



(19)

österreichisches
patentamt

(10)

AT 413 795 B 2006-06-15

(12)

Patentschrift

- (21) Anmeldenummer: A 9012/2000 (51) Int. Cl.⁷: A61K 33/18
US00/004411
- (22) Anmeldetag: 2000-02-22
- (42) Beginn der Patentdauer: 2005-10-15
- (45) Ausgabetag: 2006-06-15

(30) Priorität:
26.02.1999 US 258062 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:
US 5985340A CN 1064808A
RO 85156A US 4486317A
WO 1999/21567A1

(73) Patentinhaber:
SYMBOLON CORPORATION
01702 FRAMINGHAM (US).

(54) **STABILISIERTE ORALE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG, DIE JODID UND JODAT ENTHÄLT UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG**

(57) Für eine feste Verabreichungsform als Medikament wird eine pharmazeutische Zusammensetzung verwendet, die Jodid und Jodat, einen pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoff sowie zumindest eine Base aufweist, wobei der pH-Wert der Zusammensetzung, gemessen in einer 10%igen Lösung der Zusammensetzung in destilliertem Wasser, zwischen 7,0 und 12,0 liegt und die Jodid- und Jodat-Komponenten in der Zusammensetzung in einem molaren Verhältnis von 5 : 1 mit einer Abweichung von höchstens 10% vorliegen. Bei der Herstellung wird entweder eine alkalische, Jodat und Jodid enthaltende Lösung auf einen pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoff aufgebracht und anschließend granuliert oder Jodat und Jodid werden unter Verwendung einer Base in eine feste Matrix eingebracht; der so erhaltene Feststoff wird bis zu einem Feuchtigkeitsgehalt von nicht mehr als 2% getrocknet.

Die Erfindung betrifft eine stabilisierte orale pharmazeutische Zusammensetzung, die als Wirkstoffe Jodid und Jodat aufweist, und zwar in Anwesenheit von pharmazeutischen Trägerstoffen, ferner bezieht sich die Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung dieser stabilisierten Zusammensetzungen.

5 Die WO 99/251567, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird, beschreibt ein Verfahren zur Erzeugung von molekularem Jod im Magen eines Menschen oder eines Tieres und zwar unter Verwendung eines Jod-Reduktionsmittels und eines Jod-Oxidationsmittels. Als ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel dieser Erfindung ist Jodid und Jodat
10 als Redoxpaar. Ein Grund dafür, dass Jodid und Jodat bevorzugt sind, besteht darin, dass beide Verbindungen gesondert als Nahrungsmittelzusätze verwendet werden, und beide in USA einen GRAS (generally regarded as safe = im Allgemeinen als sicher angesehen) Status besitzen. Die Literatur beschreibt die Stabilität von Jodid und Jodat jedes für sich, aber es gibt keine veröffentlichten Berichte hinsichtlich der Stabilität dieser zwei Verbindungen in Kombination. In
15 der Tat können diese zwei Chemikalien in einem geeigneten Medium schnell miteinander reagieren, um molekulares Jod zu ergeben.

Die vorliegende Erfindung beschreibt sowohl ein Verfahren und als auch Zusammensetzungen
20 zur Stabilisierung einer oralen pharmazeutischen Zusammensetzung, die molekulares Jod in situ erzeugt, wobei die Wirkstoffe in diesen Zusammensetzungen Jodid und Jodat sind. Verfahren zur Herstellung der erwähnten stabilisierten pharmazeutischen Zusammensetzungen werden ebenfalls beschrieben. Ein Ziel der Erfindung besteht darin, Bedingungen und Materialien anzugeben, die notwendig sind, um eine stabile Dosierungsform von Jodid und Jodat zu formulieren, und zwar in Anwesenheit von pharmazeutisch akzeptablen Trägermitteln bzw. Bindemitteln.
25 Ein weiteres Ziel der Erfindung besteht darin, Verfahren und Zusammensetzungen zu offenbaren, die mit den strengen Stabilitätszielen übereinstimmen, die in den veröffentlichten "Regulatory Guidelines" des FDA veröffentlicht sind.

30 Ausführungsorgane in unterschiedlichen Territorien der Welt haben Richtlinien publiziert, welche Erfordernisse definieren, die eingehalten werden müssen, um ein neues pharmazeutisches Agens für die Verwendung beim Menschen oder beim Tier herzustellen und zu vertreiben. In den Vereinigten Staaten regelt die Food and Drug Administration (FDA) die Arzneimittel. Stabilitätstests sind ein vorgeschriebener Aspekt des FDA Arzneimittelentwicklungsprozesses und sind erforderlich für die Herstellung und den Vertrieb von Arzneimitteln bzw. Drogen.
35

35 Für die Zwecke dieser Erfindung bezeichnet der Ausdruck "Jodid" das Jodid-Anion, welches im Allgemeinen durch I^- repräsentiert wird. Für Jodidsalze, wie beispielsweise Calciumjodid, Natriumjodid, Kaliumjodid, Magnesiumjodid, Zinkjodid, Kupfer-2-Jodid und Manganjodid sind ohne weiteres verfügbar und sind repräsentativ für die Verbindungsarten, die individuell, d. h. im Einzelnen oder in Kombination verwendet werden können und als eine geeignete Quelle für Jodid dienen. In der Tat umfasst für die Zwecke dieser Anmeldung "Jodidquelle" jede nicht-toxische chemische Substanz, die bei Auflösung im Wasser ein Jodid-Anion freisetzt.

