



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: A 61 K 47/00
A 61 J 3/07

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

640 738

⑫① Gesuchsnummer: 7916/79

⑫② Anmeldungsdatum: 31.08.1979

⑫③ Priorität(en): 18.10.1978 DE 2845326

⑫④ Patent erteilt: 31.01.1984

⑫⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.01.1984

⑫⑥ Inhaber:
Beiersdorf Aktiengesellschaft, Hamburg 20 (DE)

⑫⑦ Erfinder:
Dr. Bodo Asmussen, Ammersbek (DE)
Dr. Georg A. Ulex, Moorrege (DE)

⑫⑧ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

⑫⑨ Arzneimitteltablette zur peroralen Applikation und Verfahren zu deren Herstellung.

⑫⑩ Die Tablette enthält den Wirkstoff in feinverteilter Form, niedergeschlagen und fixiert auf mikrodisperse, amorphe, poröse Kieselsäure mit einer Primärteilchengrösse von 1 - 15 μm , einer BET-Oberfläche von 350 - 450 m^2/g und einem Porenvolumen von 1,4 - 1,7 ml/g . Die Tablette zeigt nach peroraler Applikation stark beschleunigte Freisetzung schwerlöslicher Wirkstoffe im Magen/Darm-Trakt. Die Herstellung der Tabletten erfolgt durch portionenweises Einrühren der Kieselsäure in eine Lösung des Wirkstoffs in einem mit Wasser mischbaren, flüchtigen organischen Lösungsmittel. Das erhaltene Gemisch von Kieselsäure, Wirkstoff und organischem Lösungsmittel wird in feuchtem Zustand, zusammen mit Tablettenfüllstoff und wasserlöslichem Bindemittel zu Granulat verarbeitet. Das Granulat wird nach dem Trocknen unter Zugabe von Spreng- und Gleitmitteln zu Tabletten verpresst. Die Tabletten zeigen sehr kurze Verfallzeit und ermöglichen rasche und quantitative Lösung des Wirkstoffs und damit verbesserte biologische Verfügbarkeit.

PATENTANSPRÜCHE

1. Tablette mit stark beschleunigter Freisetzung schwerlöslicher Wirkstoffe im Magen/Darm-Trakt nach peroraler Applikation, dadurch gekennzeichnet, dass sie den Wirkstoff in feinverteilter Form, niedergeschlagen und fixiert auf mikrodisperse, amorphe, poröse Kieselsäure mit einer Primärteilchengröße von 1 bis 15 µm, einer BET-Oberfläche von 350 bis 450 m²/g und einem Porenvolumen von 1,4 bis 1,7 ml/g enthält.

2. Tablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis zwischen dem Wirkstoff und der mikrodispersen, amorphen, porösen Kieselsäure maximal 1 : 300 und der Gehalt an Kieselsäure, bezogen auf die Gesamtmenge der Tablettenbestandteile, maximal 30 Gew.-% beträgt.

3. Verfahren zur Herstellung von Tabletten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kieselsäure unter Rühren anteilweise in eine Lösung des Wirkstoffs in einem mit Wasser mischbaren, flüchtigen organischen Lösungsmittel einträgt, das dabei anfallende Gemisch von Kieselsäure, Wirkstoff und organischem Lösungsmittel in noch feuchtem Zustand, zusammen mit Tablettenfüllstoff und wasserlöslichem Bindemittel nach einem Feuchtgranulationsverfahren zu einem Granulat verarbeitet und dieses nach dem Trocknen unter Zugabe von Spreng- und Gleitmittel zu Tabletten verpresst.

