



(12) PATENT

(19) NO

(11) 327328

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

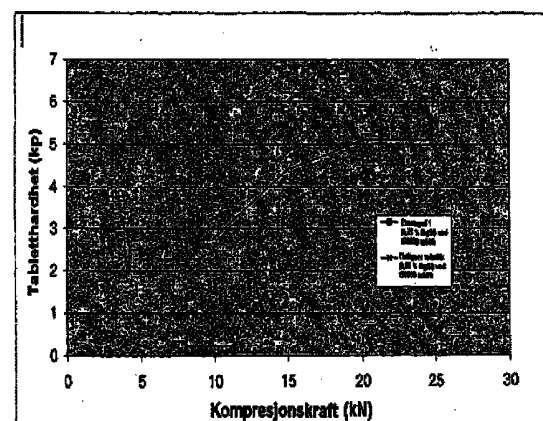
A61K 9/16 (2006.01)

A61K 38/11 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20051896	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.07.19 PCT/EP04/51538
(22)	Inng.dag	2005.04.19	(85)	Videreføringsdag	2005.04.19
(24)	Løpedag	2004.07.19	(30)	Prioritet	2003.07.25, EP, 03016945 2003.07.25, US, 626857
(41)	Alm.tilgj	2005.04.19			
(45)	Meddelt	2009.06.08			
(73)	Innehaver	Ferring BV, Postbus 3129, 2132JX HOOFFDORP, NL			
(72)	Oppfinner	Lars-Erik Olsson, Kullagatan 20, 21567 MALMÖ, SE Håkan Lomryd, Ormvråksgatan 22, 21562 MALMÖ, SE Helena Nicklasson, Limhamnsvägen 6C, 21759 MALMÖ, SE			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO			
(54)	Benevnelse	Farmasøytisk sammensetning som fast doseringsform samt fremgangsmåte for fremstilling derav			
(56)	Anførte publikasjoner	Informatore medico scientifico "Minirin/DDAVP Comresse" 2000/2001 US 5047398 A WO9715297 A1 Williams R. O. et. al. Compaction Properties of Microcrystalline Cellulose and Sodium Sulfathiazole in Combination with Talc or Magnesium Stearate, Journal of Pharmaceutical Sciences, December 1989, vol.78, no.12, side 1025-1034			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet en ny farmasøytisk sammensetning som en fast doseringsform omfattende desmopressin som en terapeutisk aktiv bestanddel, samt en fremgangsmåte ved fremstilling derav. Det er også beskrevet en farmasøytisk sammensetning som en fast doseringsform omfattende desmopressin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som en terapeutisk aktiv ingrediens sammen med en farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynningsmiddel eller bæremiddel eller blanding derav, hvor den farmasøytiske sammensetning består av et komprimert granulat som inneholder smøremiddel i en mengde fra 0,05 til mindre enn 0,50 vektprosent av nevnte farmasøytiske sammensetning.



Område for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår en ny farmasøytisk sammensetning som en fast doseringsform omfattende desmopressin som en terapeutisk aktiv bestanddel, samt en fremgangsmåte for fremstilling derav.

Teknisk bakgrunn

Desmopressin, også kjent som dDAVP, er den terapeutisk aktive bestanddel (som sitt acetatsalt) i det farmasøytisk produkt "Minirin"® som blant annet blir markedsført som en nesespray og en tablettformulering. Desmopressin blir primært brukt ved behandling av primær nokturnal enurese, d.v.s. sengevæting, hos barn, men det er også godkjent til behandling av nocturia og diabetes insipidus. Det første introduksjon på markedet av tablettformuleringen var i Sverige i 1987.

Kort fortalt blir en fast doseringsform så som en tablettformulering, typisk forestilt ved kompresjon av et passende granulat til den ønskede faste doseringsform, hvor granulatet består av de nødvendige bestanddeler som en blanding av faste partikler. Typisk er slike partikler den terapeutisk aktive bestanddel, forskjellige eksipienter, disintegreringsmidler, smøremidler og bindemidler, eventuelt sammen med for eksempel smaksstoffer, preservativer og/eller fargestoffer. Den kommersielt tilgjengelige "Minirin"®-tablett blir fremstilt i henhold til denne generelle metode, og tabletten ble først beskrevet som angitt i US patent 5 047 398, hvor beskrivelsen av denne er inkorporert heri per referanse. For et omfattende overblikk av farmasøytisk tablettfremstilling, se "Tableting" (av N.A.Armstrong) i "Pharmaceutics - The science of dosage form design", s. 647-668; Ed. M.E.Aulton, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne og New York, 1988, hvis fullstendige beskrivelse er inkorporert heri per referanse.

"Minirin"®-tablettene som for tiden blir markedsført og således produsert i industriell skala, består av den terapeutisk aktive bestanddel desmopressin sammen med potetstivelse og laktose som eksipienter, samt en egnet mengde
5 av henholdsvis bindemiddel og smøremiddel.

Når tablettene fremstilles er det et generelt ønske å oppnå tabletter som er så harde som mulig (for eksempel for å redusere avskalling ved lagring og håndtering) mens det blir unngått skadelige effekter angående farmasøytiske
10 egenskaper så som disintegreringstid og medikamentfrigjøring i mage-tarm-kanalen. Videre bør den ikke bli laget så hard at den ikke kan tygges uten tannskade eller for øvrig store vanskeligheter. Dersom tablettene blir fremstilt ved kompresjon av et granulat av pulver, må det også
15 bli utøvet ytterligere forsiktighet for å optimalisere den ønskede hardhet for å minimalisere maskinslitasje og på samme tid utføre kompresjonsoperasjonen ved den høyest mulige hastighet. Videre må det ved kompresjonsoperasjoner bli overvunnet det problem at øket kompresjonshastighet
20 iboende har en tendens til å redusere den maksimalt oppnåelige hardhet.

