



(19) österreichisches
patentamt

(10) **AT 008 429 U2 2006-08-15**

(12) **Gebrauchsmusterschrift**

(21) Anmeldenummer: GM 249/06 (51) Int. Cl.⁷: **A61K 38/08**
(22) Anmeldetag: 2006-03-31
(42) Beginn der Schutzdauer: 2006-06-15
(45) Ausgabetag: 2006-08-15

(30) Priorität:
02.03.2006 SE 0600482 beansprucht.
16.03.2006 AT GM 204/06 beansprucht.

(73) Gebrauchsmusterinhaber:
FERRING INTERNATIONAL CENTER
S.A.
CH-1162 ST PREX (CH).

(54) **HERSTELLUNG EINER DESMOPRESSIN UMFASSENDEN ZUSAMMENSETZUNG**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Stärke, die Oxidationsmittel in einer Menge von gleich oder weniger als 40 Gew.Teilen pro Million enthält, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung als feste Arzneiform, die Desmopressin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon als therapeutisch wirksamen Bestandteil und Kieselerde umfasst.

AT 008 429 U2 2006-08-15

Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung einer neuen pharmazeutischen Zusammensetzung als feste Arzneiform, die Desmopressin als therapeutisch wirksamen Bestandteil umfaßt.

Hintergrund

Desmopressin, auch als dDAVP bekannt, ist der therapeutisch wirksame Bestandteil (als Acetatsalz) im pharmazeutischen Erzeugnis Minirin[®], das unter anderem als Nasenspray und Tablettenformulierung vermarktet wird. Desmopressin wird primär in der Behandlung von primärer Enuresis nocturna, d.h. Bettnässen, bei Kindern verwendet, aber es ist auch zur Behandlung von Nykturie und Diabetes insipidus zugelassen. Die Tablettenformulierung von Desmopressin wird seit 1987 in Verkehr gebracht, und mehrere unterschiedliche Tablettenformulierungen sind zum Inverkehrbringen zugelassen.

Die Desmopressin-Tablettenformulierung wird vorzugsweise durch Verpressen eines geeigneten Granulats hergestellt, wobei das Granulat aus den erforderlichen Bestandteilen als Mischung aus aggregierten festen Teilchen zusammengesetzt ist. Solche typischen Teilchen sind der therapeutisch wirksame Bestandteil, verschiedene Exzipienten, Tablettensprengmittel, Schmiermittel und Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit z.B. Aroma, Konservierungsmittel und/oder Färbemittel. Für eine umfassende Übersicht der pharmazeutischen Tablettenherstellung siehe "Tableting" (von N.A. Armstrong) in "Pharmaceutics - The science of dosage form design", S. 647-668; Hrsg. M.E. Aulton, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne und New York, 1988.

WO 85/02119 A1, WO 95/25534 A1, EP 1 500 390 A1, EP 1 530 967 A1 und EP 1 550 439 A1 offenbaren exemplarische Tablettenformulierungen von Desmopressin, einschließlich ihrer Herstellung.

Der Stand der Technik hat festgestellt, daß das Desmopressin-Molekül, das ein Nonapeptid mit einer Disulfidbindung ist, empfindlich gegenüber Abbau ist. Die Stabilisierung von Desmopressin als solches unter verschiedenen Bedingungen, einschließlich Langzeithaltbarkeit, ist ein über die Jahre angegangenes wiederauftretendes Problem. Desmopressin-Tablettenformulierungen mit Zulassung zum Inverkehrbringen haben typischerweise eine Haltbarkeit von 12 bis 24 Monaten.

Die üblichste Desmopressin-Tablette besteht aus Desmopressinacetat als wirksamem Bestandteil zusammen mit Kartoffelstärke und Lactose als Exzipienten und einer geeigneten Menge von Bindemittel(n) bzw. Schmiermittel. Sie kann auch ein Konservierungsmittel und/oder Maisstärke anstelle von Kartoffelstärke enthalten.

Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Mittel zur Verbesserung der Haltbarkeit von Desmopressin in Tablettenformulierungen bereitzustellen.

Offenbarung der Erfindung

Es wurde jetzt festgestellt, daß die Gegenwart von Restoxidationsmittel mit der Abbaurate von Desmopressin während der Lagerung verbunden ist. Mit anderen Worten wurde die sorgfältige Kontrolle und Absenkung des Gehalts an Restoxidationsmittel(n) als Mittel zur Verbesserung der Haltbarkeit von Desmopressin in Tablettenformulierungen identifiziert.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Stärke, die Oxidationsmittel in einer Menge von gleich oder weniger als 40 Gew. Teilen pro Million enthält, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung als feste Arzneiform, die Desmopressin oder ein phar-

mazeutisch akzeptables Salz davon als therapeutisch wirksamen Bestandteil und Kieselerde umfaßt. Als Stärke wird bevorzugt Kartoffelstärke verwendet.