Die Erfindung betrifft Arzneimittletabletten zur peroralen Applikation, die geeignet sind, schwerlösliche Wirkstoffe stark beschleunigt in Lösung zu bringen, wodurch eine gegenüber bekannten üblichen Tablettenformulierungen wesentlich erhöhte biologische Verfügbarkeit erzielt wird, sowie ein Verfahren zur Herstellung derartiger Tabletten. Eine erhöhte biologische Verfügbarkeit ist insbesondere bei schwerlöslichen hochwirksamen Arzneimitteln von grosser Bedeutung, da sie die Möglichkeit eröffnet, den täglichen Arzneistoff-Bedarf (Erhaltungsdosis) zu verringern.

Herzwirksame Glykoside wie z.B. Digoxin und β-Acetyldigoxin, werden bekanntlich in den oberen Dünndarmabschnitten resorbiert. Dabei wird beobachtet, dass die resorbierte Menge eines Glykosids in der Regel geringer ist als die mit der Arzneiform eingebrachte Wirkstoffmenge. Für diesen Resorptionsverlust sind zum Teil die physikochemischen Substanzeigenschaften der Glykoside in Wechselwirkung mit den Resorptionsmechanismen der Darmschleimhaut verantwortlich. Von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind aber auch die pharmazeutisch-technologischen Eigenschaften der Darreichungsform. Um die Resorptionsaktivität der oberen Darmabschnitte maximal nutzen zu können, muss die Arzneiform so beschaffen sein, dass die ursprünglich in ihr enthaltene Glykosidmenge bereits im Duodenum quantitativ in gelöster Form vorliegt. Herzwirksame Glykoside, die die oberen Darmabschnitte in ungelöster Form passieren, gehen als Teilmenge der eingebrachten Dosis der Resorption verloren und vermindern somit die biologische Verfügbarkeit des Wirkstoffs. Eine unvollständige Resorption hat grössere inter- und intraindividuelle Schwankungen des Glykosid-Körperbestandes zur Folge, die im Hinblick auf die geringe therapeutische Breite derartiger Substanzen unerwünscht und bedenklich sind.

Die Grundvoraussetzung für das Auflösen eines peroral in Tablettenform applizierten Herzglykosids ist der Zerfall der Tablette bei Zutritt gastrointestinaler Flüssigkeit. Durch

die Desintegration des Tablettenkörpers in die Primärpartikel der Pressmasse werden die inkorporierten Wirkstoffteilchen freigesetzt und stehen dann dem Auflösenvorgang zur Verfügung. Hierbei müssen sich die Glykosidpartikel trotz der sie kennzeichnenden Schwerlöslichkeit möglichst rasch und vollständig auflösen, um der Forderung nach guter biologischer Verfügbarkeit genügen zu können.

Die Lösungsgeschwindigkeit tablettierter Wirkstoffe kann durch verschiedene pharmazeutisch-technologische Verfahren verbessert werden. Zu diesem Zweck wurde bereits eine Vielzahl von Vorschlägen gemacht, unter denen die Zugabe von Lösungsvermittlern, das Einbetten in lösliche Polymere, wobei ein molekulardisperser Zustand des Wirkstoffs angestrebt wird (sog. feste Lösung), und das Mikronisieren des Wirkstoffs zu den gebräuchlichsten Methoden gehören.

Gegenüber herkömmlichen Verfahren der Arzneistoffverarbeitung zu Tabletten führen diese Methoden jedoch in der Regel zu einer unerwünschten Vergrösserung des technischen Herstellungsaufwandes. Hinzu kommen im Falle der Verwendung von Lösungsvermittlern und polymeren Hilfsstoffen toxikologische Aspekte, aber auch Probleme der chemischen Stabilität und Verträglichkeit zwischen Wirk- und Hilfsstoffen, die den erforderlichen Gesamtaufwand zur Herstellung entsprechender Tabletten heraufsetzen.

Die Aufgabe der Erfindung bestand in der Entwicklung einer neuen galenischen Tablettenrezeptur für schwerlösliche Wirkstoffe, vorzugsweise für Herzglykoside und insbesondere für Digoxin, die das rasche und quantitative In-Lösunggehen des Wirkstoffs bei Zutritt gastrointestinaler Flüssigkeit sicherstellt und damit eine bessere biologische Verfügbarkeit ermöglicht als bei herkömmlicher Verarbeitung zu Tabletten erreicht werden kann.

