(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer : **0 468 245 B1**

(12) # EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift : **20.04.94 Patentblatt 94/16**

(51) Int. Cl.^{5} : **A61K 31/185**, A61K 9/20, A61K 9/28, A61K 9/46, A61K 9/16

(21) Anmeldenummer : **91111125.0**

(22) Anmeldetag : **04.07.91**

(54) **Tablette und Granulat welche als Wirkstoff Mesna enthalten.**

(30) Priorität : **16.07.90 DE 4022525**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung : **29.01.92 Patentblatt 92/05**

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung : **20.04.94 Patentblatt 94/16**

(84) Benannte Vertragsstaaten : **AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

(56) Entgegenhaltungen : **EP-A- 0 198 542**

(73) Patentinhaber : **ASTA Medica Aktiengesellschaft**
An der Pikardie 10
D-01277 Dresden (DE)

(72) Erfinder : **Sauerbier, Dieter**
Rauhe Horst 18
W-4806 Werter (DE)
Erfinder : **Engel, Jürgen Prof. Dr.**
Erlenweg 3
W-8755 Alzenau (DE)
Erfinder : **Milsmann, Eckhard, Dr.**
Akazienstrasse 23
W-4800 Bielefeld 14 (DE)

EP 0 468 245 B1

Anmerkung : Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Der chemische Name für den Wirkstoff Mesna ist Natrium-2-mercaptoethansulfonat.
Mesna schützt beispielsweise die harnableitenden Organe bei der Therapie von Tumorerkrankungen mit Ifosfamid. Außerdem wird Mesna seit langer Zeit bereits als Mucolytikum eingesetzt.
Mesna ist ein weißes, hygroskopisches Pulver von charakteristischem Geruch. Die Substanz ist stark oxidationsempfindlich und setzt sich bei Kontakt mit Sauerstoff insbesondere in feuchter Athmosphäre schnell zu Dimesna um.
Mesna wird bisher oral, parenteral und inhalativ appliziert. Bei allen verwendeten Darreichungsformen handelt es sich um flüssige Zubereitungen. Für die orale Anwendung wird nur eine wäßrige Lösung angeboten. Da Mesna sehr oxidationsempfindlich ist und in Gegenwart von Sauerstoff zu dem schwer resorbierbaren Dimesna reagiert, muß die wäßrige Lösung vor Sauerstoff geschützt sein. Zu diesem Zweck wird die Lösung in Glasampullen eingeschweißt. Die Ampulle muß vom Patienten vor der Anwendung erst geöffnet werden. Dies ist für die orale Anwendung ein umständliches Vorgehen. Zudem hat die Lösung ein relativ hohes Gewicht und beansprucht viel Platz zur Lagerung.
Der wesentliche Nachteil der Trinklösung ist der sehr unangenehme Geschmack, so daß sie trotz Aromatisierung von den Patienten sehr ungern eingenommen wird. Da Patienten bei der Behandlung mit Zytostatika ohnehin sehr häufig an Übelkeit und Appetitlosigkeit leiden, beeinträchtigt der schlechte Geschmack zusätzlich die Compliance. Aus den oben beschriebenen Gründen besteht seit langer Zeit das Bedürfnis nach einer wohlschmeckenden, stabilen und einzeldosierten oralen Darreichungsform.
Obwohl Mesna als kristallines Pulver vorliegt, scheiterten bisher alle Versuche, Tabletten, überzogene Tabletten oder Weichgelatinekapseln herzustellen. Bei den Weichgelatinekapseln wurde durch Einbettung in eine Lipidmatrix ein guter Schutz vor Sauerstoff und Zersetzung erreicht. Durch Interaktion von Mesna mit der Kapselhülle kam es jedoch immer wieder zum Platzen der Kapseln während der Lagerung: die Kapseln waren physikalisch instabil. Eine Direkttablettierung des Wirkstoffs gelang ebenfalls nicht wegen des hohen Schüttvolumens von bis zu 500 ml/100 g.
Eine wäßrige Granulation des Wirkstoffs zur Vorbereitung der Tablettierung gelang weder durch konventionelles Anteigen noch durch Wirbelschichtgranulation, da sich Mesna bei Kontakt mit Wasser sofort verflüssigt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sich Mesna gut mit Isopropanol oder einer Mischung von Wasser und Isopropanol granulieren läßt und sich das erhaltene Granulat unter Verwendung weiterer Hilfsstoffe gut zu Tabletten und gefilmten Tabletten weiterverarbeiten läßt. Diese Tabletten weisen eine gute chemische Stabilität auf, sind leicht einzunehmen und bei sofortigem Herunterschlucken praktisch geschmacksneutral.

Die Erfindung betrifft somit eine Tablette, die bezogen auf einen Gewichtsteil Mesna
0,01 - 1 Gewichtsteile eines Bindemittels,
0,03 - 0,4 Gewichtsteile eines Sprengmittels,
0,01 - 0,2 Gewichtsteile eines Gleitmittels und
0,1 - 1 Gewichtsteile eines Füllmittels sowie im Falle einer Brausetablette noch zusätzlich 0,05 - 30 Gewichtsteile einer üblichen physiologisch unbedenklichen Brausemischung enthält. Außerdem kann eine solche Tablette gegebenenfalls noch übliche physiologisch unbedenkliche Geschmack-, Süß- und/oder Aromastoffe enthalten.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein für eine solche Tablette verwendbares Granulat.

Die Gewichtsmenge an Mesna in einer solchen Tablette beträgt im allgemeinen zwischen 10 und 80 Gewichtsprozent, der Rest sind die zuvor angegebenen Hilfsstoffe, wobei deren Menge jeweils auf einen Gewichtsteil Mesna bezogen ist. Beispielsweise enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen 100 mg bis 800 mg Mesna, vorzugsweise 300 mg bis 500 mg Mesna.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung solcher stabiler Mesna-Tabletten, die als Wirkstoff Mesna (beispielsweis 10 - 80 Gewichts%), gegebenenfalls übliche Geschmack-, Süß- und Aromastoffe sowie jeweils bezogen auf einen Gewichtsteil Mesna
0,01 - 1 Gewichtsteile eines Bindemittels
0,03 - 0,4 Gewichtsteile eines Sprengmittels,
0,01 - 0,2 Gewichtsteile eines Gleitmittels
0,1 - 1 Gewichtsteile eines Füllmittels sowie im Falle einer Brausetablette noch zusätzlich 0,05 - 30 Gewichtsteile einer üblichen physiologisch unbedenklichen Brausemischung enthalten sowie die Herstellung eines entsprechenden Granulats, wobei die Herstellung so erfolgt, daß man Mesna zuerst mit einem C_1-C_4-Alkohol oder Aceton oder einer Mischung der genannten organischen Mittel mit Wasser und einem Füllmittel sowie Bindemitteln, gegebenenfalls auch einem Sprengmittel in an sich bekannter Weise granuliert, wobei die genannten Hilfsstoffe in den auf einen Gewichtsteil Mesna bezogenen Mengen verwendet werden oder auch nur einen

Teil dieser Mengen zusetzt und den Rest nach der Granulierung zufügt, das erhaltene Granulat trocknet und anschließend das Gleitmittel und gegebenenfalls den Rest an Binde-, Füll- und Sprengmittel zusetzt, das ganze homogenisiert, anschließend zu Tabletten verpreßt und gegebenenfalls die so erhaltenen Tabletten in hierfür bekannter Weise mit einem Filmüberzug versieht. Im Falle einer Brausetablette wird nach der Trocknung des Granulats ebenfalls die organische Säure der Brausemischung oder auch die gesamte Brausemischung zugesetzt.

Weitere Ausführungsarten der Erfindung sind in den Patentansprüche angegeben.

Beispiele für die erfindungsgemäßen Hilfs- und Trägerstoffe gemäß den Ansprüchen sind:

Füllmittel: zum Beispiel Stärke, Cellulose, Milchzucker, Saccharose, Fructose, Sorbit, Mannit, Calciumphosphat, Calciumhydrogenphosphat.
Die Gesamtmenge an Füllmittel in der Tablette beträgt 0,1 - 1 Gewichtsteile bezogen auf einen Gewichtsteil Mesna.

Bindemittel: zum Beispiel Gelatine, Celluloseether, Pektine, Alginate (Natriumalginat), Polyvinylpyrrolidon, Lactose, mikrokristalline Cellulose (Avicel).
Die Gesamtmenge an Bindemittel in der Tablette beträgt 0.01 - 1 Gewichtsteile bezogen auf eine Gewichsteil Mesna.