5 In einer besonderen Ausführungsform wird Stärke verwendet, welche Oxidationsmittel in einer Menge von 0,03 bis gleich oder weniger als 8 Teilen pro Million enthält.

10 Die vorliegende Erfindung gestattet die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung als feste Arzneiform, die Desmopressin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon als therapeutisch wirksamen Bestandteil zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Exzipienten, Verdünnungsmittel oder Träger oder einer Mischung daraus umfaßt, worin die Zusammensetzung Kieselerde umfaßt und worin der Gehalt an Oxidationsmittel gleich oder weniger als 15 Gew.Teile pro Million der pharmazeutischen Zusammensetzung ist.

15 Gewichtsteil betrifft den resultierenden Teil des Gewichts der fertigen pharmazeutischen Zusammensetzung.

20 In vielen Fällen können die Begriffe Exzipient, Verdünnungsmittel und Träger austauschbar verwendet werden, und sie können sogar ein und denselben Stoff oder eine Mischung aus solchen ähnlichen Stoffen bezeichnen. Die genaue Verwendung und das Verständnis dieser Begriffe ist selbsterklärend und liegt allgemein in der Fähigkeit eines Fachmanns auf dem Gebiet der pharmazeutischen Formulierung.

25 Der Gehalt an Oxidationsmittel in der pharmazeutischen Zusammensetzung ist bevorzugt 0,01 bis weniger als 5 Gew.Teile pro Million der pharmazeutischen Zusammensetzung. Besonders bevorzugt ist der Gehalt 0,01 bis gleich oder weniger als 3 Teile pro Million. Noch mehr bevorzugt ist der Gehalt 0,01 bis gleich oder weniger als 1 Teil pro Million.

30 Das Oxidationsmittel kann ein organisches oder anorganisches Peroxid oder eine Mischung von Peroxiden sein. Es ist gewöhnlich Wasserstoffperoxid, oder sein Gehalt wird als Wasserstoffperoxid-Äquivalente in Gewichtsteilen pro Million ausgedrückt.

35 Die vorliegende pharmazeutische Zusammensetzung enthält bevorzugt Kieselerde in einer Menge von 0,1 bis 1,0 und besonders bevorzugt von 0,2 bis 0,5 Gew.% der pharmazeutischen Zusammensetzung. Der Ausdruck Kieselerde bezeichnet SiO_2 , Siliziumdioxid, in jeder ihrer Formen, z.B. Aerosil® (vermarktet von Degussa, Deutschland) als kolloidales Siliziumdioxid. Eine allgemeine Literaturstelle über Kieselerde und ihre Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen ist "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Hrsg. A.H. Kibbe, 3. überarbeitete Aufl., American Pharmaceutical Association USA und Pharmaceutical Press UK, 2000, S. 143-145.

40 Die vorliegende pharmazeutische Zusammensetzung ist bevorzugt aus einem verpreßten Granulat zusammengesetzt. Ein zur Verpressung zu Tabletten geeignetes Granulat hat typischerweise eine durchschnittliche Granulatgröße von wenigstens circa 100 μm . Diskrete Granalien mit einer Größe von mehr als 2 mm werden gewöhnlich nicht in einem anschließenden Verpressungsschritt eingesetzt.

50 Ein zum Verpressen geeignetes Granulat wird in geeigneter Weise durch Vermischen einer Granulierungsflüssigkeit aus Lösungsmittel, die bevorzugt auch ein Bindemittel enthält, mit festen Teilchenkomponenten hergestellt, wobei letztere unter Bildung größerer Teilchen, d.h. des gewünschten Granulats, aggregieren. Das Lösungsmittel wird bevorzugt aus Wasser und einer Mischung aus Wasser und einem Alkohol, bevorzugt Ethanol, ausgewählt. Eine 1:3-Wasser/Ethanol-Mischung wird typischerweise verwendet, wenngleich viele andere Kombinationen möglich sind.