Eine weitere Aufgabe bestand darin, ein Herstellungsverfahren aufzufinden, das einen geringeren Gesamtaufwand erforderlich macht, als er bei den oben erwähnten Massnahmen zum Verbessern der Lösungsgeschwindigkeit gegeben ist.

Es wurde überraschenderweise gefunden, und darin liegt die Lösung der Aufgabe, dass bei schwerlöslichen Wirkstoffen eine stark beschleunigte Freisetzung der Wirkstoffe nach peroraler Applikation dann erzielt werden kann, wenn der Wirkstoff in der Tablette in einer in feinsten Verteilung an bestimmte Kieselsäuretypen fixierten Form vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist somit eine Tablette mit stark beschleunigter Freisetzung schwerlöslicher Wirkstoffe im Magen-Darm-Trakt nach peroraler Applikation, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie den Wirkstoff in feinverteilter Form niedergeschlagen und fixiert (aufgezogen) auf mikrodisperse, amorphe, poröse Kieselsäure mit einer Primärteilchengröße von 1 bis 15 µm, einer BET-Oberfläche von 350 bis 450 m²/g und einem Porenvolumen von 1,4 bis 1,7 ml/g enthält.

Das wirksame Prinzip der neuen Arzneiform besteht technologisch darin, dass der in der Tablette durch Aufbringen im gelösten Zustand in feindisperser Form auf der Kieselsäureoberfläche niedergeschlagene, fixierte Wirkstoff, beispielsweise Digoxin, bei Wasserzutritt ausserordentlich rasch und vollständig desorbiert wird. Dieser Vorgang kann im Sinne einer Verdrängungsreaktion interpretiert werden, die durch die hohe Affinität der Kieselsäureoberfläche zum Wasser ermöglicht wird. Ein entscheidendes Faktum bei diesem Vorgang ist, dass der Wirkstoff dabei mit mehrfacher Übersättigung in Lösung geht.

Die neue Tablette zeichnet sich durch kurze Zerfallzeiten aus, die beispielsweise bei maximal 15 Sekunden liegen, gemessen in Wasser bei Zimmertemperatur. Damit sind die

äusseren Bedingungen gegeben, die zum raschen Auflösen des enthaltenen Wirkstoffs erforderlich sind.

Die erforderliche Menge an mikrodisperser, amorpher, poröser Kieselsäure mit einer Primärteilchengrösse von 1 bis 15 µm, einer BET-Oberfläche von 350 bis 450 m²/g, vorzugsweise von 370 bis 430 m²/g, und einem Porenvolumen von 1,4 bis 1,7 ml/g, die beispielsweise einen SiO₂-Gehalt von 99,4% aufweist, richtet sich nach der aufzunehmenden Wirkstoffmenge wobei das Gewichtsverhältnis zwischen dem Wirkstoff und der Kieselsäure bevorzugt maximal 1 : 300 beträgt. Unabhängig davon muss berücksichtigt werden, dass Tablettenpressmassen mit erhöhtem Kieselsäureanteil ein ungenügendes Fliessverhalten zeigen, wodurch bekanntlich die Verpressbarkeit zu Tabletten verhindert oder wesentlich erschwert wird. Hieraus folgt für die erfindungsgemässe Tabletten-Zusammensetzung, dass der Gehalt an Kieselsäure, bezogen auf die Gesamtmenge der Tablettenbestandteile, zweckmässig maximal 30 Gew.-%, vorzugsweise jedoch maximal 15 Gew.-% und insbesondere (z. B. für Herzglykosidtabletten) 7 bis 10 Gew.-%, betragen soll. Auch bei diesen Kieselsäurekonzentrationen ist es zur Sicherstellung der pulver-technologisch notwendigen Pressmasse-Eigenschaften erforderlich, dass die wirkstoffhaltige Kieselsäure mit einem Tablettenfüllstoff, vorzugsweise Milchzucker (Lactose), fixiert wird, der im allgemeinen 70 bis 80 Gew.-% der Tablettenpressmasse ausmacht.