Sprengmittel: zum Beispiel Alginate, Stärke (Maisstärke), Pektine, Carboxymethylcellulose, Ultramylepektin, Bentonite, Polyvinylpolypyrrolidon (bei Polyvinylpolypyrrolidon sind die fadenförmigen Makromoleküle des Polyvinylpyrrolidons quervernetzt; das Produkt ist in allen üblichen Lösemitteln unlöslich; es hat poröse Struktur und ist stark quellfähig;
Kornverteilung: ca. 50 % > 50µm,
maximal 1 % > 250µm;
Schüttdichte: 280 - 380 g/Liter
Die Gesamtmenge an Sprengmittel in der Tablette kann 1 - 10 Gewichts% betragen.

Gleitmittel: zum Beispiel Stearinsäure, Stearate, Polyglykole, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid.
Die Menge Gleitmittel pro 1 Gewichtsteil Mesna beträgt im Falle einer üblichen Schlucktablette vorzugsweise 0,01 - 0,1, insbesondere 0,01 - 0,05 Gewichtsteile. Im Falle einer Brausetablette verwendet man vorzugsweise 0,05-0,15 Gewichtsteile Gleitmittel auf 1 Gewichtsteil Mesna. Die Gesamtmenge an Gleitmittel in der Tablette kann 0,2-10 Gewichts% betragen.

Vorzugsweise werden als Füllmittel Milchzucker (zum Beispiel grobkörnig) und/oder Calciumhydrogenphosphat, als Bindemittel Polyvinylpyrrolidon und/oder mikrokristalline Cellulose (Avicel), als Sprengmittel Stärke, vorzugsweise Maisstärke und als Gleitmittel Stearate (zum Beispiel Magnesiumstearat) verwendet.

Auf 1 Gewichtsteil Mesna kommen zum Beispiel:
Lactose 0,06 - 0,4 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,13 - 0,33, insbesondere 0,2 - 0,25 Gewichtsteile. Calciumhydrogenphosphat 0,1 - 0,3 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,1 - 0,23, insbesondere 0,1 - 0,12 Gewichtsteile. Maisstärke (für die Granulatphase) 0,03 - 0,3 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,13 - 0,33, insbesondere 0,2 - 0,25 Gewichtsteile.
Polyvinylpyrrolidon 0,02 - 0,1 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,03 - 0,06, insbesondere 0,04 - 0,06 Gewichtsteile.
Mikrokristalline Cellulose (Avicel) 0,03 - 0,3 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,05 - 0,25, insbesondere 0,08 - 0,1 Gewichtsteile.
Maisstärke (für die äußere Phase, das heißt nach Granulierung) 0,02 - 0,25 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,03 - 0,1, insbesondere 0,06 - 0,07 Gewichtsteile.
Magnesiumstearat 0,01 - 0,03 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,01 - 0,02, insbesondere 0,015 - 0,018 Gewichtsteile.
Das Verhältnis der Hilfsstoffe zueinander liegt zum Beispiel im Bereich
Lactose : Calciumhydrogenphosphat : Maisstärke : Polyvinylpyrrolidon (Granulatphase) : Avicel : Maisstärke : Magnesiumstearat (äußere Phase) wie 1 : 0,4 : 0,4 : 0,2 : 0,4 : 0,3 : 0,07.

Werden andere Bindemittel als Polyvinylpyrrolidon eingesetzt, kommen beispielsweise pro 1 Gewichtsteil Mesna folgende Mengen in Frage:

Gelatine	0,01 - 0,06 Teile pro ein Gewichtsteil Mesna
Celluloseether	0,01 - 0,04 Teile pro ein Gewichtsteil Mesna
Pektin	0,01 - 0,04 Teile pro ein Gewichtsteil Mesna
Natriumalginat	0,01 - 0,01 Teile pro ein Gewichtsteil Mesna

Vorzugsweise enthält das Granulat neben dem Wirkstoff Mesna Milchzucker, Calciumhydrogenphosphat, Maisstärke und Polyvinylpyrrolidon (als Bindemittel).
Calciumhydrogenphosphat dient zum Beispiel als Füllmittel und die Maisstärke dient vorzugsweise als Tablettensprengmittel. In der äußeren Tablettenphase werden vorzugsweise Maisstärke - wieder als Sprengmittel -

und mikrokristalline Cellulose (Avicel) als Trockenbindemittel eingesetzt.

Als Milchzucker wird vorzugsweise ein Milchzucker mit folgender Korngrößenfraktion eingesetzt:

Kornverteilung 100 % < 800 µm
12 - 35 % < 400 µm
maximal 7 % < 200 µm

Darüberhinaus ist es günstig, wenn der verwendete Milchzucker noch folgende Bedingungen erfüllt:

Schüttgewicht:	560 g/Liter
Stampfgewicht:	620 g/Liter
Böschungswinkel (Rieselfähigkeit)	35 °

Als Polyvinylpyrrolidon können zum Beispiel die Typen K 25, K 30 und K 90 eingesetzt werden. Polyvinylpyrrolidone werden mit dem K-Wert charakterisiert, der sich aus der relativen Viskosität errechnet. Er ist ein Maß für den Polymerisationsgrad und das Molekulargewicht. Die zuvor erwähnten Polyvinylpyrrolidone sind durch folgende Parameter charakterisiert:

Molekulargewichte:

PVP K 25 = 29 000
PVP K 30 = 45 000
PVP K 90 = 1 100 000

Korngrößenverteilung in %:

	>50µm >	100 µm >	200 µm	>250 µm
PVP K 25	90 %	50 %	5 %	maximal 1 %
PVP K 30	90 %	50 %	5 %	maximal 1 %
PVP K 90			95 %	90 %

Schüttdichte:

PVP K 25 = 400 - 600 g/Liter
PVP K 30 = 400 - 600 g/Liter
PVP K 90 = 110 - 250 g/Liter

Zur Granulation des Wirkstoffs Mesna wird vorzugsweise eine Mischung von Isopropanol und Wasser eingesetzt, die zum Beispiel 10 % bis 50 %, vorzugsweise 20 % bis 40 % und insbesondere 30 % bis 35 % Wasser enthält. Bezogen auf den Wirkstoff Mesna werden von dieser Granulierflüssigkeit beispielsweise 0,3 bis 3 Teile, vorzugsweise 0,5 bis 2 Teile und insbesondere 0,7 bis 1 Teil eingesetzt. Anstelle von Isopropanol können auch andere C_1-C_4-Alkohole (wie zum Beispiel Methanol, Ethanol) oder Aceton verwendet werden. Auch diese Mittel können als Gemisch mit Wasser eingesetzt werden, wobei dieselben Mischverhältnisse wie für die Isopropanol-Wasser-Gemische in Frage kommen. Außerdem ist es vorteilhaft, der Granulierlösung ein Bindemittel wie Polyvinylpyrrolidon zuzusetzen, wobei die Menge an Polyvinylpyrrolidon beispielsweise 0,1 % bis 10 %, vorzugsweise 1 % bis 5 % und insbesondere 3 % bis 5 % beträgt.

Zusätzlich kann es vorteilhaft sein, dem Granulat weitere übliche pharmazeutische Hilfsstoffe und Trägerstoffe zuzusetzen bzw. diese mitzugranulieren.

Ferner können die Tabletten noch enthalten:
Gegenklebemittel, Resorptionsbeschleuniger, Hydrophilisierungsmittel, Feuchthaltemittel und hierzu äquivalente Mittel, sowie übliche Geschmack-, Süß- und Aromastoffe.

Falls es sich bei der erfindungsgemäßen Tablette um eine Brausetablette handelt, enthält diese noch zusätzlich eine übliche physiologisch unbedenkliche Brausemischung. Die Menge dieser Brausemischung bezogen auf einen Gewichtsteil Mesna beträgt 0,05 - 30 Gewichtsteile. Eine solche Brausemischung besteht aus einer Substanz, die in Gegenwart einer Säure in wässrigem beziehungsweise alkoholischem Milieu Kohlendi-

oxid entwickelt (CO_2-Lieferer) und einer physiologisch verträglichen organischen Säure.
Als CO_2-liefernde Substanzen kommen beispielsweise in Frage: Carbonate oder Hydrogencarbonate des Natriums, Kaliums, Magnesiums oder Calciums, im Falle von Magensium und Calcium vorzugsweise die neutralen Carbonate. Auch Mischungen dieser Carbonate sind möglich. Als organische Säuren, die aus solchen Carbonaten Kohlendioxid freisetzen, kommen beispielsweise in Frage: organische gesättigte oder ungesättigte Di- und Tricarbonsäuren mit 2 bis 8, vorzugsweise 2 bis 6 C-Atomen, die auch eine, zwei, drei oder vier, vorzugsweise eine oder zwei Hydroxygruppen enthalten können. Beispiele hierfür sind: Citronensäure, Weinsäure, Adipinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure. Ebenfalls ist Alginsäure verwendbar. Auch Gemische der genannten Säuren sind möglich.