I en kompresjonsoperasjon i en typisk tabletteringsmaskin blir tablettene som stammer fra kompresjonen av et granulat, støtt ut fra dysen hvor de har blitt fremstilt med en
25 stanse, og den oppstående friksjon mellom tablettene og dyseveggene kan derved være vesentlig. Slik friksjon kan føre til en øket frekvens av tablettoppsprekking, d.v.s. i effekt et tablettap, samt også til øket slitasje av tabletteringsmaskineriet generelt. Det er derfor utviklet praksis innen faget til å redusere ovennevnte friksjon ved å
30 tilsette smøremiddel til pulver eller granulat som skal bli komprimert. For dette formål har vært og er et smøremiddel (magnesiumstearat) tilstede i den kommersielle "Minirin"®-tablett i en mengde på 0,50 vektprosent av tablettene.

Oppsummering av tegningene

Figur 1 illustrerer den oppnåelige hardhet og kompri-
meringshastighet til tabletter ifølge foreliggende oppfin-
nelse i forhold til den med granulatet ifølge tidligere
5 teknikk.

Figur 2 illustrerer i detalj størrelsesfordelingsmønsteret
av granulatet fremstilt i eksempel 1.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Problemet med å oppnå den ønskede hardhet, innbefattende
10 passende kontroll derav, i balanse med de andre tidligere
nevnte betraktninger, blir suksessfullt løst i foreliggende
oppfinnelse ved oppdagelsen av en positiv senkning av meng-
den smøremiddel i en fast doseringsform omfattende desmo-
pressin. Ved å utføre foreliggende oppfinnelse blir øket
15 hardhet i kombinasjon med øket kompresjonshastighet også
oppnådd. Mer spesielt angår foreliggende oppfinnelse en
farmasøytisk sammensetning som en fast doseringsform om-
fattende desmopressin eller et farmasøytisk akseptabelt
salt derav, som en terapeutisk akseptabel bestanddel sammen
20 med en farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynningsmiddel
eller bæremiddel eller blanding derav, hvor den farma-
søytiske sammensetning består av et komprimert granulat og
inneholder et smøremiddel i en mengde på fra 0,15 til
mindre enn 0,45 vektprosent av nevnte farmasøytiske sammen-
25 setning, og hvori stivelse er tilstede som en farmasøytisk
akseptabel eksipient, fortynningsmiddel eller bæremiddel.

Vektprosent relaterer til den resulterende prosentdel av
vekten av den endelige farmasøytiske sammensetning.

I mange tilfeller kan uttrykkene eksipient, fortynnings-
30 middel og bæremiddel bli brukt om hverandre, og de kan til
og med referere ti len og samme substans eller en blanding
av liknende slike substanser. Den korrekte bruk og for-

ståelse av disse uttrykk er selvforklarende og ligger godt innenfor kompetansen til fagpersonen på farmasøytiske formuleringer.

I en foretrukket utførelsesform inneholder nevnte farmasøytiske sammensetning smøremiddel i en mengde på fra 0,15 til mindre enn 0,45 vektprosent av nevnte farmasøytiske sammensetning. I en enda mer foretrukket utførelsesform inneholder nevnte farmasøytiske sammensetning smøremiddel i en mengde på fra 0,15 til 0,45, fortrinnsvis fra 0,20 til 0,40, og mer foretrukket fra 0,25 til 0,30 vektprosent av nevnte farmasøytiske sammensetning.

Det er foretrukket av nevnte komprimerte granulat har en gjennomsnittstørrelse på minst 100 μm , fortrinnsvis i området fra 100 μm til 2 mm, mer foretrukket i området fra 100 til 600 μm .

Det er spesielt foretrukket at nevnte granulat har en størrelsesformdeling hvor minst 50%, fortrinnsvis fra 50 til 90 volumprosent derav består av granulatpartikler med en størrelse på minst 100 μm , fortrinnsvis i området fra 100 μm til 2 mm, mer foretrukket i området fra 100 til 600 μm . Det er verdt å nevne at granulatet komprimert til foreliggende kommersielt tilgjengelige tablett, har en størrelsesfordeling hvor mer enn 50 volum% derav består av granulatpartikler med en størrelse på mindre enn 100 μm (se figur 2). Størrelsesfordelingen som fremskaffet herved blir målt med konvensjonell laserdiffraksjonsteknikk ved å bruke et Mastersizer 2000 fremstilt av Malvern Instruments Ltd. Laserdiffraksjonsteknikken er beskrevet i "Particle Size Measurement" 5. utg., s. 392-448, vol. 1; T. Allen, Chapman & Hall, London, UK, 1997.

Nevnte smøremiddel er typisk valgt fra en gruppe bestående av stearinsyre, salter eller estere av stearinsyre, hydrogenerte vegetabiliske oljer, magnesiumoksyd, polyetylen-glykol, natriumlaurylsulfat og talk samt blandinger derav.

Foretrukket er nevnte smøremiddel valgt fra magnesiumstearat, kalsiumstearat, sikstrarat, glycerylpalmitostearat og natriumstearyl-fumarat samt blandinger derav. Magnesiumstearat er det mest foretrukne alternativ.

- 5 I en spesielt foretrukket utførelsesform er minst en av nevnte eksipient, fortynningsmiddel og bæremiddel en substans valgt fra et monosakkarid, disakkarid og et oligosakkarid. Foretrukket har nevnte substans en
gjennomsnittlig partikkelstørrelse i området fra 60 til
10 1000 μm . Som skissert nedenfor, er denne utførelsesform spesielt fordelaktig, og hvor det er en blanding av minst to av de ovennevnte typer av sakkarider, er minst en av dem
følgelig innenfor nevnte partikkelstørrelsesområde.