Die erfindungsgemässen Tabletten können vorzugsweise nach einem Verfahren hergestellt werden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Kieselsäure unter Rühren anteilweise in kleinen Portionen in eine Lösung des Wirkstoffs in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel einträgt, das dabei anfallende Gemisch von Kieselsäure, Wirkstoff und organischem Lösungsmittel in noch feuchtem Zustand, zusammen mit Tablettenfüllstoff und wasserlöslichem Bindemittel nach einem bekannten Feuchtgranulationsverfahren zu einem Granulat verarbeitet und dieses nach dem Trocknen unter Zugabe von Spreng- und Gleitmittel bekannter Art in üblicher Weise zu Tabletten verpresst.

Als flüchtige, mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel zum Lösen der Wirkstoffe können für das erfindungsgemässe Verfahren solche leicht flüchtige Lösungsmittel gewählt werden, die beim Trocknen der Masse ohne weiteres entfernt werden können, beispielsweise Alkanole, wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol, die unter Zusatz von Wasser in Form von Alkanol/Wasser-Gemischen verwendet werden (z. B. in Form einer Isopropanol/Wasser-Mischung im Vol. Verhältnis 7 : 3). Das wasserlösliche Bindemittel, das zweckmässig in einer Menge von 0,1 bis 4 Gew.-% und vorzugsweise in einer Menge von 0,7 bis 1,5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Tablettenbestandteile, eingesetzt wird, besteht bevorzugt aus Polyvinylpyrrolidon. Die Spreng- und Gleitmittel üblicher Art (Tablettierhilfsstoffe), die zweckmässig in einer Gesamtmenge von 5 bis 15 Gew.-% eingesetzt werden, können aus Maisstärke oder Quellstärke bzw. Magnesiumstearat oder Stearinsäure bestehen. Das Verpressen des getrockneten Granulats zu Tabletten kann in üblicher Weise unter üblichem Druck je nach Maschinenart erfolgen. Die Härte der Tabletten soll zweckmässig 15 bis 40 N betragen (bestimmt mit dem Schleuniger-Härtetester).

Das erfindungsgemässe Herstellungsverfahren wird anhand des folgenden Beispiels näher erläutert:

Beispiel

In den Topf eines Planetenrührers von 20 Liter Fassungsvermögen werden 12,5 g Digoxin und 50,5 g Polyvinylpyrrolidon (MGW: 25 000) in 1500 g einer Isopropanol/Wasser-

Mischung (Vol. Verhältnis 70 : 30) gelöst. In diese Lösung werden portionsweise unter Rühren 437 g amorphe, poröse Kieselsäure eingetragen, wobei vorteilhaft ein Blattührer verwendet wird. Nachdem die Kieselsäure die flüssige Phase gebunden und der Ansatz eine gelartige, vollkommen klumpenfreie Struktur angenommen hat, werden anteilig 4500 g Milchzucker zugegeben und der Ansatz wird intensiv durchgemischt. Die teigige Masse wird alsdann auf Trockenhornden gleichmässig dick ausgestrichen und 3 Stunden lang bei 80 °C getrocknet. Anschliessend wird das Trockengut durch ein 0,75 mm-Sieb gegeben, mit einem Zuschlag von 15 Gew.-% Tablettierhilfsstoffen versehen und in üblicher Weise zu Tabletten verpresst.