Auf einen Gewichtsteil Mesna werden beispielsweise 0,02 - 18 Gewichtsteile der CO_2-liefernden Komponente der Brausemischung und 0,03 - 12 Gewichtsteile der zugehörigen Säurekomponente verwendet. Bei der Herstellung der Brausetablette kann zum Beispiel die komplette Brausemischung als solche nach der Granulierungsstufe zugesetzt werden. Es ist aber auch möglich beziehungsweise bevorzugt, die Komponente der Brausemischung, die das Kohlendioxid liefert, vor der Granulierung zuzusetzen und die entsprechende zugehörige Säurekomponente dann später dem trockenen Granulat zusammen mit beispielsweise dem Gleitmittel, den Geschmack-, Süß- und Aromastoffen sowie gegebenenfalls den restlichen Füll-, Binde- und Sprengmitteln beizumischen.

Zur besseren Abdeckung des unangenehmen Geschmacks hat es sich bewährt, die Mesna Schluck-Tabletten mit einem geeigneten Überzug zu versehen. Dieser Überzug kann eine konventionelle Zuckerdragierung oder aber auch ein polymerhaltiger Filmüberzug sein. Beispielsweise kommen hierfür in Frage: Copolymerisat auf Basis von Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern (zum Beispiel Eudragit E), Hydroxypropylmethylcellulose, Molekulargewicht 11 000 (zum Beispiel Pharmacoat 606), Ethylcellulose (zum Beispiel Aquacoat).

Die Herstellung der Tabletten (alle Schritte außer der Trocknung) erfolgt zum Beispiel bei Temperaturen zwischen 10 °C und 80 °C vorzugsweise 18 °C bis 50 °C insbesondere 20 °C bis 30 °C.
Die Trocknung des Granulats erfolgt beispielsweise zwischen 40 °C und 80°C vorzugsweise 50 °C bis 70 °C.
Falls das Granulat als solches als Arzneimittel verwendet wird, beispielsweise als Trinkgranulat, enthält dieses vorzugsweise neben dem Wirkstoff Mesna nur ein Bindemittel. Bei dem Bindemittel kann es sich um eines der angegebenen Bindemittel handeln, aber es können auch Gemische solcher Bindemittel verwendet werden. Vorzugsweise verwendet man 0,1 - 1 Gewichtsteile Bindemittel auf einen Gewichtsteil Mesna. Die obere Korngröße eines solchen Granulates liegt bei 3 mm.
Das Granulat enthält beispielsweise 100 mg bis maximal 2 g Mesna. Das Mesna ist im allgemeinen in einer solchen Menge in dem Granulat vorhanden, daß es 10 - 80 Gewichtsprozent der Granulatmasse ausmacht. Bindemittel, Füllmittel und gegebenenfalls Gleitmittel bewegen sich in der gleichen Größenordnung wie bei den Tabletten.
Zur Geschmackskaschierung empfiehlt es sich, das Granulat, welches direkt eingenommen wird, mit einem Überzug zu versetzen. Es handelt sich hier um die bekannten und üblichen Überzüge, die sich zum Beispiel erst im sauren Magensaft auflösen oder aber auch magensaftresistent sein können und dann erst im Intestinaltrakt in Lösung gehen.

Es empfiehlt sich darüberhinaus, dem Granulat Geschmack-, Süß- und/oder Aromastoffe zuzumischen.

Als Aromastoffe kommen zum Beispiel folgende Pulveraromen in Frage: Ananas, Apfel, Aprikose, Himbeere, Kirsche, Kola, Orange, Passionsfrucht, Zitrone, Grapefruit.
Das Granulat soll 0,05 - 0,2 Gewichtsteile Aroma, bezogen auf 1 Gewichtsteil Mesna, enthalten.
Als Süßungsmittel können folgende Stoffe eingesetzt werden: Saccharin und sein Natriumsalz, Cyclaminsäure und ihr Natriumsalz, Ammoniumglycyrrhizinat, Fructose, Saccharose, Xylit, Glucose, Sorbit, Mannit. Das Granulat soll 0,003 - 12 Gewichtsteile Süßungsmittel, bezogen auf 1 Gewichtsteil Mesna, enthalten.
Man kann das Granulat zur Geschmacksverbesserung mit einem in Wasser unlöslichen Lack überziehen. Folgende Substanzen werden beispielsweise für diesen Zweck verwendet: Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure und neutralen Methacrylsäureestern, die in Wasser und Speichel unlöslich sind, im sauren Bereich sich aber auflösen (wie zum Beispiel Eudragit® E).
Man kann aber auch magensaftresistente Lacke einsetzen, wie zum Beispiel Schellack, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder Polymerisat von Methacrylsäure und Methacrylsäureestern (zum Beispiel Eudragit® L und S). Diesen magensaftresistenten Granulaten kann man zur Stabilisierung organische Säure zusetzen, um die applizierbare Suspension schwach sauer einzustellen. Auf das Granulat sollen 0,0125 - 2 Gewichtsteile Lacktrockensubstanz pro 1 Gewichtsteil Mesna aufgetragen werden.

Die angegebenen Geschmack-, Süß- und Aromastoffe kommen in den angegebenen Mengen auch für die erfindungsgemäßen Mesna-Tabletten in Frage. Dasselbe gilt auch für die Überzüge.

Beispiel 1:

Zur Herstellung eines Granulates für 4000 Tabletten mit 300 mg Mesna pro Tablette werden 1200 g Mesna, 280 g Lactose, 120 g Calciumhydrogenphosphat und 120 g Maisstärke durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gegeben und anschließend 15 Minuten lang in einem geeigneten Mischer homogenisiert. Anschließend wird mit einer Mischung von 616 g Isopropanol und 284 g Wasser, die 60 g Polyvinylpyrrolidon enthält, angefeuchtet und die feuchte Masse durch ein Sieb der Maschenweite 2 mm passiert. Die Trocknung des Granulates erfolgt beispielsweise in der Wirbelschicht bei einer Zulufttemperatur von 70 °C über einen Zeitraum von 8 Minuten.
Das getrocknete Granulat wird dann beispielsweise zusammen mit 80 g Maisstärke und 120 g mikrokristalliner Cellulose durch ein 0,8 mm-Sieb gegeben und 20 Minuten in einem geeigneten Mischer homogenisiert. Anschließend werden 20 g Magnesiumstearat hinzugefügt und nochmals 2 Minuten gemischt. Die so erhaltene Preßmasse wird auf einer geeigneten Tablettenpresse beispielsweise zu Tabletten mit folgenden tehnologischen Daten verpreßt:

Sollmasse	500,0 mg
Durchmesser	11,0 mm
Wölbungsradius	8,5 mm
Dicke	5,4 - 5,6 mm

Die Tabletten können anschließend in einem geeigneten Gerät mit 225 g einer Filmsuspension (enthaltend eine übliche polymerhaltige Überzugsmasse oder eine übliche zuckerhaltige Überzugsmasse) kontinuierlich besprüht werden, so daß die einzelne Tablette einen Film von 15 mg Gewicht erhält.

