

19



Octrooiraad  
Nederland

11 192819

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8901199

51 Int.Cl.<sup>6</sup>  
A61K31/34, A61K9/36

22 Ingediend: 12.05.89

30 Voorrang:  
13.05.88 US 0000194427

43 Ter inzage gelegd:  
01.12.89 I.E. 89/23

44 Openbaargemaakt:  
03.11.97 I.E. 97/11

47 Dagtekening:  
04.03.98

45 Uitgegeven:  
06.05.98 I.E. 98/05

73 Octrooihouder(s):  
Glaxo Inc. te Research Triangle Park, North  
Carolina, Verenigde Staten van Amerika (US).

74 Gemachtigde:  
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

54 Met een hydroxypropylmethylcellulosefilm beklede tablet van ranitidine hydrochloride.

## Met een hydroxipropylmethylcellulose film beklede tablet van ranitidine hydrochloride

De uitvinding heeft betrekking op een verbeterde met hydroxipropylmethylcellulose (HPMC) beklede ranitidine hydrochloride (HCl) tablet. Een dergelijk tablet is bekend uit Chem. Abstr. 107 (1987), 28459 h.

- 5 Ranitidine, chemisch geïdentificeerd als N-[2-[[[5-(dimethylamino)-methyl-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine (zie Amerikaans octrooischrift 4.128.658), is een bekende antagonist van histamine H<sub>2</sub> receptoren. Deze geneeskrachtige stof werd op grote schaal gebruikt in de behandeling van duodenum zweren, in het bijzonder in de vorm van het hydrochloridezout en in de vorm van tabletten.

- De bekleding van getabletteerde geneesmiddelenproducten met een film is een werkwijze waarvan op het farmaceutische gebied op grote schaal gebruik wordt gemaakt. Bij deze werkwijze wordt typerend een oplossing of suspensie van een polymeer materiaal, dat conventioneel voor filmbekledingsdoeleinden wordt toegepast, over een tablet gespreid, die in een tuimelende beweging wordt gehouden in een stroom warme lucht. Terwijl het oplosmiddel verdampt, ontstaat een uniforme afzetting van de polymere filmbekleding op het oppervlak van de tablet. De filmbekleding kan worden uitgevoerd in waterige of organische oplosmiddel-systemen, maar waterige systemen hebben vaak de voorkeur omdat daardoor de problemen van veiligheid en milieu, die aan vele organische oplosmiddelen zijn verbonden, worden vermeden. In het geval van ranitidine HCl tabletten wordt filmbekleding toegepast om de bittere smaak van het geneesmiddel te maskeren, bescherming tegen destructieve elementen uit de omgeving te verlenen, en om esthetische redenen. Het is bekend dat ranitidine HCl bij veroudering onderhevig is aan afbraak en dat deze afbraak versneld wordt door de warmte, vocht en licht; zie bijvoorbeeld Physicans' Desk Reference, 41e ed., blz. 993 (1987) (voor de afbraakproducten van ranitidine-hydrochloride wordt verwezen naar het artikel van P. Haywood, c.s. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1987 blz. 951-954). Verder is het geneesmiddel niet alleen buitengewoon oplosbaar in water (meer dan 900 mg/ml bij 25°C), maar ook zeer oplosbaar in veel algemeen gebruikte organische oplosmiddelen.

- Op het vakgebied van de filmbekleding ook op basis van HPMC, van tabletten, worden vaak conventionele weekmakers aan de polymeeroplossing of suspensie toegevoegd om de flexibiliteit van de filmbekleding te verbeteren en daardoor het opvullen of bedekken van ingegraveerde (in het oppervlak van de tablet ingesneden) of in reliëf gemaakte (boven het oppervlak uitstekende) indicia en ontwerpen in het tabletoppervlak tot een minimum te beperken (zie: bijv. Chem. Abstr. 95, 67929 (1981), US-A 4.522.840 en 4.661.367). Teneinde de afbraak van ranitidine HCl, die door de natuurlijke warmte, vocht of lichtfactoren van de omgeving wordt opgewekt, in significante mate te vertragen en om zijn smaak met succes te maskeren, moet de filmbekleding een minimale dikte overschrijden. Zonder een weekmaker kan deze dikte niet worden gereduceerd voor een tablet die ranitidine HCl bevat, zonder dat dit in aanzienlijke mate ten koste gaat van de duidelijkheid van de in of op de tabletten aangebrachte indicia en ontwerpen. Het behoud van dergelijke ingegraveerde of in reliëf gemaakte indicia en ontwerpen is niet alleen van belang om redenen van het algemene uiterlijk en handelsproductpresentatie, maar vooral om te voldoen aan eisen van de overheid ten aanzien van de identificatie van geneesmiddelenproducten.

