



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 1306/85
(22) Indleveringsdag: 22 mar 1985
(41) Alm. tilgængelig: 24 sep 1985
(44) Fremlagt: 21 okt 1991
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 23 mar 1984 CH 1465/84

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 47/38
A 61 K 9/26
A 61 K 33/14
// (A 61 K 47/38
A 61 K 47:04
A 61 K 47:32)

- (71) Ansøger: *Ciba-Geigy AG; Klybeckstrasse 141; 4002 Basel, CH
(72) Opfinder: Helmut *Kopf; CH

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) **Lagerstabile, hurtig-desintegrerende komprimerede lægemiddelpræparater samt fremgangsmåde til fremstilling heraf**

(56) Fremdragne publikationer

(57) **Sammendrag:**

1306-85

Lagerstabile, hurtig-desintegrerende komprimerede lægemiddelpræparater, som i det væsentlige består af en komprimeret blanding af

- en virksom mængde af et farmaceutisk aktivt stof i form, som er overtrukket med et omhylningsstof, der i det væsentlige består af en homogen blanding af en vanduopløselig, men i vand dispergerbar poly(H+meth)-acrylsyre(methyl+ethyl)-ester og en i vand uopløselig, men i vand dispergerbar ethylcellulose, hvor vægtforholdet mellem acrylsyre-ester og ethylcellulose er 2,5:1 til 5:1,
- talkum og
- kolloidt siliciumdioxid og tværbundet polyvinylpyrrolidon som sprængmiddel med høj sprængkraft samt bindemiddelegenskaber fremstilles ved, at de under a) anførte stoffer først blandes med talkumet, derpå med det kolloide siliciumdioxid og til til sidst med tværbundet polyvinylpyrrolidin, hvorpå blandingen komprimeres.

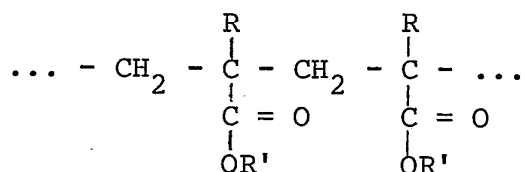
De fremstillede komprimerede lægemiddelpræparater er lagerstabile over lange tidsrum.

Den foreliggende opfindelse angår lagerstabile, hurtig-desintegrerende komprimerede lægemiddelpræparater, der indeholder det farmaceutisk aktive stof i kornformig retardform samt en fremgangsmåde til fremstilling af et sådant præparat.

- 5 Det er kendt at blande eller omhylle lægemiddelaktive stoffer med hjælpestoffer, der forholder afgivelsen af det aktive stof, og at forarbejde dem til korn, som dernæst kan indgives direkte i denne kornform eller anvendes til terapi efter påfyldning på kapsler eller først efter videreforarbejdning til
- 10 tabletter. De kendte, kornformige retard-lægemiddel har mange ulemper. Der opstår således eksempelvis vanskeligheder i forbindelse med fremstillingen. Enten er fremstillingen omstændelig, da det eksempelvis er nødvendigt at anvende organiske opløsningsmidler, eller hjælpestofferne er ikke ideelle
- 15 med henblik på den tilsigtede virkning, nemlig den korrekt forhandlede afgivelse af aktivt stof. Der opstår også vanskeligheder med hensyn til disses korns egenskaber, f.eks. med deres evne til at strømme frit eller fugtighedsfølsomheden, egenskaber der viser sig enten ved den direkte indgift, f.eks. ved
- 20 doseringen og eventuelt ved samtidig indtagelse med næringsmidler eller nydelsesmidler, eller ved påfyldning i kapsler. Derudover er enkeltdoser på over 600 mg i kapsler ikke hensigtsmæssig, fordi de pågældende kapsler er for store at sluge.
- 25 Der kendes endvidere hurtigt-desintegrerende komprimerede lægemiddelpræparater, som i det væsentlige består af en komprimeret blanding af a) et lægemiddel i kornformig retardform og b) et sprængmiddel med høj sprængkraft samt bindemiddelegenskaber.
- 30 I disse præparater anvendes de aktive stoffer i kornformig retardform som omhyllede korn, hvor omhylningen i det væsentlige består af en homogen blanding af en vandopløselig, men i vand dispergerbar polyacrylsyreester og en vandopløselig, men i vand dispergerbar celluloseether, jf. EP-A 0.052.076.
- 35 De to anvendte omhylningsstoffer er som sådan kendt. Anvendt

