



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 16 082 T2 2004.04.15

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 997 148 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 16 082.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/JP98/01536

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 911 187.7

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/044933

(86) PCT-Anmeldetag: 03.04.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 15.10.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 03.05.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 02.07.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 15.04.2004

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/785

A61K 9/20, A61K 47/38

(30) Unionspriorität:

8658197 04.04.1997 JP

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Chugai Seiyaku K.K., Tokio/Tokyo, JP

(72) Erfinder:

MATSUDA, Katsuya, Toshima-ku, Tokyo 171-8545,
JP; KUBOTA, Ryuji, Kita-ku, Tokyo 115-8543, JP

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: PHOSPHATBINDENDE POLYMERZUBEREITUNGEN

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 eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**Technisches Gebiet**

[0001] Diese Erfindung betrifft eine Tablette, die ein phosphatbindendes Polymer enthält. Insbesondere betrifft sie eine Tablette, die ein phosphatbindendes Polymer, das eine mittlere Teilchengröße von 400 µm oder weniger aufweist, Teilchen von 500 µm Teilchengröße oder weniger in einem Verhältnis von 90% oder mehr enthält und einen Feuchtigkeitsgehalt von 1-14% aufweist, zusammen mit kristalliner Cellulose und/oder niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose enthält, und einen schnellen Zerfall, Dispergierbarkeit und die Fähigkeit, Phosphat zu binden, zeigt und ein Verfahren zur Herstellung derselben.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Phosphatbindende Polymere, die nicht absorbierende Polymere mit der Fähigkeit zur Adsorption von Phosphat sind, sind nützlich als Heilmittel für Hyperphosphatämie, die durch eine Nierenunterfunktion, wie Niereninsuffizienz, ausgelöst wird. Wie z. B. in dem U.S.-Patent Nr. 5496545 beschrieben, sind phosphatbindende Polymere als primäre und sekundäre Amine umfassende kationische Polymerverbindungen bekannt, die durch Vernetzung von Polyallylamin unter Verwendung eines Vernetzungsmittels, wie Epichlorhydrin, hergestellt werden.

[0003] Hinsichtlich der phosphatbindenden Polymerzubereitungen als Heilmittel für Hyperphosphatämie weist zum Beispiel U.S.-Patent Nr. 5496545 darauf hin, dass Tabletten unter Verwendung verschiedener Zusätze einschließlich kristalliner Cellulose hergestellt werden können. Jedoch zeigt das vorstehend zitierte Patent kein besonderes Beispiel derartiger Zubereitungen auf. Obwohl die Erfinder versuchten, in der Praxis Tabletten durch Vermischen verschiedener Zusätze mit dem phosphatbindenden Polymer herzustellen, das durch das Verfahren, wie in dem vorstehenden Patent beschrieben, erhalten wurde, konnte dadurch keine Tablette erfolgreich hergestellt werden.

[0004] Darüber hinaus liegen bekannte Adsorptionsmittel zur oralen Verabreichung, zum Beispiel eine Kalzium-Polystyrol-Sulfonat-Zubereitung (KalimateTM, hergestellt von Nikken Chemicals Co., Ltd.), eine Natrium-Polystyrol-Sulfonat-Zubereitung (KayexalateTM, hergestellt von Torii & Co., Ltd.), eine adsorptive Kohlenstoff-Zubereitung (KremezinTM, hergestellt von Kureha Chemical Industry Co., Ltd), eine Cholestyramin-Zubereitung (QuestranTM, hergestellt von Bristol-Myers Squibb Co.) und eine Zubereitung aus ausgefälltem Calciumcarbonat (hergestellt von Emisu Yakuhin K. K.) in Dosierungsformen von losen Pulvern, Pulverzubereitungen oder Pulver enthaltenden Kapseln vor. Das heißt, bisher wurde von keinem Beispiel von Zubereitungen dieses Typs in Form von Tabletten berichtet.

[0005] Phosphatbindende Polymere adsorbieren, wenn sie oral verabreicht werden, Phosphor aus der Nahrung, gefolgt von der Ausscheidung im Kot, um dadurch die Absorption des Phosphors über den Verdauungstract zu hemmen, wodurch die Phosphorkonzentration im Blut reguliert wird. Diese phosphatbindenden Polymere werden in relativ großen Einzeldosen eingenommen, d. h. in Dosen von 1 bis 2 g. Weil sie jedoch mit Wasser reagieren und dadurch schnell aufquellen, können die phosphatbindenden Polymere kaum als solche eingenommen werden.

[0006] Dialysepatienten, denen die phosphatbindenden Polymere als Heilmittel für Hyperphosphatämie verabreicht werden sollen, sind häufig in der Wasseraufnahme eingeschränkt. Es ist aus diesem Grund erforderlich, phosphatbindende Polymerzubereitungen zu entwickeln, die mit einer kleinen Menge an Wasser eingenommen werden können. Eine der vielversprechenden Dosierungsformen sind Tabletten, die mittels Pressen in kleiner Form hergestellt werden können, insbesondere überzogene Tabletten, die im Mund nicht zerfallen und reibungslos aufgenommen werden können. Wenn ein phosphatbindendes Polymer allein mittels Pressen zu Tabletten verarbeitet wird, ergibt es jedoch Tabletten von schlechter Härte und es kann daher nicht als solches zu einer Tablettenzubereitung verarbeitet werden. Infolge der hohen Hygroskopizität und der Quelleigenschaften des phosphatbindenden Polymers ist es auch unmöglich, eine Zubereitung phosphatbindender Polymere durch das Feuchtgranulationsverfahren unter Verwendung von Wasser oder einer Bindemittellösung, die Alkohole etc. enthält, gefolgt von Trocknen, herzustellen.

[0007] Um diese Probleme zu überwinden, ist es erforderlich, ein Herstellungsverfahren zu entwickeln, dass das Vermischen eines pulvigen phosphatbindenden Polymers mit pulvigen Zusatzstoffen, die ausgezeichnete Formungseigenschaften aufweisen, und das Pressen des so erhaltenen Gemischs umfasst. Eine derartige Zubereitung sollte unter Berücksichtigung der das Pressen begleitenden Veränderungen in den Zerfallseigenschaften und der Dispergierbarkeit entworfen werden. Da ein phosphatbindendes Polymer in einer relativ großen Einzeldosis eingenommen werden soll, sollte besondere Aufmerksamkeit darauf gelegt werden, eine Zubereitung mit einem hohen Gehalt des Wirkstoffs zu erhalten.

[0008] Obwohl die Erfinder versuchten, phosphatbindende Polymerzubereitungen in Form von Tabletten unter Verwendung verschiedener Zusätze, die in U.S.-Patent Nr. 5496545 beschrieben sind, herzustellen, konn-

ten sie keine befriedigenden Tabletten herstellen, die phosphatbindendes Polymer enthalten und die eine ausreichende Härte, eine schnelle Dispergierbarkeit durch Zerfallen und eine Fähigkeit, Phosphat zu binden, aufweisen.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0009] Unter diesen Umständen haben die Erfinder intensive Studien durchgeführt, um die vorstehend erwähnten Probleme zu lösen. Als ein Ergebnis haben sie erfolgreich herausgefunden, dass eine Tablette aus einem phosphatbindenden Polymer, die eine große Menge des phosphatbindenden Polymers beinhaltet, eine ausreichende Härte aufweist und eine schnelle Dispergierbarkeit durch Zerfallen und die Fähigkeit, an Phosphat zu binden, zeigt, erhalten werden kann, indem spezifische Zusatzstoffe einem phosphatbindenden Polymer, das bestimmte Eigenschaften aufweist, zugegeben werden, wodurch die vorliegende Erfindung vervollständigt wurde. In einer spezifischeren Ausdrucksweise haben sie herausgefunden, dass eine Tablette, die ein phosphatbindendes Polymer, das eine mittlere Teilchengröße von 400 µm oder weniger, bevorzugt 250 µm oder weniger aufweist, das Teilchen einer Größe von 500 µm oder weniger, bevorzugt 300 µm oder weniger in einem Verhältnis von 90% oder mehr enthält, und das einen Feuchtigkeitsgehalt von 1 bis 14% aufweist, zusammen mit kristalliner Cellulose und/oder niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose enthält, ausgezeichnete Eigenschaften aufweist.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0010] **Fig. 1** stellt eine grafische Darstellung bereit, die die Beziehung zwischen dem Feuchtigkeitsgehalt des phosphatbindenden Polymers und der Tablettenhärte in Beispiel 2 zeigt.

[0011] **Fig. 2** stellt eine grafische Darstellung bereit, die die Beziehung zwischen dem Feuchtigkeitsgehalt des phosphatbindenden Polymers und der Zerfallszeit der Tablette in Beispiel 2 zeigt.

[0012] **Fig. 3** stellt eine grafische Darstellung bereit, die eine Beziehung zwischen der mittleren Teilchengröße des phosphatbindenden Polymers und der Tablettenhärte in Beispiel 3 zeigt.

[0013] **Fig. 4** stellt eine grafische Darstellung bereit, die eine Beziehung zwischen der mittleren Teilchengröße des phosphatbindenden Polymers und der Zerfallszeit der Tablette in Beispiel 3 zeigt.

[0014] **Fig. 5** stellt eine grafische Darstellung bereit, die die Zerfallseigenschaften (d. h. eine Beziehung zwischen den Hüben des Zerfallsprüferäts und der Zerfallszeit) der phosphatbindenden Polymerzubereitung in Beispiel 4 zeigt.

[0015] **Fig. 6** stellt eine grafische Darstellung bereit, die das Phosphatbindungsprofil der phosphatbindenden Polymerzubereitung in Beispiel 5 zeigt.

ART DER DURCHFÜHRUNG DER ERFINDUNG

[0016] Als phosphatbindendes Polymer, das in der vorliegenden Erfindung verwendet werden soll, kann zum Beispiel von einem Gebrauch gemacht werden, das durch Vermahlen von trockenem phosphatbindendem Polymer, das mittels des in dem U.S.-Patent Nr. 5496545 offenbarten Verfahrens erhalten wurde, hergestellt wurde, um ein Grundmaterial zu ergeben, das eine mittlere Teilchengröße von 400 µm oder weniger, bevorzugt 250 µm oder weniger aufweist und das Teilchen einer Größe von 500 µm oder weniger, bevorzugt 300 µm oder weniger in einem Verhältnis von 90% oder mehr enthält und dann ferner durch das Einstellen des Feuchtigkeitsgehalts davon auf 1 bis 14%. Von den phosphatbindenden Polymeren ist ein vernetztes Polymer, das durch Behandeln von Polyallylamin mit Epichlorhydrin erhalten wurde, in der vorliegenden Erfindung besonders geeignet.

[0017] Es ist nicht bevorzugt, dass die mittlere Teilchengröße des phosphatbindenden Polymers 400 µm übersteigt, da eine ausreichende Härte, um Tabletten zu ergeben, in diesem Fall kaum erreicht werden kann. Wenn der Feuchtigkeitsgehalt des phosphatbindenden Polymers kleiner als 1% ist, ist es ebenfalls unmöglich, eine ausreichende Härte zu erhalten, um Tabletten zu ergeben, und folglich neigt die Tabletteneroberfläche dazu, abgerieben zu werden. Andererseits kann, wenn der Feuchtigkeitsgehalt zwischen 1 und 14% liegt, eine ausreichende Härte erreicht werden. Jedoch werden die so erhaltenen Tabletten, im Fall, dass der Feuchtigkeitsgehalt davon 14% überschreitet, einer plastischen Deformation unterzogen, was sie als medizinische Zubereitung ungeeignet macht. Um Tabletten mit verbesserten Verabreichungseigenschaften zu erhalten, ist es notwendig, den Tabletten eine solche Oberflächenfestigkeit zu verleihen, daß eine Härte von 6 kp oder mehr (gemessen mit einem Tablettenhärtetester) und ein Gewichtsverlust von 1% oder weniger in einem Friabilitätstest (100 Umdrehungen). Darüber hinaus sollten sich die Tabletten keiner plastischen Deformation unterziehen. Um diese Anforderungen zu befriedigen, ist es erforderlich, daß der Feuchtigkeitsgehalt des Polymers innerhalb eines Bereichs von 1 bis 14% fällt. Der Ausdruck „ein Feuchtigkeitsgehalt von 1 bis 14%“ bedeutet wie hier verwendet, dass nach dem Trocknen bei 105°C für 16 Stunden das Gewicht um 1 bis 14% verringert ist.

Es ist bevorzugt, dass der Gewichtsverlust beim Trocknen im Bereich von 2 bis 14% liegt. Wenn das phosphatbindende Polymer per se Feuchtigkeit im Verlauf des Vermahlens absorbiert, um einen Feuchtigkeitsgehalt von 1 bis 14% zu ergeben, kann das phosphatbindende Polymer in den Tabletten der vorliegenden Erfindung als solches ohne weiteres Einstellen des Feuchtigkeitsgehalts verwendet werden.

[0018] Das phosphatbindende Polymer kann mit einem beliebigen Apparat ohne Einschränkung vermahlen werden, solange bis dadurch eine Teilchengröße von 500 µm oder weniger und eine mittlere Teilchengröße wie vorstehend definiert erreicht werden können. Zum Beispiel kann eine Schlägermühle dafür verwendet werden.

[0019] Der Feuchtigkeitsgehalt kann unter Verwendung eines feuchtigkeitsregulierenden Mittels, zum Beispiel einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid (25°C, relative Feuchte 75,3 %), einer gesättigten wässrigen Lösung von Calciumchlorid (25°C, relative Feuchte 84,3%), einer gesättigten wässrigen Lösung von Magnesiumnitrat (25°C, relative Feuchte 52,8%) etc., oder indem man das Polymer die Feuchtigkeit aus der Atmosphäre spontan absorbieren lässt, eingestellt werden. Es ist auch möglich, das phosphatbindende Polymer auf eine solche Weise herzustellen, wie ihm einen Feuchtigkeitsgehalt im Bereich von 1 bis 14% zu verleihen, um dadurch das Polymer mit dem gewünschten Feuchtigkeitsgehalt bereitzustellen.

[0020] Obwohl die kristalline Cellulose, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden soll, nicht besonders eingeschränkt ist, kann demgemäß eine Cellulose verwendet werden, die einen Gewichtsverlust von 7% oder weniger nach dem Trocknen bei 105°C für 3 Stunden zeigt. Es ist bevorzugt im Handel erhältliche Produkte, zum Beispiel Avicel™ PH101, PH102, PH301, PH302 etc. (hergestellt von Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) entweder allein oder als Gemisch davon zu verwenden.

[0021] Mit der niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden soll, ist eine mit einem Substitutionsgrad an Hydroxypropoxylresten (-OC₃H₆OH) von 5,0 bis 16,0 Gew./% gemeint. Es ist bevorzugt, als niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose im Handel erhältliche Produkte, wie LH-11, LH-21, LH-31 etc. (hergestellt von Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) entweder allein oder als Gemisch davon zu verwenden.

[0022] Die Mengen der kristallinen Cellulose und/oder der niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose, die in der phosphatbindenden Polymertablette gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden sollen, können willkürlich bestimmt werden, indem die Dosis des phosphatbindenden Polymers als eine orale Zubereitung und die Verabreichungseigenschaften der Zubereitung in Betracht gezogen werden. In einer bevorzugten Ausführungsform werden zum Beispiel kristalline Cellulose und/oder niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose in einer Menge von 10 Gew./% oder mehr, bevorzugt 30 Gew./% oder mehr verwendet, basierend auf dem phosphatbindenden Polymer, das eine mittlere Teilchengröße von 250 µm oder weniger aufweist, Teilchen von 300 µm oder weniger in einem Verhältnis von 90% oder mehr enthält und einen Feuchtigkeitsgehalt von 1 bis 14% aufweist. Wenn sowohl die kristalline Cellulose als auch die niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose zugegeben sind, ist es bevorzugt, dass die Summe der Gehalte dieser Bestandteile 10 Gew./% oder mehr, bevorzugt 30 Gew./% oder mehr beträgt. Vom Standpunkt der Verabreichungseigenschaften etc. der Zubereitung beträgt die Obergrenze des Gehalts an kristalliner Cellulose und/oder niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose 50 bis 200 Gew./%.

[0023] Da das phosphatbindende Polymer und die kristalline Cellulose oder die niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose hochgradig reibende Eigenschaften aufweisen, ist es empfehlenswert, ein hydriertes Öl bei dem Schritt der kontinuierlichen Tablettierung zu verwenden, derart, dass die Last infolge der Reibung zwischen der Mischung und dem Stempel einer Tablettierungsmaschine erleichtert wird. Als hydriertes Öl kann Verwendung von einem im Handel erhältlichen Produkt, wie Lubriwax™, hergestellt von Freund Industrial Co., Ltd. gemacht werden.

[0024] Die phosphatbindende Polymertablette gemäß der vorliegenden Erfindung kann durch Mischen des phosphatbindenden Polymers mit der kristallinen Cellulose und/oder der niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose zusammen mit Füllstoffen (Lactose, Saccharose, Mannitol etc.), Gleitmitteln (Magnesiumstearat, Polyethylenglykol etc.), anderen Zusatzstoffen, die üblicherweise auf dem Fachgebiet verwendet werden, wie Parfüms, Farbstoffe etc., gefolgt von Tablettierung, hergestellt werden.

[0025] Die phosphatbindende Polymertablette gemäß der vorliegenden Erfindung kann zu einer mit einem Film überzogenen Tablette durch Überziehen der Oberfläche davon mit einem Film weiterverarbeitet werden. In dem Film-Überzug kann Verwendung von wasserlöslichen Filmbasen wie Hydroxypropylmethylcellulose und Acryl-Copolymeren, gemacht werden. Es ist besonders bevorzugt, Hydroxypropylmethylcellulose dafür zu verwenden.

[0026] Um die vorliegende Erfindung detaillierter zu veranschaulichen, werden die folgenden Beispiele und Referenzbeispiele gegeben. Jedoch sollte es verständlich sein, dass die vorliegende Erfindung nicht auf diese beschränkt ist.

Referenzbeispiel

[0027] Epichlorhydrin wurde Polyallylamin als ein Vernetzungsmittel zugegeben und die Vernetzungs-Poly-

merisation wurde durchgeführt, um ein kationisches phosphatbindendes Polymer zu ergeben, wobei das primäre Amin (81,2 Mol%) und das sekundäre Amin (18,1 Mol%) Hydrochloride in einem Verhältnis von etwa 40% bildeten. Das so erhaltene Polymer wurdevakuumgetrocknet, um ein trockenes Pulver zu ergeben. Dieses trockene Pulver des phosphatbindenden Polymers wurde unter Verwendung einer Fitz Mühle (Modell M5A, hergestellt von Fitzpatrick) zermahlen und so wurde ein Feuchtigkeit enthaltendes phosphatbindendes Polymer (Feuchtigkeitsgehalt: 3,6%, Größenverhältnis der Teilchen von 300 µm oder weniger: 99,7%) erhalten.

Beispiel 1

[0028] Zu 150 mg des Feuchtigkeit enthaltenden phosphatbindenden Polymers, das in dem vorstehenden Referenzbeispiel erhalten wurde, wurden entweder kristalline Cellulose (AvicelTM PH101, hergestellt von Asahi Chemical Industry Co, Ltd.) oder niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (L-HPC LH31, hergestellt von Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) in einer Menge von 150 mg, d. h. 100 Gew./% basierend auf dem Gewicht des phosphatbindenden Polymers, gegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde unter einem statischen Druck (500 kg, 1000 kg oder 1500 kg) gepresst, um eine Tablette (Durchmesser: 10 mm) von 300 mg Gewicht zu ergeben. Zum Vergleich wurden 150 mg des Feuchtigkeit enthaltenden phosphatbindenden Polymers mit 150 mg eines Zusatzstoffes, ausgewählt aus Lactose (200M DMV), Mannitol (hergestellt von Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), Methylcellulose (MetoloseTM SM-15, hergestellt von Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), Talk (hergestellt von Kihara Kasei), Hydroxypropylcellulose (HPC-L, hergestellt von Nippon Soda Co., Ltd.), Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (HPMC TC-5-RW, hergestellt von Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), Carmellose Calcium (ECG-505TM, hergestellt von Gotoku Yakuhin) vermischt. Das so erhaltene Gemisch wurde unter einem statischen Druck (500 kg, 1000 kg, 1500 kg) gepresst, um eine Tablette (Durchmesser: 10 mm) von 300 mg Gewicht zu ergeben. Darüber hinaus wurden 300 mg des Feuchtigkeit enthaltenden phosphatbindenden Polymers unter einem statischen Druck gepresst, um eine Kontrolltablette zu ergeben.

[0029] Die Härte jeder so erhaltenen Tablette wurde mit einem Härtetest (Pharmatest) gemessen. Tabletten, die eine Härte von 6 kp oder mehr bei einem Kompressionsdruck von 1000 kg zeigten, wurden auch unter Verwendung eines Zerfallsprüferäts (hergestellt von Toyama Sangyo) unter Verwendung von Wasser als Testflüssigkeit getestet. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 1

| Zusatzstoffe | Tablettenhärte (kp) (Kompressionsdruck: kg) | | | Zerfall der Tabletten bei einem Kompressionsdruck von 1000 kg (min) |
|------------------------|---|------|------|---|
| | 500 | 1000 | 1500 | |
| Kristalline Cellulose | 9.4 | 17.7 | 24.1 | 0.5 |
| L-HPC | 5.4 | 11.4 | 17.1 | 10.5 |
| Lactose | 0.7 | 1.8 | 3.3 | |
| Mannitol | 0.4 | 1.2 | 2.0 | |
| Methylcellulose | 10.2 | 20.0 | 24.4 | 22.3 |
| Talk | 0.2 | 0.4 | 0.6 | |
| HPC-L | 13.3 | 22.6 | 25.1 | > 30 |
| HPMC | 4.8 | 10.1 | 13.9 | > 30 |
| ECG-505 (Kontrolle) | 1.3 | 5.0 | 9.2 | |
| | 0.5 | 1.5 | 3.3 | |

[0030] Wie Tabelle 1 zeigt, können Tabletten, die eine über 6 kp hinausgehende Härte und eine Zerfallszeit von nicht mehr als 15 Minuten zeigen, unter Verwendung kristalliner Cellulose oder niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose (L-HPC) erhalten werden.

Beispiel 2

[0031] Das Feuchtigkeit enthaltende phosphatbindende Polymer, das in dem vorstehenden Referenzbeispiel erhalten wurde, wurde bei 105°C für 16 Stunden getrocknet, um ein trockenes Pulver des phosphatbindenden Polymers (Feuchtigkeitsgehalt: weniger als 0,1%) zu ergeben. In einem Trockenapparat ließ man dieses trockene Pulver Feuchtigkeit absorbieren unter Verwendung einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid als feuchtigkeitsregulierendes Mittel, um phosphatbindende Polymere mit Feuchtigkeitsgehalten von 1,1 bis 16,4% herzustellen.

[0032] 200 mg jedes dieser phosphatbindenden Polymere, die sich im Feuchtigkeitsgehalt unterschieden, wurden mit 100 mg kristalliner Cellulose (50 Gew./%, basierend auf dem phosphatbindenden Polymer) vermischt, und das so erhaltene Gemisch wurde unter einem statischen Druck von 1000 kg gepresst, um eine Tablette (Durchmesser: 10 mm) von 300 g Gewicht zu ergeben.

[0033] Zum Vergleich wurden 300 mg jedes dieser phosphatbindenden Polymere, die sich im Feuchtigkeitsgehalt unterschieden, unter einem statischen Druck von 1000 kg gepresst, um eine Tablette (Durchmesser: 10 mm) von 300 mg Gewicht zu ergeben.

[0034] Die Härte jeder so erhaltenen Tablette wurde mit einem Härtetester gemessen. **Fig. 1** zeigt die Ergebnisse. Darüber hinaus wurden Tabletten, die eine Härte von etwa 6 kp zeigten, einem Friabilitätstest durch 100maliges Drehen unter Verwendung eines Friabilitätstesters (25 Upm, 4 Minuten) unterzogen und dann wurde der Gewichtsverlust bestimmt. Tabelle 2 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 2

| Tablettenzusammensetzung | Feuchtigkeitsgehalt in dem phosphatbindenden Polymer | Tablettenhärte (kp) | Friabilität (Gew.-Verlust: %) |
|---|--|---------------------|-------------------------------|
| Phosphatbindendes Polymer 300 mg | 6.1% | 8.0 | 3.6 |
| Phosphatbindendes Polymer 200 mg Kristalline Cellulose 100 mg | 1.1% | 7.9 | 0.7 |
| Phosphatbindendes Polymer 200 mg Kristalline Cellulose 100 mg | < 0.1% | 5.6 | 1.6 |

[0035] Wie **Fig. 1** und **2** und Tabelle 2 zeigen, konnte die Tablette, die das phosphatbindende Polymer allein umfasst, keine ausreichende Härte (6 kp oder mehr) bei einem Feuchtigkeitsgehalt von 5% oder weniger erreichen. Obwohl die Tablette mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 6,1% eine Härte von 8 kp zeigte, ging die Friabilität über den zulässigen Wert (Gewichtsverlust: 1% oder weniger), der in der United States Pharmacopoeia näher bestimmt ist, hinaus. Dies bedeutet, dass sie eine schlechte Oberflächenfestigkeit aufwies. Bei den Tabletten, die durch Pressen des phosphatbindenden Polymers allein, das 9% Feuchtigkeit oder mehr aufwies, hergestellt wurden, war die Zerfallszeit verlängert mit einer Zunahme in der Tablettenhärte. Die Tabletten mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 16% oder mehr litten an plastischer Deformation, was ungeeignete Tabletteneigenschaften aufzeigte. Wenn das phosphatbindende Polymer mit kristalliner Cellulose vermischt wurde, wurden im Gegensatz dazu ausreichende Härte und Oberflächenfestigkeit der Tablette beobachtet und ein schneller Zerfall (Zerfallszeit: etwa 1 Minute) wurde mit einem Feuchtigkeitsgehalt in einem Bereich von 1 bis 14% erreicht.

Beispiel 3

[0036] Das Feuchtigkeit enthaltende phosphatbindende Polymer, das in dem vorstehenden Referenzbeispiel erhalten wurde, wurde unter Verwendung eines Sonic Shifters (hergestellt von Seishin Kigyo) durch 60 Mesh-(250 µm), 80 Mesh- (180 µm), 150 Mesh- (106 µm) und 270 Mesh- (53 µm) Siebe gesiebt, um ein phosphatbindendes Polymer mit einer mittleren Teilchengröße von 250 µm oder mehr, eines mit einer mittleren Teilchengröße von 180 bis 250 µm, eines mit einer mittleren Teilchengröße von 106 bis 180 µm, eines mit einer mittleren Teilchengröße von 53 bis 106 µm und eines mit einer mittleren Teilchengröße von 53 µm oder weniger zu ergeben.

[0037] Zu 200 mg jedes dieser phosphatbindenden Polymere, die sich in der mittleren Teilchengröße unterschieden, wurden 100 mg kristalline Cellulose (50 Gew./%, basierend auf dem phosphatbindenden Polymer) zugegeben und das so erhaltene Gemisch wurde unter einem statischen Druck von 1000 kg gepresst, um eine Tablette (Durchmesser: 10 mm) von 300 g Gewicht zu ergeben.

[0038] Zum Vergleich wurden 300 mg jedes der phosphatbindenden Polymere, die sich in der mittleren Teilchengröße unterschieden, unter einem statischen Druck von 1000 kg allein gepresst, um eine Tablette (Durchmesser: 10 mm) mit einem Gewicht von 300 g zu ergeben.

[0039] **Fig. 3** zeigt die Ergebnisse der Härte-Messung jeder so erhaltenen Tablette mit einem Härtetester, während **Fig. 4** die Ergebnisse der Bestimmung der Zerfallszeit davon (Testflüssigkeit: Wasser) zeigt.

[0040] Wie **Fig. 3** und **4** zeigen, konnte keine der Tabletten, die durch Pressen des phosphatbindenden Polymers allein hergestellt wurde, eine ausreichende Härte (6 kp oder mehr) erreichen. Wenn kristalline Cellulose

den phosphatbindenden Polymeren zugegeben wurde, war die Härte im Gegensatz dazu erhöht mit einer Verringerung der mittleren Teilchengröße. Eine ausreichende Härte und ein schneller Zerfall wurden bei einer mittleren Teilchengröße von 250 µm oder weniger festgestellt.

Beispiel 4

[0041] 200 g des Feuchtigkeit enthaltenden phosphatbindenden Polymers, das in dem vorstehenden Referenzbeispiel erhalten wurde, wurden mit 97,6 g kristalliner Cellulose und 2,4 g Magnesiumstearat (hergestellt von Nitto Kasei), das als Gleitmittel verwendet wurde, vermischt. Das so erhaltene Gemisch wurde unter Verwendung einer Rundläufer-Tablettiermaschine (Model HT-P18A, hergestellt von Hata Iron Worker) unter einem Druck von 2000 kg gepresst, um Tabletten (nicht überzogen) von 9,5 mm Durchmesser zu ergeben, wobei jede 300 mg wog und 200 mg des phosphatbindenden Polymers beinhaltete.

[0042] Wenn mit einem Härtetest (einem Contester) getestet wurde, zeigten diese Tabletten eine Tablettenhärte von 7,7 kp.

[0043] Weiter wurde die nicht überzogene Tablette, die 200 mg des phosphatbindenden Polymers enthielt, mit einem Film überzogen, der 8,25 mg Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (HPMC TC-5-MW, hergestellt von Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 1,26 mg Polyethyenglykol 6000 (hergestellt von Nippon Oil and Fats Co., Ltd.), 1,8 mg Titanoxid (A-100, hergestellt von Ishihara Sangyo Co., Ltd.) und 0,69 mg Talk umfasst unter Verwendung einer Beschichtungsmaschine (Dria Coater Model DRC-500, hergestellt von Powrex Corporation), um eine mit einem Film überzogene Tabletten-Zubereitung zu ergeben.

[0044] Die so erhaltenen, mit einem Film überzogenen Tabletten wurden unter Verwendung eines Zerfallsprüfgeräts bei 5 bis 30 Hüben pro Minute unter Verwendung zweier Prüfflüssigkeiten (pH 1,2: offizielle Flüssigkeit 1, näher bestimmt in „Japanese Pharmacopoeia“, Wasser) getestet. **Fig. 5** zeigt die Ergebnisse.

[0045] Wie **Fig. 5** zeigt, zerfiel die phosphatbindende Zubereitung, die kristalline Cellulose enthielt, schnell innerhalb des sauren bis neutralen Bereichs, während sie von der Rührkraft (Hub) kaum beeinträchtigt wurde.

Beispiel 5

[0046] Um die Wirkungen des Arzneistoffs zu bewerten, wurden 5 nicht überzogene Tabletten und 5 mit einem Film überzogene Tabletten, die jeweils 200 mg des phosphatbindenden Polymers enthielten, hergestellt in Beispiel 4, auf ihre Fähigkeit, Phosphat in 200 ml einer Testflüssigkeit, die durch Lösen von 4,7 g Natriumchlorid, 21,3 g N,N-bis(2-Hydroxyethyl)-2-aminoethansulfonsäure und 0,544 g Kaliumdihydrogenphosphat in Wasser, Einstellen des pH-Wertes auf 7 und Erwärmen auf 37 °C hergestellt wurde, zu binden, während Rührblätter bei 100 Upm rotierten. Die Fähigkeit, Phosphat zu binden wurde durch Überwachen der verbleibenden Phosphatkonzentration in der Testflüssigkeit mit dem Ablaufen der Zeit während des Zerfallsprozesses der Tabletten, der Dispersion des phosphatbindenden Polymers und der Adsorption des Phosphats bewertet. Die anfängliche Phosphatkonzentration in der Testflüssigkeit und die beim Abschluss der Adsorption werden mit 1 beziehungsweise 0 bezeichnet. **Fig. 6** zeigt die Ergebnisse.

[0047] Wie **Fig. 6** zeigt, waren die phosphatbindenden Polymerzubereitungen, die kristalline Cellulose enthielten, fähig, Phosphat schnell zu binden.

INDUSTRIELLE ANWENDBARKEIT

[0048] Die phosphatbindende Polymertablette gemäß der vorliegenden Erfindung enthält den Wirkstoff in einem hohen Anteil, weist eine ausgezeichnete Fähigkeit auf, Phosphat zu binden und unterzieht sich schnellem Zerfall innerhalb eines sauren bis neutralen Bereichs, während sie kaum durch Rührkraft beeinträchtigt wird. Dementsprechend ist es eine ausgezeichnete Zubereitung, die fähig ist, Veränderungen in der Bioverfügbarkeit aufgrund gastrointestinaler Bewegungen und des pH-Wertes zu regulieren.

Patentansprüche

1. Tablette, enthaltend ein phosphatbindendes Polymer, wobei das phosphatbindende Polymer eine mittlere Teilchengröße von 400 µm oder weniger aufweist, wobei 90% oder mehr dieser Teilchen eine Größe von 500 µm oder weniger aufweisen, und das phosphatbindende Polymer einen Feuchtigkeitsgehalt von 1 bis 14% aufweist, zusammen mit kristalliner Cellulose und/oder niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose.

2. Tablette gemäß Anspruch 1, wobei das phosphatbindende Polymer eine mittlere Teilchengröße von 250 µm oder weniger aufweist, wobei 90% oder mehr dieser Teilchen eine Größe von 300 µm oder weniger aufweisen.

3. Tablette gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei der Gehalt an kristalliner Cellulose und/oder niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose 10 Gew.% oder mehr beträgt, bezogen auf das Gewicht des phosphatbindenden Polymers.
4. Tablette gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, wobei die niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose einen Substitutionsgrad an Hydroxypropoxylresten von 5,0 bis 16,0 Gew.% aufweist.
5. Tablette gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das phosphatbindende Polymer ein Polymer ist, welches durch Behandeln von Polyallylamin mit Epichlorhydrin, um dieses zu vernetzen, erhalten wird.
6. Tablette gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, welche weiterhin ein hydriertes Öl enthält.
7. Tablette gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, welche weiterhin an der Oberfläche mit einem wasserlöslichen Filmträger beschichtet ist.
8. Verfahren zur Herstellung einer phosphatbindenden Polymertablette, welches das Vermahlen von Polyallylamin oder eines phosphatbindenden Polymers, welches durch Vernetzen desgleichen erhalten wird, um gemahnes Material mit einer mittleren Teilchengröße von 400 µm oder weniger zu erhalten, wobei 90% oder mehr dieser Teilchen eine Größe von 500 µm oder weniger aufweisen, das Einstellen des Feuchtigkeitsgehalts davon auf 1 bis 14%, das Vermischen des gemahnen Materials mit kristalliner Cellulose und/oder niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose und dann das Tablettieren des erhaltenen Gemisches, umfasst.
9. Verfahren gemäß Anspruch 8, wobei das phosphatbindende Polymer so gemahlen wird, dass gemahnes Material mit einer mittleren Teilchengröße von 250 µm oder weniger erhalten wird, wobei 90% oder mehr dieser Teilchen eine Größe von 300 µm oder weniger aufweisen.
10. Verwendung eines phosphatbindenden Polymers, welches eine mittlere Teilchengröße von 400 µm oder weniger aufweist, wobei 90% oder mehr dieser Teilchen eine Größe von 500 µm oder weniger aufweisen, und das phosphatbindende Polymer einen Feuchtigkeitsgehalt von 1 bis 14% aufweist, zusammen mit kristalliner Cellulose und/oder niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose zur Herstellung einer Tablette zur Behandlung von Hyperphosphatämie.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. I

Beziehung zwischen dem Feuchtigkeitsgehalt des phosphatbindenden Polymers und der Tablettenhärté

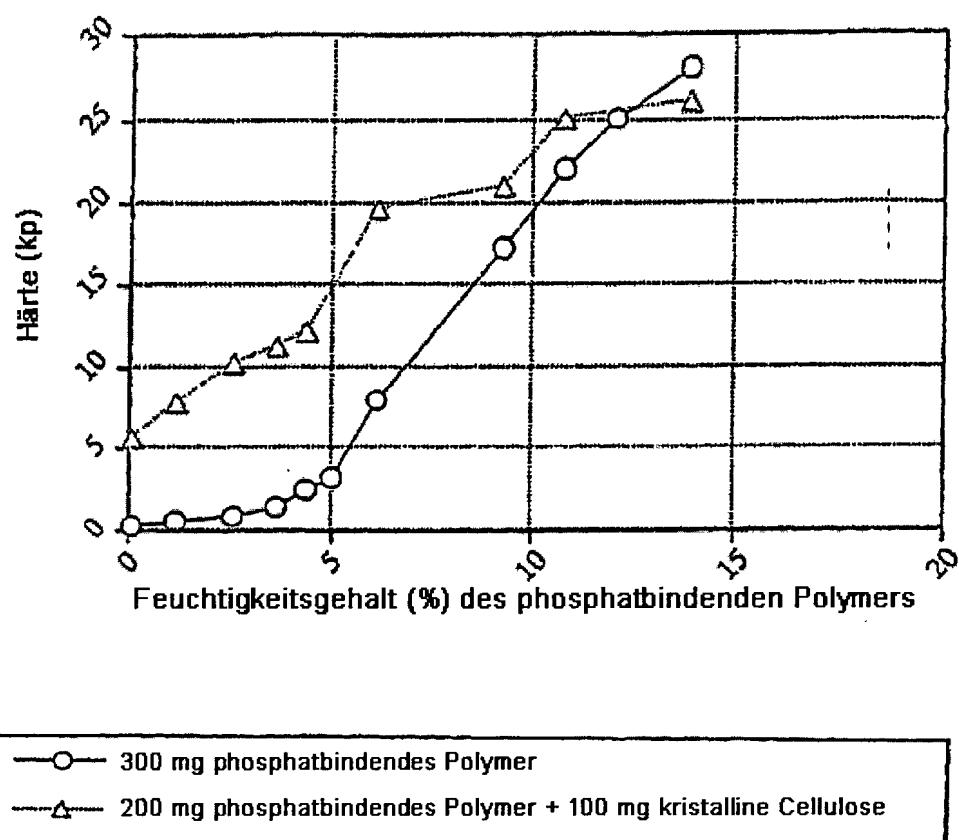
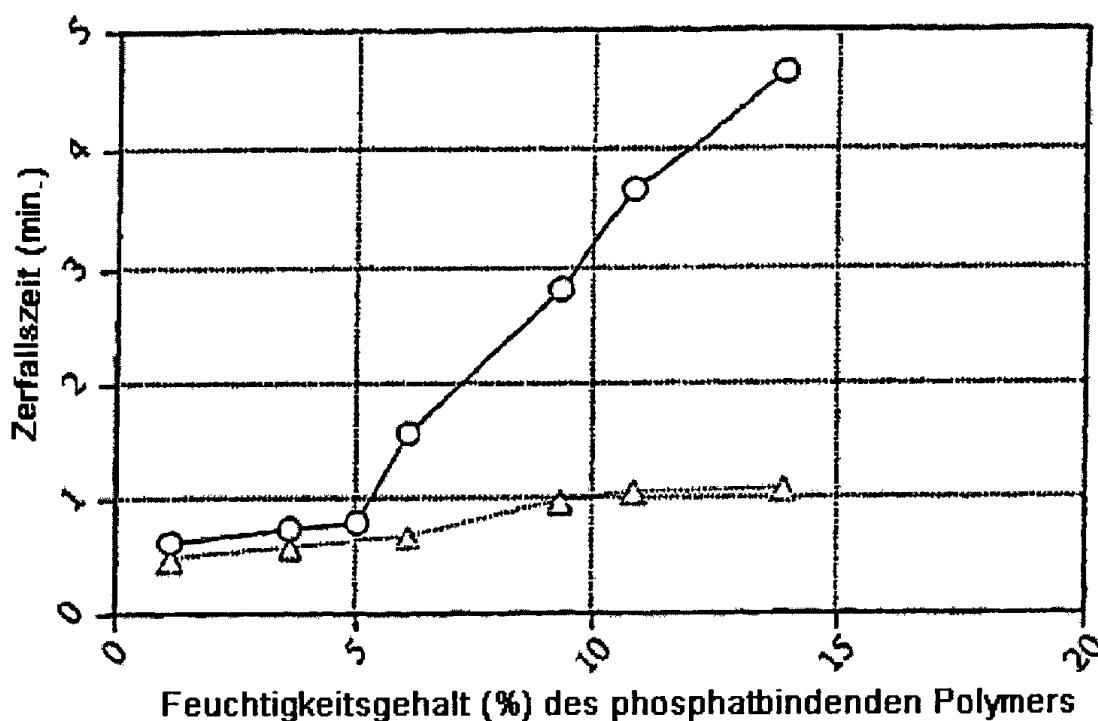


Fig. 2

Beziehung zwischen dem Feuchtigkeitsgehalt des phosphatbindenden Polymers
und der Zerfallszeit



- 300 mg phosphatbindendes Polymer
- △— 200 mg phosphatbindendes Polymer + 100 mg kristalline Cellulose

Fig. 3

Beziehung zwischen der mittleren Teilchengröße des phosphatbindenden Polymers
und der Tablettenhärte

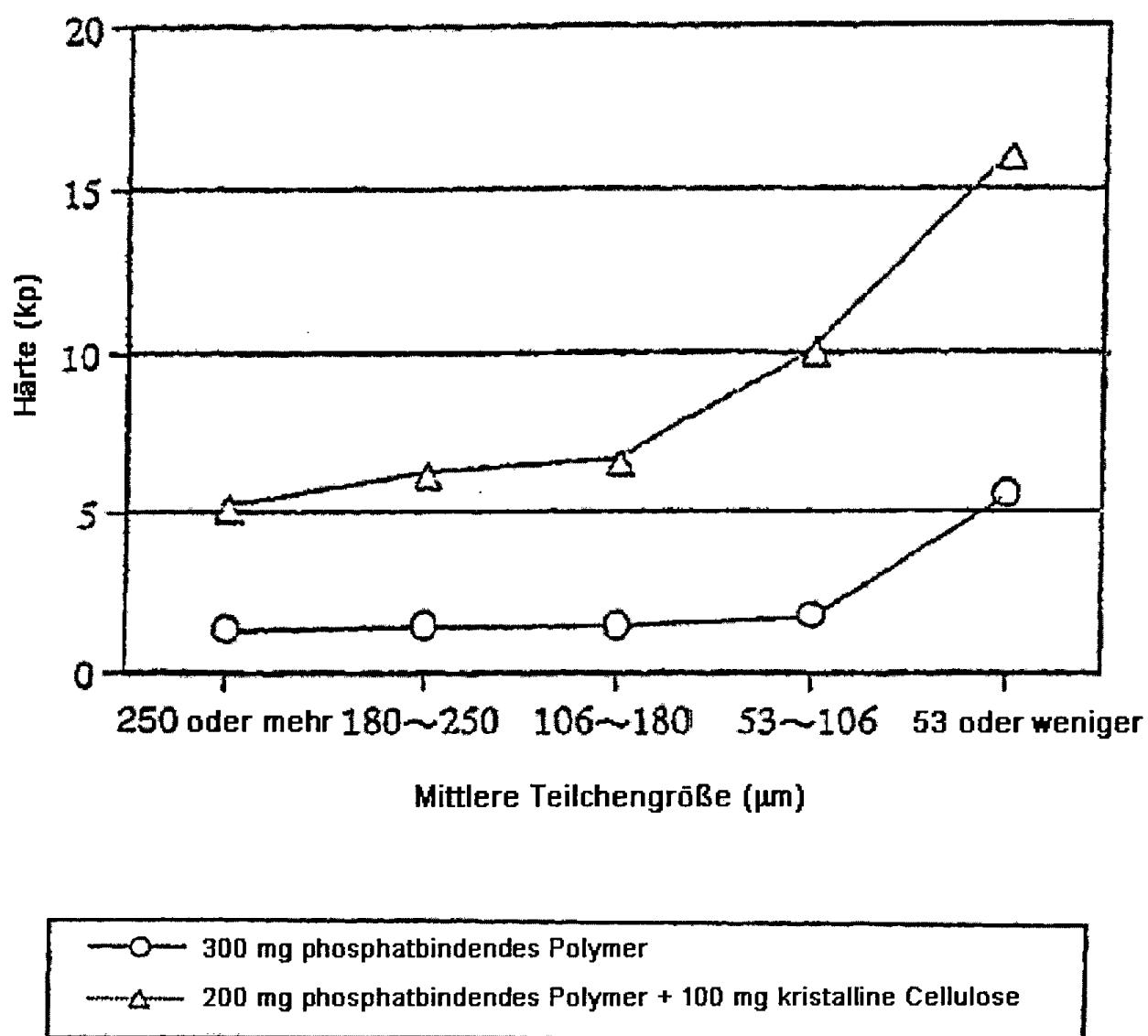


Fig. 4

Beziehung zwischen der mittleren Teilchengröße des phosphatbindenden Polymers und der Zerfallszeit

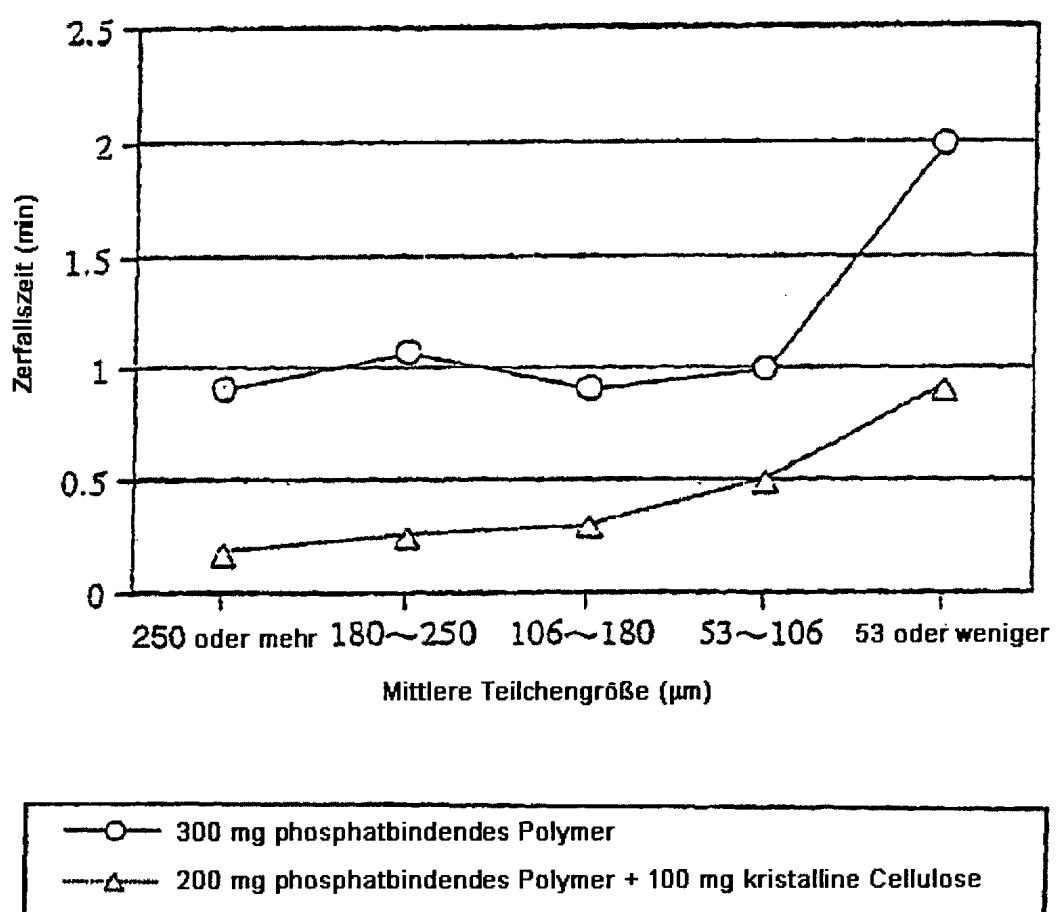


Fig. 5

Zerfallseigenschaften der phosphatbindenden Polymerzubereitung

Beziehung zwischen der Hub-Frequenz und der Zerfallszeit

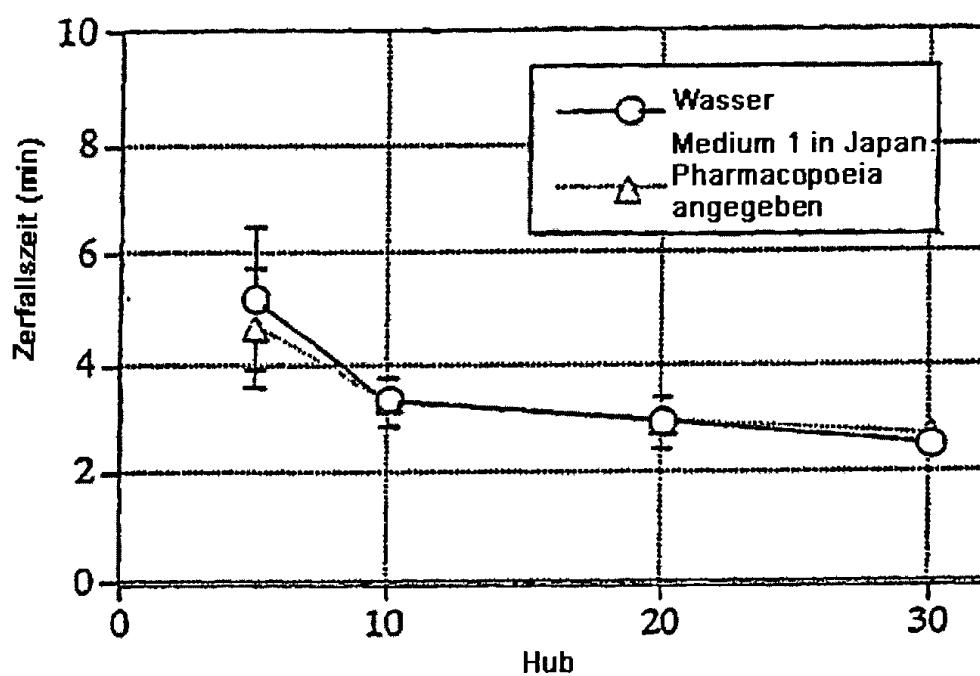


Fig. 6

Phosphatbindungsprofil der phosphatbindenden Polymerzubereitung