- Den farmasøytiske sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse kan eventuelt omfatte minst et additiv valgt fra
15 et disintegreringsmiddel, bindemiddel, smaksstoff, preservativ, fargestoff og en blanding derav. Hvor regnet som egnet, kan også andre additiver bli inkludert. Represen-
tative eksempler på disintegreringsmidler, bindemidler (for
20 eksempel "Kollidon"® 25, BASF), smaksstoffer, preservativer og fargestoffer samt egnede blandinger derav så vel som ethvert annet konvensjonelt additiv som kan bli tatt i
betraktning av en person med kompetanse innen faget ved utførelse av foreliggende oppfinnelse, kan bli funnet i
25 "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Ed. A.H.Kibbe, 3. utg., American Pharmaceutical Association, USA and Pharmaceutical Press UK, 2000, hvor beskrivelsen derav er innbefattet heri per referanse. Som et eksempel som også kan
tilpasses ved utføring av foreliggende oppfinnelse, kan det
30 bli nevnt at en typisk mengde av bindemiddel ligger i størrelsesorden mindre enn 6 vektprosent av den farmasøytiske sammensetning.

- Som benyttet heri angår uttrykket oligosakkarid en kjede
men enhver form for forgrening på fra tre til ti monosak-
35 karidenheter bundet via glykosidbindinger. Syntetisk modi-

fiserte derivater og analoger av naturlig forekommende sakkarider er også mulige å benytte ved utføring av foreliggende oppfinnelse.

I den markedsførte tablett som stammer fra den til nå
5 anvendte fremstillingsprosess har laktosepartiklene ("Pharmatose"® 150 M fremstilt av DSM, Nederland) som er inkorporert i det dannede granulat, en gjennomsnittlig størrelse på omkring 50 µm, som bestemt med en luftstrømsikt (fremstilt av Alpine GmbH, DE). Denne partikkelstørrelse gir ikke et granulat som tillater en kompresjonshastighet som overstiger omkring 170 000 tabletter per time (h). Faktisk kan, i den mest foretrukne utførelsesform av foreliggende oppfinnelse, og således også innbefattende det tidligere nevnte partikkelstørrelsesområde (se
10 infra), en kompresjonshastighet på opp til 250 000 tabletter/h med den ønskede tablettkvalitet og opprettholdt lavt nivå av slitasje på tabletteringsmaskineriet, bli oppnådd.

Som ytterligere eksempler på en øvre grense for nevnte
20 gjennomsnittlige partikkelstørrelse kan det nevnes 900, 800, 700 og 600 µm. I en foretrukket utførelsesform er nevnte partikkelstørrelse i området på fra 70 til 500 µm. I en annen foretrukket utførelsesform er nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse i området fra 75 til 350 µm.
25 I enda en annen foretrukket utførelsesform er nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse i området fra 100 til 200 µm. I en ytterligere foretrukket utførelsesform er nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse i området fra 120 til 180 µm. I den mest foretrukne utførelsesform av
30 foreliggende oppfinnelse er nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse 140 µm (som måle med en luftstrømsikt). Laktosepartiklene solgt som "Pharmatose"® DCL 15, markedsført av DMV i Nederland, er av den mest foretrukne gjennomsnittlige partikkelstørrelse. Andre spesielle utførelsesformer kan involvere bruk av for eksempel "Pharmatose"®
35 DCL 11, "Pharmatose"® DCL 21 og "Pharmatose"® DCL 40, alle

forhandlet av tidligere nevnte DMV, og som alle har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på henholdsvis 110, 150 og 165 μm . Andre eksempler er "Tablettose"® 70-, 80- og 100-seriene forhandlet av Meggle AG, DE.

- 5 I henhold til den kommersielle forhandler er partikkelstørrelsesfordelingen av "Pharmatose"® DCL 15 at i hovedsak alle partikler har en størrelse under 500 μm , mens omkring 72% av partiklene har en størrelse på fra 75 til 350 μm .

10 I en luftstrømsiktmåling av partikkelstørrelsen blir luft trukket oppover gjennom en sikt fra en roterende slisse slik at materiale på sikten blir fluidisert. På samme tid blir et negativt trykk påført til bunnen av sikten som fjerner finpartikler til en oppsamlingsanordning. Størrelsesanalyse og bestemmelse av gjennomsnittlig partikkelstørrelse blir utført ved fjerning av partikler fra den fine
15 ende av størrelsesfordelingen ved å bruke enkeltsikter etter hverandre. Se også "Particle Size Measurement", 5. utg., s. 178, vol. 1; T. Allen, Chapman & Hall, London, UK, 1997, for mer detaljer angående dette. For en fagperson er
20 således størrelsesmålingen som sådan av konvensjonell karakter.

Følgelig er det foretrukket at nevnte substans er et disakkarid, foretrukket laktose, og mer foretrukket laktose- α -monohydrat.

- 25 Av de mange tilgjengelige stivelser er potetstivelse den mest foretrukne. Som eksempler på potetstivelser kan det bli nevnt Pharma M20, Pharma M14 (forhandlet av KMC, DK) og AmylSolVät (forhandlet av Lyckeby Stärkelse AB, SE).

30 I en foretrukket utførelsesform er både nevnte disakkarid og stivelse til stede i den farmasøytiske sammensetningen. I denne spesielle utførelsesform er vektforholdet mellom nevnte disakkarid og stivelse typisk fra 100:1 til 1:100,

fortrinnsvis fra 10:1 til 1:10, og mer foretrukket fra 2:1 til 1:2.

