



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2110/84

(22) Indleveringsdag: 27 apr 1984

(41) Alm. tilgængelig: 30 okt 1984

(44) Fremlagt: 25 nov 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 apr 1983 US 490056 06 mar 1984 US 586605

(71) Ansøger: *Fisons Corporation; Patent Dept.; 755 Jefferson Road; Rochester; NY 14623, US

(72) Opfinder: Yegnasawami *Raghunathan; US

(51) Int.Cl.⁵

A 61 K 31/505

A 61 K 9/20

A 61 K 9/48

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Hurtigt opløselige ensartede lægemiddelpræparater indeholdende triamteren eller metolazon og fremgangsmåde til fremstilling heraf.

(56) Fremdragne publikationer

WO off.g. skrift nr. 81/02521

GB pat. nr. 1573580

US pat. nr. 3745216

Andre publikationer: V. Gaiunø Jensen, "Kommentarer til
Galenikamonografier", 1970, side
488-497. "Dispensatorium Danicum
1963 Editio IV Addendum", 1971,
side 141b-142b.

(57) Sammendrag:

2110-84

Hurtigt opløselige lægemiddelpræparater indeholdende
i vand tungt opløselige stoffer, og med forbedret bio-
tilgængelighed fremstilles ud fra en tør blanding af
et lægemiddel med en partikelstørrelse på hovedsageligt
under 155 µm i diameter, mikrokrySTALLINSK cellulose,
uformalet eller groft formalet dibasisk calciumphosphat,
stivelse og et smøremiddel.
De opnåede præparater er hurtigt opløselige og indeholder
lægemidlet ensartet fordelt.

Opfindelsen angår farmaceutiske præparater i form af kapsler eller slåede tabletter, der består af triamteren eller metolazon og additiver, der giver hurtig opløsning og forøget biotilgængelighed af lægemidler, der har lav vandopløselighed, samt fremgangsmåde til fremstilling deraf. Præparaterne udviser også god ensartethed af lægemiddelindholdet.

Mange værdifulde lægemidler har vandopløseligheder på ca. 1 vægt del pr. 100 vægtdele vand (10.000 µg/ml) eller mindre ved 25 °C, hvilket kan bevirke dårlig lægemiddelabsorption og biotilgængelighed. Mange af disse lægemidler anvendes i lave doser (50 mg eller mindre), og det er vanskeligt at opnå god ensartethed af lægemiddelindholdet specielt i tablettdosisformer fremstillet ved tørblanding og direkte slåning.

Det diuretiske og antihypertensive middel metolazon er et sulfonamid-derivat. Forbindelsens kemiske navn er 2-methyl-3-o-tolyl-6-sulfamyl-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinazolinon, og den er beskrevet i USA patentskrift nr. 3 360 518, som der herved henvises til. Metolazon har en vandopløselighed på ca. 60,3 µg/ml ved 25 °C og 100,0 µg/ml ved 36 °C. Et problem i forbindelse med doseringsformer af metolazon er forbindelsens dårlige henfaldsegenskaber, der er forårsaget af den dårlige vandopløselighed. Burger et al., Drug Research, 25, 24 (1975) angiver den iboende opløsningshastighed for fem forskellige faste former af metolazon i n-butanol, vand og 0,01 N saltsyre. Amorft og metastabilt metolazon med blødgøringstemperatur på 140-155 °C sås at opløse sig ca. 8 gange hurtigere i 0,01 N saltsyre end den stabile form (smp. 267-270 °C). På grund af den metastabile natur hos de mere opløselige polymorfe former samt uensartetheden i forbindelse med fremstillingen heraf er disse uegnede til praktisk brug. Som en følge heraf er det ønskeligt at kunne fremstille dosisformer af stabilt metolazon og tri-

amteren, der har lav vandopløselighed, der udviser forbedrede opløsningsegenskaber, god lægemiddelensartethed, og som let kan fremstilles, fordi sådanne egenskaber forventes at gøre lægemidlet mere biotilgængeligt. Bedre biotilgængelighed vil tillade at anvende mindre doser af lægemidlet og som en følge heraf reducere bivirkningerne som f.eks. hypokaliæmi og abnormt lave kaliumværdier i blodet, hvilket fremkommer ved metolazonbrug. Der er i litteraturen adskillige gange omtalt farmaceutiske præparater, der indeholder en aktiv bestanddel og sædvanlige additiver samt fremgangsmåder til fremstilling af sådanne præparater f.eks. i form af tabletter (se f.eks. V. Gaunø Jensen "Kommentarer til Galenikamonografier", 1970, p. 491-497; Dispensatorium Danicum 1963, Editio IV Addendum, 1971, p. 141b-142b; WO patentansøgning nr. 81/02521; US patentskrift nr. 3 745 216 og GB patentskrift nr. 1 573 580).

De første to ovenfor nævnte referencer omhandler generelt fremgangsmåder til fremstilling af tabletter, der indeholder fine partikler af lægemiddelforbindelse, men de omtaler ikke de særlige præparater ifølge opfindelsen, der udviser de uventet forbedrede opløselighedsegenskaber. WO patentansøgning nr. 81/02521 omhandler anvendelsen af et præ-kompakteringstrin for cellulose og calciumphosphat, der imidlertid ikke er nødvendigt ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Endelig omhandler de ovennævnte US og GB patentskrifter forbindelser per se og drejer sig ikke om forbedrede dosisformer, ligesom der heller ikke forefindes calciumphosphat i præparaterne.

Intet i den nævnte litteratur antyder den betydelige forbedring af opløseligheden, der kan opnås med præparaterne ifølge opfindelsen.

Man har nu fundet dosisformer af de dårligt absorberede lægemidler, triamteren og metolazon, der muliggør en dramatisk stigning i opløsningshastigheden, og som let kan fremstilles til opnåelse af god ensartethed af lægemidlet
5 specielt i doser, der indeholder mindre end 50 mg af lægemidlet.

Det forbedrede resultat fås ved at anvende visse hjælpe-
middelblandinger og lægemidlet i form af fine partikler.

