



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 176646

(13) B

(51) Int Cl⁶ A 61 K 31/66, 9/54

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	903892	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	06.09.90	søknadsnummer	
(24) Løpedag	06.09.90	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	08.03.91	(30) Prioritet	07.09.89, CH, 3245/89
(44) Utlegningsdato	30.01.95		

(71) Patent søker	Ciba-Geigy AG, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel, CH
(72) Oppfinner	Dagmar Wirth, Magden, CH
	Christian Bucher, Freiburg, DE
(74) Fullmektig	Jan E. Helgerud, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Frengangsmåte for fremstilling av et dobbeltbelagt granulat inneholdende dinatriumpamidronat**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

En fordelaktig oral administreringsform av dinatriumpamidronat i kapsler, består av et dobbeltbelagt granulat der det indre belegg er hydrofilt og elastisk og det ytre belegg er mavesaftresistent, men tarmsaftoppløselig.

Granulatet utmerkes seg ved en god mavegodttagbarhet.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en spesielt fordelaktig peroral administreringsform for 3-amino-1-hydroksypropan-1, 1-disfosfonsyredinatriumsalt.

Nærmere bestemt angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av granulater for peroral administrering av dinatrium-3-amino-1-hydroksypropan-1, 1-difosfonat (dinatriumpamidronat) med dobbelt belegg og styrt frisetting.

3-amino-1-hydroksypropan-1, 1-difosfonsyre og dens salter, en fremgangsmåte for fremstilling av disse salter samt deres tekniske anvendelse som kalsiumkompleksdannende vaskemiddelbestanddeler, er beskrevet i DE AS 2 130 794. Brukbarheten av denne syre og dens salter som farmasøytisk aktiv bestanddel, er beskrevet i DE-O 2 405 254. Dinatriumsaltet, i det følgende kalt dinatriumpamidronat (engelske trivialnavnet disodium pamidronate), er allerede undersøkt klinisk som antihyperkalsemikum. Tallrike publikasjoner beskriver den gode virksamhet til denne forbindelse mot de spesielt alvorlige sykdommer osteoporose, osteolyse som følge av metastaser i knokkelsubstansen og Paget's sykdom.

En antihyperkalsemisk virksom forbindelse må i tillegg egne seg for langtidssterapi for måneder eller år. For den slags lange anvendelsestidsrom kreves det administreringsformer som muliggjør en egenadministrering uten fremmedhjelp. Perorale administreringsformer som ved kapsler eller tabletter må tilfredsstille disse krav. Riktignok nevnes det i "British Medical J." Volume 295, 1301-1305 (1987), se side 1304, "epigastric complaints" kliniske forsøk på pasienter etter administrering av kapsler eller tabletter med dinatriumpamidronat. Det foreligger således et behov for orale administreringsformer med forbedret mavetoleranse.

For peroralt administrert granulater med liten diameter, spesielt pellets med en diameter på mindre enn 1,5 mm, er det

aksellererte mavegjennomløp karakteritisk. Dette kan overvinne den av mengden av innholdsstoffer i maven avhengige sperrefunksjonen til pylorus. Overtrekkes man granulatet og spesielt pellets i tillegg med et mavesaftresistent, tarmsaftoppløselig belegg, kan man i utstrakt grad eliminere den på tross av hurtig videretransport allikevel mulige frisetting av aktiv bestanddel i maven. Denne frisetting skjer så målrettet i duodenum, der det sikres bedre resorpsjonsforhold. Den aktive bestanddel blir i denne del av gastrointesstinaltrakten hurtigere resorbert på større flate enn i maven, slik at det her foreligger en redusert risiko for lokal overkonsetrasjon og ulkusbildelse.

Fremstillingen av dinatriumpamidronat-granulat som skal overtrekkes med et mavesaftresistent, tarmsaftoppløslig belegg, er problematisk når man anvender de vanlige påsprøytingsmetoder. De ved slike fremgangsmåter benyttede organiske oppløsningssmidler er ugunstige av økologiske grunner. Ved påsprøyting av vanndige dispersjoner av det på forhånd dannede granulat, blir vannet gjort basisk i kontakt med den alkalisk reagerende aktive bestanddel dinatriumpamidronat. Da beleggsmidlet må være oppløselig i basisk medium på grunn av den krevde oppløslighet i tynntarmsaften, er granulatet med denne basisk reagerende aktive bestanddel uegnet for overtrekk med et slikt belegg i nærvær av vann.

