



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **333723**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) **Int Cl.**

**A61K 9/20 (2006.01)**  
**A61K 9/00 (2006.01)**  
**A61K 38/00 (2006.01)**  
**A61K 38/55 (2006.01)**  
**A61K 47/36 (2006.01)**  
**A61P 9/00 (2006.01)**  
**A61P 9/04 (2006.01)**  
**A61P 9/12 (2006.01)**  
**A61P 43/00 (2006.01)**

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20043473	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.01.22 PCT/FR2003/00200
(22)	Inng.dag	2004.08.20	(85)	Videreføringsdag	2004.08.20
(24)	Løpedag	2003.01.22	(30)	Prioritet	2002.01.23, FR, 0200790
(41)	Alm.tilgj	2004.08.20			
(45)	Meddelt	2013.09.02			
(73)	Innehaver	Les Laboratoires Servier, 12, place de la Défense, FR-92415 COURBEVOIE CEDEX, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Hervé Rolland, 180, allée des Alisiers, FR-45160 OLIVET, Frankrike Patrick Wuthrich, 15, rue Marcelin Berthelot, FR-45000 ORLÉANS, Frankrike Marc Julien, 117, route de Marmain, FR-45110 SIGLOY, Frankrike			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			

---

(54)	Benevnelse	<b>Orodispersibel farmasøytisk sammensetning omfattende perindopril</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 0745382 A			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen vedrører en fast orodispersibel farmasøytisk sammensetning omfattende perindopril som er karakterisert ved at den inneholder perindopril eller ett farmasøytisk akseptabelt salt derav og granuler bestående av kotørket laktose og stivelse.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fast orodispersibel farmasøytisk form for administrasjonen av perindopril eller farmasøytisk akseptable salter derav ved den orale rute, uten den samtidige drikking av et glass vann og uten problemet med svelging.

- 5 Perindopril er en antihypertensiv forbindelse som spesielt har en hemmende virkning på visse enzymer slik som karboksypolypeptidaser, enkefalinaser eller kininase II. Den hemmer spesielt konversjonen av decapeptidet angiotensin I til oktapeptidet angiotensin II (som i visse tilfeller er ansvarlig for arteriell hypertensjon) ved å virke på det konverterende enzym.
- 10 Anvendelsen i terapeutika av perindopril og farmasøytisk akseptable salter derav gjør det mulig å redusere eller til og med undertrykke aktiviteten av slike enzymer, som er ansvarlige for hypertensiv sykdom eller hjertesvikt. Virkningen på kininase II resulterer i en økning i sirkulerende bradykinin og, følgelig, i en minskning i arteriell tensjon.
- 15 For tiden administreres *tert*-butylaminsaltet av perindopril ved den orale rute i form av tabletter som skal svelges med et halvt glass vann. Disse perindopriltabletter anvendes i behandlingen av arteriell hypertensjon og kongestiv hjertesvikt.

Dosene av *tert*-butylaminsaltet av perindopril som for tiden foreskrives strekker seg fra 1 mg til 8 mg per dag, i form av tabletter med øyeblikkelig frigivelse.

- 20 Mange mennesker, slik som barn og eldre, har vanskeligheter med å svelge konvensjonelle tabletter, hvis størrelse ofte ikke er ubetydelig. Problemene forbundet med svelgingen av medisiner (tetting; "som går ned den gale veien"; kvelning som et resultat av obstruksjon av halsen) er ofte årsaken til dårlig overensstemmelse med doseringsregimer eller, visselig, avbryting av behandling.
- 25 De farmasøytiske sammensetninger av den foreliggende oppfinnelse gjør det mulig ikke bare å løse de kjente problemer med en tablettform som må svelges, men også å tilby en overordnet medisinsk service som spesielt tillater forbedring av pasientenes livskvalitet.
- 30 Den orodispersible farmasøytiske sammensetning av perindopril har fordelen at hevede plasmanivåer med aktiv ingrediens oppnås hurtig.

Den orodispersible farmasøytiske sammensetning i henhold til oppfinnelsen har den spesielle karakteristiske egenskap at den verken krever vann eller tygging i løpet av sin administrasjon. Den desintegrerer svært hurtig i munnen, fortrinnsvis på mindre enn tre minutter og enda mer foretrukket på mindre enn ett minutt.