40 Für die Zwecke dieser Anmeldung bedeutet der Ausdruck "Jodat" das Jodat-Anion, welches im Allgemeinen durch IO_3^- repräsentiert wird. Jodatsalze, wie beispielsweise Calciumjodat, Natriumjodat, Kaliumjodat, Magnesiumjodat, Zinkjodat, Kupfer-2-jodat und Manganjodat sind leicht zu erhalten und sind repräsentativ für die Arten von Substanzen, die einzeln oder in Kombination als eine geeignete Quelle für Jodat dienen. In der Tat umfasst der Ausdruck „Jodatquelle“ für die Zwecke dieser Anmeldung jede chemische Verbindung, die bei Auflösung in Wasser das Jodat-Anion freisetzt.
45

50 Für die Zwecke dieser Erfindung soll der Ausdruck "orale pharmazeutische Zusammensetzung von Jodid und Jodat" eine Zusammensetzung bezeichnen, die aus pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoffen kombiniert mit Jodid und Jodat besteht. Eine solche Zusammensetzung wird oral
55 einem Tier oder Menschen verabreicht. Geeignete Trägerstoffe sind unter anderem die folgen-

den: Natriumalginat, Alginsäure, Dicalciumphosphate, Tricalciumphosphat, mikrokristalline Cellulose, Zitronensäure, Fruktose, Magnesiumstearat, α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin, Providon, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Dinatriumphosphat, Natriumstearat, Sorbitol, Stärke, Saccharose, Natriumacetat, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylvanillin, Mannitol, Natriumchlorid, Calciumsulfat, Maltodextrin, Dextrose, Dextrin, Dextrose, Emulgatorsysteme wie z.B. Myvatex-TL und Saccharin. Andere in der Technik bekannte pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe können ebenfalls verwendet werden.

Die Jodide und die Jodate sind vorzugsweise gleichförmig verteilt. Beispielsweise kann dies im Falle eines Feststoffes mittels Granulierung erreicht werden oder durch Vermischen von sowohl Jodid als auch Jodat mit ausgewählten Trägerstoffen. Übliche feste pharmazeutische Dosierungsformen, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln oder Pulver, sind für diese Erfindung ebenso geeignet wie auch Lösungen.

Für die Zwecke dieser Anmeldung bezeichnet der Ausdruck "Granulationslösungs-pH" den pH-Wert der Lösung für die Granulation, die mindestens eine der folgenden zwei Komponenten oder Bestandteile enthält: Jodid und Jodat. Wenn eine derartige Lösung zur Granulation nur eine der zwei aktiven Komponenten (Jodid/Jodat) enthält, dann wird die zweite aktive während des Granulierorganges auf die pharmazeutischen Trägerstoffe aufgebracht. Eine derartige Granulierlösung wird mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffe allein oder in Kombination entweder mit Jodid oder Jodat kombiniert, um eine Nassgranulierung einer oralen pharmazeutischen Zusammensetzung von Jodid oder Jodat herzustellen. Es ist außerordentlich bevorzugt, sowohl Jodat als auch Jodid in der Granulationslösung zu kombinieren, um eine homogene Zusammensetzung sicherzustellen.

Für die Zwecke dieser Anmeldung wird sich der Ausdruck „pH Steuerwirkstoffe“ oder "pH-Kontrollagenzien" auf Chemikalien beziehen, welche den "effektiven" pH-Wert des getrockneten Granulates steuern bzw. kontrollieren. Der „effektive“ pH-Wert wird dadurch gemessen, dass eine 10 Gew% - Lösung eines Granulates oder einer Tablette in destilliertem Wasser hergestellt und der pH-Wert bestimmt wird. Geeignete pH-Steueragenzien sind unter anderem die folgenden: Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Kaliumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Natriumhydroxid, Bentonit ($Al_2O_3 \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$), dibasisches Calciumphosphatdihydrat, Magnesiumoxid, Magnesiumtrisilikat, Natriumbicarbonat, dibasisches Natriumphosphat, tribasisches Natriumphosphat, dibasisches Kaliumphosphat und tribasisches Kaliumphosphat.

Die Erfindung beschreibt Verfahren und Zusammensetzungen, die es gestatten, dass Jodid und Jodat kombiniert werden, um eine orale pharmazeutische Zusammensetzung aus Jodid und Jodat zu erzeugen, wobei die Jodid- und Jodat-Stabilität ausreichend ist, die Erfordernisse der Regelungsbehörden zu erfüllen. Die Richtlinien fordern, dass $100 \pm 10\%$ der Konzentration einer Droge bzw. eines Arzneimittels während dessen Verwendung im allgemeinen Handel aufrechterhalten bleiben. Es ist jedoch schwierig, mindestens 90% der anfänglichen Konzentration von zwei reaktiven Agenzien, die in unmittelbaren Kontakt zueinander stehen, aufrechtzuhalten.