- alene er de imidlertid ikke egnede til det foreliggende formål. Førstnævnte omhylningsstof er særdeles termoplastisk, og korn omhylllet dermed har tendens til at klæbe sammen. Det andet stof giver ved sædvanlige mængder og forarbejdningsfremgangsmåder en omhylning, som ikke har tilstrækkelig retarderende virkning. Kombinationen af stofferne, som hver for sig er uegnede, giver imidlertid et særdeles godt resultat. Således er de fremstillede lægemiddeldkorn fritflydende, ufølsomme overfor fugt, smagsneutrale og bevirker den ønskede forhalede afgivelse af aktivt stof med stor ensartethed. Ved mikroskopiske undersøgelser har det endvidere vist sig, at det enkelte korn af aktivt stof er særdeles ensartet overtrukket, således at det i det væsentlige bibeholder sin oprindelige form.
- 15 Som aktive stoffer til den kendte kornformige lægemiddelretardform kan der bl.a. anvendes kornformige eller krystallinske stoffer. Særlig egnede er faste korn eller monokrystaller med en diameter på 0,3-2 mm, som har en vis mekanisk styrke, hvilket er af særlig betydning ved den efter-
- 20 følgende forarbejdning til komprimerede præparater.

Som omhylningsstoffer anvendes dels polyacrylsyreestere med formelen



hvor R betyder H eller CH₃, og R' betyder CH₃ eller C₂H₅.

- 25 Sådanne stoffer fremstilles ved emulsionspolymerisation, og indeholder copolymeren med en molvægt på nogle 100.000 i form af latexpartikler med en diameter på eller under 1 µm. Et tilsvarende særligt egnet produkt forhandles til vandig dispersion af Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, Forbundsrepublikken
- 30 Tyskland, under betegnelsen "Eudragit"[®] E30D. Det er et acrylsyreethylester-methacrylsyremethylester-70:30-copolymerisat

med en molvægt på 800.000.

Som omhylningsstof anvendes på den anden side ethylcellulose. Særligt velegnet er et produkt, der forhandles af FMC Corporation, Philadelphia, Pennsylvania, USA, under betegnelsen
5 "Aquacoat"[®] ECD-30, som 30%'s vandig polymerdispersion med lille partikelstørrelse (latexform) og snæver partikelstørrelsesfordeling.

De to ovennævnte omhylningsstoffer [poly(H+meth)-acrylsyre-(methyl+ethyl)-ester og ethylcellulose] anvendes fortrinsvis
10 i vægtforholdet 2,1:1 til 5:1, især i forholdet 3:1.

Som sprængmidler med høj sprængkraft og bindemiddelegenskaber til de komprimerede præparater, som kan fremstilles ifølge opfindelsen, anvendes tværbundet polyvinylpyrrolidon (PVPP-XL), som f.eks. "Polyplasdone"[®] XL, der forhandles af
15 GAF Corporation, New York, N.Y., USA, eller "Kollidon"[®] CL, BASF, Ludwigshafen/Rhein, Forbundsrepublikken Tyskland. For at modvirke en adskillelse af de relativt store lægemiddelskorn fra de relativt små sprængmiddelpartikler, kan en del af sprængmidlet være erstattet af mikrokrystallinsk cellulose, f.eks. "Avicel"[®], hvorved de gode henfaldsegenskaber
20 bibeholdes fuldt ud. Der foretrækkes en blanding af PVPP-XL og Avicel i forholdet 1:1,3 til 1,5.

Ved de hjælpestoffer, der i øvrigt er gængse ved tabletteringen, drejer det sig først og fremmest om binde-, smøre-
25 eller antiklæbemidler.

De således kendte hurtig-desintegrerende komprimerede lægemiddelpreparater har dog en ulempe:

De er ikke lagerstabile ved højere temperaturer, dvs. over 20°C. Dette viser sig ved, at henfaldstiden forøges betydeligt,
30 hvorved der ikke kan garanteres for den ønskede terapeutiske virkning.