- Veel van de gewoonlijk in polymeerfilmbekledingen op basis van HPMC van farmaceutische producten toegepaste weekmakers, bijvoorbeeld polyethyleenglycol, propyleenglycol, dibutylsebacaat, minerale olie, sesamolie en diethyftalaat (verg. Sucker, e.a., Pharmazeutische Technologie (1978), blz. 337 en 343-344; Chem. Abstr. 90, 192477p, 91, 181374x en 96 110042e), zijn voor gebruik bij ranitidine HCl tabletten onaanvaardbaar. Dergelijke gewoonlijk toegepaste weekmakers hebben hetzij de neiging om met ranitidine HCl te reageren, hetzij bevorderen de afbraak aan de oppervlakken van de tabletten, resulterend in een duidelijk waarneembaar verkleuring die de tabletten onverkoopbaar maakt.

- In het Amerikaanse octrooischrift 4.302.440 werd een overzicht gegeven van het vakgebied van de filmbekleding van tabletten, en worden een werkwijze en samenstellingen voor filmbekledingen van aspirine beschreven waarbij een waterig medium van hydroxipropylmethylcellulose (HPMC) wordt gebruikt. Meer in het bijzonder wordt in het octrooischrift een HPMC filmbekleding voor aspirine voorgesteld, die als weekmakers bij voorkeur triacetine bevat. In de EP-A 35780 is toegelicht dat bij bekledingen op basis van hydroxipropylmethylcelluloseftalaat en andere esters van HPMC met triethylcitraat (bitter smakend) zowel als triacetin als weekmaker een opslagstabiele beklede tablet kan worden verkregen, echter met triacine op den duur een ongewenste azijnzuurgeur wordt geproduceerd.

- Thans is gevonden dat de verkleuring van ranitidine HCl tabletten, die met een HPMC film zijn bekleed, tot een minimum kan worden teruggebracht door in de film 10-25 gew.% betrokken op HPMC triacetine op te nemen (dat ook bekend staat als triacetylglycerol, glyceryltriacetaat of 1,2,3-propaantrioltriacetaat). Verrassenderwijze vertoont een ranitidine HCl tablet, die bekleed is met een HPCM filmbekleding die triacetine bevat, een significante verbetering voor wat betreft bescherming tegen geneesmiddelmigratie naar

de film toe, vergeleken met een soortgelijke tablet, bekleed met soortgelijke HPMC films zonder weekmaker en met een tablet, bekleed met HPMC filmbekledingen die andere toe te passen weekmakers bevatten.

De onderhavige uitvinding verschaft derhalve een ranitidine hydrochloride tablet, die bekleed is met een polymeerfilm welke HPMC en triacetine omvat.

- 5 Dank zij de onderhavige uitvinding is het mogelijk om een graveerwerk of reliëfwerk dragende ranitidine HCl tablet kern in een aanvaardbare dikte voor bescherming tegen schadelijke elementen uit de omgeving en voor het maskeren van de smaak te bekleden en tegelijkertijd het graveerwerk of reliëfwerk te behouden. Verder is de triacetine bevattende filmbekleding volgens de uitvinding in essentie niet reactief met de actieve geneeskrachtige stof, d.w.z. het ranitidine HCl. De weekmaker bevattende filmbekleding volgens de  
10 uitvinding brengt de migratie van ranitidine HCl tot in de bekleding en de daaropvolgende verkleuring van de tablet tot een minimum terug. De inherente voordelen van een polymeerfilmbekleding, waaronder een verbetering van het uiterlijk van de tabletten en een verbetering van het gemak waarmee de tabletten worden ingeslikt, worden door de onderhavige uitvinding op geen enkele wijze verminderd. Het oplossingsprofiel, en daarmee de biologische beschikbaarheid van ranitidine HCl tabletten, die de triacetine  
15 bevattende HPMC bekleding volgens de uitvinding dragen, blijft in essentie ongewijzigd, en is vergelijkbaar in dit opzicht met soortgelijke, door een HPMC film beklede tabletten zonder weekmaker.

De weekmaker volgens de onderhavige uitvinding, d.w.z. triacetine, heeft de volgende eigenschappen:

1. hij is in hoge mate verenigbaar met het voor de bekleding gebruikte HPMC polymeer;
2. hij verlaagt in significante mate de glasovergangstemperatuur van het polymeer, waardoor de flexibiliteit  
20 van de film en de duidelijkheid van graveer- of reliëfwerk op de tablet worden verbeterd;
3. hij is een slecht oplosmiddel voor ranitidine HCl (d.w.z. een oplosbaarheid van minder dan 0,05 mg/ml), waardoor een oplossen van het geneesmiddel en een daaropvolgende migratie in de filmbekleding tijdens het bekledingsproces en daarna tot een minimum worden beperkt, en ook een door een concentratiegradiënt aangedreven geneesmiddeldiffusie tijdens veroudering tot een minimum wordt beperkt;
- 25 4. hij heeft een betrekkelijk hoog kookpunt (d.w.z. lager dan druk) waardoor verzekerd wordt dat de weekmaker bij het blootstellen aan warmte tijdens bekledingsbewerking aanwezig blijft;
5. hij is in essentie niet reactief met ranitidine HCl.

- Een belangrijke uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding is een graveer- of reliëfwerk dragende ranitidine HCl tablet kern, die uniform bekleed is met 2,0–4,5 gew.dln hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)  
30 per 100 gew.dln van de ranitidine HCl tablet kern, triacetine als weekmaker, gebaseerd op het droge gewicht van het HPMC, en desgewenst 5–65% w/w (bij voorkeur 25–50% w/w) van een kleurstof of opaakmakend middel of middelen, gebaseerd op het droge gewicht van het HPMC. Conventionele ingrediënten van tabletten, zoals bijvoorbeeld stoffen, stabilisatiemiddelen, antioxidatiemiddelen en conserveringsmiddelen kunnen volgens de standaardpraktijkvervaardiging van tabletten worden opgenomen. Verder dient de totale  
35 hoeveelheid vaste stof, die als filmbekleding op de ranitidine HCl tablet kern wordt aangebracht tussen 2,1 en 5,0 (bij voorkeur 3,0 en 4,0) gew.dln vastestof filmbekleding per 100 gew.dln van de ranitidine tablet te bedragen.

- Het voor de bekledingssamenstelling volgens de uitvinding bij voorkeur toegepaste HPMC geeft een viscositeit tussen 4,0 en 7,2 milli Pascal seconden (mPas), indien gemeten als een 2 gew.% waterige  
40 oplossing bij 20°C. Andere HPMC's die viscositeiten van slechts 2,4 en van wel 18,0 mPas opleveren, indien op dezelfde wijze gemeten, kunnen tot tevredenheid worden toegepast. De meest geprefereerde HPMC samenstelling is hydroxypropylmethylcellulose 2910, een propyleenglycolether van methylcellulose die niet minder dan 7,0% en niet meer dan 12,0% hydroxypropoxi, en niet minder dan 28,0% en niet meer dan 30,0% methoxi, berekend op droge basis, bevat. Aanvaardbare bekledingsoplossingen variëren van 1–20  
45 gew.% HPMC in een oplosmiddelsysteem, waarbij een geprefereerd traject tussen 5 en 10 gew.% is gelegen.

Een totale hoeveelheid vaste-stof filmbekleding wordt op de tablet kern aangebracht in een hoeveelheid tussen 2,1 en 5 gew.dln droge-filmbekleding per 100 gew.dln ranitidine HCl tablet kern, met een voorkeursbereik tussen 3,0 en 4,0 gew.dln droge-filmbekleding per 100 gew.dln van de ranitidine HCl tablet kern.

- 50 Een verscheidenheid van kleurstoffen of opaakmakende middelen kan worden gebruikt in de bekledingsoplossing, waaronder in water oplosbare kleurstoffen, aluminiumlakken van in water oplosbare kleurstoffen en anorganische pigmenten, zoals titaandioxide en ijzeroxide. Het aanbevolen concentratiebereik voor geschikte kleurstoffen of opaakmakende middelen is van 5–65% w/w, gebaseerd op het droge gewicht van het hydroxypropylmethylcellulose, waarbij het geprefereerde bereik tussen 25 en 50% w/w ligt.

- 55 Het voor de filmbekledingscomponenten geprefereerde oplosmiddel is zuiver water, maar verschillende klassen van organische oplosmiddelen die algemeen op dit gebied wordt toegepast, zoals bijvoorbeeld ethanol, aceton, tetrahydrofuran en methyleenchloride kunnen eveneens worden gebruikt.

De HPMC filmbekleding kan geschikt worden aangebracht volgens methoden die op het gebied van de filmbekleding van farmaceutische tabletten conventioneel zijn. In het algemeen wordt het HPMC in zuiver water of een ander geschikt oplosmiddel gedispergeerd totdat het opgelost is, waarna de gewenste hoeveelheid triacetine toegevoegd en gedispergeerd wordt. De kleurstof of opaakmakende stof kan daarna worden toegevoegd en innig in de dispersie worden gemengd. Verdere componenten zoals smaakstoffen, stabiliseringsmiddelen, antioxidatiemiddelen en conserveringsmiddelen kunnen eveneens aan de bekledingsdispersie worden toegevoegd. De bekledingsdispersie wordt op de ranitidine HCl tabletten aangebracht met behulp van standaardmiddelen voor het bekleden van farmaceutische tabletten. Geschikte methoden voor het aanbrengen van de bekledingsdispersie omvatten het gebruik van sproeiapparatuur die gebruik maakt van luchtverneveling, en een geperforeerde bekledingspan.

#### Voorbeelden

De volgende proef en voorbeeld worden ter toelichting van de uitvinding gegeven en dienen niet als een beperking daarvan te worden geconstrueerd.

Vergelijkend onderzoek voor een gegoten film weekmaker. Onderzoeken aan gegoten films werden aangevoerd onder toepassing van een typerende waterige bekledingsfilmsamenstelling, die op een droge gewichtsbasis per g HPMC 0,2 g weekmaker en 0,5 g vastestof Opaspray kleurstof (Colorcon, Inc., West Point, PA, USA) bevat. Gegoten films werden vervaardigd door 1,5 g van een 15% vaste stoffen oplossing aan te brengen op een uniforme plaat met een diameter van 42 mm, en gedurende 24 uur bij kamertemperatuur te drogen. Ranitidine HCl (1,5 g) met een deeltjesgrootte van 50–200  $\mu\text{m}$ , werd daarna uniform over de gedroogde filmbekleding uitgespreid en gedurende 2 weken bij 60°C/78,9% relatieve vochtigheid (RH) bewaard. De RH werd beheerst onder toepassing van een desiccator vat en een verzadigde KBr-oplossing, die in een droogoven op 60°C werd gehouden. Deze procedure werd gebruikt voor het vervaardigen van films die triacetine, triethylcitraat, polyethyleenglycol (PEG) 400 en propyleenglycol als weekmaker. Na 2 weken werden de gegoten films verwijderd en met het oog op verkleuring onderzocht. De resultaten van het onderzoek worden in tabel A weergegeven.

TABEL A  
Samenvatting van het ranitidine hcl/weekmakeronderzoek

| weekmaker       | molgewicht | kookpunt         | ranitidine HCl<br>oplosbaar-<br>heid | gegoten film<br>verkleuring |
|-----------------|------------|------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
|                 | g/mol      | (°C)             | mg/ml                                |                             |
| triacetine      | 218,20     | 258              | 0,042                                | 1 <sup>b</sup>              |
| triethylcitraat | 276,28     | 294              | 0,183                                | 3                           |
| PEG 400         | 380–420    | 238 <sup>a</sup> | 5,17                                 | 4                           |
| propyleenglycol | 76,09      | 188              | 196,5                                | 2                           |

<sup>a</sup> Flash punt

<sup>b</sup> 1=minste verkleuring, 4=grootste verkleuring

B. Vertraging van de verkleuring van ranitidine HCl tabletten met triacetine.

#### Voorbeeld I.

Vier partijen van ranitidine HCl tabletten werden bekleed onder toepassing van een procedure zoals in voorbeeld II wordt beschreven.

De bekledingssamenstelling van elke partij bevatte ijzeroxide Opaspray Pink M-1-1457 als kleurstof, en de hoeveelheid triacetine varieerde van 0 tot 15% (met stapjes van 5%). Alle tabletten werden bekleed in een hoeveelheid van 2,5 dln in totaal aan film-vastestoffen per 100 gew.dln van de ranitidine tabletten. De tabletten werden gedurende 1 maand in flessen van hoge dichtheid polyetheen bewaard bij 60°C/78,9% RH en daarna met het oog op veranderingen van het uiterlijk onderzocht, d.w.z. hoe donkerder het uiterlijk, hoe groter de ontleding. De resultaten van dit onderzoek worden in tabel B weergegeven.

TABEL B

Samenvatting van de invloed van het triacetinegehalte op het uiterlijk van tabletten die met hpmc zijn bekleed, na bewaren in hdpe flessen gedurende 30 dagen bij 60°C/78,9% rh

| 5 triacetinegehalte | uiterlijk <sup>a</sup> |
|---------------------|------------------------|
| 0% (vergelijking)   | 4                      |
| 5% (vergelijking)   | 3                      |
| 10%                 | 2                      |
| 10 15%              | 1                      |

<sup>a</sup> 1=minste ontleding, 4=sterkste ontleding

#### Voorbeeld II

- 15 Hydroxipropylmethylcellulose, 6 mPas, 24,24 g, werd in 150,00 g heet (zuiver) water geroerd. Onder roeren werd koud, (zuiver) water (124,43 g) toegevoegd om het polymeer in oplossing te doen gaan. Nadat het hydroxipropylmethylcellulose volledig was opgelost, liet men de oplossing tot kamertemperatuur afkoelen. Aan de polymeeroplossing werd 3,65 g triacetine toegevoegd, en gedispergeerd. Vervolgens werd een
- 20 kleurstofsuspensie 31,01 g in de vorm van een Opaspray White M-1-7120 (titaanoxide) kleurstofsuspensie (Colorcon Inc., West Point, PA, USA) die 39,1 gew.% vaste stoffen bevatte, toegevoegd en in de HPMC/ triacetineoplossing gedispergeerd. De verkregen bekledingsoplossing had de volgende samenstelling:

| 25 Ingrediënten                     | % w/w |
|-------------------------------------|-------|
| Hydroxipropylmethylcellulose 6 mPas | 7,3   |
| Triacetine                          | 1,1   |
| Kleurstofsuspensie                  | 9,3   |
| 30 Zuiver water                     | 82,3  |
|                                     | 100,0 |

- 35 Reliëfwerk (verhoogde indicia), dragende, niet-beklede ranitidine HCl tabletten, die het equivalent van 150 mg van de vrije base bevatten, werden vervaardigd door het actieve ingrediënt met een farmaceutisch geschikt bindmiddel en smeermiddel te mengen en het mengsel tot tabletten te comprimeren met een gewicht van elk 300 mg, op een soortgelijke wijze als beschreven is in het Amerikaanse octrooischrift 4.128.658. 1 kg van de niet-beklede tabletten werd geplaatst in een (HCT 30 HI COATER) geperforeerde bekledingspan (Vector Corp., Marion, IA, USA). Met behulp van een luchtvernevelingsmondstuk werd
- 40 de bekledingsoplossing aangebracht. Per tablet werd 12 mg voor een bekleding-vaste stof aangebracht. De in reliëf gemaakte indicia waren in essentie even duidelijk en gemakkelijk leesbaar als die op de niet-beklede tabletten. De tabletten bleken na een lange bewaarperiode onder normale omstandigheden vrijwel geen verkleuring te hebben ondergaan.

#### 45 Voorbeeld III

- Hydroxipropylmethylcellulose, 27,6 g, 6mPas werd geroerd in een combinatie van 136,9 g isopropylalcohol en 319,9 g dichloromethaan, totdat het opgelost was. Triacetine 4,1 g, werd aan de polymeeroplossing toegevoegd en gedispergeerd. Daarna werd een kleurstofsuspensie (Opaspray Apricot K-1-1173; kleurbasis: titaandioxide en ijzeroxide (geel)), 22,5 g, die 37% w/w vaste stof bevatte, toegevoegd en in de oplossing
- 50 gedispergeerd. De resulterende bekledingsoplossing had de volgende samenstelling:

| Ingrediënten                   | % w/w       |
|--------------------------------|-------------|
| 5 Hydroxipropylmethylcellulose | 5,4         |
| Triacetine                     | 0,8         |
| Kleurstofsuspensie             | 4,4         |
| Isopropylalcohol               | 26,8        |
| Dichloormethaan                | <u>62,6</u> |
| 10                             | 100,0       |

Graveerwerk (indicia ingesneden 0,254 mm in het oppervlak), dragende 300 mg ranitidine HCl tablet-  
kernen die het equivalent van 150 mg vrije base bevatten, worden volgens de in voorbeeld II beschreven  
15 methode vervaardigd. 1 kg van de niet-beklede tabletten werd in een (HCT 30 HI COATER) geperforeerde  
bekledingspan geplaatst. De bekledingsooplossing werd aangebracht met behulp van een luchtvernevelings-  
mondstuk. 12 mg filmbekleding vaste-stof werd per tablet aangebracht. Het graveerwerk vertoonde vrijwel  
geen erosie van randen en opvulling en de beklede tabletten bleken nagenoeg niet verkleurd te zijn na een  
langdurige periode van normaal bewaren.

20

### Conclusie

Ranitidine-hydrochloridetablet bekleed met een polymeerfilm welke hydroxipropylmethylcellulose (HPMC)  
25 omvat, waarbij de totale hoeveelheid vaste stof-filmbekleding 2,1–5 gew.dln. per 100 gew.dln. ranitidine-  
hydrochloride-tabletkern bedraagt, met het kenmerk, dat triacetine in een hoeveelheid van 10–25%  
gebaseerd op het gewicht van HPMC in de polymeerfilmbekleding aanwezig is.