Den totale kombinerte mengde av nevnte eksipient, fortynningsmiddel og bæremiddel er vanligvis fra 5 til 99, fortrinnsvis fra 50 til 99 vektprosent av den farmasøytiske sammensetning, hvor resten opp til 100 % er den terapeutisk aktive bestanddel og smøremiddel eventuelt sammen med de tidligere nevnte additiver. Sistnevnte er fortrinnsvis et bindemiddel.

Den farmasøytiske sammensetning som en fast doseringsform i henhold til foreliggende oppfinnelse, er typisk en peroralt tilgjengelig tablett. Som en alternativ ikke-begrensende utførelsesform, kan nevnte tablett bli tilpasset for oral, innbefattende sublingval, administrasjon.

Sammensetningen omfatter typisk desmopressinacetat i en mengde fra 20 til 600 µg per enhet av fast doseringsform. Som et eksempel er en typisk tablett som inneholder 100 µg desmopressinacetat hvit, konveks og oval (6,7 x 9,5 mm) med en tykkelse på 3-4 mm og en vekt på 200 mg. Som et annet eksempel er en tablett inneholdende 200 µg desmopressinacetat hvit, rund (8 mm diameter) og konveks med en tykkelse på 3-4 mm og en vekt på 200 mg.

I en foretrukket utførelsesform har hver enhet av fast doseringsform en hardhet på minst 5 kp (1 kp = 9,81 N), typisk med 7 kp som den praktiske øvre grense. Som vist i den eksperimentelle del (jfr. figur 1), er en tablett-hardhet som overskrider 6 kp mulig med foreliggende oppfinnelse, og en slik hardhet kunne ikke bli oppnådd med tabletten ifølge tidligere teknikk. Hardhetstesten av "Minirin"®-tabletter blir utført ved å måle styrken som er nødvendig for å ødelegge tablettene ved knusing ved å bruke en konvensjonell tablett-hardhetstester.

Følgelig angår et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som en fast doseringsform omfattende desmopressin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som en terapeutisk aktiv bestanddel, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter trinnene å:

- i) blande desmopressin og en eksipient, fortynningsmiddel eller bæremiddel eller blanding derav, eventuelt ved nærvær av et fuktemiddel;
- 10 ii) underkaste den resulterende blanding formulering av et granulat, eventuelt ved nærvær av et fuktemiddel, som er egnet for kompresjon til nevnte faste doseringsform;
- 15 iii) eventuelt utføre nevnte blanding og/eller dannelsen av et granulat ved nærvær av minst et additiv valgt fra et desintegreringsmiddel, bindemiddel, smaksstoff, preservativ, fargestoff og en blanding derav;
- iv) eventuelt tørke nevnte granulat;
- 20 v) komprimere nevnte granulat til nevnte faste doseringsform;

hvor smøremiddelet innføres slik at den resulterende farmasøytiske sammensetning inneholder smøremiddel i en mengde fra 0,15 til mindre enn 0,45 vektprosent av nevnte farmasøytiske sammensetning, og hvori stivelse er til stede som en farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynningsmiddel eller bæremiddel. Nevnte smøremiddel blir vanligvis innført for kompresjonsoperasjonen av trinn v), og fortrinnsvis umiddelbart etter granulatdannelse, etter granulattørking, hvor passende.

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse kan som sådan, når de spesielle komponenter er identifisert og innbefattet, bli utført ved å bruke konvensjonelt utstyr for fremstilling av farmasøytiske formuleringer. Et granulat
5 som er egnet for kompresjon til tabletter, har typisk en gjennomsnittlig granulatstørrelse på minst omkring 100 µm. Diskrete granuler med en størrelse over 2 mm blir vanligvis ikke overført til det etterfølgende komprimeringsstrinn.

Som ikke-begrensende eksempler kan det nevnes det følgende
10 utstyr for granulering: direkte oppvarmete faste bed for eksempel forhandlet av GEA/Colette NV, BE (UltimaPro™-serien), Hüttlin GmbH (HDG-serien), Diosna Dierks & Soehne GmbH, DE (VAC-serien), Fluid Air Inc., US ("MagnaFlo"®-serien) og Vector Corp., US (GMX-serien); indirekte konduk-
15 sjon bevegelige faste bed, innbefattende åresystemer, rota-sjonssystemer og omrøringssystemer, som er for eksempel forhandlet av Jaygo Inc., US (JRB og Novamix-serien), Paul O. Abbé Inc., US (Rota-Cone, Rota-U, Rota Blade, Cylindrical Ribbon/Paddle, Plow and Sigma-blade-serien),
20 Forberg A/S, NO (Forberg II-serien), Gemco Inc., US (D/3 Double Cone, V-Shape and Slant-Cone-serien), LittlefordDay Inc., US (Double Arm, Day Nauta and Daymay-serien), Patterson-Kelly, Harsco Corp., US (P-K Solids Processor®-serien), Diosna som ovenfor (CCS og VAC-serien), Romaco
25 Zanchetta SpA, IT (Roto E, Roto D og Roto P-serien) og L. B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH, DE (Granumator GMA og Vagumator VMA-serien). Det ovenfor nevnte utstyr gir generelt også tørking av de fremstilte granuler.

I en foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten vil den
30 farmasøytiske sammensetning inneholde smøremiddel i en mengde på fra 0,15 til mindre enn 0,45 vektprosent. I en enda mer foretrukket utførelsesform vil den farmasøytiske sammensetning inneholde smøremiddel i en mengde på fra 0,15 til 0,45, fortrinnsvis fra 0,20 til 0,40, og mer foretruk-
35 ket fra 0,25 til 0,30 vektprosent.

