(19) DANMARK

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) **PATENTSKRIFT** (11) **171127 B1**

(21) Patentansøgning nr.: **0468/94**
(22) Indleveringsdag: **22 apr 1994**
(41) Alm. tilgængelig: **23 okt 1995**
(45) Patentets meddelelse bkg. den: **24 jun 1996**
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: -

(51) Int.Cl.6 **A 61 K 31/34**
//(A 61 K 31/34,
A 61 K 47:38)

(73) Patenthaver: **A/S *Gea Farmaceutisk Fabrik; Holger Danskes Vej 89; 2000 Frederiksberg, DK**
(72) Opfinder: **Søren Bols *Pedersen; DK, Knud Erik *Gebhardt-Hansen; DK, Helle *Kann; DK**

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau**

(54) **Ranitidintablet med et hydroxypropylmethylcelluloseholdigt overtræk samt fremgangsmåde til at tilvejebringe dette overtræk**

(56) Fremdragne publikationer

---

(57) Sammendrag:

468-94

En ranitidintablet med et indhold af mindst 30% ranitidin-hydrochlorid er forsynet med et overtræk, som omfatter hydroxypropylmethylcellulose og ethylcellulose i et indbyrdes vægtforhold mellem 10:1 og 1:2. Overtrækket tilvejebringes ved påførelse og tørring af en opløsning af overtrækkets bestanddele i en vandig 72,5-82,5 vægt%'s alkohol.

DK 171127 B1

Opfindelsen angår en ranitidintablet med et indhold på mindst 30% ranitidinhydrochlorid og med et hydroxypropylmethylcelluloseholdigt overtræk samt en fremgangsmåde til ved fremstilling af sådanne ranitidintabletter at tilvejebringe det ønskede overtræk.

Det er sædvanligt at forsyne medicinske tabletter til oral indgivelse med et overtræk, enten ved dragering eller ved en filmovertrækningsteknik, dvs. en proces, der har lighed med en sprøjtelakering.

Nærværende opfindelse har relation til anvendelse af denne sidstnævnte teknik på ranitidinhydrochloridholdige tabletter.

Generelt foretages overtrækning af tabletter til oral administrering med forskellige formål. Blandt sådanne kan nævnes: forbedring af tabletternes udseende, dvs. farve, glans etc., undgåelse af ubehagelig lugt og smag ved indkapsling af aktive komponenter med sådanne ubehagelige egenskaber, nedsættelse af friktionen mod slimhinderne i svælg og spiserør, således at tabletterne bliver lettere at sluge, samt beskyttelse af tabletternes aktive bestanddele mod fugt og lys og herved forlængelse af tabletternes lagringsholdbarhed, idet en af fugt og lys betinget aktivitetssvækkelse og eventuel misfarvning forsinkes.

Det er imidlertid vigtigt, at den mod omgivelserne afskærmende virkning, som udøves af tabletovertrækket, ikke er så effektiv, at den i væsentlig grad svækker den administrerede medicins biotilgængelighed som følge af hindring eller forsinkelse af tablettens desintegrering i mavetarmkanalen eller det aktive stofs opløsning fra tabletten ud i fordøjelsesvæskerne.

Ranitidin, hvis IUPAC-navn er N-[2-[[[5-(dimethylamino)-methyl-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin, er en H_2-receptorantagonist, som finder udbredt anvendelse til behandling af mavesår. Det anvendes i form af hydrochloridsaltet og administreres navnlig som tabletter til oral indgivelse.

Aktiviteten af ranitidin er en sådan, at det er hen-

sigtmsæssigt at forhandle ranitidintabletter med et indhold af ranitidinhydrochlorid andragende fra ca. 100 mg til nogle hundrede mg. Dette medfører, at det, for ikke at øge patienternes ubehag ved at sluge de pågældende tabletter, er ønskeligt, at mængden af fyldstoffer og hjælpestoffer i tabletten holdes relativt lavt, således at tabletterne ikke bliver for store. Af denne årsag foretrækkes det, at ranitidinhydrochloridet udgør mindst 30% af tabletten.