10 Ifølge opfindelsen opnås der farmaceutiske præparater, der består af lægemidlerne med lav opløselighed metolazon eller triamteren, og additiver fremstillet ud fra en tør
blanding, der omfatter 0,05 til 12,5 vægt-% lægemiddel,
15 der har en partikelstørrelsesfordeling således, at størstedelen af lægemiddelpartiklerne er mindre end ca. 155 μm i diameter og fortrinsvis mindre end ca. 100 μm , mikrokrySTALLINSK cellulose og stivelse, uformalet eller groft malet dibasisk calciumphosphat og eventuelt et smø-
20 remiddel.

Opfindelsen tilvejebringer også en fremgangsmåde til at fremstille et hurtigt opløsende farmaceutisk præparat, der består af triamteren eller metolazon, der er ejendom-
25 melig ved at man blander 0,5-12,5 vægt-% af lægemidlet med en partikelstørrelsesfordeling således at størstedelen af partiklerne er mindre end ca. 155 μm i diameter, stivelse, mikrokrySTALLINSK cellulose, uformalet eller groft formalet dibasisk calciumphosphat og eventuelt et
30 smøremiddel til dannelse af en ensartet, fritstrømmende tør blanding, hvorefter blandingen slås til tabletter eller blandingen fyldes i kapsler.

Den foreliggende opfindelse kan forbedre opløsningsegenskaberne af triamteren og metolazon, der er lægemidler med lave vandopløseligheder. Triamteren er meget lidt opløseligt (VSS) (1 vægt del i 1.000 til 10.000 vægt dele

vand ved 25 °C) og metolazon er praktisk taget uopløseligt (PI) (mindre end 1 vægt del i 10.000 vægt dele vand ved 25 °C). Disse lægemidler er i foreliggende beskrivelse med krav omtalt som "lægemidler med lav opløselighed".

5

Triamteren og metolazon anvendes sædvanligvis i doser på 50 mg eller mindre. De forøgede opløsningshastigheder for de omhandlede præparater kan muliggøre endog mindre doser pr. tablet eller kapsel. Da mængden af lægemiddel pr. dosis går ned, bliver ensartetheden af lægemiddelindholdet mere besværligt at opnå. De omhandlede præparater har vist sig at give forbedret dosisensartethed, selv med lægemiddelindhold på mindre end 1 mg.

10

15

Den stabile, monokrystallinske form af metolazon med højt smeltepunkt (267-270 °C) fremstillet ved fremgangsmåden omhandlet i USA patentskrift nr. 3 360 518 har typisk en partikelstørrelsesfordeling som følger:

20

$d_{16\%}$	$d_{50\%}$	$d_{84\%}$	σg
460 μm	190 μm	83 μm	2,5

25

hvor d er partikeldiameteren i μm ved den angivne vægt-% og σg er den geometriske standardafvigelse.

30

35

Vandopløseligheden af det monokrystallinske metolazon ved 25 °C er ca. 60 $\mu g/ml$. For at give forbedret opløsning og god lægemiddelensartethed i en slået tablet eller kapsel dosisform, formales metolazon eller det andet lægemiddel fint, f.eks. i en formalingsmølle såsom Fitzpatrick-møllen udstyret med en nr. 1 sigte (svarende til en sigteåbning på 0,83 mm) eller en Mikropulverizer udstyret med en nr. 3460 sildebensmønstreret sigte (svarende til en sigteåbning på 0,33 mm). Sidstnævnte giver mindre partikelstørrelse, hvilket foretrækkes (84 vægt-% på mindre end 100 μm). Mængden af metolazon eller andet lægemiddel pr.

dosis ligger sædvanligvis fra ca. 0,05 til 10 vægt-%.

Hjælpestofferne udvælges til at være forenelige med lægemidlet og give en præparatblanding, der har god flydeegenskab til tabletteringsmaskinen, dersom der ønskes tabletter, samtidig med, at man undgår eventuelle afblandingstendenser, hvilket vil bevirke uensartet lægemiddelindhold i tabletterne. Hjælpestofferne udvælges til at give lægemidlet forøgede opløsningssegenskaber og derfor bedre lægemiddeltilgængelighed.

Hjælpestofferne omfatter, mikrokrySTALLinsk cellulose og dibasisk calciumphosphat som fortyndingsmidler. MikrokrySTALLinsk cellulose virker også som et fyldstof og henfaldsmiddel.

Partikelstørrelsesfordelingen (diameter d og geometrisk standardafvigelse σ_g) for et typisk kommercielt tilgængeligt cellulosemateriale er følgende:

20	$d_{16\%}$	$d_{50\%}$	$d_{84\%}$	σ_g
	77 μm	44 μm	25 μm	1,74

Mængden af mikrokrySTALLinsk cellulose i præparatet ligger fra 10 til 90 vægt-% og fortrinsvis fra 40 til 50 vægt-%.

Dibasisk calciumphosphat anvendes for at forbedre præparatblandings flow for derved at muliggøre direkte slåning af blandingen til tabletter. Partikelstørrelsesfordelingen af et typisk kommercielt tilgængeligt uformalet calciumphosphatmateriale er følgende:

35	$d_{16\%}$	$d_{50\%}$	$d_{84\%}$	σ_g
	225 μm	140 μm	88 μm	1,63

Det har vist sig, at grov formaling af calciumphosphat forbedrer ensartetheden af lægemiddelkoncentrationen i de slåede tabletter. Den grove formaling antages at løse afblandingstendensen, der har vist sig i andre systemer, når man anvender et flowforøgende hjælpestof. En typisk partikelstørrelsesfordeling for grovformaling gennem en Fitzpatrick-formalingsmølle udstyret med nr. 000 sigte (svarende til en 0,5 mm åbning) på hurtig hastighed med tryk fremad er følgende:

10

$d_{16\%}$	$d_{50\%}$	$d_{84\%}$	σ_g
170 μm	98 μm	44 μm	1,33

15 Mængden af dibasisk calciumphosphat i præparatet ligger fra 10 til 90 vægt-% og fortrinsvis 35 til 50 vægt-%.

20 Stivelse sættes til præparatblandingen for at forbedre henfaldet og opløsningen af præparatet. En fedtsyre eller et fedtsyresalt som f.eks. magnesiumstearat tilsættes som smøremiddel for at forbedre flowet af præparatblandingen ved fremstillingen.