Det har nu overraskende vist sig, at der kan opnås en udmærket lagerstabilitet ved højere temperaturer, når de færdigomhyllede korn ikke blot tilsættes små mængder kolloidt siliciumdioxid, f.eks. "Aerosil"[®] fra Degussa, Frankfurt (DE),
5 men først og fremmest blandes med små mængder talkum.

De lagerstabile, hurtig-desintegrerende komprimerede lægemiddelpræparater ifølge opfindelsen er således ejendommelige ved, at de i det væsentlige består af en komprimeret blanding af

- 10 a) en virksom mængde af et farmaceutisk aktivt stof i kornform, som er overtrukket med et omhylningsstof, der i det væsentlige består af en homogen blanding af en vanduopløselig, men i vand dispergerbar polyacryl- eller methacrylsyre-
(methyl eller ethyl)-ester og en i vand uopløselig, men i
15 vand dispergerbar ethylcellulose, idet vægtforholdet mellem polyacrylsyreester og ethylcellulose er 2,5:1 til 5:1,
b) talkum og
c) kolloidt siliciumdioxid og tværbundet polyvinylpyrrolidon
som desintegreringsmiddel med høj sprængkraft samt binde-
20 middelegenskaber.

Præparaterne kan fremstilles ved, at man blander en virksom mængde af farmaceutisk aktivt stof i kornform, som er overtrukket med et omhylningsstof, der i det væsentlige består af en homogen blanding af en vanduopløselig, men i vand dispergerbar
25 polyacryl- eller methacrylsyre(methyl eller ethyl)-ester og en i vand uopløselig, men i vand dispergerbar ethylcellulose, idet vægtforholdet mellem polyacrylsyreester og ethylcellulose er 2,5:1 til 5:1, først med talkum og derpå med kolloidt siliciumdioxid og til sidst med tværbundet polyvinylpyrrolidon som det
30 væsentlige sprængmiddel med høj sprængkraft samt bindemiddelegenskaber, hvorpå blandingen komprimeres.

Fremstillingen af de ifølge opfindelsen anvendte lægemiddelkorn kan gennemføres på i og for sig kendt måde. Disse fremstilles i de til dette formål kendte hvirvellags-sprøjteapparater eller i dragéringskedler. Omhylningsstoffblandingen til-
35 føres som vandig dispersion ved en temperatur på ca. 30°C.

Påsprøjtningen sker bedst med luft ved en temperatur på fra 25-30°C. På denne måde fås de enkelte omhyllede korn, dvs. at der ikke forekommer nogen uønsket agglomerering til granu-
later. De fremstillede lægemiddelkorn blandes derefter med
5 talkum. Derpå komprimeres de således fremstillede lægemiddel-
korn sammen med kolloidt siliciumdioxid, tværbundet polyvinyl-
pyrrolidon som sprængmiddel med høj sprængkraft og bindemid-
delegenskaber og med de i øvrigt til tablettering gængse hjæl-
pestoffer indenfor et bredt dosisområde let til formlegemer,
10 f.eks. runde eller kapselformede, komprimerede formlegemer.
Hvis et komprimeret præparat skal fremstilles med to eller
flere aktive stoffer, kan der separat fremstilles individu-
elt farvede lægemiddelkorn, hvilket forbedrer karakteriserin-
gen og ligeledes gør patienten opmærksom på, at han har et
15 præparat med to eller flere aktive stoffer foran sig. Det
eventuelle andet aktive stof kan naturligvis også tilsættes
i ikke-retarderet form.

De på denne måde fremstillede formemner har den egenskab, at de allerede i maven på den behandlede hurtigt sønderdeles igen
20 i enkeltkorn og således fordeler sig godt. På denne måde for-
hindres en lokal overkoncentration af det aktive stof i ma-
ve-tarmkanalen, og der tilvejebringes en afgivelse af aktivt
stof, som er ensartet og fordelt over et stort resorptions-
område. Ved mikroskopisk undersøgelse er det konstateret, at
25 de enkelte korn ikke beskadiges ved komprimeringen, således
at de aktive stoffer ved deres frigørelse fra kornene kan
udfolde deres oprindelige fordelagtige egenskaber i praktisk
taget fuldt omfang. De omhandlede formemner er også lager-
stabile ved højere temperaturer, dvs. at de har samme ved-
30 varende henfaldsegenskaber.