Beispiel 1 demonstriert, dass es möglich ist, Jodid und Jodat auf einem pharmazeutischen Trägerstoffe zu stabilisieren. In diesem Beispiel und jeder anderen Beobachtung danach ist es klar, dass es notwendig ist, sorgfältig den pH-Wert des Prozesses der Herstellung dieser Zusammensetzungen zu steuern oder zu kontrollieren, wenn eine ausreichende Stabilität erreicht werden soll. Bei einem effektiven pH-Wert oberhalb 7,0 zeigen feste Kompositionen von Jodid und Jodat eine Stabilität, die für ein pharmazeutisches Produkt ausreichend ist. Weder Jodid noch Jodat werden stofflich durch einen pH-Wert selbst so hoch wie 12,0 beeinflusst.

Jedes Beispiel, vorgesehen in dieser Erfindung, unterstützt die Notwendigkeit, den pH-Wert von Jodid und Jodat zu steuern oder regeln bzw. zu kontrollieren, um die in einem den Regeln entsprechenden Produkt vorgeschriebene Stabilität zu erreichen. Die Erfinder haben eine

Gruppe von bevorzugten pH-Kontroll- oder -Steueragenzien identifiziert, um dieses Ziel zu erreichen. Diese Agenzien umfassen: Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Kaliumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Natriumhydroxidbentonit ($Al_2O_3 \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$), dibasisches Calciumphosphatdihydrat, Magnesiumoxid, Magnesiumtrisilikat, Natriumbicarbonat, dibasisches 5 Natriumphosphat, tribasisches Natriumphosphat, dibasisches Kaliumphosphat, tribasisches Kaliumphosphat, dibasisches Kaliumphosphat und tribasisches Kaliumphosphat. Diese Agenzien können alleine oder in Kombination verwendet werden. Die Menge an einem oder mehreren eine pH-Steuerung vorsehenden Agens, die notwendig ist, um einen vorteilhaften pH-Wert zu erreichen, hängt von dem speziellen pH-Kontrollagens, dem Herstellungsverfahren und 10 anderen pharmazeutischen Trägerstoffen ab. Beispielsweise ändert sich die Menge eines pH-Steueragens, das notwendig ist, um einen pH-Wert von 7,0 zu erreichen, mit jedem gegebenen Trägerstoff. Unsere Beobachtungen zeigen, dass es beträchtlich mehr pH-Steuer- oder -Kontrollagenzien erfordert, um eine gegebene Menge an Sorbitol auf einen pH-Wert von 7,0 zu bringen als beispielsweise Mannitol. In der Tat ist die Menge eines pH-Steueragens, das notwendig ist, um einen speziellen pH-Wert zu erreichen, sehr unterschiedlich bei unterschiedlichen 15 Mengen des gleichen Materials vom gleichen Verkäufer.

Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung einer festen Zusammensetzung ist die Durchführung einer Granulation unter Verwendung einer Granulationslösung, die sowohl Jodid und auch 20 Jodat enthält. In diesem Falle sollte der pH-Wert der Granulationslösung auf einen pH-Wert größer als 7,0 und vorzugsweise größer als 8,0 unter Verwendung von einem der pH-Steueragenzien geregelt werden. Die Granulationslösung kann Bindemittel oder Bindeagenzien enthalten, wie beispielsweise Dextrose, Saccharose, Sorbitol, Maltodextrin, Dextrine, 25 Fruktose, Saccharose, Hydroxypropylmethylcellulose oder andere allgemein verwendete Bindemittel oder Bindeagenzien. Jodid und Jodat sollten in der Granulationslösung nicht aufgelöst sein, bis das pH-Steueragens bzw. die pH-Steueragenzien aufgelöst ist bzw. sind, um sicherzustellen, dass der pH-Wert größer als 7,0 und vorzugsweise größer als 8,0 ist.

Sobald ein Feststoffgranulat hergestellt ist, muss sichergestellt sein, dass dieses Festmaterial 30 ordnungsgemäß getrocknet wird. Die Restfeuchte in dem getrockneten Feststoff sollte kleiner als 2% sein. Wenn der Feuchtigkeitsgehalt des Granulates oberhalb 2% liegt, so ist die Stabilität der Wirkstoffe nicht sichergestellt. Sobald die Trocknung erfolgt ist, kann das Granulat in Tabletten gepresst, in Kapseln eingefüllt oder als Pulver verabreicht werden.

35 Die folgenden Beispiele sind nicht als einschränkend anzusehen.

Beispiel 1:

Die Stabilität von Jodid/Jodat-Lösungen wurde in Anwesenheit eines organischen pharmazeutischen Trägerstoffes bei 40°C ausgewertet, und zwar als Funktion des pH-Wertes. Wässrige 40 Lösungen von Natriumjodid (Deepwater Chemicals) und Natriumjodat (Aldrich Chemical Company) wurden in einer 20%igen Lösung von Sorbitol hergestellt. Das Molverhältnis von Jodid zu Jodat in dieser Lösung war 5:1, beziehungsweise die Konzentration von Natriumjodid und Natriumjodat war annähernd 0,06 g/L bzw. 0,1578 g/L (3,80 Gramm Jodid für jeweils 1,00 Gramm 45 Jodat). Die pH-Werte dieser Lösungen wurden durch die Zugabe von Natriumhydroxid gesteuert. Die Menge an Natriumhydroxid, die zugegeben wurde, um die gewünschten pH-Werte zu erreichen, war im Bereich von 0,02 bis annähernd 40 mg pro Gramm Sorbitol.

Acht unterschiedliche 100-ml-Lösungen wurden auf die folgenden pH-Werte gebracht: 4,5; 6,0; 50 7,2; 8,3; 9,0; 10; 11,1; und 11,9. Es wurde beobachtet, dass unmittelbar nach der Herstellung der pH-4,5-Probe die Farbe der Probe von klar auf gelb wechselte. Die pH-6,0-Probe wurde annähernd 60 Minuten nach der Herstellung gelb. Nach der Herstellung der Proben wurden diese in abgedichteten Glasbehältern in einem temperaturgesteuerten Ofen bei 40°C aufbewahrt.

Die Stabilitätsanalyse wurde wie folgt durchgeführt. Eine 5,0 ml Probe wurde der 100-ml-Probe in dem 40°C-Ofen entnommen, in 190 ml Wasser transferiert, und anschließend die Konzentration von Jodid gemessen. Die Jodid-Gehalt wurden unter Verwendung einer Jodid-selektiven Elektrode (ISE) von der Fa. Corning aus New York (Katalog Nr. 476127) gemessen. Die Eichung der Jodid-selektiven Elektrode wurde unter Verwendung von Standards, die aus Natriumjodid p.a. hergestellt wurden, erreicht, wobei die mV-Anzeige eines pH-Messgerät (Corning Model 345) gegen die Konzentration aufgetragen wurde. Nach der Jodid-ISE-Messung wurde die Jodat-Konzentration in der Probe bestimmt, und zwar durch jodometrische Titration der oxidativen Kapazität. Dies wurde erreicht durch Behandlung der Probe, sodass diese 0,1 N bezüglich Salzsäure war, und sodann wurde Natriumthiosulfat verwendet, um die oxidative Kapazität (d. h. Thiosulfat-titrierbares Jod) zu messen.

Die Ergebnisse der Stabilitätsmessungen für Jodat sind in der Tabelle 1A gezeigt. Die Ergebnisse der Stabilitätsmessungen für Jodid sind in der Tabelle 1B gezeigt.

Tabelle 1A.

Anfängliche Jodat-Konzentration in % bei 40°C in einer 20% Sorbitollösung, abhängig vom pH-Wert

Tag	pH 4,3	pH 6,0	pH 7,2	pH 8,3	pH 9,0	pH 10	pH 11,1	pH 11,9
0	100	100	100	100	100	100	100	100
11	61	61	64	85	96	101	98	97
24	27	25	28	49	62	98	97	96

Tabelle 1B.

Anfängliche Jodid-Konzentration in % bei 40°C in einer 20% Sorbitollösung, abhängig vom pH-Wert

Tag	pH 4,3	pH 6,0	pH 7,2	pH 8,3	pH 9,0	pH 10	pH 11,1	pH 11,9
0	100	100	100	100	100	100	100	100
11	89	96	94	102	101	103	100	103
24	87	89	97	97	94	98	99	103

Die in Tabelle 1A enthaltenen Ergebnisse zeigen, dass die Stabilität von Jodat dann erhöht ist, wenn die Lösung innerhalb eines speziellen pH-Bereichs gehalten wird. Jodid geht auch bei niedrigeren pH-Werten verloren. Es ist wahrscheinlich, dass ein Teil des Jodids bei pH-Werten unterhalb 7,0 in molekulares Jod umgewandelt wird.

Beispiel 2:

Das oben als Beispiel 1 identifizierte Experiment wurde weiter untersucht, und zwar unter Verwendung einer Reihe von bekannten und verfügbaren pharmazeutischen Trägerstoffen. Gesättigte Lösungen von Laktose, Stärke, Fruktose, Dextrose, Saccharose, Mannitol, Maltodextrin und β -Cyclodextrin wurden bei Raumtemperatur hergestellt und durch Glaswolle gefiltert. 800 ml Wasser wurden 100 ml der gesättigten Trägerstofflösungen zugegeben. 90 ml Anteile

wurden entnommen und unter Verwendung von tribasischem Natriumphosphat und Natriumhydroxid auf fünf unterschiedliche pH-Werte (pH 7,0; 8,0; 9,0; 10,0; oder 11,0) gebracht. Nach Einstellen des pH-Wertes wurde jeder Lösung eine definierte Konzentration aus Natriumjodid und Natriumjodat hinzugefügt und das Volumen auf 100 ml mit Wasser aufgefüllt. Das Mol-
5 verhältnis von Jodid zu Jodat war in dieser Lösung, wie sie in Beispiel 1 verwendet wurde, jeweils 5:1 und die absolute Konzentration von Natriumjodid und Natriumjodat war 0,06 g/L bzw. 0,157 g/L. Die Proben wurden bei 40°C in einem temperaturgesteuerten Ofen aufbewahrt.