25 Mængden af stivelse i præparatet ligger typisk fra 1 til 20 vægt-% og mængden af smøremiddel fra 0,1 til 3,0 vægt-%.

Farvestoffer kan tilsættes for at kunne identificere tabletterne.

30

En typisk tablet vejer fra 50 til 400 mg.

35 Opfindelsen illustreres nærmere i de følgende eksempler 1-8, hvori materialerne og tabletterne bedømtes under anvendelse af metoderne beskrevet nedenfor, og endelig er resultaterne for en sammenlignende opløselighedsundersøgelse udført med handelstilgængelige præparater indehol-

dende metolazon og triamteren anført herefter.

Partikelstørrelsesfordeling

5 Partikelstørrelsesfordelingen af lægemidlet og hjælpe-
stoffer bestemtes ved en sigteanalysemetode. En 5 g prøve
af hvert materiale anbragtes på den øverste sigte af et
sæt bestående af seks US standardsigter på en Allen Brad-
ley Sonic sigteanordning. Sigterne rystedes i 15 min.
10 Følgende sigter anvendtes: 80 mesh (180 μm), 100 mesh
(150 μm), 140 mesh (106 μm), 200 mesh (75 μm), 270 mesh
(53 μm) og 400 mesh (38 μm). Vægtene af de tilbageholdte
fraktioner på sigterne registreredes. Partikelstørrelsen
(d) ved specielle vægtprocenter (16, 50 og 84) opnåedes
15 ud fra en log sandsynlighedsregistrering af data som be-
skrevet af Edmunson (Advances in Pharmaceutical Sciences,
H.S. Bean et al., Editors, Academic, London, England p.
95, 1967). Disse partikelstørrelser er beskrevet som d_{16} ,
 d_{50} og d_{84} .
20 Hældningerne af linjerne fra de afsatte plots beregnedes
til opnåelse af den geometriske standardafvigelse (σ).

Tabletvægt

25 Mindst 10 tabletter vejedes hver for sig. Gennemsnittet
og standardafvigelsen på tabletvægtene beregnedes ud fra
disse værdier.

30 Tabletthykkelse

Tykkelsen af mindst 10 tabletter målt med en Ames tyk-
kelsesmåler. Gennemsnittet af disse værdier beregnedes
herefter.

Hårdhed

Hårdhedsværdierne af mindst 10 tabletter opnåedes med en Pfizer hårdhedstester. Gennemsnit og standardafgivelse for disse værdier beregnedes herefter.

Sprødhed

Ti tabletter vejedes inden og efter anbringelse i en Roche sprødhedstester i 10 minutter. Forskellen i vægt mellem de to vejninger udtryktes som procent skørhed.

Henfald

Seks tabletter anbragtes i et USP henfaldsapparat (U.S. Pharmacopia, revision XX, side 958) neddyppet i destilleret vand (USP) ved 37 °C. Den nødvendige tid, for at alle tabletter kunne komme gennem sigterne i apparatets kurv, noteredes.

Undersøgelse af ensartethed af lægemiddelindholdet

Ti tabletter undersøgtes hver for sig for lægemiddelindhold ved en HPLC metode. Disse værdier udtryktes herefter som procent af det teoretiske indhold i tabletterne. Gennemsnit og standardafgivelse for disse værdier udregnedes.

Undersøgelse af opløsning af tabletterne

Apparatet til undersøgelse af opløselighed var i det væsentlige som beskrevet i USP XX, side 959 under apparat 1. Det følgende beskriver detaljeret udstyret og betingelserne for henfald:

1.000 ml saltsyreopløsning (0,1 N) anbragtes i en 1 liter beholder (Kimble glass nr. 33700, 16 cm høj, 10 cm indre

diameter). Henfaldsmediet holdtes ved $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ved at neddykke beholderen i et passende vandbad. Man anvendte 6 sådanne beholdere. Opløsningsmediet i de 6 beholdere omrørtes med type 316 rustfrit stål kurvtype omrørere med 50 omdrejninger/minut drevet ved hjælp af et Hanson spindeldrev. Hver af kurveomrørerne indeholdt én tablet. Kurvene sænkedes samtidigt i opløsningsmediet ved opløsningens start. Filtreringsanordninger med små vatpropper muliggjorde, at opløsningssubstratet kunne sive ned i glasrørene, hvorfra de pumpedes gennem polyethylenrør til en 1 cm strømvej gennem celler og kom tilbage til opløsningsbeholderne. En Master Flex pumpe anvendtes til dette formål. En strømningshastighed på omtrent 16 ml/minut opretholdtes i hver af cellerne.

Et Beckman model 25 eller 35 spektrofotometer med flerkannelsregistreringsanordning anvendtes til at kontrollere forandringen i prøvernes absorbans ved 235 nm for metolazon (310 nm for triamteren) som funktion af tiden. Standarder for metolazon (eller triamteren) undersøgtes samtidig, og prøvernes koncentrationer udregnedes derfra.

EKSEMPEL 1

25 Metolazon-tabletter 2,5 mg

150.000 tabletter med følgende sammensætning fremstilledes. Der anvendtes en direkte kompressionsmetode til opnåelse af tabletterne.

30

35

		<u>Tilsætning/ tablet</u>	<u>Tilsætning/ 150.000 tabletter</u>
5	Metolazon, monokrystallinsk	2,50 mg	375,00 g
	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH101)	59,30 mg	8.895,00 g
10	Uformalet calciumphosphat, dibasisk	48,70 mg	7.305,00 g
	Stivelse 1500 (prægelatineret stivelse NF)	13,00 mg	1.950,00 g
15	Modificeret stivelse (Explotab, E. Mendell)	5,20 mg	780,00 g
	Magnesiumstearat	1,30 mg	195,00 g
20	Ialt	130,00 mg	19.500,00 g

Fremgangsmåde

- 25 1. Modificeret stivelse og stivelse 1500 sigtedes gennem en nr. 30 (600 µm) mesh rustfri stålsigte.
- 30 2. De to stivelsesarter fra trin 1 ovenfor blandedes i en "dobbeltkonisk" blander i 10 minutter. Metolazonen sigtedes gennem en nr. 3460 H.B. sigte anbragt på en "Mikropulverizer". (Nr. 3460 H.B. sigte svarer til 0,33 mm åbning).
- 35 3. En geometrisk fortynding af det formalede metolazon fremstilledes herefter i den modificerede stivelse/-stivelse 1500 blanding fra trin 2.