Foreliggende oppfinnelse har til oppgave å overtrekke granulat av dinatriumpamidronat, spesielt i form av pellets, med et mavesaftresistent, tarmsaftoppløslig belegg, slik at dette ved påsprøyting med en vanndig dispersjon av beleggsmidlet danner et fast og jevnt belegg på tross av uforenelighet med den basisk reagerende aktive bestanddel.

I henhold til dette angår foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte av den innledningsvis nevnte art og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at granulatet tildannes som sfæriske pellets med en diameter på 0,3 til 1,5 mm og

overtrekkes med et hydrofilt, elastisk indre belegg av hydroksypropylmetylcellulose og med et mavesaft-resistent, tarmsaftoppløselig ytre belegg med et med C₁₋₄alkylgrupper partielt forsepet akrylsyre-metakrylsyre-kopolymerisat.

5

Ifølge foreliggende oppfinnelse oppnås det dobbeltbelagte granulater for peroral administrering av dinatrium pamidronat med regulert frisetting der granulatet er belagt med et hydrofilt, elastisk indre belegg og med et mavesaftresistent, tarmsaftoppløslig ytre belegg.

10

Det dobbeltbelagte granulat, spesielt pellets, utmerker seg ved en god maveforenelighet. Det er derfor godt egnet for peroral administrering i kapsler og for inntak over lengere tid.

15

De ovenfor og i det følgende anvendte begreper er definert som følger innenfor oppfinnelsens ramme:

20 I de dobbeltbelagte granulater som fremstilles ifølge oppfinnelsen foreligger den aktive bestanddel dinatriumpamidronat fortrinnsvis i form av sitt krystallinske hydrat, spesielt pentahydrater, som er beskrevet i EP publ. 177 443.

25 Granulater er faste legemiddeltilberedninger som inneholder den aktive bestanddel dinatriumpamidronat og slike hjelpestoffer som vanligvis er vanlige i den farmasøytiske teknologi for tableting. Granulatet som oppnås ifølge oppfinnelsens fremgangsmåte kan selv anvendes som peroral adminitreringsform, men kan også viderebearbeides til
30 tabletter.

35

Foretrukket er granulat med regelmessig formgivning, for eksempel som staver eller sylindere, spesielt sfærisk som kuleformet eller elipsoid, som oppnås ved ekstrudering av den fuktige granuleringsmasse ved utpressing gjennom dyser, med avrunding og tørking.

Foretrukket er kuleformede sfæriske pellets med en diameter på mellom ca. 0,5 og 1,25 mm.

5 For fremstilling av granulater henholdsvis pellets egnede
hjelpestoffer er for eksempel pulverformige fyllstoffer som
mikrokrystallinsk cellulose, for eksempel av typen Avicel®
(FMC Corp.), for eksempel typen AVICEL PH 101, 102, 105,
RC581 eller RC591, Emcocel® (Mendell Corp. eller Elcema®
10 (Degussa), karbohydrater som sukker, sukkeralkoholer,
stivelse eller stivelsesderivat som laktose, dekstrose,
sakkarose, glukose, sorbit, mannit, xylitol, potet-, mais-,
ris- eller hvetestivelse eller amylopektin, trikalsiumfosfat,
kalsiumhydrogenfosfat, kalsiumhydrogenfosfat eller magnesium-
15 trisilikat, bindemidler som cellulose-eter som metylcellu-
lose, karboksymetylcellulose eller hydroksypropylmetyl-
cellulose, polyetylenglykoler henholdsvis etylenoksid-
homopolymerer, spesielt med en polymeriseringsgrad fra ca.
2,0 x 10³ - 1,0 x 10⁵ og en omtrentlig molekylvekt på ca.
20 1,0 x 10⁵ - 5,0 x 10⁶, for eksempel hjelpestoffer som er
bekjent under betegnelsen Polyox® (Union Carbide) polyvi-
nylpyrrolidon, henholdsvis povidoner, spesielt med midlere
molekylvekt fra ca. 10000-360000, polyvinylalkohol med en
hydrolysegrad fra ca. 95 - 98% og en polymeriseringsgrad fra
25 ca. 500 - 2500, samt agar eller gelatin, grenseflateaktive
stoffer som anioniske tensider for eksempel av typen alkyl-
sulfat, for eksempel natrium-, kalium- eller magnesium-n-
dodecyl-sulfat, -n-tetradesy-sulfat, -n-heksadesyl-sulfat
eller -n-oktadesyl-sulfat, alkyletersulfat som natrium-,
30 kalium- eller magnesium-n-dodesyloksyetylsulfat, -n-tetra-
desyloksyetylsulfat, -n-heksadesyl-oksyetylsulfat eller -n-
oktadesyloksyetylsulfat eller alkansulfonat, for eksempel
natrium-, kalium- eller magnesium-n-dodekansulfonat, -n-
tetradekansulfonat, -n-heksadekansulfonat eller -n-oktade-
35 kansulfonat, ikkeioniske tensider av typen fettsyre-polyhy-
droksyalkoholestere som sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat
eller -palmitat, sorbitantristearat eller -trioletat, poly-