Beispiel 2:

Zur Herstellung eines Mesna-Granulates werden 4 kg Mesna Reinsubstanz mit 1,9 kg einer Lösung von 114 g Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 25 in einer Mischung aus 1126 g Isopropanol und 660 g Wasser angefeuchtet und durch ein 2 mm-Sieb granuliert. Diese feuchte Masse wird in der Wirbelschicht bis zu einer Restfeuchte von weniger als 30 % relative Feuchte getrocknet und auf eine maximale Korngröße von 1 mm gesiebt. Zur Geschmackskaschierung wird dieses Granulat in einem Wirbelschichtsprühgerät mit einer Suspension folgender Zusammensetzung überzogen:

Eudragit® E (12,5%ige Lösung in Isopropanol/Aceton)	4,80 kg
Magnesiumstearat	0,48 kg
Isopropanol	6,72 kg
	12,00 kg

Eudragit E ist ein handelsübliches kationisches Polymerisat auf Methacrylatbasis zum Überziehen von Arzneiformen.
Es empfiehlt sich, nach Auftrag von 6 kg Suspension eine Zwischentrocknung durchzuführen und das Granulat durch ein 1,5 mm-Sieb zu geben. Nach Auftrag der gesamten Suspension wird noch einmal auf eine Korngröße von 1,8 mm gesiebt.
Zur Geschmacksverbesserung wird diesem Wirkstoffgranulat ein aromatisiertes Zuckergranulat folgender Zusammensetzung zugesetzt:

Staubzucker	14,400 kg
Aroma (pulvis)	0,406 kg

werden gemischt und mit 0,9 kg Wasser angefeuchtet, durch ein 2 mm-Sieb granuliert und in einem geeigneten Trockner bis zu einer Restfeuchte von weniger als 30 % relative Feuchte getrocknet.
Schließlich werden beide Granulate homogen gemischt und zu 5 g in Beutel dosiert. Ein Beutel enthält 1 g Mesna.
Zur Einnahme wird der Inhalt eines Beutels in 100 mg Wasser suspendiert.

Patentansprüche

1. Tablette enthaltend als Wirkstoff Mesna, gegebenenfalls übliche Geschmack-, Süß- und Aromastoffe, sowie jeweils bezogen auf einen Gewichtsteil Mesna
   0,01 - 1 Gewichtsteile eines Bindemittels
   0,03 - 0,4 Gewichtsteile eines Sprengmittels
   0,01 - 0,2 Gewichtsteile eines Gleitmittels
   0,1 - 1 Gewichtsteile eines Füllmittels sowie im Falle einer Brausetablette noch zusätzlich
   0,05-30 Gewichtsteile einer üblichen physiologisch unbedenklichen Brausemischung.

2. Tablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Tablette 10 - 80 Gewichtsprozent Mesna enthält, sowie die in Anspruch 1 angegebenen Stoffe, jeweils bezogen auf einen Gewichtsteil Mesna.

3. Tablette nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Tablette mit einem üblichen Film überzogen ist.

4. Verfahren zur Herstellung einer stabilen Tablette enthaltend als Wirkstoff Mesna, gegebenenfalls übliche Geschmack-, Süß- und Aromastoffe, sowie jeweils bezogen auf einen Gewichtsteil Mesna
   0,01 - 1 Gewichtsteile eines Bindemittels
   0,03 - 0,4 Gewichtsteile eines Sprengmittels
   0,01 - 0,2 Gewichtsteile eines Gleitmittels
   0,1 - 1 Gewichtsteile eines Füllmittels sowie im Falle einer Brausetablette noch zusätzlich
   0,05-30 Gewichtsteile einer üblichen physiologisch unbedenklichen Brausemischung
   dadurch gekennzeichnet,
   daß man Mesna zuerst mit einem C_1-C_4-Alkohol oder Aceton oder einer Mischung der genannten organischen Mittel mit Wasser und einem Füllmittel sowie Bindemitteln, gegebenenfalls auch einem Sprengmittel sowie gegebenenfalls im Falle einer Brausetablette mit dem CO_2-Lieferer der Brausemischung in an sich bekannter Weise granuliert, wobei die genannten Hilfsstoffe in den auf einen Gewichtsteil Mesna bezogenen Mengen verwendet werden oder auch nur ein Teil dieser Mengen zusetzt und den Rest nach der Granulierung zufügt, das erhaltene Granulat trocknet und anschließend das Gleitmittel sowie im Falle einer Brausetablette die organische Säure der Brausemischung oder auch die gesamte Brausemischung und gegebenenfalls den Rest an Binde-, Füll- und Sprengmittel sowie gegebenenfalls übliche Geschmack-, Süß- und Aromastoffe zusetzt, das ganze homogenisiert, anschließend zu Tabletten verpreßt und gegebenenfalls die so erhaltenen Tabletten in hierfür bekannter Weise mit einem Filmüberzug versieht.

5. Granulat enthaltend als Wirkstoff Mesna, gegebenenfalls übliche Geschmack-, Süß- und Aromastoffe, sowie jeweils bezogen auf einen Gewichtsteil Mesna
   0,01 - 1 Gewichtsteile eines Bindemittels sowie gegebenenfalls
   0,01 - 0,2 Gewichtsteile eines Gleitmittels
   0,1 - 1 Gewichtsteile eines Füllmittels.

6. Granulat nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Granulat mit einem üblichen Film überzogen ist.

7. Verfahren zur Herstellung eines Mesna-Granulats enthaltend als Wirkstoff Mesna, gegebenenfalls übliche Geschmack-, Süß- und Aromastoffe, sowie jeweils bezogen auf einen Gewichtsteil Mesna
   0,01 - 1 Gewichtsteile eines Bindemittels sowie gegebenenfalls
   0,01 - 0,2 Gewichtsteile eines Gleitmittels
   0,1 - 1 Gewichtsteile eines Füllmittels
   dadurch gekennzeichnet, daß man einen Gewichtsteil Mesna mit einem C_1-C_4-Alkohol oder Aceton oder einer Mischung der genannten organischen Mittel mit Wasser und
   0,01 - 1 Gewichtsteilen eines Bindemittels sowie gegebenenfalls
   0,1 - 1 Gewichtsteilen eines Füllmittels und/oder
   0,01 - 0,2 Gewichtsteilen eines Gleitmittels
   granuliert, das erhaltene Granulat trocknet, das trockene Granulat gegebenenfalls mit einem Filmüberzug versieht und gegebenenfalls übliche Geschmack-, Süß- und Aromastoffe zusetzt, das ganze homogenisiert und gegebenenfalls das so erhaltene Produkt in hierfür bekannter Weise mit einem Filmüberzug versieht.

Claims

1. A tablet containing mesna as active substance, optional conventional flavouring, sweetening and aromatic substances, as well as
0.01 - 1 parts by weight of a binder
0.03 - 0.4 parts by weight of a disintegrating agent
0.01 - 0.2 parts by weight of a lubricant
0.1 - 1 parts by weight of a filler as well as, in the case of an effervescent tablet, an additional
0.05 - 30 parts by weight of a conventional physiologically acceptable effervescent mixture, each being with respect to one part by weight of mesna.

2. A tablet according to Claim 1, characterised in that the tablet contains 10 - 80 parts by weight of mesna and the substances cited in Claim 1, each being with respect to one part by weight of mesna.

3. A tablet according to one or more of the preceding Claims, characterised in that the tablet is coated with a conventional film.

4. A process for the preparation of a stable tablet containing mesna as active substance, optional conventional flavouring, sweetening and aromatic substances, as well as
0.01 - 1 parts by weight of a binder
0.03 - 0.4 parts by weight of a disintegrating agent
0.01 - 0.2 parts by weight of a lubricant
0.1 - 1 parts by weight of a filler as well as, in the case of an effervescent tablet, an additional
0.05 - 30 parts by weight of a conventional physiologically acceptable effervescent mixture, each being with respect to one part by weight of mesna, characterised in that mesna is first granulated in a way which is known per se with a C_1-C_4-alcohol or acetone or a mixture of the organic agents mentioned with water and a filler and binders, optionally also a disintegrating agent and optionally, in the case of an effervescent tablet, with the CO_2 supplier from the effervescent mixture, wherein the auxiliary substances mentioned are used in the amounts relating to one part by weight of mesna or else only a part of these amounts is used and the remainder is added after granulation, the granulate obtained is dried and then the lubricant and, in the case of an effervescent tablet, the organic acid from the effervescent mixture or else the whole effervescent mixture and optionally the remainder of the binder, filler and disintegrating agent as well as optional flavouring, sweetening and aromatic substances, are added, the entire mixture is homogenised and then compressed to form tablets and optionally the tablets obtained in this way are provided with a film coating in a known manner.

5. A granulate containing mesna as active substance, optional conventional flavouring, sweetening and aromatic substances as well as
0.01 - 1 parts by weight of a binder and optionally
0.01 - 0.2 parts by weight of a lubricant
0.1 - 1 part by weight of a filler,
each being with respect to one part by weight of mesna.

6. A granulate according to one or more of the preceding Claims, characterised in that the granulate is coated with a conventional film.

