



Patent beschränkt
aufrechterhalten nach
§ 12 Abs. 3 ErstrG

(51) Int. Cl.⁵: **A 61 K 47/34**
A 61 K 9/16
A 61 K 9/20

DEUTSCHES PATENTAMT

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Aufrechterhaltung kann Einspruch eingelegt werden

(21) Aktenzeichen:	(22) Anmeldetag:	(44) Veröff.-tag der DD-Patentschrift:	(45) Veröff.-tag der Aufrechterhaltung:
DDA 61 K / 279 189 8	01. 08. 85	08. 10. 86	11. 11. 93

(30) Unionspriorität:
—

(72) Erfinder: Dietrich, Klaus, Dipl.-Chem. Dr. sc. nat., 14513 Teltow, DE; Schinkowski, Klaus, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat., 12555 Berlin, DE; Teige, Wolfgang, Dipl.-Chem., 16515 Wittenberg, DE; di Dio, Peter, Dipl.-Chem., 16515 Wittenberg, DE; Ginow, Dieter, Dipl.-Chem., 16515 Wittenberg, DE; Hänselmann, Bodo, Dipl.-Pharm., 15732 Eichwalde, DE; Nastke, Rudolf, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat., 14558 Rehbrücke, DE; Rahn, Hans-Werner, Dipl.-Pharm. Dr. rer. nat., 13189 Berlin, DE

(73) Patentinhaber: Berlin-Chemie AG, PF 9, 12473 Berlin, DE

(54) Verwendung von Harnstoff-Formaldehyd-Polykondensationsprodukten als Hilfsstoff in festen Arzneiformen

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
DE-AS 2 200 778

Patentansprüche:

1. Verwendung von Polykondensationsprodukten aus Harnstoff und Formaldehyd, eingesetzt im Molverhältnis 1:0,75 bis 1:2, neben den Zusatzstoffen Gelatine, Lactose oder mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat, als Sprengmittel und/oder Trägermaterial und/oder Füllmaterial in festen Arzneiformen mit den Wirkstoffen Phenazon oder Sulfamerazin oder Pankreatin.
2. Verwendung nach Anspruch 1, indem das Harnstoff/Formaldehyd-Molverhältnis vorzugsweise kleiner als 1:1,25 ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft einen neuen Hilfsstoff von pharmazeutischen Wirkstoffgranulaten und -komprimaten. Derartige feste Wirkstoffformulierungen finden Anwendung in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Tabletten, Drageekernen und arzneistoffhaltigen Granulaten.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bei der Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffgranulaten und -komprimaten ist es üblich, Zerfallshilfsmittel/Sprengmittel sowie andere Hilfsstoffe, wie Füll- und Bindemittel, hinzuzusetzen. Bei der Festformulierung flüssiger Wirkstoffe werden zusätzlich Trägermaterialien bzw. Adsorptionsmittel eingesetzt.

Dabei stehen die Forderungen nach mechanischer Festigkeit (Bruch- und Abriebfestigkeit) der Formulierung den Forderungen nach einer leichten Zerfallbarkeit des Granulats bzw. Komprimats in Wasser, um eine schnelle und vollständige Verteilung und Verfügbarkeit des Wirkstoffes zu erreichen, entgegen. Es werden daher von den zerfallsfördernden Hilfsstoffen gleichzeitig gute Komprimiereigenschaften erwartet. Diese Erwartung wird von den üblichen Zerfallshilfsmitteln wie Stärke und Cellulose nicht erfüllt. So weisen Feststoffformulierungen wie zum Beispiel Tabletten oder andere Komprimata mit steigender Konzentration an den üblicherweise verwendeten Stärkesorten abnehmende Bruchfestigkeit und steigenden Abrieb auf.

Weiterhin werden von diesen Hilfsstoffen ein gutes Fließverhalten, chemische und bei gegebenem Einsatzzweck auch physiologische Indifferenz sowie eine geringe mikrobielle Belastung erwartet. Letztere ist in vielen Fällen, bei Stärke, Cellulose und in anderen natürlichen Polymeren, nicht gegeben.