oksyetylen-addukter av fettsyre-polyhydroksyalkoholestere som polyoksyetylen-sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat, -palmitat, -tristearat eller -trioleat, polyetylglykol-fettsyre-estere med polyoksyetylstearat, polyetylglykol-400-stearat, polyetylglykol-2000-stearat, spesielt etylenoksyd-propylenoksyd blokkpolymer av typen Pluronic® (BWC) eller Synperonic® (ICI).

Begrepet "peroral administrering av dinatriumpamidronat" definerer anvendeligheten av de dobbeltbelagte granulater, fortrinnsvis pellets, som peroral administreringsform, idet de dobbeltbelagte granulater for eksempel er fylt i kapsler eller poser.

Kapslene er fortrinnsvis stikkapsler av gelatin (hardgelatin) som eventuelt fremstilles under tilsetning av glyserol eller sorbit og som oppløser seg under innvirkning av mavesaft under tidsforsinkelse og derved setter fri det dobbeltbelagte granulater henholdsvis pellet. Disse transporteres videre på grunn av pylorus til duodenum. Egnet er, avhengig av doseringen, stikkapsler av størrelse 0-4, fortrinnsvis 0-2. Kapslene kan være transparente, fargeløse eller fargede og eventuelt også utstyrt med skrift, for å gi dem et individuelt utseende, henholdsvis en øyeblikkelig gjenkjennbarhet. For dette egner seg handelsproduktene fra Eli Lilly, Elanco, Capsugel eller Scherer.

Sachetter er beholdere, for eksempel poser av polyetylen, kasjert papir eller aluminium, som inneholder det dobbeltbelagte granulater. Etter åpning kan granulater inntas umiddelbart.

Begrepet "styrt frisetting" definerer en påvirkning av frisettingen ("targeting") av den aktive bestanddel pamidronat-dinatriumsalt, slik at denne i utstrakt grad etter mavepassasjen når frem med hovedmengden i duodenum og eventuelt med

en restmengde til jejenum i den opprinnelige administreringsform.

Den hydrofile, elastiske indre belegning av det dobbeltbelagte granulat, består av et filmlignende materiale som er gjennomtrengelig for vann henholdsvis tarmsaft og som er sveltbart i disse væsker og i det minste delvis oppløselig i disse. Det indre belegg forhindrer den alkaliske reaksjon ved den aktive bestanddel dinatriumpamidronat med den vandige dispersjon av det mavesaftresistente, tynntarmsaft-oppløselige belegningsmiddel.

Filmlignende materialer med vanngjennomtrengelighet er for eksempel hydrofile blandinger av polyvinylpyrrolidon med et kopolymerisat av polyvinylpyrrolidon og polyvinylasetat med hydroksypropylmetylcellulose, blandinger av skjellakk med hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylasetat eller disses kopolymerer med polyvinylpyrrolidon, eller blandinger av vannoppløslige cellulosederivater som hydroksypropylmetylcellulose og vannuoppløslig etylcellulose.