Det er foretrukket at nevnte resulterende blanding blir utsatt for dannelsen av et granulat med en gjennomsnittlig størrelse på minst 100 μm , fortrinnsvis i området fra 100 μm til 2 mm, og mer foretrukket i området fra 100 til 600 μm .

Det er spesielt foretrukket at nevnte dannelsen av granulat gir en størrelsesfordeling hvor minst 50%, fortrinnsvis fra 50 til 90 volum% av nevnte granulat består av partikler på minst 100 μm , fortrinnsvis i området fra 100 μm til 2 mm, mer foretrukket i området fra 100 til 600 μm . Størrelsesfordelingen blir målt som angitt ovenfor.

I fremgangsmåten er nevnte smøremiddel typisk valgt fra ovenfor nevnte gruppe av forbindelser innbefattende blandinger derav. Magnesiumstearat er det mest foretrukne smøremiddel.

I en spesielt foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er minst en av nevnte eksipient, fortynningsmiddel og bæremiddel en substans valgt fra et monosakkarid, disakkarid og et oligosakkarid. Foretrukket har nevnte substans en gjennomsnittlig partikkelstørrelse i området fra 60 til 1000 μm .

Som indikert ovenfor er ytterligere eksempler på en øvre grense for nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse 900, 800, 700 og 600 μm . Det er foretrukket at nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse er i området fra 70 til 500 μm . I en annen foretrukket utførelsesform er nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse i området fra 75 til 350 μm . I atter en annen foretrukket utførelsesform er nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse i området fra 100 til 200 μm . I en ytterligere foretrukket utførelsesform er nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse i området fra 120 til 180 μm . I den mest foretrukne utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse 140 μm . Laktosepartiklene solgt som

"Pharmatose"® DCL 15, markedsført av DMV i Nederland, er av denne mest foretrukne partikkelstørrelse. Andre mulige utførelsesformer av foreliggende fremgangsmåte kan involvere de tidligere nevnte varianter av "Pharmatose"® DCL og
5 "Tablettose"® (se supra).

Det er følgelig foretrukket at nevnte substans er et disakkarid, fortrinnsvis laktose, og mer foretrukket laktose- α -monohydrat. Nevnte monosakkarid kan også være D-mannitol, D-sorbitol eller xylitol eller en blanding derav.

10 Nevnte stivelse er fortrinnsvis potetstivelse. Foretrukne spesielle potetstivelser er de samme som angitt ovenfor.

I fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er den fremstilte doseringsform typisk en peroralt tilgjengelig tablett. Hvor ønsket kan den også være i en form og/eller
15 sammensetning tilpasset for oromukosal administrasjon. Foretrukne eksempler på sistnevnte er sublingval administrasjon. Eksempler på tablettkompresjonsutstyr som er egnet for utførelse av foreliggende oppfinnelse, er rotasjonspresser forhandlet av Elizabeth-Hata
20 International, US (HT-serien), Courtoy NV, BE (R090F, R100M, R190FT, R290FT, R292F og R233-serien), Vector Corp., US (2000, 200 og Magna-serien), Fette GmbH, DE (Hightech, Medium, Special og WIP-serien), Manesty, UK (Xpress, Diamond og Value-serien) og Kilian & Co. GmbH (S, T, E, RX
25 og KTS-serien).

I en foretrukket utførelsesform av den foreliggende oppfinneriske fremgangsmåte blir nevnte trinn med blanding og dannelse av granulatet utført i et enkelt integrert maskineri som er tilpasset for slik "one-pot", d.v.s.
30 kombinert, prosess. Et eksempel på slikt integrert maskineri, alternativt betegnet "one-pot" (enkeltkammer) utstyr, er FT-serien forhandlet av Forberg A/S, Norge.

Det er foretrukket at hvor benyttet er nevnte fuktemiddel valgt fra vann og en blanding av vann og en alkohol, fortrinnsvis etanol. En vann/etanol 1:3 -blanding blir typisk brukt, selv om mange andre kombinasjoner også er mulige.

Det er foretrukket at både nevnte disakkarid og stivelse er tilstede i blandetrinnet. Vektforholdet mellom nevnte disakkarid og stivelse er da typisk fra 100:1 til 1:100, fortrinnsvis fra 10:1 til 1:10 og mer foretrukket fra 2:1 til 1:2.

Fremgangsmåten blir fortrinnsvis utført på en slik måte at den totale kombinerte mengde av nevnte eksipient, fortynningsmiddel og bæremiddel er fra 5 til 99, fortrinnsvis fra 50 til 99 vektprosent av den farmasøytiske sammensetning.

I den mest foretrukne utførelsesformen blir desmopressinacetat brukt og blandet med nevnte eksipient, fortynningsmiddel og/eller bæremiddel i en mengde som til slutt gir fra 20 til 600 µg desmopressinacetat per enhet av fast doseringsform (se ovenfor og den eksperimentelle del for eksempler på en tablett).

Granulatet som utgjør hver enhet av fast doseringsform blir foretrukket komprimert til en hardhet på minst 5 kp. Den eksperimentelle del (se fig. 1) illustrerer at en tablett-hardhet som overstiger 6 kp er mulig med foreliggende oppfinnelse. Som indikert ovenfor var ikke slik hardhet oppnåelig ved kompresjon av granulat ifølge tidligere teknikk.

I et ytterligere aspekt angår foreliggende oppfinnelse også en farmasøytisk sammensetning som en fast doseringsform som kan bli oppnådd ved den nye fremgangsmåten som definert ovenfor både generelt og som skissert i de spesielle utførelsesformer.

