



(19) österreichisches
patentamt

(10) **AT 503 858 B1** 2008-08-15

(12)

Patentschrift

(21) Anmeldenummer: A 885/2003

(22) Anmeldetag: 2003-06-05

(43) Veröffentlicht am: 2008-08-15

(51) Int. Cl.⁸: **A61K 33/18** (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:

WO 1996/019921A1
WO 1997/048482A1
WO 2000/016812A1
WO 1985/002422A1
US 2001/0056127A1

(73) Patentanmelder:

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

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER FESTEN ORALEN PHARMAZEUTISCHEN ZUSAMMENSETZUNG, ENTHALTEND EIN JODSALZ**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend ein Jodsalz als Wirkstoff und ein kationisches Polymerisat oder Copolymerisat auf Acrylat- und/oder Methacrylatbasis, sowie gegebenenfalls weitere Exzipienten, wobei aus dem Jodsalz, dem kationischen Polymerisat oder Copolymerisat sowie gegebenenfalls den weiteren Exzipienten in einem oder mehreren Schritten eine Mischung hergestellt wird. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass das kationische Polymerisat oder Copolymerisat in fester Form und/oder in wässriger Dispersion eingesetzt wird.

AT 503 858 B1 2008-08-15

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer festen *oralen* pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend ein Jodsalz, insbesondere Kaliumjodid.

5 Feste *orale* pharmazeutische Zusammensetzungen, welche Jodsalze, insbesondere Kaliumjodid enthalten, werden insbesondere zu Vorsorgezwecken für den Fall einer nuklearen Bedrohung (Störfälle in Atomkraftwerken, Einsatz nuklearer Waffen) zur Verfügung gestellt.

10 Derzeit im Markt befindliche Zusammensetzungen, welche Kaliumjodid enthalten, enthalten kationische Polymerisate bzw. Copolymerisate auf Acrylat-/ bzw. Methacrylatbasis sowie weitere Exzipienten. Insbesondere hat sich ein Poly(butylmethacrylat,(2-dimethylaminoethyl)methacrylat, methylmethacrylat) (1:2:1), welches beispielsweise unter dem Handelsnamen „Eudragit® E 100“ von der Fa. Röhm erhältlich ist, als geeignet erwiesen. Diese Substanzen werden unter anderem als Material für Schutzüberzüge um den Wirkstoff oder um die Formulierung (z.B. Tabletten) oder als Bindemittel herangezogen.

15 Zur Herstellung der derzeit im Markt befindlichen Zusammensetzungen wird ein Sprühgranulierungsverfahren verwendet, bei welchem das kationische Polymerisat bzw. Copolymerisat als Bindemittel in einem organischen Lösungsmittel gelöst und auf den Wirkstoff und weitere Exzipienten aufgesprüht wird.

20 Aus verschiedenen Gründen trachtet man jedoch danach, pharmazeutische Zubereitungen ohne die Verwendung organischer Lösungsmittel herzustellen. Es ist somit ein Ziel der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen enthaltend ein Jodsalz zur Verfügung zu stellen, bei welchem der Einsatz organischer Lösemittel vermieden werden kann.

25 In diesem Zusammenhang hat jedoch noch ein weiterer Aspekt Bedeutung, nämlich jener der Stabilisierung des Jodsalzes. Die meistens zur Vorsorge gelagerten Jodid-Tabletten müssen über einen längeren Zeitraum haltbar sein.

30 Es ist bekannt, dass Jodsalze, insbesondere Kaliumjodid, bei längerer Lagerung instabil sind was sich unter anderem in einer Verfärbung der Zubereitung (der Tablette) zeigt.

35 Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, dass man Zubereitungen, insbesondere Tabletten, erhält, welche ausreichende Eigenschaften hinsichtlich der Stabilität des enthaltenen Jodsalzes aufweisen (mindestens 8 Jahre Langzeitstabilität bei 25°C / 60% R.F.), auch wenn zur Herstellung keine organischen Lösungsmittel verwendet werden.