- 5 Mange hurtige oppløsningsformer er beskrevet i teknikkens stand. Generelt er det vanlig for de tidligere beskrevne teknologier at de anvender et desintegrerende middel slik som Kollidon® CL (kryssbundet polyvinylpyrrolidon), EXPLOTAB® (karboksymetylstivelse) og AC DISOL® (kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose).
- 10 Dette desintegrerende middel er absolutt nødvendig for formuleringen av de orodispersible tabletter og må anvendes sammen med en direkte sammentrykkingseksiens. Vanskelighetene som opptrer i fremstillingen av slike tabletter ligger i det faktum at det er svært vanskelig å oppnå tabletter som har fysiske karakteristika som er konstante og reproducerbare og kompatible med de
- 15 vanlige håndteringsbetingelser for tabletter.

Imidlertid resulterer de tradisjonelt anvendte blandinger i tabletter med svært betydelig hardhet som er fullstendig uegnet for hurtig desintegrasjon i munnhulen.

- Andre orodispersible former kan fremstilles ved å anvende lyofilisering, hvilket resulterer i svært porøse faste former kalt "orale lyofilisater". Disse former krever
- 20 anvendelsen av en ytterst spesifikk og komplisert industriell prosess som er omstendelig å utføre, hvilken gir en medikamentform som har en høy produksjonskostnad. Dessuten krever fremstillingsprosessen ved lyofilisering et trinn hvor den aktive ingrediens løses i vann, som kan forårsake dekomponering av den aktive ingrediens.

- 25 Den foreliggende oppfinnelse gjør det mulig å løse disse problemer. Den vedrører en fast orodispersibel form av perindopril omfattende en enkelt eksiens av naturlig opprinnelse som tillater hurtig desintegrasjon og som har en nøytral smak og behagelig tekstur. Den nevnte eksiens virker både som bindemiddel og som desintegrerende middel. Den tillater en enkel perindoprilformulering å bli oppnådd,
- 30 uten å anvende vann i fremstillingsprosessen, som har utmerket anvendbarhet for direkte sammentrykking, hvilket resulterer i tabletter med lav sprøhet og med en hardhet som er kompatibel med vanlige håndteringsmetoder.

Videre tillater eksipiensen at tabletter med svært liten størrelse oppnåes, hvilke kan gis til svært små barn. Det er et forlangende for pediatrike tabletter at administrasjon gjøres letter, at desintegrasjon i munnen er svært hurtig, for således å sikre at barnet ikke spytter tablett ut igjen, og at tablettene har tilstrekkelig hardhet til å bli lett håndtert og pakket ved å anvende enkle midler (blisterpakning, passende enhetsdosedispenser).

De orodispersible former i henhold til oppfinnelsen gjør det mulig å fremstille pediatrik tabletter med svært liten størrelse (en diameter på 3 mm, en tykkelse på 1 mm og oppover og en vekt på 10 mg og oppover), som er lette å håndtere og som desintegrerer i munnen på noen få sekunder.

Mer spesielt vedrører oppfinnelsen en fast orodispersibel farmasøytisk sammensetning av perindopril eller farmasøytisk akseptable salter derav, karakterisert ved at den omfatter:

- perindopril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
- granuler bestående av kotørket laktose og stivelse.

Sammensetningen i henhold til oppfinnelsen kan også omfatte, av forbindelsesfremstillingsgrunner, ett eller flere smøremidler og et flytmiddel, samt smakstilsetninger, fargemidler og søtemidler som konvensjonelt anvendt.

I de farmasøytiske sammensetninger i henhold til oppfinnelsen er perindopril fortrinnsvis i form av *tert*-butylaminsaltet.

Oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av granuler bestående av kotørket laktose og stivelse for fremstilling av faste orodispersible farmasøytiske sammensetninger av perindopril eller farmasøytisk akseptable salter derav, for desintegrasjon i munnen på mindre enn tre minutter, fortrinnsvis mindre enn ett minutt.

Begrepet "orodispersible" er forstått å referere til faste farmasøytiske sammensetninger som desintegrerer i munnhulen på mindre enn 3 minutter, fortrinnsvis mindre enn ett minutt.