For å underbygge og illustrere foreliggende oppfinnelse i større detalj, er det følgende eksempel gitt. Det skal ikke bli oppfattet som en begrensning for hvordan oppfinnelsen kan bli utført.

5 Eksempel

Eksempel 1: Fremstilling av en tablettform av dDAVP

Desmopressinacetat (100 eller 200 g; forhandlet av Poly-Peptide Laboratories AB, SE), polyvinylpyrrolidon (PVP) som bindemiddel (1,9 kg; "Kollidon"® 25 forhandlet av BASF GmbH, DE) og granuleringsvæske (vann/etanol 1:3-blanding) 10 kombineres i en beholder og blandes ved romtemperatur inn-til en klar oppløsning blir oppnådd. Potetstivelse (73,4 kg, gjennomsnittlig partikkelstørrelse omkring 40-50 µm ifølge laserdiffraksjonsmålinger; AmylSolVät forhandlet av 15 Lyckeby Stärkelse AB, SE) veies og siktes gjennom en 2 mm sikt. Laktose (123,7 kg, DCL 15 forhandlet av DMV NV, NL; se ovenfor for detaljer av dette produkt) veies og tilsettes sammen med stivelsen i en enkeltkammerblander (FT-350; forhandlet av Forberg A/S, NO) og blandes i denne. 20 Granuleringsvæskeoppløsningen blir så sprayet på pulverblandingen hvorpå det fuktige granulat blir tørket med varm luft (150°C), alt med fortsatt blanding. Det tørkede granulat blir så siktet (2 mm) og overført til en dobbeltkonblander. Magnesiumstearat (0,51 kg; forhandlet av Peter 25 Greven NV, NL; tilsvarende 0,25 vekt% av den endelige tablett) blir så veid inn, siktet (1 mm) og overført til bobbeltkonblander for endelig blanding. Tabletter blir så komprimert fra den resulterende blanding ved å bruke en konvensjonell roterende tablettkomprimeringsmaskin (Kilian 30 S-250).

Flere kompresjonsoperasjoner under måling av oppnåelig tablethardhet som en funksjon av komprimeringskraft ved liknende komprimeringshastigheter ble utført med den ovennevnte type granulat og sammenlignet med et granulat som

inneholder 50 vekt% magnesiumstearat. Sistnevnte granulat hadde en størrelsesfordeling på mer enn 50 volum% derav som er granulatpartikler med en størrelse på mindre enn 100 μm . Resultatene angitt i figur 1 viser klart at granulatet
5 ifølge foreliggende oppfinnelse kan gi en hardere tablett i forhold til granulatet ifølge den tidligere teknikk.

Størrelsesfordelingen av det ovennevnte granulat er vist i detalj i figur 2, og målinger er utført i en Mastersizer som angitt ovenfor.

10 I den spesielle utførelsesform av granulat angitt i dette eksempel, er en granulatkompresjonshastighet på omkring 250 000 tabletter/h oppnåelig med adekvat tablettkvalitet og lav maskinerislitasje. En tablett av adekvat kvalitet har en glatt overflate uten riper eller hakkete kanter, og den
15 viser ingen tendenser til laminering (såkalt "capping").

Fremgangsmåten er typisk tilpasset for å gi en tablett som inneholder 100 eller 200 μg desmopressinacetat med det tidligere nevnte utseende, dimensjon og vekt.

P a t e n t k r a v

1. Farmasøytisk sammensetning som en fast doseringsform omfattende desmopressin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som en farmasøytisk aktiv bestanddel sammen med
5 en farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynningsmiddel eller bæremiddel eller en blanding derav, hvor den farmasøytiske sammensetning består av et komprimert granulat og inneholder smøremiddel i en mengde på fra 0,15 til 0,45 vektprosent av nevnte farmasøytiske sammensetning, og hvori
10 stivelse er tilstede som en farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynningsmiddel eller bæremiddel.
2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, som inneholder smøremiddel i en mengde på fra 0,15 til 0,30 vektprosent av nevnte farmasøytiske sammensetning.
- 15 3. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 - 2, og som er komprimert av et granulat med en gjennomsnittlig størrelse på minst 100 μm , fortrinnsvis i området fra 100 μm til 2 mm, mer foretrukket i området fra 100 til 600 μm .
- 20 4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, hvor nevnte granulat har en størrelsesfordeling hvor minst 50%, fortrinnsvis fra 50 til 90 volum% derav, består av granulatpartikler med en størrelse på minst 100 μm , fortrinnsvis i området fra 100 μm til 2 mm, mer foretrukket i området fra
25 100 til 600 μm .
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 - 4, hvor nevnte smøremiddel er valgt fra en gruppe som består av stearinsyre, salter eller estere av stearinsyre, hydrogenerte vegetabiliske oljer, magnesiumoksyd, polyetylenglykol, natriumlaurylsulfat, og talk samt blandinger
30 derav.

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5, hvor nevnte smøremiddel er valgt fra magnesiumstearat, kalsiumstearat, sinkstearat, glycerylpalmitostearat og natriumstearylformurat samt blandinger derav.
- 5 7. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 - 6, hvor minst en av nevnte eksipient, fortynningsmiddel og bæremiddel er en substans valgt fra et monosakkarid, disakkarid og et oligosakkarid.
- 10 8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, hvor nevnte substans har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse i området fra 60 til 1000 μm .
- 15 9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, hvor nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse er i området fra 70 til 500 μm , fortrinnsvis fra 75 til 350 μm , mer foretrukket fra 100 til 200 μm , og enda mer foretrukket fra 120 til 180 μm .
10. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 7 - 9, hvor nevnte substans er et disakkarid, fortrinnsvis laktose, og mer foretrukket laktose- α -monohydrat.
- 20 11. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 7 - 9, hvor nevnte stivelse er potetstivelse.
12. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 7 - 11, hvor både nevnte disakkarid og stivelse er til stede.
- 25 13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, hvor vektforholdet mellom nevnte disakkarid og stivelse er fra 100:1 til 1:100, fortrinnsvis fra 10:1 til 1:10 og mer foretrukket fra 2:1 til 1:2.
14. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 - 13, hvor den totale kombinerte mengde av nevnte eksipient, fortynningsmiddel og bæremiddel er fra 5 til 99,

fortrinnsvis fra 50 til 99 vektprosent av den farmasøytiske sammensetning.