7. A process for preparing a mesna granulate containing mesna as active substance, optional conventional flavouring, sweetening and aromatic substances, as well as
0.01 - 1 parts by weight of a binder and optionally
0.01 - 0.2 parts by weight of a lubricant
0.1 - 1 part by weight of a filler,
each being with respect to one part by weight of mesna, characterised in that one part by weight of mesna is granulated with a C_1-C_4-alcohol or acetone or a mixture of the organic agents mentioned with water and
0.01 - 1 parts by weight of a binder and optionally
0.1 - 1 parts by weight of a filler and/or
0.01 - 0.2 parts by weight of a lubricant, the granulate obtained is dried, the dry granulate is optionally provided with a film coating and optionally conventional flavouring, sweetening and aromatic substances are added, the whole mixture is homogenised and the product obtained in this way is optionally provided

with a film coating in a known manner.

Revendications

1. Comprimé contenant comme principe actif du mesna, éventuellement des agents de sapidité, édulcorants et aromatisants usuels, et aussi, toujours par rapport à 1 partie en poids de mesna
   de 0,01 à 1 partie en poids d'un liant,
   de 0,03 à 0,4 partie en poids d'un désintégrant,
   de 0,01 à 0,2 partie en poids d'un lubrifiant,
   de 0,1 à 1 partie en poids d'une charge, et éventuellement, dans le cas d'un comprimé effervescent, de plus
   de 0,05 à 30 parties en poids d'un mélange effervescent usuel physiologiquement inoffensif.

2. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le comprimé contient de 10 à 80 % en poids de mesna, ainsi que les substances indiquées dans la revendication 1, toujours par rapport à 1 partie en poids de mesna.

3. Comprimé selon l'une ou plusieurs des revendications précédentes, caractérisé en ce que le comprimé est enrobé d'un film usuel.

4. Procédé pour préparer un comprimé stable contenant comme principe actif du mesna, éventuellement des agents de sapidité, édulcorants et aromatisants usuels, et aussi, toujours par rapport à 1 partie en poids de mesna
   de 0,01 à 1 partie en poids d'un liant,
   de 0,03 à 0,4 partie en poids d'un désintégrant,
   de 0,01 à 0,2 partie en poids d'un lubrifiant,
   de 0,1 à 1 partie en poids d'une charge, et éventuellement, dans le cas d'un comprimé effervescent, de plus
   de 0,05 à 30 parties en poids d'un mélange effervescent usuel physiologiquement inoffensif,
   caractérisé en ce qu'on granule d'une manière connue en soi du mesna, tout d'abord avec un alcool en C_1-C_4 ou de l'acétone ou un mélange des composés organiques mentionnés avec de l'eau, et avec une charge et des liants, éventuellement aussi avec un désintégrant et éventuellement, dans le cas d'un comprimé effervescent, avec le précurseur de CO_2 du mélange effervescent, auquel cas les adjuvants mentionnés sont utilisés en les quantités rapportées à 1 partie en poids de mesna, ou encore on n'ajoute qu'une partie de ces quantités, le reste étant ajouté après la granulation, on sèche le granulé obtenu, puis on ajoute le lubrifiant et, dans le cas d'un comprimé effervescent, l'acide organique du mélange effervescent ou aussi la totalité du mélange effervescent et éventuellement le reste de liant, de charge et de désintégrant, et éventuellement des agents de sapidité, édulcorants et aromatisants usuels, on homogénéise l'ensemble, puis on le comprime pour obtenir des comprimés, puis, d'une manière connue, on applique éventuellement sur les comprimés obtenus un film d'enrobage.

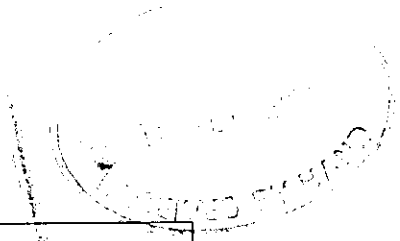
5. Granulé contenant comme principe actif du mesna, éventuellement des agents de sapidité, édulcorants et aromatisants usuels, et aussi, toujours pour 1 partie en poids de mesna
   de 0,01 à 1 partie en poids d'un liant et éventuellement
   de 0,01 à 0,2 partie en poids d'un lubrifiant,
   de 0,1 à 1 partie en poids d'une charge.

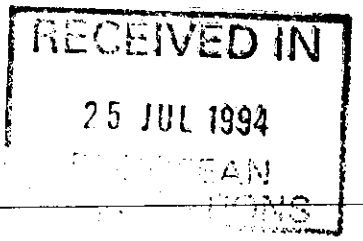
6. Granulé selon l'une ou plusieurs des revendications précédentes, caractérisé en ce que le granulé est enrobé d'un film usuel.

7. Procédé pour préparer un granulé de mesna, éventuellement des agents de sapidité, édulcorants et aromatisants usuels, et aussi, toujours pour 1 partie en poids de mesna
   de 0,01 à 1 partie en poids d'un liant et éventuellement
   de 0,01 à 0,2 partie en poids d'un lubrifiant,
   de 0,1 à 1 partie en poids d'une charge,
   caractérisé en ce qu'on granule 1 partie en poids de mesna avec un alcool en C_1-C_4 ou de l'acétone ou un mélange des substances organiques mentionnées, avec de l'eau et avec
   de 0,01 à 1 partie en poids d'un liant et éventuellement

de 0,1 à 1 partie en poids d'une charge et/ou
de 0,01 à 0,2 partie en poids d'un lubrifiant,
on sèche le granulé obtenu, on applique éventuellement sur le granulé séché un film d'enrobage, et éventuellement on ajoute des agents de sapidité, édulcorants et aromatisants usuels, on homogénéise l'ensemble et éventuellement on applique sur le produit ainsi obtenu, d'une manière connue en soi, un film d'enrobage.

For official use





Your reference ACF/RL E07488GB

Notes

Please type. or write in dark ink using CAPITAL letters.

A prescribed fee is payable with this form. For details, please contact the Patent Office (telephone 071 438 4700).

Paragraph 1 of Schedule 4 to the Patents Rules 1990 governs the completion and filing of this form.

This form must be filed in duplicate and must be accompanied by a translation into English, in duplicate, of:

the whole description

those claims appropriate to the UK (in the language of the proceedings)

including all drawings, whether or not these contain any textual matter but excluding the front page which contains bibliographic information. The translation must be verified to the satisfaction of the Comptroller as corresponding to the original text.

The Patent Office

Filing of translation of European Patent (UK) under Section 77(6)(a)

Form 54/77 **Patents Act 1977**

1 European Patent number

1 Please give the European Patent number:

0 468 245

2 Proprietor's details

2 Please give the full name(s) and address(es) of the proprietor(s) of the European Patent (UK):

Name

ASTA MEDICA AG

Address

AN DER PIKARDIE 10
D-01277 DRESDEN
GERMANY

Postcode

ADP number (if known):

3 European Patent Bulletin date

3 Please give the date on which the mention of the grant of the European Patent (UK) was published in the European Patent Bulletin or, if it has not yet been published, the date on which it will be published:

Date

20/04/1994

(day month year)

Please turn over

4 Agent's details

4 Please give name of agent (if any):

ELKINGTON AND FIFE

5 An address for service in the United Kingdom must be supplied.

5 Address for service

Please give a name and address in the United Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name

ELKINGTON AND FIFE

Address

PROSPECT HOUSE
8 PEMBROKE ROAD
SEVENOAKS
KENT

Postcode TN13 1XR

ADP number (if known) 67004

Signature

Please sign here ➡

Signed

Date 18/07/1994

(day month year)

Reminder

Have you attached:

☑ one duplicate copy of this form?

☑ two copies of the translation including any drawing (verified to the satisfaction of the Comptroller)?

☐ any continuation sheets (if appropriate)?

THE PATENTS ACT 1977, AS AMENDED,

AND

THE RULES MADE THEREUNDER

I, Dr. Joan Edwards, D.Phil., MA.(Oxon), MITI., translator to Messrs. Taylor & Meyer, of 29 Kingsmead Road, London SW2 3HY, declare that I am conversant with the German and English languages and that to the best of my knowledge and belief the accompanying text is a true translation of the text on which the European Patent Office has granted or intends to grant European Patent No. 0 468 245 in the name of Asta Pharma Aktiengesellschaft.

Signed this 18th day of July, 1994

.....Joan Edwards.....