Granulene nærværende i de faste farmasøytiske sammensetninger i henhold til oppfinnelsen tilsvarer sammensetningene beskrevet i patentsøknad

EP 00/402159.8. Disse granuler er karakterisert ved en sfærisk struktur og en fordelaktig kompressibilitet og markedsføres under navnet STARLAC®.

Granulenes desintegrerende egenskaper er kjent for tabletter plassert i store volumer av omrørte væsker. Det er spesielt overraskende at, når anvendt i fremstillingen av orodispersible former, granulene skulle gi spesielt tilfredsstillende resultater hva angår desintegrasjon i munnen, av to grunner.

Den første grunn er basert på funnet at de minst vannløselige eksipienser er de mest egnede for formuleringen av orodispersible tabletter (oppløsning, bevirking av en økning i viskositeten av vann, bremser ned dets penetrasjon inn i tablettene) og likevel inneholder granulene en stor mengde av svært vannløselig laktose. Dessuten er stivelsen inneholdt i granulene ikke et "super-desintegrerende" middel som anvendt og beskrevet i de orodispersible former i teknikkens stand.

Den andre er basert på funnet at de desintegrerende egenskaper til en eksipiens (anvendt i en tablett), når bestemt i vann ved å anvende konvensjonelle metoder, ikke kan ekstrapoleres til forløpet av den samme tablett *in vivo*, i saliva. Desintegrasjonshastigheter i vann måles (i overensstemmelse med den Europeiske Farmakopé) i en vannmengde som er tilstrekkelig stor til å ikke nå metningsnivå hva angår oppløsning, mens derimot *in vivo*, i kraft av det lille volum med saliva, er eksipiensene ved metningsnivå. Videre reflekterer ikke omrøringen som tablettene underkastes i den vanlige test desintegrasjon i munnen. Søkeren fant følgelig, under sammenlignende tester, at visse eksipienser som er kjent som gode desintegrerende midler ikke er egnet for fremstillingen av orodispersible former. Omvendt kan visse eksipienser som foreviser gjennomsnittlig desintegrasjon i vann forevise fordelaktige egenskaper *in vivo*.

Søkeren fant deretter, overraskende, at granulene gjør tablettene svært egnet for desintegrasjon i munnen, hvilket er tilfellet over et vidt tablethardhetsområde, mens de opprettholder et lavt sprøhetsnivå, hvilket er spesielt bemerkelsesverdig. De fleste orodispersible former i teknikkens stand som desintegrerer hurtig i munnen er svært sprø, hvilket reflekteres ved behovet for å anvende en spesifikk innpakning og risikoen for at tablettene desintegrerer så snart den håndteres og tas ut av sin pakke.

Det er spesielt bemerkelsesverdig at de ovennevnte kriterier for orodispersibilitet og lav sprøhet opprettholdes over et vidt tablethardhetsområde, dvs. for tabletter som har en hardhet på fra 5 til 50 Newton (fortrinnsvis fra 10 til 20 Newton).

De farmasøytiske sammensetninger i henhold til oppfinnelsen er fortrinnsvis karakterisert ved at de omfatter, i forhold til den totale vekt av tablett:

- fra 0,1 % til 10 vekt% perindopril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fortrinnsvis fra 0,5 % til 6 %,

- fra 85 % til 99 vekt% STARLAC®.

De kan eventuelt omfatte fra 0,1 % til 3 vekt% smøremidler slik som natriumstearylfumarat eller magnesiumstearat (fortrinnsvis fra 0,5 % til 1,5 %), fra 0,1 % til 3 vekt% av et flytmiddel slik som kolloidal silika (fortrinnsvis fra 0,5 % til 1,5 %) og fra 0,1 % til 1 vekt% av et søtemiddel slik som aspartam og/eller acesulfam K (fortrinnsvis fra 0,2 % til 0,5 %).

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen uten å begrense den på noen måte:

15 Orodispersible perindopriltabletter

**EKSEMPEL 1:**

**Formulering: Ferdig tablett med 100 mg**

<b>Bestanddel</b>	<b>Mengde (mg)</b>
<i>Perindopril tert-butylamin</i>	4
Starlac®	94
Natriumstearylfumarat	1,5
Vannfri kolloidal silika	0,5

**EKSEMPEL 2:**

20 **Formulering: Ferdig tablett med 200 mg**

<b>Bestanddel</b>	<b>Mengde (mg)</b>
<i>Perindopril tert-butylamin</i>	8
Starlac®	188
Natriumstearylfumarat	3

Vannfri kolloidal silika	1
--------------------------	---

Tablettene fremstilles ved å blande bestanddelene, etterfulgt av direkte sammentrykking. Hardheten til tablettene i eksempel 1 og 2 er ca 20 Newton.