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 - 14, hvor nevnte faste doseringsform er en peroralt til-
5 gjengelig tablett som eventuelt er tilpasset for oromukosal, fortrinnsvis sublingval administrasjon.

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 - 15, hvilken omfatter desmopressinacetat i en mengde på fra 20 til 600 µg av den faste doseringsform.

10 17. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 - 16, hvor hver enhet av fast doseringsform har en hardhet på minst 49 N (5 kp).

18. Fremgangsmåte ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning som en fast doseringsform omfattende desmopressin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som en
15 terapeutisk aktiv bestanddel, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter trinnene å:

i) blande desmopressin og en eksipient, fortynningsmiddel eller bæremiddel eller blanding derav,
20 eventuelt ved nærvær av et fuktemiddel;

ii) underkaste den resulterende blanding formulering av et granulat, eventuelt ved nærvær av et fuktemiddel, som er egnet for kompresjon til nevnte faste doseringsform;

25 iii) eventuelt utføre nevnte blanding og/eller danning av et granulat ved nærvær av minst et additiv valgt fra et desintegreringsmiddel, bindemiddel, smaksstoff, preservativ, fargestoff og en blanding derav;

30 iv) eventuelt tørke nevnte granulat;

- v) komprimere nevnte granulat til nevnte faste dose-
ringsform;

hvor smøremiddelet innføres slik at den resulterende farma-
søytiske sammensetning inneholder smøremiddel i en mengde
5 på fra 0,15 til 0,45 vektprosent av nevnte farmasøytiske
sammensetning, og hvori stivelse er til stede som en
farmasøytisk akseptabel eksipient, fortynningsmiddel eller
bæremiddel.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvor den farmasøytiske
10 sammensetning inneholder smøremiddel i en mengde fra 0,15
til 0,30 vektprosent av nevnte farmasøytiske sammensetning.

20. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 18 - 19, hvor
nevnte resulterende blanding utsettes for dannelselse av et
granulat med en gjennomsnittlig størrelse på minst 100 μm ,
15 fortrinnsvis i området fra 100 μm til 2 mm, mer foretrukket
i området fra 100 til 600 μm .

21. Fremgangsmåte ifølge krav 20, hvor nevnte dannelselse av
granulat gir en størrelsesfordeling hvor minst 50 %, for-
trinnsvis fra 50 til 90 volum% av nevnte granulat består av
20 partikler med en størrelse på minst 100 μm , fortrinnsvis i
området fra 100 μm til 2 mm, mer foretrukket i området fra
100 til 600 μm .

22. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 18 - 21, hvor
nevnte smøremiddel er valgt fra en gruppe bestående av ste-
25 arinsyre, salter eller estere av stearinsyre, hydrogenerte
vegetabiliske oljer, magnesiumoksyd, polyetylenglykol, na-
triumlaurylsulfat og talk, samt blandinger derav.

23. Fremgangsmåte ifølge krav 22, hvor nevnte smøremiddel
er valgt fra magnesiumstearat, kalsiumstearat, glycerylpal-
30 mitostearat, natriumstearyl fumarat og sinkstearat samt
blandinger derav.

24. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 18 - 23, hvor minst en av nevnte eksipient, fortynningsmiddel og bæremiddel er en substans valgt fra et monosakkarid, disakkarid, og et oligosakkarid.
- 5 25. Fremgangsmåte ifølge krav 24, hvor nevnte substans har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse i området fra 60 til 1000 μm .
26. Fremgangsmåte ifølge krav 25, hvor nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse er i området fra 70 til 500 μm , fortrinnsvis fra 75 til 350 μm , mer foretrukket fra 100 til 200 μm og enda mer foretrukket fra 120 til 180 μm .
- 10 27. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 24 - 26, hvor nevnte substans er et disakkarid, fortrinnsvis laktose og mer foretrukket laktose- α -monohydrat.
- 15 28. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 24 - 26, hvor nevnte stivelse er potetstivelse.
29. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 18 - 28, hvor nevnte faste doseringsform er en peroralt tilgjengelig tablett som eventuelt er tilpasset for oromukosal, fortrinnsvis sublingval administrasjon.
- 20 30. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 18 - 29, hvor nevnte trinn med blanding og formulering av et granulat blir utført i et enkelt integrert maskineri som er tilpasset for en slik kombinert prosess.
- 25 31. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 18 - 30, hvor nevnte fuktemiddel er valgt fra vann og en blanding av vann og en alkohol, fortrinnsvis etanol.
32. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 18 - 31, hvor både nevnte disakkarid og stivelse er til stede i blandedtrinnet.
- 30

33. Fremgangsmåte ifølge krav 32, hvor vektforholdet mellom nevnte disakkarid og stivelse er fra 100:1 til 1:100, fortrinnsvis fra 10:1 til 1:10 og mer foretrukket fra 2:1 til 1:2.

5 34. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 18 - 33, hvor den totale kombinerte mengde av nevnte eksipient, fortynningsmiddel og bæremiddel er fra 5 til 99, fortrinnsvis fra 50 til 99 vektprosent av den farmasøytiske sammensetning.