40 Die Aufgaben der Erfindung werden durch ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend ein Jodsalz als Wirkstoff und ein kationisches Polymerisat oder Copolymerisat auf Acrylat- und/oder Methacrylatbasis, sowie gegebenenfalls weitere Exzipienten, gelöst, wobei aus dem Jodsalz, dem kationischen Polymerisat oder Copolymerisat sowie gegebenenfalls den weiteren Exzipienten in einem oder mehreren Schritten eine Mischung hergestellt wird. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass
45 das kationische Polymerisat oder Copolymerisat in fester Form und/oder in wässriger Dispersion eingesetzt wird.

50 Es hat sich gezeigt, dass es möglich ist, pharmazeutische Zusammensetzungen mit zufriedenstellenden Eigenschaften auch dann herzustellen, wenn keine Lösung des kationischen Polymerisates oder Copolymerisates in einem organischen Lösungsmittel eingesetzt wird. Vielmehr hat sich überraschenderweise gezeigt, dass es möglich ist, das kationische Polymerisat oder Copolymerisat in fester Form und/oder in wässriger Dispersion zu verarbeiten. Wenn auch die übrigen Bestandteile der Zusammensetzung (Wirkstoff(e) und Exzipienten) in fester Form und/oder in wässriger Dispersion eingesetzt werden, ist somit eine von organischen Lösungsmitteln vollkommen freie Herstellung möglich.
55

Zur Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung können jegliche, dem Fachmann an sich bekannte Verfahren des Mischens, Siebens etc. eingesetzt werden.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäß hergestellten Zusammensetzungen, insbesondere Tabletten, auch zufriedenstellende Eigenschaften hinsichtlich der Stabilität des Wirkstoffes, nämlich des Jodsalzes.

Es hat sich nämlich gezeigt, dass offenbar das kationische Polymerisat oder Copolymerisat eine auf das Jodsalz, insbesondere auf Kaliumjodid, stabilisierende Wirkung hat. Diese Wirkung des kationischen Polymerisates oder Copolymerisates war bislang unbekannt. Das kationische Polymerisat oder Copolymerisat wurde bislang lediglich als Hilfsstoff bezüglich der Herstellung eines Schutzüberzuges vorgeschlagen bzw. als Bindemittel verwendet.

Die stabilisierende Wirkung des kationischen Polymerisates oder Copolymerisates übertrifft die stabilisierende Wirkung von anderen als Stabilisatoren für Jodsalze bekannten Substanzen, wie z.B. Natriumascorbat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcitrat und Calciumcarbonat.

Bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren als kationisches Copolymerisat ein Copolymerisat auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern eingesetzt. Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung von Poly(butylmethacrylat, (2-dimethylaminoethyl)methacrylat, methylmethacrylat) (1:2:1).

Dieses Copolymer ist unter anderem unter der Bezeichnung „Eudragit® E 100“ von der Firma Röhm erhältlich.

Bei einer typischen Tablettenmasse von 220 mg (enthaltend 65 mg Kaliumjodid) liegt das kationische Polymer oder Copolymer günstigerweise in einer Menge von 1 bis 5 mg vor. Allgemein sind Gewichtsanteile des kationischen Polymers oder Copolymers im Bereich von zumindest 0,1 Gew.% bis 30 Gew.%, bevorzugt 0,25 Gew.% bis 5 Gew.% günstig.

Das kationische Polymerisat oder Copolymerisat wird bevorzugt als Pulver eingesetzt.

Dabei ist insbesondere bevorzugt, dass zumindest 90% der Teilchen des Pulvers eine Teilchengröße von weniger als 0,315 mm aufweisen, und bevorzugt zumindest 80% der Teilchen eine Teilchengröße von weniger als 0,030 mm aufweisen.

Die Teilchengröße wird nach der Meßmethode gemäß Ph.Eur.2.1.4 (Ausgabe 2002) ermittelt.

Im Falle des bevorzugt verwendeten Poly(butylmethacrylat, (2-dimethylaminoethyl)methacrylat, methylmethacrylat) (1:2:1) ist unter dem Handelsnamen „Eudragit® EPO“ ein Pulver im Handel erhältlich, bei welchem ca. 90% der Teilchen eine Teilchengröße von weniger als 0,030 mm aufweisen.

