



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 239 722 A1

4(51) A 61 K 47/00
A 61 K 9/16
A 61 K 9/20

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP A 61 K / 279 189 8	(22)	01.08.85	(44)	08.10.86
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71) VEB Berlin-Chemie, 1199 Berlin, Glienicker Weg 125, DD
 (72) Dietrich, Klaus, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Schinkowski, Klaus, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Teige, Wolfgang, Dipl.-Chem.; di Dio, Peter, Dipl.-Chem.; Ginow, Dieter, Dipl.-Chem.; Hänselmann, Bodo, Dipl.-Pharm.; Nastke, Rudolf, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Rahn, Hans-Werner, Dr. rer. nat. Dipl.-Pharm., DD

(54) Verwendung von Harnstoff-Formaldehyd-Polykondensationsprodukten als Hilfsstoff für Wirkstoffgranulate und -komprimata

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von Polykondensationsprodukten aus Harnstoff und Formaldehyd als neuen Hilfsstoff zur Herstellung von Wirkstoffgranulaten und -komprimaten. Das Polymerisat findet Anwendung als Sprengmittel bzw. Zerfallshilfsmittel, wobei es zugleich als Füll- und Trägerstoff fungieren kann. Ein Einsatzgebiet ist die pharmazeutische Industrie mit der Herstellung von Tabletten, Drageekernen und arzneistoffhaltigen Granulaten.



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 239 722 A1

4(51) A 61 K 47/00
A 61 K 9/16
A 61 K 9/20

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP A 61 K / 279 189 8	(22)	01.08.85	(44)	08.10.86
(71)	VEB Berlin-Chemie, 1199 Berlin, Glienicker Weg 125, DD				
(72)	Dietrich, Klaus, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Schinkowski, Klaus, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Teige, Wolfgang, Dipl.-Chem.; di Dio, Peter, Dipl.-Chem.; Ginow, Dieter, Dipl.-Chem.; Hänselmann, Bodo, Dipl.-Pharm.; Nastke, Rudolf, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Rahn, Hans-Werner, Dr. rer. nat. Dipl.-Pharm., DD				
(54)	Verwendung von Harnstoff-Formaldehyd-Polykondensationsprodukten als Hilfsstoff für Wirkstoffgranulate und -komprimat				

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von Polykondensationsprodukten aus Harnstoff und Formaldehyd als neuen Hilfsstoff zur Herstellung von Wirkstoffgranulaten und -komprimaten. Das Polymerisat findet Anwendung als Sprengmittel bzw. Zerfallshilfsmittel, wobei es zugleich als Füll- und Trägerstoff fungieren kann. Ein Einsatzgebiet ist die pharmazeutische Industrie mit der Herstellung von Tabletten, Drageekernen und arzneistoffhaltigen Granulaten.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Zur PS Nr.239722.....

ist eine Zweitschrift erschienen.

(Patent (beschränkt) aufrechterhalten nach § 12 Abs. 3 ErstrG)

Erfindungsanspruch:

1. Verwendung von Polykondensationsprodukten der Umsetzung von Harnstoff mit Formaldehyd als Hilfsstoff wie Sprengmittel und/oder Trägermaterial und/oder Füllmaterial zur Herstellung von Wirkstoffgranulaten und -komprimaten.
2. Verwendung nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Molverhältnis Harnstoff:Formaldehyd H/F kleiner als 1:1,25 ist.
3. Verwendung nach Punkt 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Polykondensationsprodukte von Harnstoff und Formaldehyd zur Herstellung fester Arzneiformen, vorzugsweise von Tabletten, Drageekernen und Granulaten eingesetzt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

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

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bei der Herstellung von 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 Wirkstoffs 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 anderen natürlichen Polymeren, nicht gegeben.

Sollen flüssige Wirkstoffe in Feststoffformulierungen, zum Beispiel in Granulate, eingebracht werden, so werden sie an entsprechenden aufsaugenden Hilfsstoffen sorptiv gebunden werden. Auch hier werden neben anderen Sorptionsmitteln vornehmlich Stärkesorten und mikrokristalline Cellulose oder hochdisperses Kieselgel eingesetzt.

Als neues Tabletten Sprengmittel ist vernetztes Polyvinylpyrrolidon vorgeschlagen worden. (DE 2200778) 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 Wirkstoffformulierungen (Granulate und Komprimata) zu finden, der vor allem als Zerfallshilfsstoff, zugleich aber auch als Füll-, Binde- und erforderlichenfalls als Trägerhilfsstoff 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 Wirkstoffformulierungen, vornehmlich Arzneimittelformulierungen, 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. Er soll zugleich als Trägermaterial (hohe, spezifische Oberfläche) zur Feststoffformulierung, zum Beispiel zur Tablettierung, flüssiger Wirkstoffe dienen können. 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 m²/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. Ihre Verwendung ist besonders vorteilhaft bei der Verarbeitung flüssiger Wirkstoffe.

Zur erfindungsgemäßen Anwendung wird das HF-Kondensat Mischungen granulierter 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, zum Beispiel 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, daß bei guter Abrieb- und Bruchfestigkeit der damit hergestellten Komprimat sowie verkeimungsfeindlichen, das heißt bakteriziden Eigenschaften, vor allem seine Anwendung in der Herstellung fester 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 m ² /g, Wasseraufnahme 10,6 g/g								

In einem Pharmamischer wurde der Arzneistoff mit wäßriger Gelatinelösung agglomerisiert 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 Rundlauftablettenpresse unter Anwendung von 15kN Preßkraft Komprimat 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/N	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
Gelantine	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 mg ² /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 Rundlauftablettenpresse unter Anwendung von 25kN Preßkräfte Komprimat 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/N	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 m ² /g, Wasseraufnahme 21,1 g/g								

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

Zerfallshilfsmittel	Konzentration/%	Bruchfestigkeit/N	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-Stärke	5,0	33	0,7	14,5
glycolat	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.

Beispiel 4

Aus dem flüssigen Arzneistoff Dimethylpolysiloxan wurden unter Verwendung von HF – Kondensat (Molverhältnis H/F = 1:1, spezifische Oberfläche 180 m²/g, Wasseraufnahme 7,35 g/g) nach folgender Rezeptur Tabletten hergestellt:

Substanzen	mg/Tablette
Dimethylpolysiloxan	40
HF – Kondensat	120
Granulat aus Lactose, Kartoffelstärke, Gelatine	240

Dimethylpolysiloxan wurde auf das HF – Kondensat aufgetragen. Das erhaltene frei fließende Pulver wurde mit dem Hilfsstoffgranulat gemischt. Die aus dem Gemisch komprimierten Tabletten entsprachen sowohl hinsichtlich Festigkeit als auch Zerfallseigenschaften den Anforderungen.