55 Die vorliegende pharmazeutische Formulierung kann unter Verwendung von herkömmlicher

Ausrüstung hergestellt werden. Als unbeschränkende Beispiele kann die folgende Ausrüstung zur Granulierung erwähnt werden: direkt erwärmte Wirbelschichtfestbetten, z.B. geliefert von GEA/Collette NV, BE (UltimaProTM-Reihe), Huettlin GmbH, DE (HDG-Reihe), Diosna Dierks & Söhne GmbH, DE (VAC-Reihe), Fluid Air Inc., US (Magnaflo[®]-Reihe) und Vector Corp., US (GMX-Reihe); Wirbelschichtfestbetten mit indirekter Leitung, einschließlich Paddelsystemen, Rotationssystemen und Rührsystemen, die z.B. geliefert werden von Jaygo Inc., US (JRG- und Novamix-Reihen), Paul O. Abb Inc., US (Rota-Cone-, Rota-U-, Rota Blade-, Cylindrical Ribbon/Paddle-, Plow- und Sigma-blade-Reihen), Forberg A/S, NO (Forberg II-Reihe), Gemco Inc., US (D/3 Double Cone-, V-Shape- und Slant-Cone-Reihen), LittlefordDay Inc., US (Double Arm-, Day Nauta- und Daymax-Reihen), Patterson-Kelly, Harsco Corp., US (P-K solids Processor[®]-Reihen), Diosna wie oben (CCS- und VAC-Reihen), Romaco Zanchetta SpA, IT (Roto E-, Roto D- und Roto P-Reihen) und L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH, DE (Granumator GMA- und Vagumator VMA-Reihen). Die zuvor genannte Ausrüstung liefert allgemein auch eine Trocknung der hergestellten Granalien.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann gegebenenfalls wenigstens ein Additiv umfassen, das aus einem Tablettensprengmittel, Bindemittel, Schmiermittel, Aroma, Konservierungsmittel, Färbemittel und einer Mischung daraus ausgewählt wird. Nach Bedarf und Eignung können auch andere Additive eingeschlossen werden. Repräsentative Beispiele für Tablettensprengmittel, Bindemittel (z.B. Kollidon[®] 25, BASF), Aromen, Konservierungsmittel und Färbemittel und geeignete Mischungen daraus sowie jedes andere herkömmliche Additiv, das von einem Fachmann bei der Ausführung der vorliegenden Erfindung erwogen werden kann, können gefunden werden in "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Hrsg. A.H. Kibbe, 3. überarbeitete Aufl., American Pharmaceutical Association USA und Pharmaceutical Press UK, 2000. Als Beispiel, das auch in der Durchführung der vorliegenden Erfindung anwendbar ist, ist eine typische Bindemittelmenge in der Größenordnung von 1 bis 6 Gew.% der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Das Schmiermittel wird typischerweise aus der Gruppe ausgewählt, die aus Stearinsäure, Salzen oder Estern von Stearinsäure, hydrierten pflanzlichen Ölen, Magnesiumoxid, Polyethylenglycol, Natriumlaurylsulfat und Talkum und Mischungen daraus besteht.

Bevorzugt wird das Schmiermittel aus Magnesiumstearat, Calciumstearat, Zinkstearat, Glyceripalmitostearat und Natriumstearylumstearat und Mischungen daraus ausgewählt. Magnesiumstearat ist die am meisten bevorzugte Alternative.

Wie hier verwendet betrifft der Ausdruck Oligosaccharid eine Kette mit einem beliebigen Verzweigungsgrad aus 3 bis 10 Monosaccharideinheiten, die über Glycosidbindungen verbunden sind. Entsprechend betrifft der Ausdruck Polysaccharid wie hier verwendet eine Kette mit beliebigem Verzweigungsgrad aus wenigstens 11 Monosaccharideinheiten, die über Glycosidbindungen verbunden sind. Synthetisch modifizierte Derivate und Analoga von natürlich vorkommenden Sacchariden sind auch möglich zur Verwendung in der Durchführung der vorliegenden Erfindung.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist wenigstens ein Vertreter aus dem Exzipienten, dem Verdünnungsmittel und dem Träger ein Stoff, der aus einem Monosaccharid, Disaccharid, Oligosaccharid und Polysaccharid ausgewählt ist. Die am meisten bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzung enthält sowohl Disaccharid als auch Polysaccharid. Das Gewichtsverhältnis zwischen dem Disaccharid und dem Polysaccharid ist typischerweise 100:1 bis 1:100, bevorzugt 10:1 bis 1:10 und besonders bevorzugt 2:1 bis 1:2.

Das Disaccharid ist bevorzugt Lactose, wie z.B. Lactose- α -monohydrat. Als exemplarische Lactose von pharmazeutischer Eignung können Pharmatose[®], wie z.B. die von DMV (Niederlande) vermarkteten 150M-, DCL 11-, DCL 15-, DCL 21- und DCL 40-Reihen, und Tablettose[®], wie z.B. die von Meggle AG (Deutschland) vermarkteten 70-, 80- und 100-Reihen, genannt

werden.