Som følge af at ranitidinhydrochlorid er hygroskopisk og nedbrydes af fugt og lys med aktivitetssvækkelse og navnlig misfarvning til følge, er der et særligt behov for en effektiv overtrækning af ranitidinhydrochloridtabletter.

Imidlertid har ranitidinhydrochlorid egenskaber, som gør det vanskeligt at forsyne tabletterne med effektivt beskyttende overtræk, som ikke forringer biotilgængeligheden.

Dette skyldes formodentlig, at ranitidinhydrochloridet som følge af dets meget store opløselighed i vand og i mange organiske væsker penetrerer op gennem det påførte overtræk under tørringen af dette og efterfølgende under indflydelse af luftens fugtighed. Den mængde ranitidinhydrochlorid, som penetrerer gennem overtrækket eller blot vandrer op i dette, vil hurtigt misfarves under indflydelse af lys og fugt.

En nærliggende mulighed for at reducere de nævnte problemer, som er knyttet til overtrækning af ranitidinhydrochloridtabletter, ville være at svække den uheldige virkning af ranitidinhydrochloridet ved at lade en større mængde indifferente fyldstoffer indgå i tabletsammensætningen. Som følge af det ovennævnte ønske om at holde mængden af ranitidinhydrochlorid på mindst 30% er denne vej imidlertid ikke farbar.

Overtrækning af ranitidintabletter rummer således specielle problemer. Det har været foreslået (se offentliggjort dansk patentansøgning nr. 2337/89) at løse nogle af de i forbindelse med overtrækning af ranitidinhydrochloridtabletter forekommende problemer ved at anvende et overtræk af hydroxypolymethylcellulose, der som blødgører

indeholder triacetin, der i øvrigt har været anvendt generelt som blødgører i tabletovertræk også sammen med hydroxypropylmethylcellulose.

De fra nævnte patentansøgning kendte overtræk på raniditinhydrochloridtabletter har imidlertid visse mangler, og dette gælder til dels også de i ansøgningen omhandlede fremgangsmåder til overtrækspåføringen.

Dette skyldes først og fremmest, at hydroxypropylmethylcellulose uden væsentligt indhold af andre filmdannende polymerer danner et filmovertræk, som har en betydelig permeabilitet for vanddampe og for ranitidinhydrochlorid, der kan vandre ud i overtrækket og endda nå dettes overflade, hvor det vil nedbrydes med misfarvning til følge, hvis ikke overtrækket er tilstrækkelig tykt til at opveje denne permeabilitet.

Overtrækkene, der anvendes på tabletterne ifølge nævnte patentansøgning, er derfor relativt tykke svarende til, at det polymere overtræk udgør 2,1-5,0, fortrinsvis 3,0-4,0 vægtdele pr. 100 vægtdele af tabletten.

Det anføres, at dette kendte overtræk kan påføres både som en vandig og som en rent organisk opløsning med påfølgende afdampning af opløsningsmidlet.

Med de i dag herskende krav til miljøbeskyttelse kommer anvendelse af rent organiske opløsningsmidler, specielt chlorerede carbonhydrider, som det foreslås i ansøgningen, imidlertid næppe i betragtning.

Ved påføring af overtræk ud fra opløsninger med et væsentligt vandindhold, kan det specielt ved anvendelse af cellulosederivater være problematisk at skulle påføre særligt tykke lag.

Dette skyldes, at den ved forstøvningen af de pågældende opløsninger anvendte teknik sætter begrænsninger med hensyn til, hvor stor viskositet opløsningerne må have, og heraf følger atter, at det er begrænset, hvor stor tørstofkoncentration i opløsningerne, der kan arbejdes med, hvorfor der til afsætning af et relativt tykt overtræk kræves bortdampning af en betydelig vandmængde.

Bl.a. som følge af vands bekendte relativt store fordampningsvarme vil der kræves relativt lang behandlingstid for tabletterne ved de skånsomme tørringsbetingelser, der nødvendigvis må benyttes ved overtrækningsprocessen, og denne bliver derfor langvarig med kapacitetsnedsættelse for et givet apparat til følge. Endvidere viser det sig, at sådanne relativt tykke overtræk frembragt ved indtørring af vandige opløsninger ofte ikke opnår en tilstrækkelig vedhæftning til ranitidinhydrochloridtablettens overflade, specielt hvis overtrækningsprocessen ikke er gennemført tilstrækkeligt langsomt.

Problemet med ranitidinhydrochloridets vandring gennem overtræksfilmen kunne principielt løses ved at overtrække kernen først med et tyndt lag ethylcellulose i et opløsningsmiddel baseret på chlorerede carbonhydrider i et første trin, og derpå, efter afdampning af opløsningsmidlet påfører en vandig hydroxypropylmethylcelluloseopløsning i et andet trin, hvilken sidstnævnte opløsning yderligere kunne indeholde de nødvendige pigmenter, blødgørere og andre sædvanlige hjælpestoffer.

En sådan fremgangsmådes første trin, der kræver anvendelse af chlorerede carbonhydrider, er imidlertid uønsket af miljømæssige årsager, og hertil kommer problemer som følge af ranitidinhydrochloridets letopløselighed i vand. Som følge af denne vil en ranitidinhydrochloridtablet efter indtagning normalt opløses fra overfladen og ikke sprænges, idet den koncentrerede opløsning af ranitidinhydrochlorid på tablettens overflade vil sinke yderligere vandindtrængning i kernen, således at de sædvanlige sprængningsfremmende stoffer i tabletten ikke kommer i forbindelse med den til sprængningen nødvendige vandmængde.

Dette betyder, at ethylcellulosefilmen på den ene side skal være så tæt, at den forhindrer vandindtrængning til kernen under påførelsen af hydroxypropylmethylcellulosefilmen fra vandig opløsning, men på den anden side ikke må være tættere end at vand i løbet af kort tid, dvs. 15-30 sekunder, kan trænge gennem filmen i tilstrækkelig grad til

at denne løsnes fra tabletkernen. Hvis filmen bliver meget tættere, vil der let fremkomme en tablet med retarderet frigivelse af den aktive substans, hvilket er uønsket, da der herved fremkommer store variationer i biotilgængeligheden af tabletten.

En sådan totrinsovertrækning har derfor ud over den miljømæssigt uheldige anvendelse af chlorere carbonhydrider og at den er arbejdskrævende, den ulempe at den er vanskelig at styre.

Det har nu vist sig, at man ved at benytte et overtrækningsmateriale, der som eneste eller væsentligste filmdannende polymerkomponent har en kombination af hydroxypropylmethylcellulose (som defineret nedenfor) og ethylcellulose (som defineret nedenfor) kan opfylde de ovenfor anførte krav til tabletovertræk på ranitidinhydrochloridtabletter med en overtrækstykkelse, som er mindre, end hvad der er sædvanligt for overtrækkene ifølge dansk patentansøgning 2337/89, samtidig med at påførelse kan ske problemfrit.

Opfindelsen er ikke begrænset af nogen speciel teori for opnåelsen af de overraskende resultater, men det antages, at ethylcellulosen bibringer overtrækket en større tæthed for vanddampe og en større modstandsdygtighed mod ranitidinhydrochloridets vandring gennem laget, end hvad der opnås med hydroxypropylmethylcellulose alene, men samtidig bevirker den omstændighed, at overtrækket er tyndere end de kendte hydroxypropylmethylcelluloseovertræk, og at biotilgængeligheden ikke er forringet i forhold til, hvad der gælder for de kendte overtræk.

Ranitidintabletten ifølge opfindelsen er i overensstemmelse hermed ejendommelig ved, at overtrækket omfatter hydroxypropylmethylcellulose og ethylcellulose i et indbyrdes vægtforhold mellem 10:1 og 1:2. Fortrinsvis andrager det pågældende vægtforhold fra 4:1 til 1:1, typisk 2:1.

Den i betragtning kommende hydroxypropylmethylcellulose er en sådan, som i en 2 vægt%'s vandig opløsning ved 20°C udviser en viskositet mellem 2 og 18 mPas, fortrinsvis

mellem 4,0 og 7,2 mPas. Det specielt foretrukne præparat er hydroxypropylmethylcellulose 2910, der defineres som en propylenglycolether af methylcellulose indeholdende mindst 7,0% og højst 12,0% hydroxypropoxy og mindst 28,0% og højst 30,0% methoxy, beregnet på tør basis.

Den i betragtning kommende ethylcellulose er en ethylether af cellulose, der efter tørring ved 100°C i 2 timer skal indeholde mindst 44,0% og højst 51,0% ethoxygrupper.

Ud over de nævnte cellulosederivater kan overtrækket indeholde forskellige hjælpestoffer, som er sædvanlige i sådanne overtræk såsom de konventionelle blødgørere såsom propylenglykol, triacetin, triethylcitrat etc., farvestoffer og pigmentpræparater indeholdende navnlig titandioxid eller jernoxid. Yderligere kan der være anvendt en vegetabilsk olie og/eller yderligere hjælpestoffer såsom polyvinylpyrrolidon til blødgøring eller friktionsnedsættelse.

Overtrækkets tykkelse andrager hensigtsmæssigt hvad der svarer til fra 1 til 2,5 vægt% hydroxypropylmethylcellulose + ethylcellulose, beregnet på tabletvægten, fortrinsvis fra 1,5 til 2,0 vægt%, typisk 1,7 vægt%. Overtræk af denne tykkelse har vist sig optimale, idet de ved en enkel og hurtig påføring bibringer tabletterne de ønskede egenskaber navnlig med hensyn til beskyttelse mod misfarvning ved lagring, uden at bibringe uheldige egenskaber med hensyn til biotilgængelighed.

Som følge af, at hydroxypropylmethylcellulose og ethylcellulose, som defineret ovenfor, har vidt forskellige opløselighedsegenskaber, måtte det ikke på forhånd betragtes som værende muligt at påføre de to stoffer opløst i et fælles opløsningsmiddel i en tilstrækkelig koncentration til at fastholde den nødvendige mængde pigmentstoffer, der skal anvendes for at beskytte ranitidinhydrochloridet mod lys.

Det har imidlertid vist sig, at man ved anvendelse af et opløsningsmiddelmedium bestående af en vandig alkohol, hvor alkoholen er valgt blandt methanol, ethanol, normal

propanol og isopropanol og fortrinsvis er ethanol, med et nøje tilpasset forhold mellem alkohol og vand, kan opløse hydroxypropylmethylcellulose og ethylcellulose i det ønskede forhold og i den ønskede koncentration til at det ovenfor beskrevne overtræk kan frembringes i et enkelt trin under anvendelse af konventionel påføringsteknik.

Opfindelsen angår i overensstemmelse hermed også en fremgangsmåde til fremstilling af ranitidintabletterne ifølge opfindelsen, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man fremstiller en opløsning, som indeholder fra 2,5 til 9 vægt% hydroxypropylmethylcellulose og fra 1,5 til 6 vægt% ethylcellulose samt i opløst og/eller suspenderet form om ønsket sædvanlige blødgøringsmidler, farver og pigmenter og andre konventionelle hjælpemidler, i en vandig alkohol med et indhold på 72,5-82,5 vægt% af en alkohol valgt blandt methanol, ethanol, n- og iso-propanol, og ved forstøvning påfører opløsningen på ranitidinhydrochlorid-holdige, i bevægelse værende tabletter i en strøm af tørreluft med en sådan temperatur, at den vandige alkohol fordamper.

Fortrinsvis fremstiller man opløsningen med et indhold af 7-15% vægt% hydroxypropylmethylcellulose plus ethylcellulose i en ca. 78 vægt%'s vandig ethylalkohol.

Fremgangsmåden kan udøves på ethvert af de apparater, som er konventionelle til lignende formål. Særdeles gode resultater er opnået med apparater, i hvilket tabletterne i fluidiseret tilstand foretager en hvirvlende bevægelse, medens de påføres opløsningen, som forstøves gennem en tostofdyse.

Overtrækket, som frembringes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, vil sædvanligvis have tilstrækkelig vedhæftning til ranitidinhydrochloridtablettens overflade, formentlig fordi den relativt lille tykkelse ikke let giver anledning til indeslutning af væske eller gas mellem tabletoverfladen og overtrækket, men det foretrækkes, for også at sikre en god vedhæftning ved varierende driftbetingelser, at tilsætte et overfladeaktivt middel til opløsningen,

der skal forstøves på tabletterne. Som sådant overfladeaktivt stof foretrækkes det at anvende Polysorbat 80.

Opfindelsen illustreres nærmere ved hjælp af følgende udførelseseksempel.

Eksempel

534 g ethylcellulose (10 centipoise) blev opløst i 13289 g 99,9 vægt%'s ethanol og i den resulterende opløsning blev opløst 120 g polyvinylpyrrolidon. 1066 g hydroxypropylmethylcellulose og 533 g titandioxid blev dispergeret i opløsningen, hvorpå der i den anførte rækkefølge blev tilblandet 100 g Macrogol 400 (en polyethylenglycol, blødgøringsmiddel), 200 g propylenglycol (blødgøringsmiddel), 100 g Polysorbat 80 (overfladespændingsnedsættende middel) og 200 g soyaolie (blødgøringsmiddel og friktionsnedsættende middel).

Herefter tilsattes under omrøring renset vand i en mængde på 3858 g til en vægt for den totale charge på 20 kg.

Blandingen blev omrørt i 5 timer ved hjælp af en mekanisk omrører til sikring af fuldstændig opløsning af hydroxypropylmethylcellulosen.

Hvælvede, uovertrukne ranitidinhydrochlorid-tabletkerner indeholdende ranitidin svarende til 150 mg fri base pr. stk. blev fremstillet på traditionel vis ved tilblanding af farmaceutisk aceptable hjælpestoffer af kategorierne bindemidler, sprængemidler og glittemidler til en kernevægt på 230 mg/kerne.

800 g af disse kerner blev anbragt i et overtrækningsapparat med en kapacitet på 1 kg og overtræksopløsningen blev påført ved hjælp af en 2-stofs dyse. Der blev påført 8 mg tørstof/kerne, svarende til 1,9 vægtdele hydroxypropylmethylcellulose + ethylcellulose pr. 100 vægtdele tabletkerner.

Tabletkernerne var forsynet med indprægede tal og bogstaver. Disse blev ikke sløret af overtrækket, men fremtrådte lige så skarpe og let læselige som på de ikke over-

trukne kerner.

De overtrukne tabletter var fri for misfarvning og selv efter forlænget opbevaringsperiode under normale omstændigheder, bevarede tabletterne deres udseende.

PATENTKRAV

1. Ranitidintablet med et indhold på mindst 30% ranitidinhydrochlorid og med et hydroxypropylmethylcelluloseholdigt overtræk, kendetegnet ved, at overtrækket omfatter hydroxypropylmethylcellulose og ethylcellulose i et indbyrdes vægtforhold mellem 10:1 og 1:2.

2. Ranitidintablet ifølge krav 1, kendetegnet ved, at vægtforholdet mellem hydroxypropylmethylcellulose og ethylcellulose andrager fra 4:1 til 1:1.

3. Fremgangsmåde til ved fremstilling af ranitidintabletter som defineret i krav 1 eller 2 at tilvejebringe det ønskede overtræk, kendetegnet ved, at man fremstiller en opløsning, som indeholder fra 2,5 til 9 vægt% hydroxypropylmethylcellulose og fra 1,5 til 6 vægt% ethylcellulose samt i opløst og/eller suspenderet form, om ønsket, sædvanlige blødgøringsmidler, farver og pigmenter og andre konventionelle hjælpemidler i en vandig alkohol med et indhold på 72,5-82,5 vægt% af en alkohol valgt blandt methanol, ethanol, n- og iso-propanol, og ved forstøvning påfører opløsningen på ranitidinhydrochloridholdige, i bevægelse værende tabletter i en strøm af tørreluft med en sådan temperatur, at den vandige alkohol fordamper.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, kendetegnet ved, at man fremstiller opløsningen med et indhold af hydroxypropylmethylcellulose plus ethylcellulose på 7-15 vægt% i en ca. 78 vægt% vandig ethylalkohol.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 3 eller 4, kendetegnet ved, at man i opløsningen yderligere inkorporerer et overfladeaktivt middel.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, kendetegnet ved, at det overfladeaktive middel er Polysorbat 80.