4. Det uformalede calciumphosphat sigtedes gennem en "Fitzmill" udstyret med en 000 sigte (000 sigte svarer til 0,5 mm åbning) og kørte med høj hastighed med fremadrettet tryk.
5. Den mikrokrySTALLINSKE cellulose og den formalede calciumphosphat fra trin 4 blandedes herefter i 5 minutter i en passende størrelse Lodige blander.
6. Den geometriske fortynding fra trin 3 sættes til trin 5 og blandedes yderligere i 15 minutter.
7. Magnesiumstearat sigtedes gennem en nr. 30 mesh (600 μ m) rustfri stålsigte og blandedes med en lille del af blandingen fra trin 6. Dette sættes herefter til blandingen og blandedes i 1 1/2 minutter.
8. 130 mg tabletter blev slået under anvendelse af et 6,2 mm standard konkavt værktøj.

20

Følgende resultater opnåedes med disse tabletter:

	Tabletvægt:	Opløselighed (vægt-% metolazon			
	130,1 $\pm$ 2,1 mg	frigjort 50 omdr/min, 1000 ml,			
25	Tablettrykkelser: 3,7 mm	0,1 N HCl, USP kurv):			
		<u>0,5 time</u> <u>1 time</u> <u>2 timer</u> <u>3 timer</u>			
	Hårdhed: 10,8 $\pm$ 0,8 kg	40,7	51,6	64,0	72,0
30	Sprødhed: 0,6%				
	Henfald: 15 sekunder				
	Undersøgelse af ens-				
35	artethed af lægemid-				
	delindhold: 97,0 $\pm$ 4%				

Partikelstørrelsesfordelingen af den formalede metolazon var følgende:

	d _{16%}	d _{50%}	d _{84%}	σg
5	94 μm	56 μm	34 μm	1,73

EKSEMPEL 2

10 Metolazon-tabletter 1,0 mg

5.000 tabletter med følgende sammensætning fremstilledes. En direkte slåningsmetode anvendtes til at fremstille tabletterne.

15		<u>Tilsætning/ tablet</u>	<u>Tilsætning/ 150.000 tabletter</u>
20	Metolazon, monokrystallinsk	1,00 mg	5,00 g
	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH101)	191,00 mg	955,00 g
25	Uformalet calciumphosphat, dibasisk	148,00 mg	740,00 g
	Stivelse 1500 (prægelatineret stivelse NF)	40,00 mg	200,00 g
30	Modificeret stivelse (Explotab, E. Mendell)	16,00 mg	80,00 g
	Magnesiumstearat	4,00 mg	20,00 g
35	Ialt	400,00 mg	2.000,00 g

Fremstillingsmåde

1. Den modificerede stivelse og stivelse 1500 sigtedes gennem en nr. 30 (600 μ m) mesh rustfri stålsigte.
5
2. De to stivelsesarter fra trin 1 blandedes i en "dobbeltkonisk" blander i 10 minutter.
3. Metolazonen sigtedes gennem en nr. 3460 H.B. sigte anbragt på en "Mikropulverizer". (Nr. 3460 H.B. sigte svarer til 0,33 mm åbning). Partikelstørrelsesfordelingen var som beskrevet i eksempel 1.
10
4. En geometrisk fortynding af det formalede metolazon fremstilledes herefter i den modificerede stivelse: stivelse 1500 blanding fra trin 2.
15
5. Den mikrokrySTALLINSKE cellulose og den uformalede calciumphosphat blandedes 5 minutter i en passende "dobbeltkonisk" blander.
20
6. Den geometriske fortynding fra trin 4 sættes til trin 5 og blandedes yderligere i 15 minutter.
7. Magnesiumstearat sigtedes gennem en nr. 30 mesh (600 μ m), rustfri stålsigte og blandedes med en lille del af blandingen fra trin 6. Dette sættes herefter til blandingen og blandedes i 1 1/2 minutter.
25
8. 400 mg tabletter blev slået under anvendelse af et 9,5 fladt udformet skråkantværktøj.
30

Følgende resultater opnåedes med disse tabletter:

5	Tabletvægt:	Opløselighed (vægt-% metolazon			
	130,1 ± 2,0 mg	frigjort 50 omdr/min, 1000 ml,			
	Tabletthækkelse: 4,4 mm	0,1 N HCl, USP kurv):			
		0,5 time 1 time 2 timer 3 timer			
	Hårdhed: 11,3 ± 0,6 kg	51,5	63,9	75,9	82,2
10	Sprødhed: 0,28%				
	Henfald: 15 sekunder				
15	Undersøgelse af ens-				
	artethed af lægemid-				
	delindhold: 97,1 ± 3,2%				

EKSEMPEL 3

20 Metolazon tabletter 1,0 mg

5.000 tabletter med følgende sammensætning fremstilledes.
Der anvendtes en direkte kompressionsmetode til fremstilling af tabletterne.

25

30

35

		<u>Tilsætning/ tablet</u>	<u>Tilsætning/ 5.000 tabletter</u>
5	Metolazon, monokrystallinsk	1,00 mg	5,00 g
	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH101)	191,00 mg	955,00 g
10	Uformalet calciumphosphat, dibasisk	148,00 mg	740,00 g
	Stivelse 1500 (prægelatineret stivelse NF)	40,00 mg	200,00 g
15	Modificeret stivelse (Explotab, E. Mendell)	16,00 mg	80,00 g
	Magnesiumstearat	4,00 mg	20,00 g
20	Ialt	400,00 mg	2.000,00 g
<u>Fremstillingsmåde</u>			
25	1. Den modificerede stivelse og stivelse 1500 sigtedes gennem en nr. 30 (600 µm) mesh rustfri stålsigte.		
	2. De to stivelsesarter fra trin 1 blandedes i en "dobbeltkonisk" blander i 10 minutter.		
30	3. Metolazonen sigtedes gennem en "Fitzmill" udstyret med en nr. 1 sigte (nr. 1 sigte svarer til 0,82 mm åbning) og bearbejdes med høj hastighed med tryk fremad.		
35	4. En geometrisk fortynding af det formalede metolazon fremstilledes herefter i den modificerede stivelse, stivelse 1500 blanding fra trin 2.		