Die Stärke wird aus Mais-, Weizen- und Kartoffelstärke ausgewählt, wobei Kartoffelstärke bevorzugt ist. Es muß erwähnt werden, daß signifikant variierende Mengen an Oxidationsmittel, gewöhnlich Wasserstoffperoxid, überraschend weit verbreitet für die kommerzielle Kartoffelstärke sind. Deshalb sind in Verbindung mit Kartoffelstärke die Stabilitätsbedenken für Desmopressin am stärksten betont. Exemplarische Kartoffelstärken sind Pharma M20, Pharma M14 (geliefert von KMC, Dänemark) und AmylSolVät (geliefert von Lyckeby Stärkelse AB, Schweden). In einer Ausführungsform enthält die verwendete Stärke Oxidationsmittel, gewöhnlich H₂O₂, in einer Menge von gleich oder weniger als 40 Gew.Teilen pro Million, besonders bevorzugt von 0,03 bis gleich oder weniger als 8 Gew.Teilen pro Million, noch mehr bevorzugt von 0,03 bis gleich oder weniger als 3 Gew.Teilen pro Million.

Die gesamte kombinierte Menge aus dem Exzipienten, Verdünnungsmittel und Träger ist gewöhnlich 5 bis 98, bevorzugt 50 bis 98 Gew.% der pharmazeutischen Zusammensetzung, wobei der Rest auf 100 % Desmopressin oder ein Salz davon ist, gegebenenfalls zusammen mit den zuvor genannten Additiven. Letztere sind bevorzugt Bindemittel bzw. Schmiermittel.

Die vorliegende pharmazeutische Zusammensetzung ist bevorzugt eine peroral verfügbare Tablette. Als Alternative kann die Tablette zur oralen, einschließlich bukkalen und/oder sublingualen, Verabreichung angepaßt sein.

Beispiele für Verpressungsausrüstung, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tabletten geeignet ist, sind Rundläuferpressen, geliefert von Elizabeth-Hata International, US (HT-Reihen), Courtoy NV, BE (R090F-, R100M-, R190FT-, R290FT-, R292F- und R233-Reihen), Vector Corp., US (2000-, 200- und Magna-Reihen), Fette GmbH, DE (Hightech-, Medium-, Special- und WIP-Reihen), Manesty, UK (Xpress-, Diamond- und Value-Reihen) und Kilian & Co. GmbH, DE (S-, T-, E-, RX- und KTS-Reihen).

Die Zusammensetzung umfaßt typischerweise Desmopressinacetat in einer Menge von 20 bis 600 µg pro Einheit der festen Arzneiform. Zum Beispiel ist eine typische Tablette, die 100 µg Desmopressinacetat enthält, weiß, konvex und oval (6,7 x 9,5 mm) mit einer Dicke von 3-4 mm und einem Gewicht von 200 mg. Als weiteres Beispiel ist eine Tablette, die 200 µg Desmopressinacetat enthält, weiß, rund (8 mm Durchmesser) und konvex mit einer Dicke von 374 mm und einem Gewicht von 200 mg.

In einer bevorzugten Ausführungsform hat jede Einheit in der festen Arzneiform eine Härte von wenigstens 49 N, wobei typischerweise 69 N die praktische Obergrenze sind. Der Härtetest für Tabletten wird durch Messung der Kraft durchgeführt, die zum Zerschneiden der Tabletten durch Quetschen unter Verwendung eines herkömmlichen Tablettenhärteprüfgeräts erforderlich ist.

Zur Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung im größeren Detail wird das folgende Beispiel bereitgestellt. Es soll nicht als Beschränkung dafür aufgefaßt werden, wie die Erfindung ausgeführt werden kann.

Beispiel

Beispiel 1: Herstellung von Tabletten aus Desmopressinacetat mit variierendem Gehalt an Wasserstoffperoxid (H₂O₂)

Lactose (478 g, Pharmatose[®] 150M) und Kartoffelstärke (308 g, Pharma M20) werden separat gewogen, vermischt und durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1 mm gesiebt und dann erneut unter Bedingungen geringer Scherung vermischt. Eine Granulierungsflüssigkeit, die aus Wasser (40,00 g) und Ethanol (120,00 g) besteht, wird hergestellt, zu der Desmopressinacetat (0,80 g; geliefert von PolyPeptide Laboratories AB, Schweden) und PVP (7,36 g; Kollidon[®] 25,

geliefert von BASF GmbH, Deutschland) gegeben werden.