Bevorzugt wird im erfindungsgemäßen Verfahren nicht nur das kationische Polymerisat oder Copolymerisat in fester Form eingesetzt, sondern es werden alle Bestandteile (Wirkstoff(e) und Exzipienten) in fester Form eingesetzt.

Wird das kationische Polymerisat oder Copolymerisat in Form einer wässrigen Dispersion eingesetzt, empfiehlt sich die Verwendung von üblichen Emulgatoren und/oder Weichmachern.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist bevorzugt dadurch gekennzeichnet, dass das Jodsalz Kaliumjodid ist.

Aufgrund der hervorragenden stabilisierenden Eigenschaften des kationischen Polymerisates oder Copolymerisates ist es möglich und bevorzugt, dass im erfindungsgemäßen Verfahren

abgesehen vom kationischen Polymerisat oder Copolymerisat kein auf das Jodsalz stabilisierend wirkender Exzipient eingesetzt wird.

Die pharmazeutische Zusammensetzung wird bevorzugt in Form einer Tablette hergestellt.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhältlich ist. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung weist bevorzugt keinerlei Anteile bzw. Rückstände an organischem Lösungsmittel auf, wie dies bei bisher bekannten Zusammensetzungen der Fall ist.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist weiters bevorzugt dadurch gekennzeichnet, dass sie abgesehen vom kationischen Polymerisat oder Copolymerisat keinen auf das Jodsalz stabilisierend wirkenden Exzipienten enthält.

In einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung eines kationischen Polymerisates oder Copolymerisates auf Acrylat- und/oder Methacrylatbasis zur Stabilisierung von pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend ein Jodsalz, insbesondere Kaliumjodid.

Besonders geeignet ist ein Copolymerisat auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern, insbesondere bevorzugt ist Poly(butylmethacrylat, (2-dimethylaminoethyl)methacrylat, methylmethacrylat) (1:2:1).

Die Erfindung wird im folgenden durch Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1 - Vergleichsbeispiel (Sprühgranulierung mit organischer Lösung)

Es wurden Tabletten entsprechend nachfolgender Rezeptur

Tablettenkern:	
Kaliumjodid	65,0 mg
Maisstärke	53,0 mg
Lactose monohydrat	80,0 mg
Kationisches Polymer bzw. Copolymer (Eudragit®E100)	1,5 mg
(2- Propanol)*	(58,0 mg)
(Aceton)*	(28,0 mg)
Mikrokristalline Cellulose	20,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	220,0 mg
* wird im Zuge des Herstellungsverfahrens wieder entfernt	

in einer Ansatzgröße von 125.000 Tabletten in folgender Weise produziert:

Der Wirkstoff, Maisstärke und Lactose wurde in einem Wirbelschichtgranulator der Type Glatt WSG-30 mit einer organischen Lösung von Eudragit®E100 (in 2-Propanol und Aceton) sprühgranuliert, sodass nach dem Sieben durch ein 1,5 mm Sieb ein homogenes, gut fließendes Granulat erhalten wurde.

Dieses wurde in einem Rhönradmischer 30 min mit Mikrokristalliner Cellulose und Magnesiumstearat gemischt.

Auf einer Rundlauftablettenpresse wurden Tabletten im Format 8 mm mit einem Gewicht von

220 mg verpresst.

Beispiel 2 - erfindungsgemäß

Es wurden Tabletten entsprechend nachfolgender Rezeptur

Tablettenkern:	
Kaliumjodid	65,0 mg
Maisstärke	53,0 mg
Lactose monohydrat	78,5 mg
Kationisches Polymer bzw. Copolymer (Eudragit® EPO) (H ₂ O)*	3,0 mg (123,0 mg)
Mikrokristalline Cellulose	20,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	220,0 mg
* wird im Zuge des Herstellungsverfahrens wieder entfernt	

in einer Ansatzgröße von 3.000 Tabletten in folgender Weise produziert:

Der Wirkstoff, das kationische Copolymer, Maisstärke und Lactose wurden in einem Labor-Granulator (Type WSG) mit einer Stärkelösung granuliert, sodass nach dem Sieben durch ein 1,25 mm Sieb ein homogenes, gut fließendes Granulat erhalten wurde.