Die Leistungsfähigkeit der neuen Tablettenzubereitung wurde in vitro und in vivo an Tabletten untersucht, die 0,25 mg Digoxin enthielten. Die In-vitro-Untersuchungen erstreckten sich auf das Liberationsverhalten unter Standardbedingungen, welches nach zwei unterschiedlichen Methoden untersucht wurde:

Übersättigungsverhalten

Tabletten in einer Menge, die 10 mg Digoxin ergeben, werden in 50 ml dest. Wasser (22 °C) bzw. 50 ml künstl. Darmsaft (Phosphatpuffer nach Münzel, Büchi und Schulz, hergestellt durch Lösen von 3,56 g Na₂HPO₄ · 2H₂O und 6,44 g NaH₂PO₄ · H₂O in 1000 ml dest. Wasser pH-Wert 6,5, ohne Enzyme, 22 °C) eingetragen, 30 Sekunden lang kräftig geschüttelt und sofort filtriert. Im Filtrat wird spektralphotometrisch die Digoxin-Konzentration bestimmt (Dixanthylharnstoff-Methode) und auf

mg Digoxin / 100 ml Lösungsmittel

berechnet.

Liberation in der Durchflusszelle

In einer Durchflusszelle mit turbulenter Strömungscharakteristik, wie sie in der DE-AS 2 504 166 näher beschrieben wird, wird eine Glykosidtablette mit dest. Wasser (22 °C) bzw. künstl. Darmsaft (s. o.) bei einem Volumenstrom von 40 ml/min eluiert. Die, seit dem Anfluten der Zelle, in den Zeiträumen 0–30, 30–60 und 60–90 Sekunden anfallenden Eluatfraktionen werden gesammelt. In ihnen wird in der oben beschriebenen Weise der Digoxingehalt bestimmt und kumulativ in Prozenten der Gesamtwirkstoffmenge der Tablette angegeben.

In vivo wurde an 12 gesunden Personen (Durchschnittsalter: 36 Jahre) die Bioverfügbarkeit bestimmt. Jeder Proband erhielt in randomisierter Reihenfolge 0,5 mg Digoxin in Tablettenform und intravenös injiziert. Zwischen den Applikationen lagen Pausen von mindestens 14 Tagen. Bioverfügbarkeitsparameter war die über 6 Tage kumulierte, renale Digoxinausscheidung. Die Digoxinbestimmung erfolgte radioimmunologisch (H. Flasch: «Klinische Wochenschrift» 53, 873–877 (1975)). Die nach i. v. Gabe ausgeschiedene Digoxinmenge diente als Standard für 100 Proz. Bioverfügbarkeit. Ausserdem wurden in einer offenen klinischen Studie für unterschiedliche Erhaltungsdosen der neuen Tablettenzubereitung die resultierenden Digoxin-Plasmaspiegel überprüft.

Untersuchungsergebnisse

Die Untersuchungen wurden mit Tabletten durchgeführt, die bei einem Gesamtgewicht von 115 mg 100 mg Kieselsäure/Milchzuckergranulat und 15 mg Tablettenhilfsstoffe enthielten.

In-vitro-Untersuchungen

Das Übersättigungs- und Liberationsverhalten wurde zum Vergleich auch an Tabletten untersucht, die 0,25 mg Digoxin in Form einer Milchzucker-Verreibung enthielten.

Tab. 1 Übersättigungsverhalten/Liberation in der Durchflusszelle

	Digoxin in neuer Zubereitungsform gemäss der Erfdg.	Digoxin als Milchzucker- verreibung tablettiert
Zerfallszeit der Tabletten gemessen in Wasser, 22°C	11	12
[s]		
Übersättigungsverhalten	18.8 (0.1, 3)	6.3 (0.1, 3)
[mg Digoxin/ml H ₂ O]		
$\bar{x}$ (s, n) Wasser, 22°C		
Liberationsverhalten in der Durchflusszelle		
30 s	86.1 (3.4, 6)	43.8 (0.8, 3)
[% Wirkstoff]		
60 s	92.9 (2.7, 6)	55.1 (0.6, 3)
$\bar{x}$ (s, n) Wasser, 22°C		
90 s	94.8 (1.8, 5)	61.2 (0.5, 3)

Die Sättigungskonzentration von Digoxin in Wasser bei Zimmertemperatur beträgt 4 mg/100 ml. Bei gleicher Tablettenzerfallszeit wird Digoxin aus der neuen Zubereitungsform unter Standardbedingungen mit signifikant stärkerer Übersättigung in Lösung gegeben als aus einer herkömmlichen Tablette. In der Durchflusszelle wird Digoxin aus der erfindungsgemässen Rezeptur deutlich rascher freigesetzt als aus der Milchzucker-Verreibungs-Vergleichstablette. Entsprechende Ergebnisse werden erhalten, wenn mit künstlichem Darmsaft gearbeitet wird.

Diese In-vitro-Befunde, die auf eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit schliessen lassen, wurden durch In-vivo-Untersuchungen bestätigt.

In-vivo-Untersuchungen

Die Bioverfügbarkeit der neuen Tablettenzubereitung gemäss der Erfindung beträgt 82% des i. v. Standards und liegt

damit in der Grössenordnung der bei der Einnahme wässrig-alkoholischer Lösungen gefundenen Werte. Die Bioverfügbarkeiten tablettierter Digoxin-Handelspräparate werden demgegenüber mit 50–70% angegeben.

In einer offenen klinischen Studie wurde an 83 stationären digitalisierten, nierengesunden Patienten beiderlei Geschlechts der Zusammenhang zwischen Erhaltungsdosis und Digoxin-Plasmaspiegel unter Steady-state-Bedingungen untersucht. Die verwendeten Tabletten enthielten 0,1 mg Digoxin in der erfindungsgemässen Zubereitungsform. In ihrer Hilfsstoffzusammensetzung entsprachen sie exakt den Tabletten, die bei den In-vitro-Untersuchungen und der Bestimmung der biologischen Verfügbarkeit verwendet wurden.

Die untersuchten Erhaltungsdosen und die zugehörigen Digoxin-Plasmakonzentrationen sind in Tab. 2 angegeben.

Tab. 2 Plasmaspiegel bei unterschiedlichen Erhaltungsdosen von Digoxin, verabreicht in der neuen galenischen Zubereitungsform, gemäss der Erfindung. Steady-state-Bedingungen.

Erhaltungsdosis [mg Digoxin/Tag]	Digoxin-Plasmaspiegel [ng/ml]	$\bar{s}_x$ [ng/ml]	Patientenzahl
0,2	1,21	0,10	32
0,3	1,49	0,11	33
0,4	1,63	0,14	18

Die mit der neuen erfindungsgemässen Digoxin-Tablettenzubereitung erreichten Digoxin-Plasmaspiegel sind signifikant höher als Plasmaspiegel, die in der Literatur für

vergleichbare Erhaltungsdosen aus herkömmlichen Tablettenzubereitungen angegeben werden (Tab. 3).

Tab. 3 Plasmaspiegel bei unterschiedlichen Erhaltungsdosen von Digoxin, vergleichsweise verabreicht mit herkömmlichen Tablettenzubereitungen. Steady-state-Bedingungen.

Erhaltungsdosis [mg Digoxin/Tag]	Digoxin-Plasmaspiegel*) [ng/ml]	Patientenzahl
0,25	0,95	380
0,50	1,54	122

*) Gewogene Mittelwerte. Sie wurden für jede Erhaltungsdosis aus den mittleren Plasmaspiegeln von fünf nierengesunden Patientenkollektiven bestimmt.

Aus den vorstehend aufgezeigten Ergebnissen der Vergleichsversuche ist die Überlegenheit der erfindungsgemässen Tablette gegenüber einer Tablette herkömmlicher Art eindeutig ersichtlich.