Als neues Tabletten-Sprengmittel ist vernetztes Polyvinylpyrrolidon vorgeschlagen worden (DE 2 200 778). Das Produkt besitzt ein beträchtliches Quellvermögen und soll einen spontanen und vollständigen Zerfall ohne Schleimbildung sichern. Das Produkt besitzt jedoch den Nachteil der schwierigeren technischen Zugänglichkeit und des damit verbundenen höheren Preises.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, einen neuen, leicht zugänglichen kostengünstigen Hilfsstoff zur Herstellung von festen pharmazeutischen Wirkstoffformulierungen (Granulate und Komprimata) zu finden, der vor allem als Zerfallshilfsstoff einsetzbar ist, ohne die genannten Nachteile der bekannten Hilfsstoffe aufzuweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die technische Aufgabe zugrunde, einen neuen, einfach synthetisierbaren Hilfsstoff zur Herstellung von festen Arzneimittelformulierungen mit den Wirkstoffen Phenazon oder Sulfamerazin oder Pankreatin, in Form von Granulaten und Komprimaten, zur Verfügung zu stellen. Der neue Hilfsstoff soll vor allem die Anforderungen an einen Zerfallshilfsstoff (sehr schneller und vollständiger Zerfall der Formulierungen, speziell des Komprimats, in Wasser), ebenso die Anforderungen an einen Füllstoff, insbesondere zur mechanischen Festigkeit und Bindewirkung, erfüllen. Schließlich soll der neue Hilfsstoff verkeimungsfeindliche, das heißt bakterizide Eigenschaften, aufweisen und durch hohe Fließfähigkeit und Komprimierbarkeit leicht verarbeitbar sein, so daß bei der Formulierung, zum Beispiel der Tablettierung von Arzneistoffen, keine zusätzlichen Trägermaterialien, Füllstoffe oder Zerfallshilfsmittel erforderlich werden. Die Anwendung des neuen Hilfsstoffs soll sich dabei sowohl durch niedrigen Materialeinsatz, dadurch geringes Volumen der Feststoffformulierung, als auch durch niedrige Materialkosten auszeichnen.

Die Aufgabe wird gelöst durch den Einsatz von an sich bekannten synthetischen Kondensationspolymeren aus Harnstoff und Formaldehyd (HFK). Vorteilhaft sind dabei Kondensate mit einem Molverhältnis H/F = 1:0,75 bis 1:2, insbesondere mit einem Molverhältnis $H/F \leq 1:1,25$, die durch säurekatalysierte Polykondensation (A. Renner, Makromol. Chemie **149** [1971] 1) gewonnen werden können. Die Polymere besitzen je nach Herstellung eine mikroporöse bis kompakte Struktur und eine spezifische Oberfläche bis etwa $350 \text{ m}^2/\text{g}$. Sie finden bislang Verwendung als Weißpigment bei der Papierherstellung, zur Verstärkung von Elastomeren und zur Reinigung von Abwässern. Die erfindungsgemäß bevorzugten Kondensate besitzen eine mikroporöse Struktur und eine hohe spezifische Oberfläche.

Zur erfindungsgemäßen Anwendung wird das HF-Kondensat Mischungen der granulierten Wirkstoffe, auch zusammen mit in der Komprimatherstellung gebräuchlichen Hilfsstoffen, zugesetzt. Die HF-kondensathaltigen festen Wirkstoffformulierungen können ebenso in der Weise hergestellt werden, daß das HF-Kondensat vollständig oder teilweise mit einem oder mehreren Wirkstoffen (Arzneistoffen) granuliert wird. Das Granulat kann anschließend verpreßt werden.

Der neue, leicht zugängliche und leicht verarbeitbare Hilfsstoff erweist sich vor allem als ein ausgezeichnetes Zerfallshilfsmittel bzw. Sprengmittel, das bei guter Abrieb- und Bruchfestigkeit der damit hergestellten Komprimata sowie verkeimungsfeindlichen, das heißt bakteriziden Eigenschaften, vor allem seine Anwendung in der Herstellung der festen Arzneimittelformulierungen von Granulaten und Tabletten, findet.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Aus dem wasserunlöslichen Arzneistoff Sulfamerazin wurden die folgenden 9 Tablettenformulierungen hergestellt:

Substanzen	mg/Tablette								
Sulfamerazin	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Gelatine	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Lactose	182	172	172	162	162	152	152	142	142
Zerfallshilfsmittel 1	0	10	0	20	0	30	0	40	0
Zerfallshilfsmittel 2	0	0	10	0	20	0	30	0	40
Aerosil 200 (hochdisperses Siliciumdioxid)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Magnesiumstearat	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Zerfallshilfsmittel 1: Kartoffelstärke, getrocknet auf einen Wassergehalt von 3,0 %

Zerfallshilfsmittel 2: HF-Kondensat; Molverhältnis HF = 1:0,75, spezifische Oberfläche 17,9 m²/g, Wasseraufnahme 10,6 g/g

In einem Pharmamischer wurde Arzneistoff mit wäßriger Gelatinelösung agglomeriert und nach der Trocknung im Wirbelbett dispergiert. Das Zumischen von Lactose, Zerfallshilfsmittel, Aerosil 200 und Magnesiumstearat zum Granulat erfolgte ebenfalls im Pharmamischer. Aus den Mischungen wurden auf einer instrumentierten Rundlaufablettenpresse unter Anwendung von 15 kN Preßkraft Komprimata mit einem Durchmesser von 10 mm und einer mittleren Masse von 400 mg in biplaner Form hergestellt. Die geformten Komprimata wiesen folgende Eigenschaften auf:

Zerfallshilfsmittel	Konzentration %	Bruchfestigkeit %	Abrieb %	Zerfallszeit min
ohne	0	65	0,35	60,0
Kartoffelstärke	2,5	89	0,24	56,5
	5,0	82	0,25	41,0
	7,5	68	0,20	23,8
	10,0	53	0,25	12,6
HF-Kondensat	2,5	71	0,25	47,4
	5,0	92	0,25	4,2
	7,5	91	0,25	0,6
	10,0	86	0,25	0,3

Die Prüfungen erfolgten unter Standardbedingungen.