10 35. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 18 - 34, hvor desmopressinacetat blir anvendt og blandet med eksipienten, fortynningsmiddelet eller bæremiddelet i en mengde som gir fra 20 til 600 µg av desmopressinacetat per enhet av fast doseringsform.

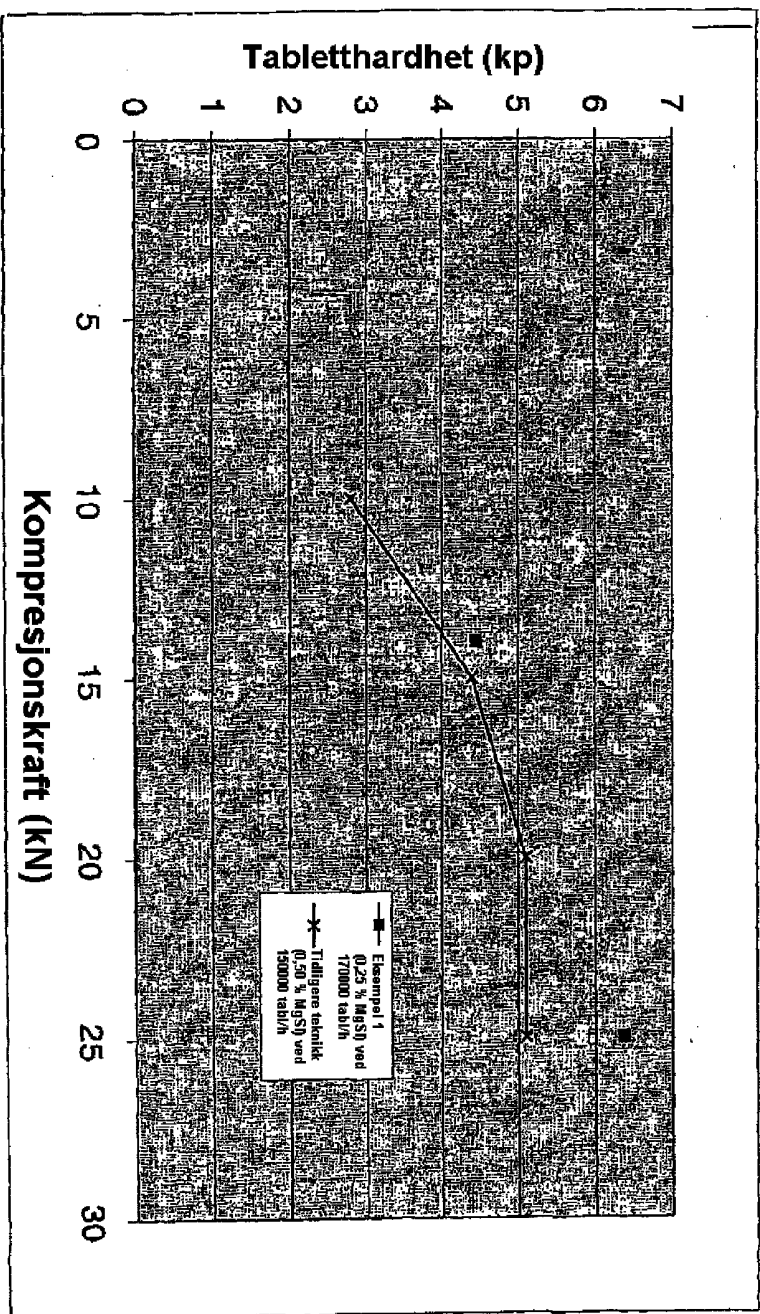


FIG. 1

Størrelsesfordeling av granulartet fremstilt i eksempel 1

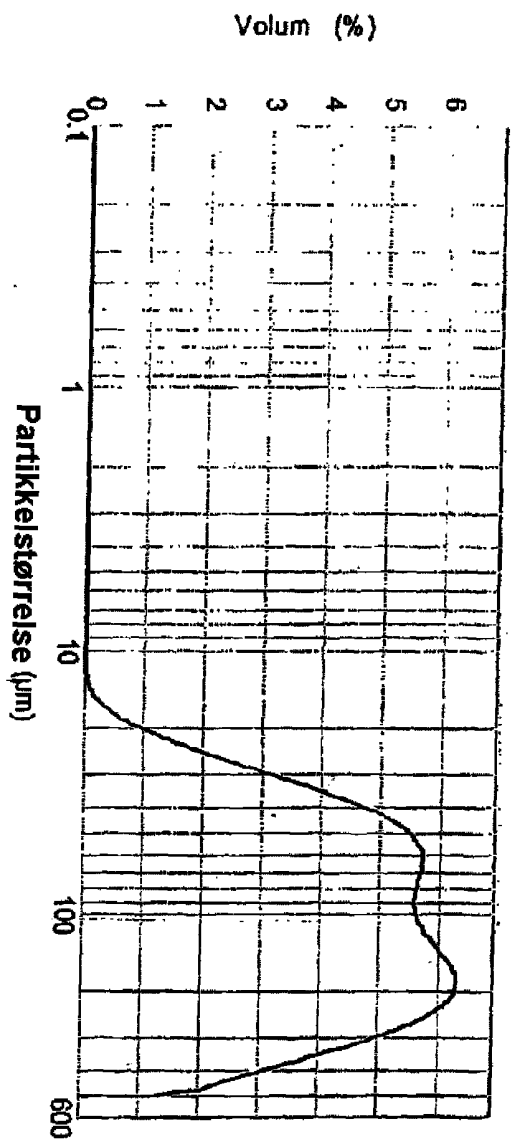


FIG. 2