Dieses wurde in einem Turbulamischer 60 min mit Mikrokristalliner Cellulose und Maisstärke gemischt und anschließend nach Zugabe von Magnesiumstearat weitere 3 Minuten gemischt.

Auf einer Rundlauftablettenpresse wurden Tabletten im Format 8 mm mit einem Gewicht von 220 mg verpresst.

Beispiel 3 - erfindungsgemäß

Es wurden Tabletten entsprechend nachfolgender Rezeptur

Tablettenkern:	
Kaliumjodid	65,0 mg
Maisstärke	53,0 mg
Lactose monohydrat	78,5 mg
Kationisches Polymer bzw. Copolymer (Eudragit® EPO)	3,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	20,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	220,0 mg

in einer Ansatzgröße von 3.000 Tabletten in folgender Weise produziert:

Der Wirkstoff, Maisstärke, Lactose, Eudragit®EPO und Mikrokristalline Cellulose wurden in einem Turbulamischer 60 min gemischt und anschließend nach Zugabe von Magnesiumstearat weitere 3 Minuten gemischt.

Auf einer Rundlauftablettenpresse wurden Tabletten im Format 8 mm mit einem Gewicht von 220 mg verpresst.

Beispiel 4 - erfindungsgemäß

Es wurden Tabletten entsprechend nachfolgender Rezeptur

Tablettenkern:	
Kaliumjodid	65,0 mg
Natrium-Carboxymethylstärke	4,40 mg
Lactose monohydrat	71,20 mg
Kationisches Polymer bzw. Copolymer (Eudragit® EPO)	3,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	71,45 mg
hochdisperses Siliziumdioxid	4,40
Magnesiumstearat	0,55 mg
	220,0 mg

in einer Ansatzgröße von 3.000 Tabletten in folgender Weise produziert:

Der Wirkstoff nebst allen Bestandteilen außer dem Magnesiumstearat wurden in einem Turbulamischer 60 min gemischt und anschließend nach Zugabe von Magnesiumstearat weitere 3 Minuten gemischt.

Auf einer Rundlauftablettenpresse wurden Tabletten im Format 8 mm mit einem Gewicht von 220 mg verpresst.

Beispiel 5 - Vergleichsbeispiel (kein kationisches Copolymerisat Na-Ascorbat als Stabilisator)

Es wurden Tabletten entsprechend nachfolgender Rezeptur

Tablettenkern:	
Kaliumjodid	65,0 mg
Maisstärke	53,0 mg
Lactose monohydrat	78,5 mg
Na-Ascorbat x 2 H ₂ O	3,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	20,0 mg
Magnesium stearat	0,5 mg
	220,0 mg

in einer Ansatzgröße von 3.000 Tabletten in folgender Weise produziert:

Der Wirkstoff, Maisstärke, Lactose, Na-Ascorbat und Mikrokristalline Cellulose wurden in einem Turbulamischer 60 min gemischt und anschließend nach Zugabe von Magnesiumstearat weitere 3 Minuten gemischt.

Auf einer Rundlauftablettenpresse wurden Tabletten im Format 8 mm mit einem Gewicht von 220 mg verpresst.

Die solcherart hergestellten Tabletten wiesen bereits nach nur einer Woche eine bräunliche Verfärbung auf.

Beispiel 6 - Vergleichsbeispiel (kein kationisches Copolymerisat, Na-Citrat als Stabilisator)

Es wurden Tabletten entsprechend nachfolgender Rezeptur

5	Tablettenkern:	
	Kaliumjodid	65,0 mg
	Maisstärke	53,0 mg
	Lactose monohydrat	78,5 mg
10	Na-Citrat x H ₂ O	3,0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	20,0 mg
	Magnesiumstearat	0,5 mg
		220,0 mg

15 in einer Ansatzgröße von 3.000 Tabletten in folgender Weise produziert:

Der Wirkstoff, Maisstärke, Lactose, Na-Citrat und Mikrokristalline Cellulose wurden in einem Turbulamischer 60 min gemischt und anschließend nach Zugabe von Magnesiumstearat weitere 3 Minuten gemischt.

Auf einer Rundlauftablettenpresse wurden Tabletten im Format 8 mm mit einem Gewicht von 220 mg verpresst.