Det egentlige belegningsmiddel kan hvis ønskelig anvendes i blanding med andre hjelpestoffer som talkum eller silisumdioksyd, for eksempel syntetisk amorfkiseltsyre av typen Syloid® (Grace), for eksempel SULOID 244 FP, eller fuktemidler, for eksempel de ovenfor nevnte polyetylen-glukoler eller sorbater.

Elastiske, filmlignende materialer er spesielt hydrofile, partielt foretrede cellulosederivater.

Hydrofile, partielt foretrede cellulosederivater er for eksempel lavere alkyletere av cellulose med en gjennomsnittlig molarsubstitusjonsgrad (MS) på over en og mindre enn tre og med en gjennomsnittlig polymeriseringsgrad på 100 - 5000.

Substitusjonsgraden er et mål for substitusjonen av hydroksoygruppene med lavere alkoksoygrupper pr. glukose-enhet. Den gjennomsnittlige molare substitusjonsgrad (MS) er en midlere verdi og gir antallet lavere alkoksoygrupper pr. glukose-enhet i polymerisatet.

Den gjennomsnittlige polymeriseringsgrad (DP) er likeledes en middelvei og angir det gjennomsnittlige antall av glukose-enheter i cellulosepolymerisatet.

Lavere alkyleneheter av cellulose er for eksempel cellulosederivater som på hydroksymetylgruppen (primærhydroksoygruppen) i glukose-enheten som danner cellulosekjeden og eventuelt på den andre og tredje sekundære hydroksoygruppe er substituert med C₁-C₄-alkylgrupper, spesielt metyl eller etyl, eller med substituerte C₁-C₄-alkylgrupper, for eksempel 2-hydroksoyetyl, 3-hydroksoy-n-propyl, karboksymetyl eller 2-karboksoyetyl.

Egnede lavere alkyletere av cellulose er fortrinnsvis cellulosederivater som på hydroksymetylgruppen (primærhydroksoygruppe) i glukose-enheten er substituert med de nevnte C₁-C₄-alkyl- eller substituerte C₁-C₄-alkylgrupper og på den andre og eventuelt tredje sekundære hydroksoygruppe med metyl- eller etylgrupper.

Egnede lavere alkyletere av cellulose er spesielt metylcellulose, etylcellulose, metylhydroksoyetylcellulose, metylhydroksoypropylcellulose, etylhydroksoyetylcellulose, hydroksoyetylcellulose, hydroksoypropylcellulose, karboksymetylcellulose (i saltform, for eksempel som natriumsalt) eller metylkarboksymetylcellulose (likeledes i saltform for eksempel som natriumsalt).

Spesielt foretrukne lavere alkyletere av cellulose er metylcellulose (DP: ca. 200-1000, MS: ca. 1,4-2,0), etylcellulose (DP: ca. 150-1000, MS: ca. 1,2-1,8), for eksempel av typen Aquacoat® (FMC Corp.), hydroksoyetylcellulose (DP: ca. 120-

1200, MSS: ca. 1,2-2,5), hydroksypropylcellulose (DP: ca. 200-3000, MS: ca. 1,0-3,0) og metylhydroksypropylcellulose (DP: ca. 200-1000, MS: ca. 1,4-2,0), for eksempel av typen Pharmacoat® (Shin Etsu Corp.)

5

Det mavesaftresistente, tarmsaftoppløselige ytre belegg består av et filmlignende materiale som under sure pH-betingelser i mavesaften er ugjennomtrengelige for vann og som under de nøytrale tilsagt basiske betingelser i tarmsaften og spesielt i duodenum, er oppløslige.

10

Dette filmlignende materiale kan påføres på granulatet, henholdsvis pellets, som på forhånd er utstyrt med det hydrofile, elastiske indre belegg, fra en vandig dispersjon.

15

Filmlignende materialer med vannoppløslighet under nøytrale til alkaliske betingelser er for eksempel celluloseacetat-estere som celluloseacetatftalat (CAP), celluloseacetat-trimellit (CAT) eller metakrylsyre-metakrylat-1:1 - eller-
1:2-kopolymerisat, for eksempel EUDRAGIT L og S, for eksempel B. EUDRAGIT L 12.5. eller S 12.5.