Beispiel 2

Aus dem sehr gut wasserlöslichen Arzneistoff Phenazon wurden die folgenden 9 Tablettenformulierungen hergestellt:

Substanzen	mg/Tablette								
Phenazon	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Gelatine	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Lactose	182	172	172	162	162	152	152	142	142
Zerfallshilfsmittel 1	0	10	0	20	0	30	0	40	0
Zerfallshilfsmittel 2	0	0	10	0	20	0	30	0	40
Aerosil 200	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Magnesiumstearat	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Zerfallshilfsmittel 1: Kartoffelstärke, getrocknet auf einen Wassergehalt von 3,0 %

Zerfallshilfsmittel 2: HF-Kondensat; Molverhältnis HF = 1:2, spezifische Oberfläche 50,2 m²/g, Wasseraufnahme 7,7 g/g

In einem Wirbelschichtgranulator wurde Phenazon mit wäßriger Gelatinelösung granuliert und anschließend über ein Sieb dispergiert. Das Zumischen der übrigen Rezepturbestandteile zum Granulat erfolgte in einem Pharmamischer. Aus den Mischungen wurden auf einer instrumentierten Rundlaufablettenpresse unter Anwendung von 25 kN Preßkräfte Komprimata mit einem Durchmesser von 10 mm und einer mittleren Masse von 400 mg in biplaner Form hergestellt.

Die geformten Komprimat wiesen folgende Eigenschaften auf:

Zerfallshilfsmittel	Konzentration %	Bruchfestigkeit %	Abrieb %	Zerfallszeit min
ohne	0	35	0,98	5,6
Kartoffelstärke	2,5	27	1,74	5,0
	5,0	23	1,75	4,7
	7,5	16	2,82	5,2
	10,0	15	3,46	4,6
HF-Kondensat	2,5	27	1,50	4,1
	5,0	26	1,49	2,3
	7,5	24	1,51	2,1
	10,0	23	1,72	1,0

Die Prüfungen erfolgten unter Standardbedingungen.

Beispiel 3

Aus pflanzlichen oder tierischen Materialien hergestellte Arzneistoffe bereiten in der Regel Schwierigkeiten hinsichtlich der Zerfallbarkeit daraus hergestellter Arzneiformen. Insbesondere trifft das auf Pankreatin zu. Nach dem Verfahren der Direkttablettierung wurden aus Pankreatin nach folgenden Rezepturen 9 Komprimat hergestellt.

Substanzen	mg/Tablette								
Pankreatin	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Avicell PH 101 (mikrokrist. Cellulose)	196	176	176	176	176	156	156	156	156
Zerfallshilfsmittel 1	0	20	0	0	0	40	0	0	0
Zerfallshilfsmittel 2	0	0	20	0	0	0	40	0	0
Zerfallshilfsmittel 3	0	0	0	20	0	0	0	40	0
Zerfallshilfsmittel 4	0	0	0	0	20	0	0	0	40
Magnesiumstearat	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Zerfallshilfsmittel 1: Kartoffelstärke, getrocknet auf einen Wassergehalt von 3,0%

Zerfallshilfsmittel 2: Polyvinylpyrrolidon (Kollidon CL)

Zerfallshilfsmittel 3: Natrium-Stärkeglycolat (Primogel)

Zerfallshilfsmittel 4: HF-Kondensat; Molverhältnis H/F = 1:1,5, spezifische Oberfläche 10,1 m²/g, Wasseraufnahme 21,7 g/g

Die Verarbeitung erfolgte wie in Beispiel 1. Die Komprimat weisen folgende Eigenschaften auf:

Zerfallshilfsmittel	Konzentration %	Bruchfestigkeit %	Abrieb %	Zerfallszeit min
ohne	0	40	0,2	34,6
Kartoffelstärke	5,0	26	0,8	27,4
	10,0	25	1,4	15,5
Polyvinylpyrrolidon	5,0	36	0,3	4,1
	10,0	37	0,4	2,0
Natrium-Stärkeglycolat	5,0	33	0,7	14,5
	10,0	27	0,8	8,2
HF-Kondensat	5,0	40	0,3	15,8
	10,0	45	0,5	4,1

Die Prüfungen erfolgten unter Standardbedingungen.