10 Die Proben wurden unter Verwendung des oben bei Beispiel 1 verwendeten Verfahrens auf Jodat hin analysiert. Wie aus Tabelle 2 erkennbar, ist die Stabilität des Jodats in der Anwesenheit dieser verschiedenen Bindemittel vergleichbar mit der Stabilität, die mit Sorbitol innerhalb eines pH-Bereichs von 7 bis 11 beobachtet wurden. Diese Daten legen nahe, dass die pH-Abhängigkeit von Jodid/Jodat-Mischungen mit pharmazeutischen Trägerstoffen ein allgemeines Phänomen ist. Zudem lag der bevorzugteste pH-Bereich dieser Lösungen bezüglich 15 Stabilität zwischen 8 und 11.

Tabelle 2.					
Bedingungen	pH 7,0	pH 8,0	pH 9,0	pH 10,0	pH 11,0
Laktose, Tag 12	38	65	82	96	94
Lactose, Tag 24	24	38	66	92	97
Stärke, Tag 12	60	86	95	96	96
Stärke, Tag 24	33	35	57	81	93
Fructose, Tag 12	42	63	83	98	96
Fructose, Tag 24	24	32	48	90	98
Dextrose, Tag 12	59	74	88	94	93
Dextrose, Tag 24	25	31	46	98	97
Sucrose, Tag 12	62	81	94	96	95
Sucrose, Tag 24	31	32	43	85	91
Mannitol, Tag 12	77	85	97	99	97
Mannitol, Tag 24	43	52	68	97	98
Maltodextrin, Tag 12	69	83	97	97	99
Maltodextrin, Tag 24	36	47	65	98	98
β-Cyclodextrin, Tag 12	73	88	97	98	99
β-Cyclodextrin, Tag 24	43	52	68	97	99

Beispiel 3:

45 Jodat/Jodid wurden in der Anwesenheit von Sorbitol bei verschiedenen pH-Werten granuliert. Die Beschichtungslösungen enthielten 10% Sorbitol, 6 g NaI pro 100 ml und 1,578 g NaIO₃ pro 100 ml. Der pH-Wert der Beschichtungslösungen wurde durch Zugabe von Natriumhydroxid gesteuert. Der "effektive pH-Wert" eines vollständig getrockneten Granulates wurde bestimmt, und zwar durch Messung des pH-Wertes einer 10%igen Lösung, hergestellt aus getrocknetem 50 Granulat.

55 Für jedes Experiment wurden 500 g Sorbitol abgewogen und in eine Nahrungsmittelbearbeitungsvorrichtung der Marke KitchenAid gegeben. Die Drehzahlsteuerung der KitchenAid wurde auf die Nummer 2 eingestellt und 30 ml einer Beschichtungslösung wurde langsam in Anteilen

von 0,25 ml zugegeben. Das Granulat wurde sodann für weitere 20 bis 30 Minuten gerührt. Das Granulat wurde in einen Vakuumofen überführt und bei 45°C getrocknet. Nach mindestens 12-stündigem Trocknen im Vakuumofen ließ man Proben auf Raumtemperatur unter Vakuum abkühlen. Eine Probe des getrockneten Granulates wurde sodann in einer 20 ml Glasszintillationsviole (offen) überführt und in einen temperaturgesteuerten Ofen bei 40°C gegeben. Die Stabilität des sich bei 40°C ergebenden Granulates wurde sodann in periodischen Abständen während der nächsten drei Monate gemessen.

Die Stabilitätsanalyse wurde wie folgt durchgeführt. Die Szintillationsviole wurde aus dem temperaturgesteuerten Ofen entfernt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach dem thermischen Ausgleich der Probe wurden 1,0 Gramm aus der Szintillationsviole entnommen und in destilliertem Wasser aufgelöst. Die sich ergebende Lösung wurde auf ein Gesamtvolumen von 50 ml gebracht und die Konzentration des Jodids wurde unter Verwendung einer Ionenselektiven Elektrode (ISE), wie in Beispiel 1 beschrieben, gemessen. Nach der Jodid-ISE-Messung wurde die Jodat-Konzentration in einer Probe durch jodometrische Titration der oxidativen Kapazität bestimmt. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in der Tabelle 3 dargestellt. Die anfängliche Konzentration des Jodids bei diesen Granulaten war annähernd 3 mg Jodid pro Gramm Granulat. Die Anfangskonzentration des Jodats bei diesen Granulaten war annähernd 0,605 mg pro Gramm Granulation.

Tabelle 3.

Anfängliche Jodid/Jodat-Konzentration in % für eine Sorbitol-Granulation, aufbewahrt bei 40°C, abhängig vom pH-Wert

Wochen	pH 6,5		pH 7,43		pH 9,48		pH 10,1		pH 11,4	
	I	IO ₃	I	IO ₃	I	IO ₃	I	IO ₃	I	IO ₃
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	92,2	92,3	95,0	99,5	93,6	100,8	96,9	99,3	100	100,7
2	80,0	84,1	104,0	100	105,3	98,3	98,5	100,3	99,0	99,4
4	78,4	80,9	101,3	99,8	102,4	99,3	98,6	100,7	101,8	99,8
12	76,5	78,3	104,0	101,9	98,3	99,8	101,2	101,7	100	100,1

Bei einem effektiven pH-Wert von 6,5 gab es einen beträchtlichen Verlust sowohl an Jodid als auch Jodat. Diese Daten legen nahe, dass die Stabilität eines Jodid/Jodat-Granulates eine Funktion ihres effektiven pH-Wertes ist.