Til fremstilling af de komprimerede præparater ifølge opfin-
delsen kan man anvende de gængse tabletpresser.

Da den mekaniske styrke af de komprimerede præparater er
overraskende god, kan der fremstilles alle ønskede gængse
35 former, som f.eks. runde, kapselformede eller stavformede
komprimerede emner med eller uden delekærv eller firmaspeci-
fikke prægninger.

Som lægemiddelaktive stoffer i form af granulater eller krystaller af egnet størrelse, som skal forarbejdes til præparater ifølge opfindelsen, kan i princippet anvendes alle, som er egnede til peroral indgift, og i forbindelse med hvilke en forhalet afgivelse i mave-tarmkanalen er ønskelig. Den foreliggende opfindelse er dog særlig fordelagtig ved anvendelse af aktive stoffer, der i højere koncentration kan fremkalde lokale irritationer af slimhinden i mave-tarmkanalen, og som skal indgives i store enkeltdoser. Dette gælder f.eks. kaliumchlorid, som indgives ved kaliummangeltilstande, f.eks. ved behandlingen med saluretiske diuretika eller med lithiumsalte indenfor psykoterapien. I tilfælde af et komprimeret formet præparat med kaliumchlorid kan der også indarbejdes et andet aktivt stof, f.eks. på ikke-retarderet form, især et diuretikum, f.eks. hydrochlorthiazid, i hjælpestofferne. Dette kan eksempelvis gennemføres på den måde, at det andet aktive stof tilblandes hjælpestofferne. Er der imidlertid en betydelig forskel mellem partikelstørrelsen for det andet aktive stof og de omhyllede kaliumchloridpartikler, kan dette bevirke en delvis adskillelse, hvilket fører til unøjagtig dosering af det aktive stof. Det kan derfor være fordelagtigt først at sammenpresse det andet aktive stof på sædvanlig måde til en kerne og derefter at komprimere de omhyllede kaliumchloridpartikler med hjælpestofferne omkring denne kerne. Ved det hurtige henfald af et sådan komprimeret emne frigøres diuretikumet straks og er også straks farmakologisk virksomt, medens kaliumchloridet som nævnt frigøres lidt efter lidt.

Opfindelsen illustreres nærmere i de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1.

<u>Sammensætning</u>	<u>pr. dosis</u>	<u>pr. blanding</u>
Kaliumchloridkrystaller med en partikelstørrelse på 0,3-0,6 mm	600,0 mg	3000 g
5 "Eudragit" [®] E30D, fast stof	140,0 mg	700 g
"Aquacoat" [®] ECD, fast stof	44,0 mg	220 g
Talkum (Pharmacopoe Helvetica)	12,0 mg	60 g
"Aerosil" [®] 200	2,0 mg	10 g
"Avicel" [®] PH 101	68,0 mg	340 g
10 "Polyplasdone" [®] XL	50,0 mg	250 g
Magnesiumstearat	4,0 mg	20 g
	920,0 mg	4600 g

FremstillingA. Omhyllede korn

- 15 Kaliumchlorid besprøjtes med en blanding af "Eudragit"[®] E30D- og "Aquacoat"[®] ECD30-dispersjoner i en hvirvellagsgranulator (f.eks. hvirvellagsgranulator Aeromatic AES 1.30) ved en tilgangslufttemperatur på 28°C og en gennemledning på ca. 80 g/minut i medstrøm. Under sprøjteprocessen skal blandingen
- 20 af dispersionerne omrøres. Efter påsprøjtning af hele dispersionsblandingen tørres det omhyllede KCl i ca. 10 minutter i en hvirvellagstørrer (f.eks. hvirvellagstørrer Aeromatic AES 1.30) ved en tilgangslufttemperatur på 28°C.