The chemical name for the active substance mesna is sodium 2-mercaptoethanesulphonate.

Mesna protects, for example, the urinary organs during ifosamide treatment of tumours. In addition, mesna has long been used as a mucolytic agent.

Mesna is a white, hygroscopic powder with a characteristic odour. The substance is very sensitive to oxidation and rapidly reacts on contact with oxygen, especially in a moist atmosphere, to give dimesna.

Mesna has hitherto been applied orally, parentally and as an inhalant. All the forms of presentation used have been liquid preparations. For oral application, only an aqueous solution is supplied. Since mesna is very sensitive to oxidation and reacts to give barely absorbable dimesna in the presence of oxygen, the aqueous solution must be protected from oxygen. The solution is sealed in glass ampoules for this purpose. The ampoules have to be opened by the patients just before use. This is an awkward procedure for oral application. Moreover, the solution is relatively heavy and demands a lot of storage space.

The main disadvantage of the drinking solution is the very unpleasant taste, so that patients are very reluctant to take it, even when it is flavoured. Since patients being treated with cytostatic substances often suffer from nausea and loss of appetite in any case, the unpleasant taste further impairs cooperation. For the reasons given above, there has long been a need for a pleasantly flavoured, stable and individually dosed oral form of presentation.

Although mesna is a crystalline powder, all attempts to prepare tablets, coated tablets or soft gelatine capsules have hitherto failed. In the case of soft gelatine

capsules, good protection from oxygen and decomposition was achieved by embedding in a lipid matrix. Due to interaction of the mesna with the capsule coverings, however, cracks were continually produced in the capsules during storage. The capsules were physically unstable. Direct formation of tablets of the active substance was also unsuccessful due to the high bulk volume of up to 500 ml/100 g.

Aqueous granulation of the active substance as preparation for forming tablets could not be achieved either by making into a conventional paste or by fluidised bed granulation, because mesna liquefies immediately on contact with water.

Surprisingly, it has now been found that mesna can be readily granulated using ispropanol or a mixture of water and isopropanol and that the granulate obtained can be readily further processed, using further auxiliary substances, to produce tablets and coated tablets. These tablets have high chemical stability, are easy to take and have virtually no taste if they are swallowed immediately.

Therefore, the invention relates to a tablet which contains, with reference to one part by weight of mesna,

0.01 - 1 parts by weight of a binder,
0.03 - 0.4 parts by weight of a disintegrant,
0.01 - 0.2 parts by weight of a lubricant and
0.1 - 1 parts by weight of a filler and, in the case of an effervescent tablet, an additional 0.05 - 30 parts by weight of a conventional physiologically acceptable effervescent mixture. In addition, this type of tablet may optionally also contain conventional physiologically acceptable flavouring, sweetening and/or aromatic substances.

Furthermore, the invention relates to a granulate which can be used for this type of tablet.

The amount by weight of mesna in this type of tablet is generally between 10 and 80 percent by weight, the remainder being the previously cited auxiliary substances, wherein the amount of each is with reference to one part by weight of mesna. For example, the preparations according to the invention contain 100 to 800 mg of mesna, preferably 300 to 500 mg of mesna.

Furthermore, the invention relates to a process for preparing this type of stable mesna tablet, which contains mesna as active substance (for example 10 - 80 wt.%), optionally conventional flavouring, sweetening and aromatic substances and, with reference to one part by weight of mesna
0.01 - 1 parts by weight of a binder,
0,03 - 0,4 parts by weight of a disintegrant,
0.01 - 0.2 parts by weight of a lubricant,
0.1 - 1 parts by weight of a filler and, in the case of an effervescent tablet, an additional 0.05 - 30 parts by weight of a conventional physiologically acceptable effervescent mixture and the preparation of a corresponding granulate, wherein preparation takes place in that mesna is first granulated with a C_1-C_4 alcohol or acetone or a mixture of the organic substances mentioned with water and a filler and binders, optionally also a disintegrant, in a manner which is known per se, wherein the auxiliary substances mentioned are used in the amounts specified with respect to one part by weight of mesna, or else only part of these amounts are added and the remainder is added after granulation, the granulate obtained is dried and then the lubricant and optionally the remainder of the binder, filler and disintegrant is added, the whole is homogenised and then compressed to form tablets and optionally the

tablets thus obtained are provided with a film coating using a known method. In the case of an effervescent tablet, the organic acid from the effervescent mixture or else the whole effervescent mixture is also added after drying the granulate.

Further specific forms of the invention are given in the Patent Claims.

Examples of auxiliary substances and carriers according to the invention which are in accordance with the Claims are:

Fillers: for example starch, cellulose, lactose, saccharose, fructose, sorbitol, mannitol, calcium phosphate, calcium hydrogen phosphate.
The total amount of filler in the tablet is 0.1 - 1 parts by weight, with reference to one part by weight of mesna.

Binders: for example gelatine, cellulose ether, pectins, alginates (sodium alginate), polyvinylpyrrolidone, lactose, microcrystalline cellulose (Avicel).
The total amount of binder in the tablet is 0.01 - 1 parts by weight, with reference to one part by weight of mesna.

Disintegrant: for example alginates, starch (corn starch), pectins, carboxymethyl cellulose, ultramylopectin, bentonite, polyvinyl-polypyrrolidone (in polyvinylpoly-pyrrolidone, the thread-like macromolecules of the polyvinylpyrrolidone are cross-linked; the product is insoluble in all conventional solvents; it has a porous

structure and is capable of swelling up a great deal;

particle size distribution: ca. 50% > 50 µm,
a maximum of 1% > 250 µm;
Bulk density: 280 - 380 g/litre)
The total amount of disintegrant in the tablet may be 1 - 10 wt.%.

Lubricants: for example stearic acid, stearates, polyglycols, talc, highly dispersed silicon dioxide.
The amount of lubricant per 1 part by weight of mesna is, in the case of a conventional tablet for swallowing, preferably 0.01 - 0.1, in particular 0.01 - 0.05 parts by weight.
In the case of an effervescent tablet 0.05 - 0.15 parts by weight of lubricant are preferably used to 1 part by weight of mesna.
The total amount of lubricant in the tablet may be 0.2 - 10 wt.%.

Lactose (for example coarse-grained) and/or calcium hydrogen phosphate are preferably used as fillers, polyvinylpyrrolidone and/or microcrystalline cellulose (Avicel) are preferably used as binders, starch, preferably corn starch, is preferably used as a disintegrant and stearates (for example magnesium stearate) are preferably used as lubricants.

The following are used, for example, to 1 part by weight of mesna:
Lactose; 0.06 - 0.4 parts by weight, preferably 0.13 - 0.33, in particular 0.2 - 0.25 parts by weight.

Calcium hydrogen phosphate; 0.1 - 0.3 parts by weight, preferably 0.1 - 0.23, in particular 0.1 - 0.12 parts by weight.
Corn starch (for the granulate phase); 0.03 - 0.3 parts by weight, preferably 0.13 - 0.33, in particular 0.2 - 0.25 parts by weight.
Polyvinylpyrrolidone; 0.02 - 0.1 parts by weight, preferably 0.03 - 0.06, in particular 0.04 - 0.06 parts by weight.
Microcrystalline cellulose (Avicel); 0.03 - 0.3 parts by weight, preferably 0.05 - 0.25, in particular 0.08 - 0.1 parts by weight.
Corn starch (for the exterior phase, that is after granulation); 0.02 - 0.25 parts by weight, preferably 0.03 - 0.1, in particular 0.06 - 0.07 parts by weight.
Magnesium stearate; 0.01 - 0.03 parts by weight, preferably 0.01 - 0.02, in particular 0.015 - 0.018 parts by weight.
The ratio of the auxiliary substances to each other is for example in the range
lactose : calcium hydrogen phosphate : corn starch : polyvinypyrrolidone (granulate phase) : Avicel : corn starch : magnesium stearate (exterior phase) of say
1 : 0.4 : 0.4 : 0.2 : 0.4 : 0.3 : 0.07.

If a different binder from polyvinylpyrrolidone is used, the following amounts are used, for example, to 1 part by weight of mesna:

gelatine:	0.01 - 0.06 parts per one part by weight of mesna
cellulose ether:	0.01 - 0.04 parts per one part by weight of mesna
pectin:	0.01 - 0.04 parts per one part by weight of mesna
sodium alginate:	0.01 - 0.1 parts per 1 part by weight of mesna

In addition to the active substance mesna, the granulate preferably contains lactose, calcium hydrogen phosphate, corn starch and polyvinylpyrrolidone (as binder). Calcium hydrogen phosphate acts, for example, as a filler and the corn starch preferably acts as a tablet disintegrant. In the exterior tablet phase corn starch is preferably used, again as a disintegrant, and microcrystalline cellulose (Avicel) is used as a dry binder.

