch den Zusatz von Zerfallsbeschleunigern wie z.B. Natrium-Carboxymethylcellulose (NA-CMC), Ludipress oder Kollidon CL kann man einen beschleunigten Zerfall der Filme in wässrigem Medium erreichen und darüber hinaus die Geschmacks- und Anfühleigenschaften der Filme modifizieren. So kann man beispielsweise Filme erhalten, die einen leicht körnigen Geschmack aufweisen:

Beispiel 3

Bestandteil	Anteil [%] v/v in wässriger Beschichtungs-lösung
Ethinylestradiol	0,4
Gestoden	1
HP-beta-Cyclodextrin	10
Polivinylalkohol (Mowiol 40-88)	10,7
Natrium-Carboxymethylcellulose	2
Wasser	ad 100

Beispiel 4

Bestandteil	Anteil [%] v/v in wässriger Beschichtungs-lösung
Ethinylestradiol	0,4
Gestoden	1
HP-beta-Cyclodextrin	8,8
Polivinylalkohol (Mowiol 40-88)	7,7
Kollidon CL	5,5
Wasser	ad 100

[0034] Mittels Zusatz von Geschmacksstoffen wie z.B. Sorbitol lassen sich die Geschmackseigenschaften und die Restfeuchte der Filme variieren.

Beispiel 5

Bestandteil	Anteil [%] v/v in wässriger Beschichtungslösung
Testosteron	1
HP-beta-Cyclodextrin	9,3
Polivinylalkohol (Mowiol 40-88)	9
Sorbitol	1
Wasser	ad 100

[0035] Durch den Zusatz von mikrokristalliner Cellulose (MCC) erhalten die Filme eine mehr papierartige Struktur.

[0036]

Beispiel 6

Bestandteil	Anteil [%] v/v in wässriger Beschichtungslösung
Testosteron	1
HP-beta-Cyclodextrin	9,8
Polivinylalkohol (Mowiol 40-88)	9,4
Avicel PH101 (MCC)	2
Wasser	ad 100

[0037] Die unter Beispiel 1–6 genannten Zusammensetzungen lassen sich dahingehend variieren, dass sie als arzneilich wirksamen Bestandteil ein Hormon enthalten, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die Testosteron, MENT, MENTAc, eF-MENT, eF-MENTAc, Testosteronpropionat, Testosteronundecanoat, Testosteronenantat, Mesterolone, Nandrolondecanoat, Clostebolacetat, Metenolonacetat, 17-beta-Estradiol, Ethinylestradiol, Estradiolvalerat, Estradiolcypionat, Estradiolacetat, Estradiolbenzoat, die Progesteron, Hydroxyprogesteroncapronat, Megestrolacetat, Medroxaprogesteronacetat, Chlormadinoacetat, Cyproteronacetat, Medrogeston, Dydrogesteron, Norethisteron, Norethisteronacetat, Norethisternenantat, Gestoden, Levonorgestrel, Etonogestrel, Dienogest, Danazol, Norgestimat, Lynestrenol, Desogestrel und Drospirenone umfasst.

Patentansprüche

1. Filmförmige trans mukosale Arzneiform zur Verabreichung von Wirkstoffen aus der Gruppe der Androgene, der Gestagene und der Estrogene in der Mundhöhle, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zubereitung aus einem in wässrigem Medium zerfallenden Filmbildner besteht und einen 30–70%igen Masseanteil, bezogen auf das Gesamttrockengewicht der Zubereitung, eines Cyclodextrins oder eines Cyclodextrinderivates enthält.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen 40–60%igen Masseanteil, bezogen auf das Gesamttrockengewicht der Zubereitung, eines Cyclodextrins oder eines Cyclodextrinderivates enthält.

3. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es als Cyclodextrin HP-beta Cyclodextrin oder als Cyclodextrinderivat Sulfobutylether-beta Cyclodextrin enthält.

4. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der in wässrigem Medium zerfallenden Filmbildner aus der Gruppe ausgewählt ist, die Eudragite, Polyvinylalkohole und Cellulosen umfasst und besonders bevorzugt im Fall von Polyvinylalkoholen hydrolysierte Polyvinylalkohole mit mittlerer Viskosität wie z.B. Mowiol 40-88 und im Fall von Cellulosen Methacrylsäurecopolymere wie z.B. Eudragit L100-55 ist.

5. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Androgen, ein Gestagen oder ein Estrogen in einem Masseanteil von 0,1–5%, bezogen auf das Gesamttrockengewicht der Zubereitung, und besonders bevorzugt in einem Masseanteil von 1–2% vollständig gelöst enthält.

6. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Masseanteil von organischen Lösemitteln in der Zubereitung kleiner als 0,1%, bezogen auf das Gesamttrockengewicht der Zubereitung, und besonders bevorzugt kleiner als 0,01%, bezogen auf das Gesamttrockengewicht der Zubereitung, ist.

7. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung eine Transmission des sichtbaren Lichtes von $\geq 50\%$ aufweist.

8. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Zubereitung nach Anheften an der Mundschleimhaut in weniger als 5 Minuten und besonders bevorzugt in weniger als 2 Minuten soweit auflöst, dass die Zubereitung durch den Anwender nicht mehr wahrnehmbar ist.

9. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen

1–20%igen Masseanteil, bezogen auf das Gesamttrockengewicht der Zubereitung, eines Weichmachers aus der Gruppe der 1–3 wertigen Alkohole mit 2–4 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 1,2 Propylenglycol, Polyethylenglycol oder Glycerol, enthält.

10. Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Zubereitung einen Masseanteil von 1–30%, bezogen auf das Gesamttrockengewicht der Zubereitung, mikrokristalliner Cellulose, bevorzugt von 5–15%, enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen