

(19) **DANMARK**

(11) **DK 174893 B1**



(12) **PATENTSKRIFT**

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: **A 61 K 31/663 A 61 K 9/20 A 61 K 9/48 // A 61 P 3/14**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1987 06583**

(22) Indleveringsdag: **1987-12-15**

(24) Løbedag: **1987-12-15**

(41) Alm. tilgængelig: **1988-06-21**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **2004-02-02**

(30) Prioritet: **1986-12-20 DE 3643758**

(73) Patenthaver: **Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Tyskland**

(72) Opfinder: **Fritz Demmer, Kastanienweg 21, 6945 Hirschber-Leutershausen, Tyskland**
Berthold Stemmler, Albweg 2, 6832 Hockenheim, Tyskland

(74) Fuldmægtig: **Chas. Hude A/S, H.C. Andersens Boulevard 33, 1780 København V, Danmark**

(54) Benævnelse: **Clodronat-holdige præparater og fremgangsmåde til fremstilling deraf**

Den foreliggende opfindelse angår clodronatholdige præparater med et indhold af virksomt stof på 80-85% og fremgangsmåder til fremstilling deraf.

Natrium-clodronat er det korte kemiske navn for methan-dichlordiphosphorsyre-dinatriumsalt. Det er kendt, at anvende disse forbindelser i lægemidler til forhindring af unormal mobilisering og aflejring af calciumphosphat i dyre- og menneskevæv (jf. DE-B 18 13 659). Da disse forbindelser skal anvendes i relativ høj dosering over lang tid for at udfolde deres virkning, er til den bekvemme anvendelse en oral lægemiddelform nødvendig, der har et højt indhold af aktivt stof, dvs. med forholdsvis ringe tabletstørrelse. Sædvanlige tabletforskrifter, som er beskrevet for lignende stoffer, f.eks. i den fornævnte DE-B 18 13 659, viste sig overraskende som uanvendelig, idet de pågældende produkter på grund af clodronats egenskaber har tilbøjelighed til at hænge fast på de automatiske påfyldningsmaskiners matriccavæg og forhindrer dermed en fejlfri dosering, eller de klæber selv til doserings- eller fejlfri dosering, eller de klæber selv til doserings- eller udstødningsstemplet i kapselmaskiner, hvorhos de endda kan danne tykkere belægninger, hvilket igen gør doseringen tilstrækkelig.

Den foreliggende opfindelses formål er derfor at tilvejebringe en clodronat-formulering, som på den ene side forener en høj koncentration af aktivt stof og på den anden side en god forarbejdningsevne i automatiske påfyldningsmaskiner, uden at opløsningshastigheden af det færdige præparat eller præparatets biotilgængelighed formindskes.

Dette opnås ved, at man ifølge opfindelsen benytter en fremgangsmåde til fremstillingen af farmaceutiske præparater med et aktivt stof-indhold af clodronsyre eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man i forhold til det færdige farmaceutiske præparat tørblender en andel af aktivt stof på 80-95% med en andel fyldstof på 2-10% og en andel smøremiddel på 0-5%, fugtgranulcerer med et vandigt bindemiddel og efterfølgende tørrer granulatet og yderligere blander granulatet med et smøremiddel i en mængde på 1-5%.

Som særlig udførelsesform for disse præparater kommer tabletter eller kapsler på tale. Indholdet af det aktive stof ligger i reglen i området på fra 400-1000 mg per enhedsdosis

5 Præparaterne ifølge opfindelsen indeholder clodronat i en mængde på fra 80-95% af den samlede blanding, beregnet på clodronats vandfrie form. Fortrinsvis anvendes dinatriumsaltet, som kan benyttes i form af dets tetrahydrat, men også den vandfrie form kan benyttes. Selvsagt kan også anvendes andre fysiologisk acceptable salte, såsom f.eks. lithium-, kalium-, ammonium- eller calciumsaltet eller også de frie syrer, eventuelt i forbindelse med en passende puffer. Mens man almindeligvis arbejder med et så
10 vidt muligt finkornet, dvs. formalet virksomt stof, for at opnå en hurtig frigørelse af det aktive stof, kan ifølge opfindelsen også anvendes et uformalet produkt, som indeholder partikler på over 400 μm , hvorhos mindst 70% udviser en partikelstørrelse på under 400 μm og fortrinsvis på under 200 μm .

15 Formuleringen indeholder endvidere fyldstoffer i en mængde på ca. 2-10%. Som sådanne kan anvendes stivelse, lactose, glucose, mannit, calciumcarbonat, calciumphosphat, cellulose eller andre produkter, der kendes til dette formål i teknikken. For at opnå en opløsningshastighed i det ønskede frigørelsesområde på 15-30 minutter
20 ved en in vitro-opløsningsstørrelse på over 60 eller over 90%, tilføjes i formuleringen et desintegrerende middel i en mængde på 2-10%. Som desintegrerende middel er navnlig carboxymethylstivelse eller carboxymethylcellulose samt kiselgel nyttigt. En ombytning med tilsvarende virkende andre produkter er imidlertid mulig. Formuleringen kan derudover indeholde endnu et smøremiddel i en mængde på 0-5%

25 Ifølge opfindelsen sammenblandes de førnævnte bestanddele tørt og granuleres fugtigt med et sædvanligt bindemiddel, såsom stivelsesklister, eller også alene med vand. Det tørrede granulat bør have en partikelstørrelse på 0,1-2 mm, fortrinsvis ca. 1 mm. Til den videre forarbejdning blandes til dette granulat endnu et smøremiddel i en mængde
30 på 1-5%, hvorhos magnesiumstearat, talkum, paraffin, aluminiumhydroxysilikat (Gleitol) eller lignende produkter kan anvendes. Særlig fordelagtig er en blanding af talkum

- og magnesiumstearat, som tildrages i lige dele. Imidlertid er det også muligt at anvende forskellige andele af denne blanding. Det samlede indhold af aktivt stof nedsættes kun i ringe grad med ca. 1-2% ved yderligere tilsætning af smøremiddel. Procentandelen af smøremidler hos de færdige præparater andrager 1-10%, og fortrinsvis 4-8%
- 5 Området på 5-7% har vist sig at være særligt fordelagtigt.

- Denne blanding, som let kan påfyldes i automatiske anlæg, kan herefter slås til tabletter eller fyldes i almindelige gelatinekapsler. Tabletter eller kapselstørrelser vælges fortrinsvis således, at der opnås en koncentration af aktivt stof på 400-1000 mg per dosis.
- 10 Det er også muligt først at fremstille pellets eller minitabletter og påfylde disse efterfølgende i kapsler med større doseringsenheder, f.eks. >500 mg aktivt stof eller i poser eller i dåser.

- De sammensatte formuleringer ifølge opfindelsen kan fremstilles uden problemer, giver gode risledygtige og påfyldningsdygtige granulater, som ikke hæfter til redskaberne ved presningen eller fyldningen på kapsler. Således opnås en fejlfri dosering af den enkelte dosis med en afvigelse fra deklarationsvægten på mindre end 2%, almindeligvis mindre end 1%.
- 15

- 20 Et vigtigt kriterium for kvaliteten af lægemidlet ifølge opfindelsen er enkeltdosens opløsningsmængde. Ved bestemmelsen af opløsningsraten (USP-paddle-metode) blev registreret, at formuleringen ifølge opfindelsen er opløst allerede efter 15 minutter med mere end 60% og efter 30 minutter med mere end 90%, mens en formulering med et smøremiddelindhold på ca. 8% udviste en opløsningsrate på mindre end 30 eller mindre end 60% (se tabellen).
- 25

Fremstillingen af præparaterne ifølge opfindelsen samt sammenligningsprodukter beskrives i de følgende eksempler, uden at begrænse opfindelsens beskyttelsesområde.

Eksempel 1

Standardformulering I

Bestanddel 1	natriumclodronat x 4H ₂ O	500 mg
Bestanddel 2	talkum	23 mg
Bestanddel 3	majsstivelse	15 mg
Bestanddel 4	natriumcarboxymethylstivelse	10 mg
Bestanddel 5	magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
		550 mg

5 Standardformulering II

Bestanddel 1	natriumclodronat (vandfrit)	400 mg
Bestanddel 2	talkum	18 mg
Bestanddel 3	majsstivelse	12 mg
Bestanddel 4	natriumcarboxymethylstivelse	8 mg
Bestanddel 5	magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
		440 mg

a) Portionsstørrelse: 200.000 stk.

10 A Bestanddel 1 og bestanddel 2 blandes og granuleres med en 15%'s klister fra bestanddel 3 og vand i en granulator (f.eks. Diosna), tørres og sigtes.

B. Bestanddel 4 og bestanddel 5 blandes med granulat fra A.

15 Det opnåede granulat er risledytigt, imidlertid opstår efter kort tid en belægning i de små doseringsrør og på udstødningsudstyret i påfyldningsmaskinen, som forhindrer en fejlfri dosering.

b) Portionsstørrelse: 10.000 stk.

A Bestanddel 1 og bestanddel 3 blandes og granuleres med vand i en granulator (f.eks. Diosna), tørres og sigtes.

5 B. Bestanddel 4 og bestanddel 5 blandes med granulat A.

Risledygtigheden er utilstrækkelig, og større svingninger i doseringen kan ikke undgås.

Eksempel 2

10

Formulering ifølge opfindelsen

Til det ifølge 1a) fremstillede granulat (bestanddel 1-3) sættes ud over bestanddel 4 og bestanddel 5

15

a) 2,5 mg magnesiumstearat og 2,5 mg talkum i en mængde på ca. 1%,

b) 5 mg magnesiumstearat og 5 mg talkum i en mængde på ca. 2%, eller

20 c) 10 mg magnesiumstearat og 10 mg talkum i en mængde på ca. 4%.

De ved a) og b) vundne granulater er risledygtige og kan påfyldes i automatiske påfyldningsmaskiner.

25 Ved en yderligere forøgelse af smøremiddeltilsætningen til 4% (se foroven under c), så der sammen med den allerede i formuleringen 1 opnåede andel på 4% findes i en total mængde af smøremiddel på 8%, opnås ligeledes godt forarbejdelige granulater, som imidlertid udviser en utilstrækkelig opløsningsmængde i den færdige formulering (sammenlign tabellen).

30

Tabel

Eksempel	Smøremiddel, tilsat mængde	Opløsningsrate		VK % Spredning	
		15 min.	30 min.	15 min.	30 min.
1a	-	-	-	-	-
1b	-	-	-	-	-
2a	5 mg	88	99	1,8	1,3
2b	10 mg	69	103	2,2	0
2c	20 mg	26	58	62,3	33,3

P A T E N T K R A V

- 1 Fremgangsmåde til fremstillingen af farmaceutiske præparater med et aktivt
5 stof-indhold af clodronsyre eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf, **kendetegnet ved**,
at man i forhold til det færdige farmaceutiske præparat tørblender en andel af aktivt
stof på 80-95% med en andel fyldstof på 2-10% og en andel smøremiddel på 0-5%,
fugtgranulerer med et vandigt bindemiddel og efterfølgende tørrer granulatet og
yderligere blander granulatet med et smøremiddel i en mængde på 1-5%.
- 10 2 Fremgangsmåde ifølge krav 1, **kendetegnet ved**, at man yderligere iblander
granulatet et desintegrerende middel i en mængde på 2-10% i forhold til det færdige
farmaceutiske præparat.
- 15 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, **kendetegnet ved**, at man anvender et
vandigt bindemiddel med en andel af 2,5-20% stivelse.
4. Fremgangsmåde ifølge et af kravene 1-3, **kendetegnet ved**, at man i forhold til
det færdige farmaceutiske præparat anvender en smøremiddelandel på i alt 4-8%, især
20 5-7%.
5. Fremgangsmåde ifølge et af kravene 1-4, **kendetegnet ved**, at man som
yderligere smøremiddel anvender magnesiumstearat eller talkum.
- 25 6. Fremgangsmåde ifølge et af kravene 1-5, **kendetegnet ved**, at man anvender
det aktive stof i form af natriumsaltet, fortrinsvis i form af dets tetrahydrat.
7. Fremgangsmåde ifølge et af kravene 1-6, **kendetegnet ved**, at man efterføl-
gende presser det færdige granulat til tabletter eller fylder det i kapsler.

- 8 Farmaceutisk præparat med et aktivt stofindhold af clodronsyre eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf, **kendetegnet ved**, at det indeholder en andel af aktivt stof på 80-95%, en andel af fyldstof på 2-10% og en andel af smøremiddel på 1-10%, og at opløsningsraten for det aktive stof mindst andrager 60% efter 15 minutter eller mindst
- 5 90% efter 30 minutter.
- 9 Farmaceutisk præparat ifølge krav 8, **kendetegnet ved**, at en andel af et desintegrerende middel på 2-10% er indeholdt i forhold til det færdige farmaceutiske præparat.
- 10
10. Farmaceutisk præparat ifølge et af kravene 8 eller 9, **kendetegnet ved**, at smøremiddelandelen andrager 4-8%, især 5-7%.
- 11 Farmaceutisk præparat ifølge et af kravene 8-10, **kendetegnet ved**, at det fore-
- 15 ligger i en form, som er presset til tabletter, eller som en masse, der er fyldt i kapsler, og at mængden af aktivt stof per doseringsform andrager 400-1000 mg.
12. Farmaceutisk præparat bestående af 500 mg natriumclodronat x 4 H₂O, 15 mg majsstivelse, 23-28 mg talkum, 10 mg natriumcarboxymethylstivelse og 2-7 mg mag-
- 20 nesiumstearat.
- 13 Farmaceutisk præparat ifølge et af kravene 8-12 til forhindringen af den unormale mobilisering eller aflejring af kalciumphosphat i dyre- eller menneskevæv.