A lactose with the following particle size fractions is preferably used as lactose:

Particle size distribution	100 %	< 800 µm
	12-35 %	< 400 µm
	Max. of 7%	< 200 µm

In addition, it is favourable if the lactose used satisfies the following conditions:

Bulk density:	560 g/litre
Tamped down weight:	620 g/litre
Angle of rest (flowability):	35°

Types K 25, K 30 and K 90 may be used, for example, as polyvinylpyrrolidone.
Polyvinylpyrrolidones are characterised by a K value which is calculated from the relative viscosity. It is a measure of the degree of polymerisation and molecular weight. The previously mentioned polyvinylpyrrolidones are characterised by the following parameters:

Molecular weight:

PVP K 25 =	29 000
PVP K 30 =	45 000
PVP K 90 =	1 100 000

Particle size distribution as a percentage:

	> 50 µm	> 100 µm	> 200 µm	> 250 µm
PVP K 25	90 %	50 %	5 %	max. 1 %
PVP K 30	90 %	50 %	5 %	max. 1 %
PVP K 90			95 %	90 %

Bulk density:

PVP K 25 = 400 - 600 g/litre
PVP K 30 = 400 - 600 g/litre
PVP K 90 = 110 - 250 g/litre.

For granulating the active substance mesna, a mixture of isopropanol and water is preferably used, which contains, for example, 10 % to 50 %, preferably 20 % to 40 % and in particular 30 % to 35 % of water. With reference to the active substance mesna, for example 0.3 to 3 parts, preferably 0.5 to 2 parts and in particular 0.7 to 1 part of this granulating liquid is preferably used. Instead of isopropanol, other C_1 - C_4 alcohols (for example methanol, ethanol) or acetone may also be used. This agent may also be used as a mixture with water, wherein the same mixing ratio as used for the ispropanol/water mixtures is appropriate. In addition, it is advantageous to add a binder such as polyvinylpyrrolidone to the granulating solution, wherein the amount of polyvinylpyrrolidone is for example 0.1 % to 10 %, preferably 1 % to 5 % and in particular 3 % to 5 %.

In addition, it may be advantageous to add other conventional pharmaceutical auxiliary substances and carriers to the granulate or during granulation.

Furthermore, the tablets may also contain: anti-adhesion substances, absorption accelerators, hydrophilising

substances, moisturisers and substances equivalent thereto, as well as conventional flavouring, sweetening and aromatic substances.

If the tablet according to the invention is an effervescent tablet, then this tablet also contains a conventional physiologically acceptable effervescent mixture. The amount of this effervescent mixture, with reference to one part by weight of mesna, is 0.05 - 30 parts by weight. An effervescent mixture of this type consists of a substance which releases carbon dioxide (CO_2 provider) in the presence of an acid in aqueous or alcoholic medium and a physiologically acceptable organic acid. Suitable CO_2-providing substances are, for example, sodium, potassium, magnesium or calcium carbonates or hydrogen carbonates, preferably the neutral carbonates in the case of magnesium and calcium. Mixtures of these carbonates are also possible. Suitable organic acids which release carbon dioxide from this type of carbonate are, for example, organic saturated or unsaturated di- and tricarboxylic acids with 2 to 8, preferably 2 to 6 carbon atoms, which may also contain one, two, three or four, preferably one or two hydroxyl groups. Examples of these are citric acid, tartaric acid, adipic acid, maleic acid, fumaric acid. Alginic acid can also be used. Mixtures of the acids mentioned are also possible.

0.02 - 18 parts by weight, for example, of the CO_2-providing component in the effervescent mixture and 0.03 - 12 parts by weight of the relevant acid component are used to one part by weight of mesna. When preparing the effervescent tablet, the entire effervescent mixture may be added as such, for example, after the granulating stage. However it is also possible or preferred to add the component in the effervescent mixture which provides the carbon dioxide before granulating and to admix the

corresponding relevant acid component later, to the dry granulate, together with, for example, the lubricant, flavouring, sweetening and aromatic substances as well as optionally the remainder of the filler, binder and disintegrant.

To shield the unpleasant taste more effectively, it has proven worthwhile to provide the mesna tablets for swallowing with a suitable coating. This coating may be a conventional sugar dragee coating or else it may be a polymer-containing film coating. Suitable examples of these are copolymers based on dimethylaminoethyl methacrylate and neutral methacrylates (for example Eudragit E), hydroxypropyl methylcellulose, molecular weight 11 000 (for example Pharmacoat 606), ethyl cellulose (for example Aquacoat).

The tablets are prepared (all stages except for drying) at temperatures, for example, between 10°C and 80°C, preferably 18°C to 50°C, in particular 20°C to 30°C.

The granulates are dried at, for example, between 40°C and 80°C, preferably 50°C to 70°C.

If the granulate is used as such as a pharmaceutical preparation, for example as a drinking granulate, this preferably contains only a binder in addition to the active substance mesna. The binder may be one of the binders cited, but a mixture of such binders may also be used. 0.1 - 1 parts by weight of binder is preferably used to one part by weight of mesna. The upper particle size in a granulate of this type is 3 mm.

The granulate contains, for example, 100 mg to a maximum of 2 g of mesna. Mesna is generally present in the granulate in an amount such that it makes up 10 - 80 percent by

weight of the mass of the granulate. Binder, filler and optionally lubricant vary by the same order of magnitude as in the tablets.

In order to conceal the taste, it is recommended that granulate which is taken directly is provided with a coating. These may be known and conventional coatings which only dissolve, for instance, in acid gastric juice or else they may be resistant to gastric juice and only go into solution in the intestinal tract.

In addition, it is recommended that flavouring, sweetening and/or aromatic substances be added to the granulate.

Suitable aromatic substances are the following: pineapple, apple, apricot, raspberry, cherry, cola, orange, passion fruit, lemon, grapefruit. The granulate should contain 0.05 - 0.2 parts by weight of aromatic substance, with reference to one part by weight of mesna.

The following substances may be used as sweeteners: saccharine and its sodium salt, cyclamic acid and its sodium salt, ammoniumglyclyl rhizinate, fructose, saccharose, xylitol, glucose, sorbitol, mannitol. The granulate should contain 0.003 - 12 parts by weight of sweetener, with reference to 1 part by weight of mesna. The granulate may be covered with a lacquer which is insoluble in water, to improve the taste. The following substances are used, for example, for this purpose: copolymers of dimethylaminomethacrylic acid and neutral methacrylates which are insoluble in water and saliva but dissolve in acids (such as, for example, Eudragit® E). Lacquers which are resistant to gastric juice, however, may also be used, such as, for example, shellac, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate and methacrylates (for example Eudragit® L and S). Organic acids may be added

to stabilise these granulates which are resistant to gastric juice, in order to make the suspension being applied weakly acid. 0.0125 - 2 parts by weight of dry lacquering substance should be applied per 1 part by weight of mesna.

The flavouring, sweetening and aromatic substances cited are used in the amounts also given for the mesna tablets according to the invention. The same applies to the coatings.

Example 1

To prepare a granulate for 4000 tablets with 300 mg of mesna per tablet, 1200 mg of mesna, 280 g of lactose, 120 g of calcium hydrogen phosphate and 120 g of corn starch are passed through a 0.8 mm mesh sieve and then homogenised for 15 minutes in a suitable mixer. This is then moistened with a mixture of 616 g of isopropanol and 284 g of water which contains 60 g of polyvinylpyrrolidone and the moist material passed though a 2 mm mesh sieve. The granulate is dried, for instance, in a fluidised bed with an incoming air temperature of 70°C for a period of 8 minutes,

The dried granulate is then, for example, passed through a 0.8 mm sieve together with 80 g of corn starch and 120 g of microcrystalline cellulose and homogenised for 20 minutes in a suitable mixer.

20 g of magnesium stearate are then added and mixing is continued for a further 2 minutes. The pressing dust thus obtained is compressed in a suitable tablet press to give, for example, tablets with the following technical data:

nominal mass	500.0 mg
diameter	11.0 mm
radius of raised portion	8.5 mm
thickness	5.4 - 5.6 mm

The tablets may then be continuously sprayed in a suitable apparatus with 225 g of a film suspension (containing a conventional polymer-containing coating material or a conventional sugar-containing coating material), so that an individual tablet is given a film of 15 mg weight.