5. Den mikrokrySTALLINSKE cellulose og det uformalede calciumphosphat blandedes i 5 minutter i en passende "dobbelT konisk" blander.

5 6. Den geometriske fortynding fra trin 4 sattes til trin 5 og blandedes yderligere i 15 minutter.

7. Magnesiumstearat sigtedes gennem en nr. 30 mesh (600 μ m) rustfri stålsigte og blandedes med en lille del af blandingen fra trin 6. Dette sattes herefter til blandingen og blandedes i 1 1/2 minutter.

8. 400 mg tabletter blev slået under anvendelse af 9,5 mm fladt udformet skråkantværktøj.

15

Følgende resultater opnåedes med disse tabletter:

20	Tabletvægt:	Opløselighed (vægt-% metolazon			
	396,4 $\pm$ 1,6 mg	frigjort 50 omdr/min, 1000 ml,			
20	Tabletthækkelse: 4,4 mm	0,1 N HCl, USP kurv):			
		<u>0,5 time</u> <u>1 time</u> <u>2 timer</u> <u>3 timer</u>			
	Hårdhed: 12,2 $\pm$ 0,6 kg	43,8	56,5	71,6	81,5
25	Sprødhed: 0,15%				
	Henfald: 10 sekunder				

30 Undersøgelse af ensartethed af lægemiddelindhold: 97,5 $\pm$ 4,4%

35 Den lidt langsommere opløsningshastighed og dens større variation i lægemiddelindholdets ensartethed i forhold til eksempel 2 indikerer, at særdeles fin formaling af metolazon foretrækkes. Partikelstørrelsesfordelingen af det fint formalede metolazon var følgende:

$d_{16\%}$	$d_{50\%}$	$d_{84\%}$	σg
155 μm	86 μm	48 μm	1,9

5 EKSEMPEL 4Metolazontabletter 0,5 mg

5000 tabletter med følgende sammensætning fremstilledes.
 10 Der anvendtes en direkte kompressionsmetode til at fremstille tabletterne.

	<u>Tilsætning/ tablet</u>	<u>Tilsætning/ 5.000 tabletter</u>
15 Metolazon, monokrystallinsk	0,50 mg	2,50 g
20 Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH101)	191,00 mg	995,00 g
Uformalet calciumphosphat, dibasisk	148,50 mg	742,50 g
25 Stivelse 1500 (prægelatineret stivelse NF)	40,00 mg	200,00 g
Modificeret stivelse (Explotab, E. Mendell)	16,00 mg	80,00 g
30 Magnesiumstearat	4,00 mg	20,00 g
Ialt	400,00 mg	2.000,00 g

Fremstillingsmåde

1. Den modificerede stivelse og stivelse 1500 sigtedes gennem en nr. 30 (600 μ m) mesh rustfri stålsigte.
5
2. De to stivelsesarter fra trin 1 blandedes i en "dobbeltkonisk" blander i 10 minutter.
3. Metolazonen sigtedes gennem en nr. 3460 H.B. sigte anbragt på en "Mikropulverizer". (Nr. 3460 H.B. sigte svarer til 0,33 mm åbning). Partikelstørrelsesfordelingen var som beskrevet i eksempel 1.
10
4. En geometrisk fortynding af det formalede metolazon fremstilledes herefter i den modificerede stivelse/-stivelse 1500 blanding fra trin 2.
15
5. Det uformalede calciumphosphat sigtedes gennem en "Fitzmill" udstyret med en 000 sigte (000 sigte svarer til 0,5 mm åbning) og arbejdede med høj hastighed med tryk fremad.
20
6. Den mikrokrySTALLINSKE cellulose og det formalede calciumphosphat fra trin 5 blandedes herefter i 5 minutter i en passende "dobbelt konisk"-blander.
25
7. Den geometriske fortynding fra trin 4 sættes til trin 6 og blandedes yderligere i 15 minutter.
8. Magnesiumstearat sigtedes gennem en nr. 30 mesh (600 μ m), rustfri stålsigte og blandedes med en ringe del af blandingen fra trin 7. Denne sættes herefter til blandingen og blandedes i 1 1/2 minutter.
30
9. 400 mg tabletter blev slået under anvendelse af et 9,5 mm fladt udformet skråkantværktøj.
35

Følgende resultater opnåedes med disse tabletter:

	Tabletvægt:	Opløselighed (vægt-% metolazon			
	399,1 ± 2,7 mg	frigjort 50 omdr/min, 1000 ml,			
5	Tabletthækkelse: 4,4 mm	0,1 N HCl, USP kurv):			
		<u>0,5 time</u> <u>1 time</u> <u>2 timer</u> <u>3 timer</u>			
	Hårdhed: 11,4 ± 0,7 kg	45,6	58,9	70,3	82,7
10	Sprødhed: 0,4%				
	Henfald: 15 sekunder				
	Undersøgelse af ens-				
15	artethed af lægemid-				
	delindhold: 104,6 ± 2,5%				

Dersom metoden fra eksempel 4 anvendtes uden formaling af hverken metolazonen eller calciumphosphatet opnåedes følgende resultater på de deraf fremstillede tabletter:

	Tabletvægt:	Opløselighed (vægt-% metolazon			
	397,8 ± 4,3 mg	frigjort 50 omdr/min, 1000 ml,			
	Tabletthækkelse: 4,4 mm	0,1 N HCl, USP kurv):			
25					
		<u>0,5 time</u> <u>1 time</u> <u>2 timer</u> <u>3 timer</u>			
	Hårdhed: 11,0 ± 1,4 kg	13,0	19,7	29,3	45,3
	Sprødhed: 0,28%				
30					
	Henfald: 10 sekunder				
	Undersøgelse af ens-				
	artethed af lægemid-				
35	delindhold: 106,7 ± 18,5%				

Den lave opløsningshastighed og dårlige ensartethed gør disse tabletter uacceptable.

5 Dersom metolazonen mikropulveriseredes som i trin 3 i eksempel 4 var de deraf fremstillede tabletters accepterbarhed forbedret med hensyn til lægemiddelindhold, idet dette forsøg var $94,5 \pm 6 \%$ og metolazonopløsningen fra tabletterne var 68,0% i løbet af 1 time.