25 Die solcherart hergestellten Tabletten wiesen bereits nach nur einer Woche eine bräunliche Verfärbung auf.

Beispiel 7 - Vergleichsbeispiel (kein kationisches Copolymerisat, Calciumcarbonat als Stabilisator)

30 Es wurden Tabletten entsprechend nachfolgender Rezeptur

	Tablettenkern:	
35	Kaliumjodid	65,0 mg
	Maisstärke	53,0 mg
	Lactose monohydrat	78,5 mg
	CaCO ₃	3,0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	20,0 mg
40	Magnesiumstearat	0,5 mg
		220,0 mg

in einer Ansatzgröße von 3.000 Tabletten in folgender Weise produziert:

45 Der Wirkstoff, Maisstärke, Lactose, CaCO₃ und Mikrokristalline Cellulose wurden in einem Turbulamischer 60 min gemischt und anschließend nach Zugabe von Magnesiumstearat weitere 3 Minuten gemischt.

50 Auf einer Rundlauftablettenpresse wurden Tabletten im Format 8 mm mit einem Gewicht von 220 mg verpresst.

Die solcherart hergestellten Tabletten wiesen bereits nach nur einer Woche eine bräunliche Verfärbung auf.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer festen oralen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend ein Jodsalz als Wirkstoff und ein kationisches Polymerisat oder Copolymerisat auf Acrylat- und/oder Methacrylatbasis, sowie gegebenenfalls weitere Exzipienten, wobei aus dem Jodsalz, dem kationischen Polymerisat oder Copolymerisat sowie gegebenenfalls den weiteren Exzipienten in einem oder mehreren Schritten eine Mischung hergestellt wird und die Mischung in an sich bekannter Weise zu einer festen oralen pharmazeutischen Zusammensetzung weiterverarbeitet wird, *dadurch gekennzeichnet*, dass das kationische Polymerisat oder Copolymerisat in fester Form und/oder in wässriger Dispersion eingesetzt wird.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass als kationisches Copolymerisat ein Copolymerisat auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern eingesetzt wird.
3. Verfahren gemäß Anspruch 2, *dadurch gekennzeichnet*, dass als kationisches Copolymerisat ein Poly(butylmethacrylat,(2-dimethylaminoethyl)methacrylat, methylmethacrylat) (1:2:1) eingesetzt wird.
4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, *dadurch gekennzeichnet*, dass das kationische Polymerisat oder Copolymerisat als Pulver eingesetzt wird.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, *dadurch gekennzeichnet*, dass zumindest 90% der Teilchen des Pulvers eine Teilchengröße von weniger als 0,315 mm aufweisen, und bevorzugt zumindest 80% der Teilchen eine Teilchengröße von weniger als 0,030 mm aufweisen.
6. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet*, dass alle Bestandteile der Zusammensetzung in fester Form eingesetzt werden.
7. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet*, dass das Jodsalz Kaliumjodid ist.
8. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet*, dass abgesehen vom kationischen Polymerisat oder Copolymerisat kein auf das Jodsalz stabilisierend wirkender Exzipient eingesetzt wird.
9. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet*, dass eine pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer Tablette hergestellt wird.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung, erhältlich durch das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.
11. Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, *dadurch gekennzeichnet*, dass sie abgesehen vom kationischen Polymerisat oder Copolymerisat keinen auf das Jodsalz stabilisierend wirkenden Exzipienten enthält.
12. Verwendung eines kationischen Polymerisates oder Copolymerisates auf Acrylat- und/oder Methacrylatbasis zur Stabilisierung von pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend ein Jodsalz, insbesondere Kaliumjodid.
13. Verwendung gemäß Anspruch 12, *dadurch gekennzeichnet*, dass als kationisches Copolymerisat ein Copolymerisat auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern eingesetzt wird.

14. Verwendung gemäß Anspruch 13, *dadurch gekennzeichnet*, dass als kationisches Copolymerisat ein Poly(butylmethacrylat,(2~dimethylaminoethyl)methacrylat, methylmethacrylat) (1:2:1) eingesetzt wird.

5

Keine Zeichnung

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55