Beispiel 4:

Dieses Beispiel wurde zur Feststellung durchgeführt, ob der Feuchtigkeitsgehalt eines Granulates die Stabilität von Jodid oder Jodat beeinflusst. Mehrere 500 Gramm Granulate aus Natriumjodid und Natriumjodat wurden in einer ähnlich wie in Beispiel 3 beschriebenen Art und Weise hergestellt, um einen effektiven pH-Wert von 7,5 zu ergeben. Die Feuchtigkeitsmenge in einem Granulat wurde durch Veränderung der Zeit, die dieses Granulat im Vakuumofen (GCA/Precision Scientific 15AS-2) verblieb, gesteuert. Die Trockenzeit wurde verändert, um Granulate zu ergeben, mit einem Feuchtigkeitsgehaltunterschied von weniger als 1,0 bis annähernd 12 Gew% waren. Der Trocknungsbedingung für alle Probenherstellungen war 45°C und das Vakuum war ungefähr 28 mm Hg. Der Feuchtigkeitsgehalt dieser Granulate wurde bestimmt durch den Verlust beim Trocknen (Ohaus Moisture Balance 9713). Der Feuchtigkeitsgehalt dieser Proben wurde von 0 bis 7% verändert. Nach der Herstellung der Granulate wurden Proben in einem temperaturgesteuerten Ofen bei 40°C in abgedichteten Glasszintillationsviolen aufbewahrt. Die Konzentration von Jodid und Jodat wurde analysiert, wie dies in Beispiel 3 beschrieben ist. Die Ergebnisse dieser Messungen für zwei gesonderte Experimente sind in der Tabelle

4 angegeben.

5 **Tabelle 4.**

Jodid/Jodat-Stabilität für ein Sorbitol-Granulat mit einem effektiven pH von 7,5, aufbewahrt bei 40°C, abhängig vom Wassergehalt

10 **Experiment A**

Tag	7% Feuchtigkeit		4% Feuchtigkeit		0≤1% Feuchtigkeit	
	Jodid	Jodat	Jodit	Jodat	Jodit	Jodat
0	100	100	100	100	100	100
11	88	92	80	93	97	101
17	89	88	76	88	98	102

15 **Experiment B**

Tag	12% Feuchtigkeit		8% Feuchtigkeit		2% Feuchtigkeit	
	Jodid	Jodat	Jodit	Jodat	Jodit	Jodat
0	100	100	100	100	100	100
11	84	95	90	96	94	99
17	83	92	82	92	98	101

25 Die Daten zeigen, dass die Feuchtigkeit in nachteiliger Weise die Stabilität sowohl von Jodid als auch von Jodat beeinflusst. Bei einer Feuchtigkeit von mehr als 2% verloren sowohl Jodid als auch Jodat mehr als 10% der anfänglichen Konzentration. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch bezüglich des Jodats gemacht. Die Experimente legen sehr stark nahe, dass die Feuchtigkeit die chemische Instabilität unter bestimmten Bedingungen beschleunigt.

30 **Beispiel 5:**

35 Eine Reihe von Granulationslösungen mit unterschiedlichen pH-Werten wurde hergestellt. 444 g Natriumjodid, 117 g Natriumjodat, 1443,75 g Sorbitol wurden in 7,5 L Wasser aufgelöst. Nach Auflösung der Feststoffe wurde 1 Liter Aliquot entnommen, und der pH-Wert dieses Aliquots wurde unter Verwendung von Natriumcarbonat eingestellt. Die verwendete Natriumcarbonat-Menge wurde von 2,5 bis 70 Gramm variiert.

40 3390g Mannitol und 70 g Natriumcarbonat wurden in einen Hobart-Mischer gegeben und 20 Minuten lang gemischt. Ein Liter einer Granulationslösung mit definiertem pH-Wert wurde allmählich zu der Mannitol/Carbonat-Mischung über eine Zeitperiode von 30 Minuten zugegeben. Nachdem die Granulationslösung zugegeben war, wurde die Mischung für weitere 10 Minuten gerührt. Das sich ergebende Granulat wurde in einem Ofen (Blue M Electric Company, OVA-1048) bei 45°C drei Tage lang getrocknet. Der Feuchtegehalt des sich ergebenden Granulates war kleiner als 1% (Ohaus Moisture Balance, 9713).

45 50 Das getrocknete Granulat wurde durch ein Nr.-20-Sieb gesiebt und sodann in einen V-Blender (Patterson-Kelly Company, LR-7402) mit Talk (0,5 Gew%; gesiebt durch einen Nr.-70-Sieb) und Crospovidon (5 Gew%) für 5 Minuten gemischt. Die sich ergebende Mischung wurde unter Verwendung von 4 Stationen einer 16-Stationen-Stokes-Tablettenpresse (F. J. Stokes Machine Company, 664534) in ovale Tabletten gepresst. Annähernd 1000 Tabletten mit einem Gewicht von 400 mg (SD ≈ 0,2%; n=20) wurden aus jedem der unterschiedlichen Granulaten gepresst.