Die Granulierungsflüssigkeit wird dann langsam (während 1 Minute) zur Lactose/Stärke-Mischung unter Vermischen gegeben, das für 10 Minuten fortgesetzt wird. Nach Sieben (1,4 mm), Schütten auf Bleche aus rostfreiem Stahl und Trocknen für 30 Minuten bei Umgebungstemperatur, gefolgt von wenigstens 4 Stunden bei 45°C, wird das getrocknete Granulat gewogen und gesiebt (1 mm). Kieselerde (2,40 g, Aerosil® 200 VV Pharma; 1,0 mm gesiebt) wird dann zum Granulat unter Vermischen mit geringer Scherung gegeben, gefolgt von Magnesiumstearat (4,00 g, 1,0 mm gesiebt; geliefert von Peter Greven, Niederlande).

Das resultierende Granulat wird unmittelbar zu Tabletten unter Verwendung von Korsch XL 100-Ausrüstung mit Schüttelzufuhr im Betrieb mit 40 U/min verpreßt. Die Stempel und Matrizen haben eine Abmessung von 8 mm und erzeugen konvexe Tabletten ohne Kerbung. Jede hergestellte Tablette wiegt circa 200 mg, hat eine Härte von circa 50 N und enthält H₂O₂ in einer Menge von circa 1,5 ppm (der H₂O₂-Gehalt stammt aus der verwendeten Kartoffelstärke).

Insgesamt fünf Reihen von Tabletten (4.000 Tabletten für jede Reihe) werden analog in der obigen Weise mit einem H₂O₂-Endgehalt von 1,7, 4,9, 8,3, 15,6 bzw. 38,7 ppm hergestellt. Das H₂O₂, wenn hinzugegeben, wird zuletzt zur Granulierungsflüssigkeit in Mengen von 0,067, 0,133, 0,267 bzw. 0,667 g (6 %ige wäßrige Lösung) gegeben. Das Wasservolumen wird auf das gleiche Maß reduziert, so daß das Gesamtvolumen aus Wasser und 6 %igem Wasserstoffperoxid 40,00 g ist.

Die resultierenden Tabletten werden einer Stabilitätsuntersuchung unterworfen und dafür in verschlossenen Flaschen unter drei unterschiedlichen Bedingungen gelagert: 25°C bei einer relativen Feuchtigkeit von 60 %; 40°C/Umgebungsfeuchtigkeit und 50°C/Umgebungsfeuchtigkeit in Klimakammern. Der Tablettengehalt und die Reinheit von Desmopressin werden zeitlich unter Verwendung herkömmlicher Ultraviolett-(UV)-Spektroskopiedetektion bei 220 nm und Flüssigchromatographie (LC; LiChrospher RP-18, 5 µm, 125 x 4 mm Säule, mobile Phase 0,067 M Phosphatpuffer pH 7,0/Acetonitril, Fluß 1,5 ml/min, Umgebungstemperatur) überwacht. Sowohl isokratische als auch Gradientenverfahren werden in der LC-Analyse verwendet. Der Anfangsgehalt von Desmopressin wird auf 100 % bei 0 Monaten gesetzt, d.h. zu Beginn der Stabilitätsuntersuchung.

Der zeitliche H₂O₂-Gehalt wird mit einem chromotropen Säuresystem mit Peroxidase/4-Aminoantipyrin bestimmt, das bei Oxidation blau wird. Die Extinktion wird bei einer Wellenlänge von 600 nm gemessen. Siehe F. Meiattini, "Methods of Enzymatic Analysis", Bd. 7, S. 566-571 (1985).

Die Ergebnisse zeigen, daß H₂O₂-Gehalte von circa 16 ppm oder darüber in den Tabletten bei 0 Monaten eine anschließende Abbaurrate von Desmopressin verleihen, die ungeeignet hoch für die Lagerung eines pharmazeutischen Erzeugnisses ist.

Alle oben aufgeführten Literaturstellen müssen als integraler Teil der vorliegenden Beschreibung betrachtet werden.

Ansprüche:

1. Verwendung von Stärke, die Oxidationsmittel in einer Menge von gleich oder weniger als 40 Gew. Teilen pro Million enthält, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung als feste Arzneiform, die Desmopressin oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon als therapeutisch wirksamen Bestandteil und Kieselerde umfaßt.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Stärke Kartoffelstärke ist.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin die Stärke Oxidationsmittel in einer Menge von 0,03 bis gleich oder weniger als 8 Teilen pro Million enthält.

5 **Keine Zeichnung**

10

15

20

25

30

35

40

45

50