20

Fortrinnsvis blir det filmlignende materiale sprøytet på som vandig dispersjon fra redispergerbart celluloseacetatftalat - PVAP - (Coateric®:Colorcon), hydroksypropylmetylcellulose-ftalat - HPMCP (Aquacoat®:Shin-Etsu) samt spesielt partielt med C₁-C₄-alkylgrupper forestrede akrylsyre-metakrylsyre-kopolymerisat.

25

Spesielt anvender man en partielt, med metyl- og/eller etylgrupper forestret akrylsyre-metakrylsyre-1:1-kopolymerisat av typen EUDRAGITIL 30 D eller vandig dispergert EUDRAGIT 100-55.

30

Det filmlignende materialet for det ytre mavesaftresistente, tarmsaftoppløslige belegg inneholder fortrinnsvis ytterligere hjelpestoffer som myknere, for eksempel trietylsitrat, som

35

Citroflex® (Pfiser), triacetin, forskjellige ftalater, som dietylen- eller dibutylftalat, blandede mono- eller diglyserider av typen Myvacet® (Eastman), som MYVACET 9-40, de tidligere nevnte polyetylenglykoler, for eksempel med mol-

5 masse på ca. 6000-8000 samt etylenoksyd-propylenoksydblokk-polymerer av typen Pluronic® (BASF) eller Synperonic® (ICI), pulverformige skillemidler som titandioksyd, talkum, magnesiumtrisilikat, stivelse eller syntetisk amorf kiselsyre av typen SYLOID for eksempel SYLOID 244 FP.

10 Den vandige dispersjon kan i tillegg, for å forhindre skumdannelse, inneholde grenseflateaktive stoffer som ANTIFOAM AF.

15 Oppfinnelsen angår fortrinnsvis pellets av det oppmalte, krystallinske pentahydrat, som er overtrukket med et hydrofilt, elastisk indre belegg av hydroksypropylmetylcellulose og et mavesaftresistent, tarmsaftoppløslig ytre belegg av et partielt med C₁-C₄-alkylgrupper forestret

20 akrylsyre-metakrylsyre-1:1-kopolymerisat og som inneholder opp til 90 vekt-% aktiv bestanddel.

Blandingen som fremstilles med oppfinnelsens fremgangsmåte angår likeledes anvendelsen av pamidronat-dinatriumsalt,

25 spesielt det krystallinske pentahydrat, for fremstilling av en farmasøytisk, fast administreringsform, fortrinnsvis kapsler eller sachets, inneholdende dobbeltbelagt granulat med styrt frisetting samt selve administreringsformen.

30 Fremstillingen av granulatet med dinatriumpamidronat skjer på i og for seg kjent måte under anvendelse av fremgangsmåter for fremstilling av oppbygnings- eller nedbrytningsgranulat.

Fremgangsmåter for dannelse av oppbygningsgranulater gjennom-

35 føres kontinuerlig, for eksempel ved samtidig besprøyting av granuleringsmassen med granuleringsoppløsning og tørking, for eksempel i granuleringstrommelen, i granuleringskjeler, på

granuleringstallerkner eller- plater, i rislersjikt, ved spraytørking eller spraystørkning, eller diskontinuerlig, for eksempel i hvirvelsjikt, i chargeblandere eller i spraytørketromler.

5

Foretrukket er fremgangsmåter for fremstilling av nedbrytingsgranulater som kan gjennomføres diskontinuerlig, idet granuleringsmassen først danner et fuktig aggregat med granuleringsoppløsninger, hvorefter dette knuses til granulat, spesielt pellets, med den ønskede kornstørrelse, hvorved man anvender kjente ekstruderings- og sfæroniseringsmetoder. Som ekstruder og avrunder, skal nevnes apparaturer fra Wyss & Probst, Werner & Pfeiderer, HKD, Loser, Fuji, Nica, Caleva.