10 Dersom alt calciumphosphatet erstattedes med mikrokrySTALLINSK cellulose (400 mg tabletter) fremkom strømningsproblemer, og der opnåedes hårde tabletter. I et andet forsøg med 310 mg tabletter var strømmningen og opløseligheden tilfredsstillende, men lægemiddelindholdsundersøgelsen viste $108 \pm 6,0\%$. Hvis man undlod både calciumphosphat og stivelse opnåede man dårlig opløsning af metolazon (36,8% i 1 time).

EKSEMPEL 5

20

Metolazontabletter 0,5 mg

10.000 tabletter med følgende sammensætning fremstilledes. Der anvendtes en direkte kompressionsmetode til fremstilling af tabletterne.

25

30

35

		<u>Tilsætning/ tablet</u>	<u>Tilsætning/ 10.000 tabletter</u>
5	Metolazon, monokrystallinsk	0,50 mg	5,50 g
	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH101)	72,00 mg	720,00 g
10	Uformalet calciumphosphat, dibasisk	55,00 mg	550,00 g
	Stivelse 1500 (prægelatineret stivelse NF)	15,00 mg	150,00 g
15	Modificeret stivelse (Explotab, E. Mendell)	6,00 mg	60,00 g
	Magnesiumstearat	1,50 mg	15,00 g
20	Ialt	150,00 mg	1.500,00 g

Fremstillingsmåde

- 25 1. Den modificerede stivelse og stivelse 1500 sigtedes gennem en nr. 30 (600 μ m) mesh rustfri stålsigte.
2. De to stivelser fra trin 1 blandedes i en "dobbeltko-
nisk" blander i 10 minutter.
- 30 3. Metolazonen sigtedes gennem en nr. 3460 H.B. sigte an-
bragt på en "Mikropulverizer". (Nr. 3460 H.B. sigte
svarer til 0,33 mm åbning).
- 35 4. En geometrisk fortynding af det formalede metolazon
fremstilledes herefter i den modificerede stivelse/-
stivelse 1500 blanding fra trin 2 ovenfor.

5. Det uformalede calciumphosphat sigtedes gennem en "Fitzmill" udstyret med en 000 sigte (000 sigte svarer til 0,5 mm åbning) og arbejdede med høj hastighed med fremadrettet tryk.
- 5 6. Den mikrokrySTALLINSKE cellulose og den formalede calciumphosphat fra trin 5 blandedes herefter i 5 minutter i en passende "dobbelte konisk" blander.
- 10 7. Den geometriske fortynding fra trin 4 sættes til trin 6 og blandedes yderligere i 15 minutter.
- 15 8. Magnesiumstearat sigtedes gennem en nr. 30 mesh (600 μ m) rustfri stålsigte og blandedes med en lille del af blandingen fra trin 7. Dette sættes herefter til blandingen og blandedes i 1 1/2 minutter.
9. 150 mg tabletter blev slået under anvendelse af et 6,2 mm standard konkavt værktøj.

20

Følgende resultater opnåedes med disse tabletter:

Tabletvægt:	Opløselighed (vægt-% metolazon				
150,9 $\pm$ 4,1 mg	frigjort 50 omdr/min, 1000 ml,				
25 Tabletkke: 4,15 mm	0,1 N HCl, USP kurv):				
	0,5 0,5 1 2 3				
	<u>time</u> <u>time</u> <u>timer</u> <u>timer</u> <u>timer</u>				
Hårdhed: 9,9 $\pm$ 1,4 kg	44,4	57,4	66,8	76,7	81,3
30 Sprødhed: 0,0%					
Henfald: 15 sekunder					
35 Undersøgelse af ens-					
artethed af lægemid-					
delindhold: 105,9 $\pm$ 3,5%					

EKSEMPEL 6

Eksempel 5 blev gentaget under anvendelse af følgende re-
cept med batch-størrelser på 10.000 og 150.000 130 mg
5 tabletter:

		<u>Tilsætning/ tablet</u>	<u>Tilsætning/ 10.000 tabletter</u>
10	Metolazon, monokrystallinsk	0,50 mg	5,00 g
	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH101)	61,30 mg	613,00 g
15	Uformalet calciumphosphat, dibasisk	48,70 mg	487,00 g
	Stivelse 1500		
20	(prægelatineret stivelse NF)	13,00 mg	130,00 g
	Modificeret stivelse (Explotab, E. Mendell)	5,20 mg	52,00 g
25	Magnesiumstearat	1,30 mg	13,00 g
	Ialt	130,00 mg	1.300,00 g

30 Ved 10.000 tablet-batch'en var tabletvægtsvariationen 130
± 1,4 mg, ensartethed af lægemiddelindhold var 97,4 ±
1,8% og metolazonopløseligheden efter 1 times forløb
70,2%.

35 For 150.000 tablet-batch'en var tabletvægtsvariationen
129 ± 1,9 mg, ensartethed af lægemiddelindhold 105 ± 3,5%
og metolazonopløseligheden efter 1 times forløb 73,4%.

EKSEMPEL 7Metolazontabletter 0,25 mg

- 5 50.000 tabletter med følgende sammensætning fremstilledes. Der anvendtes en direkte kompressionsmetode til fremstilling af tabletterne.

10		<u>Tilsætning/ tablet</u>	<u>Tilsætning/ 50.000 tabletter</u>
	Metolazon, monokrystallinsk	0,25 mg	12,50 g
15	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH101)	191,00 mg	9.550,00 g
	Uformalet calciumphosphat, dibasisk	148,75 mg	7.437,50 g
20	Stivelse 1500 (prægelatineret stivelse NF)	40,00 mg	2.000,00 g
	Modificeret stivelse (Explotab, E. Mendell)	16,00 mg	800,00 g
25	Magnesiumstearat	4,00 mg	200,00 g
	Ialt	400,00 mg	20.000,00 g

30

Fremstillingsmåde

35

1. Den modificerede stivelse og stivelse 1500 sigtedes gennem en nr. 30 (600 µm) mesh rustfri stålsigte.
2. De to stivelser fra trin 1 blandedes i en "dobbeltkonisk" blander i 10 minutter.