55 Die Tabletten wurden auf ihren effektiven pH-Wert hin analysiert, und zwar durch Auflösen von 10 Tabletten in 75 ml destilliertem Wasser. Nach der Auflösung wurde mit zusätzlichem Wasser auf 100 ml aufgefüllt. Der pH-Wert wurde unter Rühren mit einem Ciba-Corning 345 pH-Messgerät und einer Corning-pH-Sonde (Nr. 476530) gemessen. Die Stabilität von Jodid und

Jodat wurde durch Anordnung der Tabletten in Glasbehältern innerhalb eines temperaturgesteuerten Ofens bei einer Temperatur von 50°C bestimmt. Für die Stabilitätsbestimmung wurden einzelne Tabletten aus dem Ofen entfernt und in einem für eine Jodid- oder Jodat-Analyse geeigneten Volumen destillierten Wassers aufgelöst. Jodid wurde unter Verwendung einer Jodid-Ionen-selektiven Elektrode (vergl. Beispiel 1) bestimmt. Jodat wurde durch Titrieren mit einer Natriumthiosulfat-Lösung in Anwesenheit eines Stärkeanzeigers, bis eine leicht blaue Farbe verschwand (vergl. Beispiel 1), bestimmt.

Stabilitätsmessungen an den Tabletten von annähernd drei Monaten sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Daten legen nahe, dass im Tagesvergleich die Jodat-Auswertung (Titration) der Jodid-Auswertung (ISE) überlegen ist. Spätere Messungen bestätigen diese Beobachtung. Die Daten zeigen zwei klare Trends. Der erste Trend wurde in der Datenreihe beobachtet, die den pH-6,4-Tabletten entsprechen; nämlich, dass Jodat und Jodid in diesem pH-Bereich nicht stabil sind. Die visuelle Inspektion der Tabletten bestätigte die Farbbildung an den Oberflächen der Tablette. Vermutlich entspricht diese Färbung der Bildung von molekularem Jod. Der zweite Trend war die gleichbleibende Stabilität der Tabletten, die einen effektiven pH-Wert von größer als 7,0 besitzen.

Tabelle 5.

Jodid/Jodat-Tablettenstabilität bei 50°C, abhängig von pH

% Anfangskonzentration von Jodid oder Jodat

	Tag 0	Tag 28	Tag 39	Tag 55	Tag 70	Tag 84
pH 6,4						
Jodid	100	93	96	91	86	83
Jodat	100	95	84	83	80	80
pH 7,6						
Jodid	100	99	98	102	99	97
Jodat	100	98	98	97	98	99
pH 7,9						
Jodid	100	98	104	100	95	98
Jodat	100	99	98	98	97	94
pH 8,4						
Jodid	100	99	98	102	99	97
Jodat	100	100	99	99	100	98
pH 8,7						
Jodid	100	95	98	94	101	102
Jodat	100	99	99	100	98	99
pH 9,1						
Jodid	100	96	98	98	103	97
Jodat	100	99	99	100	99	99
pH 9,6						
Jodid	100	99	101	102	98	94
Jodat	100	100	99	99	99	100
pH 10,1						
Jodid	100	96	99	97	98	101
Jodat	100	100	98	99	100	100

Beispiel 6:

Eine Reihe von Tabletten wurde hergestellt, um einen möglichen Effekt des zur Steuerung des pH-Wertes verwendeten Agens hinsichtlich der Stabilität von Jodid und Jodat festzustellen. Zu diesem Zweck wurden Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Kaliumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Natriumhydroxid, Bentonit ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), dibasisches Calciumphosphatdihydrat, Magnesiumoxid, Magnesiumtrisilikat, Natriumbicarbonat, dibasisches Natriumphosphat und tribasisches Natriumphosphat einzeln in gesonderten Granulaten verwendet, um den pH-Wert über 7,0 zu steuern.

Die Granulat wurden wie folgt hergestellt. 300 g Fruktose und 100 g Mannitol wurden in einer KitchenAid (KitchenAid-K45SS) 5 Minuten lang gemischt. Das pH-Steueragens wurde sodann in einer Konzentration hinzugefügt die im Bereich von 2,5 bis 10 Gew% lag, und zwar abhängig von dem verwendeten Agens (vergl. Tabelle 6A), danach wurden die Pulver für weitere 10 Minuten gemischt.

Die Granulationslösungen wurden wie folgt hergestellt. Die folgenden Materialien wurden in einer 10%igen Saccharose-Lösung aufgelöst: 2,6% Natriumjodat, 9,85% Natriumjodid sowie ein pH-steuerndes Agens mit einer Konzentration, die im Bereich von 2 bis 5 Gew% (vergl. Tabelle 6A) liegt. Einige der pH-Steueragenzien waren nicht vollständig im Wasser löslich, in diesen Fällen wurden Suspensionen hergestellt und verwendet. Eine Masterflex-Pumpe (Nr. L91001556) wurde verwendet, die 30 ml einer Granulationslösung in einem 15-Minuten-Zeitraum auf das aus der wie oben beschriebenen Fruktose/Sorbitol/pH-Steueragens-Mischung bestehende Granulationsmedium förderte. Das Granulat wurde unter Vakuum bei 45°C (GCA Precision Scientific; 15AS-2) 48 Stunden lang getrocknet. Eine Feuchtigkeitsbestimmung unter Verwendung einer Feuchtigkeitsbestimmungswaage (Ohaus, Nr. 9713) wurde an allen Granulaten nach dem Vakuumtrocknen ausgeführt, um sicherzustellen, dass diese weniger als 2% Feuchtigkeit enthielten.