Example 2

To prepare a mesna granulate, 4 kg of pure mesna is moistened with 1.9 kg of a solution of 114 g of polyvinylpyrrolidone with a K value of 25 in a mixture of 1126 g of isopropanol and 660 g of water and granulated through a 2 mm sieve. This moist material is dried in a fluidised bed to a residual moisture content of less than 30% relative humidity and screened to a maximum particle size of 1 mm. To conceal the taste, this granulate is coated in a fluidised bed spray apparatus with a suspension having the following composition:

Eudragit® E (12.2% strength solution in isopropanol/acetone)	4.80 kg
Magnesium stearate	0.48 kg
Isopropanol	6.72 kg
	12.00 kg

Eudragit E is a commercially available cationic polymer, based on methacrylate, for coating pharmaceutical preparations.

It is recommended that, after the application of 6 kg of suspension, intermediate drying is performed and the granulate is passed through a 1.5 mm sieve. After application of all the suspension, sieving is repeated to give a particle size of 1.8 mm.

To improve the taste, a flavoured sugar granulate with the following composition is added to this active substance granulate:

sugar powder	14.400 kg
flavouring (pulvis)	0.406 kg

mixed well and moistened with 0.9 kg of water, granulated through a 2 mm sieve and dried to a residual moisture content of less than 30% relative humidity in a suitable dryer.

Finally both granulates are homogeneously mixed and weighed into sachets in 5 g doses. One sachet contains 1 g of mesna.

When administered, the contents of one sachet is suspended in 100 ml of water.

Patent Claims:

1. A tablet containing mesna as active substance, optional conventional flavouring, sweetening and aromatic substances, as well as
0.01 - 1 parts by weight of a binder
0.03 - 0.4 parts by weight of a disintegrating agent
0.01 - 0.2 parts by weight of a lubricant
0.1 - 1 parts by weight of a filler as well as, in the case of an effervescent tablet, an additional
0.05 - 30 parts by weight of a conventional physiologically acceptable effervescent mixture, each being with respect to one part by weight of mesna.

2. A tablet according to Claim 1, characterised in that the tablet contains 10 - 80 parts by weight of mesna and the substances cited in Claim 1, each being with respect to one part by weight of mesna.

3. A tablet according to one or more of the preceding Claims, characterised in that the tablet is coated with a conventional film.

4. A process for the preparation of a stable tablet containing mesna as active substance, optional conventional flavouring, sweetening and aromatic substances, as well as
0.01 - 1 parts by weight of a binder
0.03 - 0.4 parts by weight of a disintegrating agent
0.01 - 0.2 parts by weight of a lubricant
0.1 - 1 parts by weight of a filler as well as, in the case of an effervescent tablet, an additional
0.05 - 30 parts by weight of a conventional physiologically acceptable effervescent mixture, each being with respect to one part by weight of mesna,

characterised in that mesna is first granulated in a way which is known per se with a C_1-C_4-alcohol or acetone or a mixture of the organic substances mentioned with water and a filler and binders, optionally also a disintegrating agent and optionally, in the case of an effervescent tablet, with the CO_2 supplier from the effervescent mixture, wherein the auxiliary substances mentioned are used in the amounts relating to one part by weight of mesna or else only a part of these amounts is used and the remainder is added after granulation, the granulate obtained is dried and then the lubricant and, in the case of an effervescent tablet, the organic acid from the effervescent mixture or else the whole effervescent mixture and optionally the remainder of the binder, filler and disintegrating agent as well as optional flavouring, sweetening and aromatic substances, are added, the entire mixture is homogenised and then compressed to form tablets and optionally the tablets obtained in this way are provided with a film coating in a known manner.

5. A granulate containing mesna as active substance, optional conventional flavouring, sweetening and aromatic substances as well as
0.01 - 1 parts by weight of a binder and optionally
0.01 - 0.2 parts by weight of a lubricant
0.1 - 1 part by weight of a filler,
each being with respect to one part by weight of mesna.

6. A granulate according to one or more of the preceding Claims, characterised in that the granulate is coated with a conventional film.

7. A process for preparing a mesna granulate containing mesna as active substance, optional conventional flavouring, sweetening and aromatic substances, as well as
0.01 - 1 parts by weight of a binder and optionally
0.01 - 0.2 parts by weight of a lubricant
0.1 - 1 part by weight of a filler,
each being with respect to one part by weight of mesna, characterised in that one part by weight of mesna is granulated with a C_1-C_4-alcohol or acetone or a mixture of the organic substances mentioned with water and
0.01 - 1 parts by weight of a binder and optionally
0.1 - 1 parts by weight of a filler and/or
0.01 - 0.2 parts by weight of a lubricant, the granulate obtained is dried, the dry granulate is optionally provided with a film coating and optionally conventional flavouring, sweetening and aromatic substances are added, the whole mixture is homogenised and the product obtained in this way is optionally provided with a film coating in a known manner.

REGISTER ENTRY FOR EP0468245

European Application No EP91111125.0 filing date 04.07.1991

Application in German

Priority claimed:
16.07.1990 in Federal Republic of Germany - doc: 4022525

Designated States BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE AT

Title TABLET AND GRANULATE CONTAINING MESNA AS ACTIVE AGENT.

Applicant/Proprietor
ASTA PHARMA AG, Weismüllerstrasse 45, W-6000 Frankfurt am Main 1, Federal Republic of Germany [ADP No. 50304500001]

Inventors
DIETER SAUERBIER, Rauhe Horst 18, W-4806 Werter, Federal Republic of Germany [ADP No. 59371401001]

JÜRGEN PROF. DR. ENGEL, Erlenweg 3, W-8755 Alzenau, Federal Republic of Germany [ADP No. 59371419001]

DR. ECKHARD MILSMANN, Akazienstrasse 23, W-4800 Bielefeld 14, Federal Republic of Germany [ADP No. 59371427001]

Classified to
A61K

Address for Service
ELKINGTON AND FIFE, Prospect House, 8 Pembroke Road, SEVENOAKS, Kent, TN13 1XR, United Kingdom [ADP No. 00000067004]

Publication No EP0468245 dated 29.01.1992 and granted by EPO 20.04.1994.
Publication in German

Examination requested 04.07.1991

Patent Granted with effect from 20.04.1994 (Section 25(1)) with title TABLET AND GRANULATE CONTAINING MESNA AS ACTIVE AGENT.. Translation filed 19.07.1994

20.01.1992 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details
from
ASTA PHARMA AG, Weismüllerstrasse 45, W-6000 Frankfurt am Main 1, Federal Republic of Germany [ADP No. 50304500001]
to
ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT, Incorporated in the Federal Republic of Germany, Weismüllerstrasse 45, W-6000 Frankfurt am Main 1, Federal Republic of Germany [ADP No. 59426395001]
Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

12.07.1993 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details
from
ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT, Incorporated in the Federal Republic of Germany, Weismüllerstrasse 45, W-6000 Frankfurt am Main 1, Federal Republic of Germany [ADP No. 59426395001]
to
ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT, Incorporated in the Federal Republic of Germany, An der Picardie 10, O-8020 Dresden, Federal Republic of Germany [ADP No. 59426395002]
Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

18.03.1994 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details
from
ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT, Incorporated in the Federal Republic of Germany, An der Picardie 10, O-8020 Dresden, Federal Republic of Germany [ADP No. 59426395002]
to
ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT, Incorporated in the Federal Republic of Germany, An der Pikardie 10, D-01277 Dresden, Federal Republic of Germany [ADP No. 59426395002]
Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

21.03.1994 FILE RAISED.
Entry Type 10.1 Staff ID. DD1 Auth ID. AA

**** END OF REGISTER ENTRY ****

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER EP0468245

PROPRIETOR(S)

ASTA Medica Aktiengesellschaft, Incorporated in the Federal Republic of Germany, An der Pikardie 10, D-01277 Dresden, Federal Republic of Germany

DATE FILED	04.07.1991
DATE GRANTED	20.04.1994
DATE NEXT RENEWAL DUE	04.07.1995
DATE NOT IN FORCE	
DATE OF LAST RENEWAL	
YEAR OF LAST RENEWAL	00
STATUS	PATENT IN FORCE