- For å bestemme desintegrasjonstiden i munnen ble de orodispersible perindopriltabletter beskrevet i eksempel 1 og 2 plassert i munnen. I disse tester ble det funnet at for hver av de testede formuleringer var desintegrasjonstiden i munnen mindre enn 1 minutt.

### **EKSEMPEL 3:**

#### **Formulering: Ferdig tablett med 10 mg**

<b>Bestanddeler</b>	<b>Mengde (mg)</b>
<i>Perindopril tert-butylamin</i>	0,0625
Starlac®	9,8375
Magnesiumstearat MF3	0,05
Vannfri kolloidal silika (Aerosil 200)	0,05

- 10 Tabletter med en hardhet på fra 5 til 10 Newton.

### **EKSEMPEL 4:**

#### **Formulering: Ferdig tablett med 20 mg**

<b>Bestanddeler</b>	<b>Mengde (mg)</b>
<i>Perindopril tert-butylamin</i>	0,125
Starlac®	19,675
Magnesiumstearat MF3	0,1
Vannfri kolloidal silika (Aerosil 200)	0,1

Tabletter med en hardhet på fra 10 til 15 Newton.

### **EKSEMPEL 5:**

- 15 **Formulering: Ferdig tablett med 20 mg**

<b>Bestanddeler</b>	<b>Mengde (mg)</b>
<i>Perindopril tert-butylamin</i>	0,25
Starlac®	19,55
Magnesiumstearat MF3	0,1
Vannfri kolloidal silika (Aerosil 200)	0,1

Tabletter med en hardhet på fra 10 til 15 Newton.

**EKSEMPEL 6:**

**Formulering: Ferdig tablett med 20 mg**

<b>Bestanddele</b>	<b>Mengde (mg)</b>
<i>Perindopril tert-butylamin</i>	1
Starlac®	18,8
Magnesiumstearat MF3	0,1
Vannfri kolloidal silika (Aerosil 200)	0,1

Tabletter med en hardhet på fra 10 til 15 Newton.

5 **EKSEMPEL 7:**

**Formulering: Ferdig tablett med 20 mg (omfattende søtemidler)**

<b>Bestanddele</b>	<b>Mengde (mg)</b>
<i>Perindopril tert-butylamin</i>	1
Starlac®	18,76
<b>Acesulfam K</b>	0,02
<b>Aspartam</b>	0,02
Magnesiumstearat MF3	0,1
Vannfri kolloidal silika (Aerosil 200)	0,1

Tabletter med en hardhet på fra 10 til 15 Newton.

**Patentkrav**

1. Fast orodispersibel farmasøytisk sammensetning av perindopril eller farmasøytisk akseptable salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:
- 5 - perindopril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
- granuler bestående av kotørket laktose og stivelse.
2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter, i forhold til den totale vekt av sammensetningen:
- 10 - fra 0,1 % til 10 vekt% perindopril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
- fra 85 % til 99 vekt% granuler bestående av kotørket laktose og stivelse.
3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter fra 0,5 % til 6 vekt% perindopril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 15 4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den også omfatter ett eller flere smøremidler, et flytmiddel og, eventuelt, et søtemiddel.
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er i form av en tablett.
- 20 6. Tablett ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at den oppnås ved direkte sammentrykking.
7. Tablett ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at dens hardhet er fra 5 til 50 Newton.
8. Tablet ifølge krav 7,
- 25 k a r a k t e r i s e r t v e d at dens hardhet er fra 10 til 20 Newton.

9. Anvendelse av granuler bestående av kotørket laktose og stivelse for fremstilling av faste orodispersible farmasøytiske sammensetninger av perindopril eller farmasøytisk akseptable salter derav, for desintegrasjon i munnen på mindre enn tre minutter, fortrinnsvis mindre enn ett minutt.
- 5 10. Fast orodispersibel farmasøytisk sammensetning av perindopril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge krav 1, for anvendelse i behandlingen av arteriell hypertensjon og hjertesvikt.