Die Konzentration von Jodid und Jodat wurde alle vier Wochen 26 Wochen lang überprüft. Kein Verlust, weder an Jodid noch an Jodat, wurde beobachtet. Diese Beobachtungen legen nahe, dass die Stabilität eine Funktion des pH-Werts ist und nicht eines speziellen pH-Steueragens.

35 Patentansprüche:

1. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die Jodid und Jodat, einen pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoff sowie zumindest eine Base aufweist, wobei der pH-Wert der Zusammensetzung, gemessen in einer 10%igen Lösung der Zusammensetzung in destilliertem Wasser, zwischen 7,0 und 12,0 liegt und die Jodid- und Jodat-Komponenten in der Zusammensetzung in einem molaren Verhältnis von 5 : 1 mit einer Abweichung von höchstens 10% vorliegen, zur Herstellung einer festen Verabreichungsform als Medikament zur oralen Verabreichung.
2. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung einer festen Verabreichungsform nach Anspruch 1, wobei für das Jodid eine Jodidquelle verwendet wird, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Calciumjodid, Natriumjodid, Kaliumjodid, Magnesiumjodid, Zinkjodid, Kupfer-2-jodid und Manganjodid.
3. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung einer festen Verabreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, wobei für das Jodat eine Jodatquelle verwendet wird, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Calciumjodat, Natriumjodat, Kaliumjodat, Magnesiumjodat, Zinkjodat, Kupfer-2-jodat und Manganjodat.
4. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung einer festen

Verabreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Base aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Kaliumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Natriumhydroxid, Bentonit ($Al_2O_3 \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$), dibasisches Calciumphosphatdihydrat, Magnesiumoxid, Magnesiumtrisilicat, Natriumbicarbonat, dibasisches Natriumphosphat, tribasisches Natriumphosphat, dibasisches Kaliumphosphat und tribasisches Kaliumphosphat.

5. 5. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung einer festen Verabreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der pharmazeutisch akzeptable Trägerstoff aus zumindest einem aus der folgenden Gruppe ausgewählten Stoff besteht: Natriumalginat, Alginsäure, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, mikrokristalline Cellulose, Zitronensäure, Fruktose, Magnesiumstearat, α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin, Povidon, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Dinatriumphosphat, Natriumstearat, Sorbitol, Stärke, Saccharose, Natriumacetat, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylvanillin, Mannitol, Natriumchlorid, Calciumsulfat, Maltodextrin, Dextrose, Dextrin, Dextrose und Saccharin.
10. 6. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass entweder eine alkalische, Jodat und Jodid enthaltende Lösung auf einen pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoff aufgebracht und anschließend granuliert wird oder Jodat und Jodid unter Verwendung einer Base in eine feste Matrix eingebracht werden, und sodann der so erhaltene Feststoff bis zu einem Feuchtigkeitsgehalt von nicht mehr als 2% getrocknet wird.
15. 7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei für das Jodid eine Jodidquelle verwendet wird, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Calciumjodid, Natriumjodid, Kaliumjodid, Magnesiumjodid, Zinkjodid, Kupfer-2-jodid und Manganjodid.
20. 8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, wobei für das Jodat eine Jodatquelle verwendet wird, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Calciumjodat, Natriumjodat, Kaliumjodat, Magnesiumjodat, Zinkjodat, Kupfer-2-jodat und Manganjodat.
25. 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei die Base aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Natriumcarbonat, Calciumcarbonat, Kaliumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Natriumhydroxid, Bentonit ($Al_2O_3 \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$), dibasisches Calciumphosphatdihydrat, Magnesiumoxid, Magnesiumtrisilicat, Natriumbicarbonat, dibasisches Natriumphosphat, tribasisches Natriumphosphat, dibasisches Kaliumphosphat und tribasisches Kaliumphosphat.
30. 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 9, wobei der pharmazeutisch akzeptable Trägerstoff aus zumindest einem aus der folgenden Gruppe ausgewählten Stoff besteht: Natriumalginat, Alginsäure, Dicalciumphosphat, Tricalciumphosphat, mikrokristalline Cellulose, Zitronensäure, Fruktose, Magnesiumstearat, α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin, Povidon, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Dinatriumphosphat, Natriumstearat, Sorbitol, Stärke, Saccharose, Natriumacetat, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylvanillin, Mannitol, Natriumchlorid, Calciumsulfat, Maltodextrin, Dextrose, Dextrin, Dextrose und Saccharin.
35. 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 10, *dadurch gekennzeichnet*, dass das Jodid und das Jodat in einer Granulierlösung gelöst werden, die einen pH-Wert von größer als 7,0 und vorzugsweise größer als 8,0 aufweist, und sodann die Granulierlösung gleichmäßig auf die pharmazeutische Trägerstoffe aufgebracht wird.

55. **Keine Zeichnung**