15

Granuleringsmassen består av den knuste, fortrinnsvis oppmalte aktive bestanddel dinatriumpamidronat, fortrinnsvis med en midlere partikkelstørrelse på under 400 μm (mer enn 90%) og de tidligere nevnte hjelpestoffer, for eksempel pulverformige fyllstoffer som mikrokrySTALLINSK cellulose av typen AVICEL. Spesielt egnet er AVICEL PH 105. Granuleringsmassen kan alt etter anvendt fremgangsmåte blandes på forhånd eller ved iblanding av ADP- Na_2 til et eller flere på forhånd tilstedeværende hjelpestoffer eller oppnås ved iblanding av hjelpestoffene til det på forhånd tilstedeværende dinatriumpamidronat.

20

25

Fortrinnsvis fremstiller man pellets med sfæroidsform og en kornstørrelse på ca. 0,5 til 1,25 mm.

30

Overtrekkingen av granulatet henholdsvis pellets med det hydrofile, elastiske indre belegg, skjer på i og for seg kjent måte under anvendelse av vanlige belegningsmetoder.

35

For eksempel blir belegningsmidlet oppløst i ønsket mengde for hold i vann og der suspendert. Eventuelt tilsetter man hjelpestoffer som polyetylenglykol. Denne oppløsning eller

dispersjon sprøytes på granulat henholdsvis pellets med andre hjelpestoffer, for eksempel talkum eller silisiumdioksyd, for eksempel SYLOID 244 FP, for eksempel under anvendelse av kjente metoder som sprayopphylling i hvirvelsjikt for eksempel i systemer fra Aeromatic, Glatt, Wurster eller Hüttlin (kulebelegger) samt i kjeler i henhold til den under betegnelsen Accela Cota eller dypprørmetoden kjente fremgangsmåte.

Fortrinnsvis sprøyter man på en vandig dispersjon med hydroksypropylmetylcellulose (Cellulose HPM).

Overtrekkingen av den på forhånd med hydrofilt, elastisk indre belegg belagte granulat henholdsvis pellet med det mavesaftresistente, tarmsaftoppløslige ytre belegg, kan skje på i og for seg kjent måte etter de samme metoder som man benyttet for overtrekking av granulat med det indre belegg.

Fortrinnsvis blir et akrylsyre-metakrylsyre-1:1-kopolymerisat av typen EUDRAGIT L 30 D sprøytet på som vandig dispersjon i hvirvelsjikt under tilsetning av myknere som trietylsitrat, antiskummingsmidler og amorfem silisiumdioksyd, for eksempel SYLOID 244 FP.

Det dobbeltbelagte granulat blir deretter, eventuelt under tilsetning av rislerreguleringsmidler som talkum eller amorf silisiumdioksyd, fylt opp i kapsler, fortrinnsvis hardgelatinkapsler av størrelse 0. Oppfyllingen kan gjennomføres med en kommersiell kapselfyllmaskin, for eksempel en av typen Höfliger und Karg, Macofar eller MG2. Kapslene kan på sin side fylles opp i forskjellige pakninger eller beholdere av glass eller polyetylen.

De farmasøytiske, faste administreringsformer som fremstilles ifølge oppfinnelsen utmerker seg ved spesielt god gastro-intestinal forenelighet for den aktive bestanddel dinatriumpamidronat. Administreringsformen er egnet for behandling av

sykdommer som kan bringes i forbindelse med forstyrrelser i kalsiumstoffskiftet, for eksempel betennelsesprosesser i ledd, degenerative prosesser i leddknokler, osteoporose, peridontitt, hyperparatyreoidisme og kalsiumavleiringer i blodårer og på protetiske implantater. Gunstig påvirkes både sykdommer der det fastslås en anomal avsetning av tungt oppløslige kalsiumsalter, som slike fra typen artritt, for eksempel morbus bechterew, neurititt, bursititt, peridontitt og tendinit, fibrodysplasi, osteoartrose eller arteriosklerose, samt slike der en anomal oppløsning av harde kroppsvev står i forgrunnen som hereditær hypofosfatasi, degenerative prosesser i leddbrusk, osteoporose av forskjellige generer, morbus paget og osteodystrofi fibrosa, samt på grunn av tumorer utløste osteolyttiske prosesser samt hyperkalsemi.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.
Dinatriumpamidronat, forkortet: APD- Na_2 .