3. Metolazonen sigtedes gennem en nr. 3460 H.B. sigte anbragt på en "Mikropulverizer". (Nr. 3460 H.B. sigte svarer til 0,33 mm åbning). Partikelstørrelsesfordelingen var som beskrevet i eksempel 1.
- 5
4. En geometrisk fortynding af det formalede metolazon fremstilledes herefter i den modificerede stivelse/stivelse 1500 blanding fra trin 2.
- 10
5. Det uformalede calciumphosphat sigtedes gennem en "Fitzmill" udstyret med en 000 sigte (000 sigte svarer til 0,5 mm åbning) og arbejdede ved høj hastighed med fremadrettet tryk.
- 15
6. Den mikrokrySTALLINSKE cellulose og den formalede calciumphosphat fra trin 5 blandedes herefter i 5 minutter i en passende Lodige blander.
- 20
7. Den geometriske fortynding fra trin 4 sættes til trin 6 og blandedes yderligere i 15 minutter.
- 25
8. Magnesiumstearat sigtedes gennem en nr. 30 mesh (600 μ m), rustfri stålsigte og blandedes med en lille del af blandingen fra trin 6. Herefter sættes dette til blandingen og blandedes i 1 1/2 minutter.
9. 400 mg tabletter blev slået ved hjælp af 9,5 mm fladt udformet skråkantværktøj.
- 30
- Følgende resultater opnåedes for disse tabletter:

	Tabletvægt:	Opløselighed (vægt-% metolazon			
	398,9 ± 3,5 mg	frigjort 50 omdr/min, 1000 ml,			
	Tabletthækkelse: 4,4 mm	0,1 N HCl, USP kurv):			
5		0,5 time	1 time	2 timer	3 timer
	Hårdhed: 9,8 ± 0,6 kg	72,6	83,9	95,3	98,2
	Sprødhed: 0,55%				
10	Henfald: 15 sekunder				

Undersøgelse af ens-
artethed af lægemid-
delindhold: 96,8 ± 3,0%

15

Som angivet i ovenstående eksempler opnås en ensartet
frit-flydende og direkte til slåning egnet formulering af
metolazon ved at sætte en kombination af mikrokrystal-
linsk cellulose og groft formalet calciumphosphat til re-
cepten. Ingen af de to hjælpestoffer alene frembringer de
nødvendige egenskaber i form af god flydeevne, hurtig op-
løsning og lægemiddelsartethed. Grovformaling af calci-
umphosphat forøger ensartetheden af metolazonkoncentra-
tionen i tabletterne.

25

EKSEMPEL 8

Triamterentabletter 50 mg

30

20.000 tabletter med følgende sammensætning blev frem-
stillet, idet man anvendte en direkte kompressionsmetode
til fremstillingen.

35

		<u>Tilsætning/ tablet</u>	<u>Tilsætning/ 20.000 tabletter</u>
5	Triamteren	50,00 mg	1000 g
	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH101)	147,50 mg	2.950 g
10	Uformalet calciumphosphat, dibasisk	144,50 mg	2.890 g
	Stivelse 1500 (prægelatineret stivelse NF)	40,00 mg	800 g
15	Modificeret stivelse	16,00 mg	320 g
	Magnesiumstearat	2,00 mg	40 g
20	Ialt	400,00 mg	8.000 g

Triamteren havde en partikelstørrelse på

	$d_{16\%}$	$d_{50\%}$	$d_{84\%}$
25	76 μm	41 μm	17 μm

Fremstillingsmåde

- 30 1. Den mikrokrystallinske cellulose og det uformalede di-
baseriske calciumphosphat blandedes 5 minutter i en pas-
sende blander.
- 35 2. Triamteren og 1000 g af blandingen fra trin 1 blande-
des 5 minutter i en passende blander, og yderligere
2000 g af blandingen tilsattes herefter under blanding
i 5 minutter, og hele slutmængden af blandingen fra

trin 1 tilsattes og blandedes i 5 minutter.

3. Stivelserne blandedes i 5 minutter.

5 4. Blandingen fra trin 2 sættes i tre doseringer (1500 g, 2500 g og resten) til stivelsesblandingen under 5 minutters blanding efter hver dosering.

10 5. Magnesiumstearat sigtedes gennem en nr. 30 mesh (600 μ m) rustfri stålsigte, sættes til blandingen fra trin 4 og blandedes i 2 minutter.

6. Der blev slået tabletter på 400 mg under anvendelse af et 9,5 mm fladt udformet skråkantværktøj.

15

Følgende resultater opnåedes med disse tabletter:

Tabletvægt:	Opløselighed (vægt-% metolazon
403,6 mg	frigjort 50 omdr/min, 1000 ml,
20 Tablette tykkelse: 4,7 mm	0,1 N HCl, USP kurv):
	<u>0,5 time</u> <u>1 time</u> <u>3 timer</u>
Hårdhed: 4,8 kg	
25 Henfald: 15 sekunder	

Undersøgelse af ensartethed af lægemiddelindhold: $90,2 \pm 3,2\%$

30

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen giver hurtigt opløsende lægemiddelpræparater af forskellig størrelse og dosis, der let kan fremstilles i tabletform ved direkte slåning, og med i det væsentlige ensartet lægemiddelindhold (mindre $\pm 4\%$ variation). Hurtigt opløsende kapseldoseringsformer kan også fremstilles. Resultaterne er opnået ved den særlige kombination af hjælpestoffer og finformaling af

35

lægemidlerne, når det er nødvendigt, således at lægemid-
lerne fås i form af fine partikler.

5 Den fine partikelstørrelse viste sig at være nødvendig
for hurtig opløsning af lægemidlet og for ensartetheden
af lægemiddeldosisformen.

10 For at sammenligne de omhandlede præparaters specielle
opløselighed med opløseligheden af handelstilgængelige
metolazon- og triamterenpræparater blev følgende undersø-
gelse foretaget.

15 Den sammenlignende undersøgelse af opløseligheden for de
kommercielle tabletter blev foretaget i det væsentlige
som tidligere beskrevet for opløsningsundersøgelser, idet
metoden er beskrevet i U.S.P. XIX, side 651. Strømnings-
hastigheden var imidlertid i dette tilfælde 20 ml/minut.