Eksempel 1:

Kjernepellet:

APD- Na_2 pentahydrat (oppmalt)	197.3 mg
(=150 mg aktiv bestanddel)	
Mikrokrystallinsk cellulose	52.7 mg
(Avicel®PH 105)	
	250.0 mg

Indre belegg:

Cellulose-HP-M 603	10.0 mg
Polyetylenglykol	2.0 mg
Talkum	<u>8.0 mg</u>
	270.0 mg

Mavesaftresisterende ytre belegg:

Eudragit® L 30 D (faststoff)	90.0 mg
Trietylsitrat	21.0 mg
Antifoam® AF	2.0 mg
Vann	
Talkum	<u>7.0 mg</u>

390.0 mg

En blanding av APD-Na₂ med Avicel®PH 105 fuktes med vann og knas, ekstruderes og sfæroniseres. De tørkede pellets
 5 belegges deretter etter hverandre i hvirvelsjikt med et indre belegg, bestående av cellulose-HP-M 603, polyetylenglykol (PAEG) 8000 og talkum, og den vandige mavesaftresistente lakk, bestående av Eudragit® L 30 D, trietylsitrat og Antifoam® AF. De lakkerte pellets pudres med talkum og
 10 fylles ved hjelp av kommersielle kapselfyllmaskiner, for eksempel Höfliger og Karg, i kapsler med kapselstørrelse 0.

Eksempel 2:

Kjernepellet:

15	APD-Na ₂ Pentahydrat (oppmalt)	197.3 mg
	Mirokrystallinsk cellulose (Avicel® PH 105)	52.7 mg
		250.0 mg

20	Indre belegg:	
	Cellulose-HP-M 603	10.0 mg
	PAEG 8000	2.0 mg
	Talkum	
		8.0 mg
		270.0 mg

25

Mavesaftresistent ytre belegg:

	Eudragit L 30 D (faststoff)	90.0 mg
	Trietylcitrat	21.0 mg
30	Antifoam® AF	1.0 mg
	Syloid® 244 FP	9.0 mg
	Vann	
	Talkum	
		4.0 mg
		395.0 mg

35

Man går frem analogt eksempel 1 og føyer til amorft silisiumdioksyd SYLOID til det ytre belegg.

Eksempel 3:

Kjernerpellet:

	APD-Na ₂ Pentahydrat/ES	197.3 mg
5	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel® PH 105)	52.7 mg
		250.0 mg

Indre belegg:

10	Cellulose-HP-M 603	10.0 mg
	PAEG 8000	2.0 mg
	Syloid® 244 FP	<u>8.0 mg</u>
		270.0 mg

15 Mavesaftresistent ytre belegg:

	Eudragit® L 30 D (faststoff)	90.0 mg
	Trietylsitrat	21.0 mg
	Antifoam® AF	1.0 mg
	Syloid® 244 FP	9.0 mg
20	Vann	
	Talkum	<u>4.0 mg</u>
		395.0 mg

Man arbeider analogt eksempel 1, men erstatter talkum i det
25 indre belegg med SYLOID og setter i tillegg SYLOID til det
ytre belegg.

30

35

P a t e n t k r a v

1.

5 Fremgangsmåte for fremstilling av granulater for peroral administrering av dinatrium-3-amino-1-hydroksypropan-1, 1-difosfonat (dinatriumpamidronat) med dobbelt belegg og styrt frisetting, k a r a k t e r i s e r t v e d at granulatet tildannes som sfæriske pellets med en diameter på 0,3
10 til 1,5 mm og overtrekkes med et hydrofilt, elastisk indre belegg av hydroksypropylmetylcellulose og med et mavesaftresistent, tarmsaftppløselig ytre belegg med et med C₁-₄alkylgrupper partielt forsepet akrylsyre-metakrylsyre-kopolymerisat.

15

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at de sfæriske pellets tildannes med en diameter fra 0,5 til 1,25 mm.

20

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at granulatet overtrekkes med et mavesaftresistent, tarmoppløselig ytre belegg av et med metyl-
25 og/eller etylgrupper partielt forestret akrylsyre-metakrylsyre-kopolymerisat.

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at granulatet tildannes som sfærisk pellets, belegger
30 disse og overfører de belagte pellets til kapsler eller sachets.

35