Bestemmelse af opløselighed

20

Triamterenkapsler - 50 mg

25 Hver af kurveomrørerne indeholdt en triamterenkapsel - 50
mg. Kurvene blev alle samtidig sænket i opløsningsmediet
ved starten af opløselighedsundersøgelsen. Et Beckman Mo-
del 25 spektrofotometer med en multipel kanalkort-recor-
der blev anvendt til at kontrollere ændringen i absorbans
hos prøverne ved 310 nm for triamteren som en funktion af
tiden. Dæmpningen var 1A, og korthastigheden var 0,5 cm/-
30 minut. En triamteren standard blev kørt på lignende måde,
og prøvekoncentrationer blev udregnet her ud fra.

Metolazontabletter - 2,5 mg

35 Hver af kurveomrørerne indeholdt en metolazontablet - 2,5
mg. Kurvene blev samtidigt sænket ned i opløsningsmediet
ved opløsningsundersøgelsens begyndelse. Fem 5 ml prøver

blev udtaget fra opløsningsbeholderne efter 1, 2, 3, 4 og 6 timers forløb efter opløsningens begyndelse. Prøverne blev analyseret for metolazon ved væskechromatografi (HPLC) som beskrevet nedenfor:

5

Præparation af prøve

Prøver blev indsprøjtet i mængder på 20 μ l.

10

Standardpræparation

2 ml af en stamopløsning på 24 ng/ μ l metolazon i methylcellosolve blev fortyndet til 50 ml med 0,1 N HCl til opnåelse af en opløsning på 19,2 ng/20 μ l injektion.

15

Kromatografiske betingelser

Instrument: Waters ALC 100 med Schoeffel FS-970 fluorescensdetektor

20

Søjle: 30 cm x 4,1 mm pakket med Spherisorb ODS 10 μ m

Opløsningsmiddel: methanol/vand 50:50 ved 1,5 ml/minut

25

Detektion: Fluorescens λ x 235 nm

Afskæring 370 nm

Følsomhed 3,9

Dæmpning 1,0 område

30

35

Procent opløst metolazon eller triamteren i 0,1 N HCl ved 50 omdrejninger.

5	Tid	Data ved spektro-	
	<u>Timer</u>	<u>Data ved HPLC metode</u>	<u>fotometrisk metode</u>
		Metolazontablet - 2,5 mg	Triamterenkapsel - 50 mg
		(gennemsnit af 3 værdier)	(gennemsnit af 5 værdier)
	0,25	-	0,751 (0,0 - 1,35)
10	0,50	-	3,15 (1,95 - 5,70)
	1,00	2,81 (2,55 - 3,16)	7,53 (6,63 - 8,43)
	2,00	4,56 (4,10 - 5,18)	21,0 (17,5 - 24,2)
	3,00	5,94 (5,41 - 6,77)	34,4 (28,8 - 38,7)
	4,00	7,23 (6,50 - 8,45)	45,4 (38,3 - 50,5)
15	6,00	8,74 (7,94 - 10,3)	61,1 (54,6 - 66,5)

Værdier i parentes angiver observeret område

20 At de opnåede opløsningshastigheder med præparaterne ifølge opfindelsen udgør en signifikant forbedring i forhold til opløsningshastighederne opnået med de hidtil kendte former for metolazon og triamteren fremgår af ovenstående. F.eks. blev opløsningshastigheden for metolazon i eksempel 1 ifølge opfindelsen bestemt til at være

25 51,6% i løbet af 1 time i forhold til kun 2,8% for den hidtil kendte doseringsform. Opløsningshastigheden for triamteren i eksempel 8 ifølge opfindelsen var 44,5% i løbet af 1 time i forhold til kun 7,5% for den hidtil kendte form for triamteren.

30

35

P a t e n t k r a v :

1. Hurtigt opløseligt farmaceutisk præparat, som består af et lavopløseligt lægemiddel og additiver, k e n d e t e g n e t ved, at præparatet er fremstillet af en tør blanding, der består af 0,05 til 12,5 vægt-% triamteren eller metolazon som et lægemiddel med lav opløselighed med en partikelstørrelsesfordeling således at størstedelen af partiklerne er mindre end ca. 155 μ m i diameter, mikrokrySTALLINSK cellulose, stivelse, uformalet eller groft formalet dibasisk calciumphosphat og eventuelt et smøremiddel, og at præparatet er i form af en slået tablet eller i form af en kapsel.
2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at blandingen indeholder fra 40 til 50 vægt-% mikrokrySTALLINSK cellulose og 35 til 50 vægt-% uformalet eller groft formalet dibasisk calciumphosphat.
3. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at lægemidlet har en partikelstørrelsesfordeling således at størstedelen af partiklerne er mindre end ca. 100 μ m i diameter.
4. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at lægemidlet har en vandopløselighed ved en temperatur på ca. 25 °C på 1 vægtdel eller mindre i 100 vægtdele vand.
5. Slået tablet ifølge krav 1 fremstillet ud fra en tør blanding, der består af fra 0,25 til 2,5 mg metolazon med en partikelstørrelsesfordeling således at den største vægtdel af partiklerne er mindre end ca. 155 μ m i diameter, fra 40 til 50 vægt-% mikrokrySTALLINSK cellulose, fra 35 til 50 vægt-% uformalet eller groft formalet dibasisk calciumphosphat, fra 0,1 til 3,0 vægt-% smøremiddel og fra 1 til 20 vægt-% stivelse.

6. Tablet ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at tabletten indeholder fra 0,5 til 1,0 mg metolazon, og at phosphatet er groft formalet.

5 7. Fremgangsmåde til fremstilling af et hurtigt opløseligt farmaceutisk præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man blander 0,05 til 12,5 vægt-% triamteren eller metolazon med en partikelstørrelsesfordeling, således at størstedelen af partiklerne er mindre
10 end ca. 155 μm i diameter, mikrokrySTALLINSK cellulose, stivelse, uformalet eller groft formalet dibasisk calciumphosphat og eventuelt et smøremiddel, således at der dannes en ensartet fritflydende tør blanding, hvorefter man slår blandingen til dannelselse af tabletter eller fyl-
15 der blandingen i kapsler.

20

25

30

35