- De omhyllede og tørrede KCl-korn tilblandes talkum i løbet
- 25 af 10 minutter. Derefter sigtes blandingen på en sigte med en maskestørrelse på 1,5-2,0 mm til fjernelse af eventuelle KCl-agglomerater.

B. Komprimeret præparat

- Den ifølge A fremstillede blanding af KCl-korn og talkum
- 30 tilblandes i løbet af 10 minutter "Avicel"[®] PH 101, "Polyplasdone"[®] XL, "Aerosil"[®] 200 og magnesiumstearat.

Den således fremstillede blanding komprimeres på en almindelig tabletteringsmaskine (f.eks. Kilian Pharma I) til stavformede tabletter på 17,4 x 8,6 mm.

Tabletternes henfaldsegenskaber (henfaldstester USP vand 37°C)Efter fremstillingEfter 3 måneders opbevaring ved 35°C

<1 minut

<2 minutter

Afgivelsesegenskaber for kaliumchlorid (modificeret USP henfaldstester, vand 37°C)

5

% Aktivt stof frigjort

Efter fremstillingEfter 3 måneders opbevaring ved 35°C

efter 1 time 29

33

efter 2 timer 49

61

10 efter 3 timer 66

80

Eksempel 2.Sammensætningpr. dosispr. blandingOmhyllede og talkum-
behandlede KCL-korn

15 ifølge eksempel 1A

796,0 mg

796 g

Hydrochlorothiazid-

granulat (se nedenfor)

50,0 mg

50 g

"Avicel"[®] PH 101

68,0 mg

68 g

"Polyplasdone"[®] XL

50,0 mg

50 g

20 "Aerosil"[®] 200

2,0 mg

2 g

Magnesiumstearat

4,0 mg

4 g

970,0 mg

970 g

FremstillingA) 75 g mikroniseret hydrochlorothiazid, 1,5 g "Aerosil"[®] 200,

25 55,5 g calciumhydrogenphosphat SP 2AQ og 18 g natriumcarboxymethylstivelse blandes grundigt med 200 g demineraliseret vand, blandingen granuleres i en hvirvellagsgranulator

(STREA 1) og tørres ved 45°C i en hvirvellagstørrer (STREA 1).

Det tørre granulat findeles gennem en rundsigte med en maske-

30 vidde på 0,5 mm.

B) 50 g af det findelte granulat blandes grundigt med omhyllede og talkumbehandlede KCl-korn fremstillet ifølge eksempel 1A. Derpå tilblandes de ovenfor anførte tablethjælpestoffer, og blandingen komprimeres på en gængs tabletteringsmaskine (Korsch EKO) til stave på 16,4 x 8,6 mm.

Henfaldsegenskaber for kaliumchlorid-hydrochlorothiazid-tabletterne

(USP-henfaldstester i vand ved 37°C): <1 minut

Frigivelsesegenskaber for kaliumchlorid efter fremstilling af tabletterne: som i eksempel 1.

Eksempel 3.

<u>Sammensætning</u>	<u>pr. dosis</u>	<u>pr. blanding</u>
Omhyllede KCl-korn ifølge eksempel 1A	796,0 mg	796 g
10 Hydrochlorothiazidgranulat ifølge eksempel 2A	50,0 mg	50 g
"Avicel"® PH 101	68,0 mg	68 g
"Polyplasdone"® XL	50,0 mg	50 g
"Aerosil"® 200	2,0 mg	2 g
15 Magnesiumstearat	4,0 mg	4 g
	970,0 mg	970 g

Fremstilling

A) 50 g af det ifølge eksempel 2A fremstillede hydrochlorothiazidgranulat komprimeres på en gængs tabletteringsmaskine til fremstilling af kappetabletter (f.eks. Manestry Dry Cota) til tabletter med en diameter på 6 mm.

B) Hver enkel af de således fremstillede tabletter anbringes mekanisk i den kompressionsklare blanding af de øvrige bestanddele til de færdige tabletter, og det hele komprimeres til stavformede tabletter på 14,4 x 8,6 mm (f.eks. på samme maskine som ved A).

Henfaldsegenskaber for kaliumchlorid/hydrochlorothiazid-kappe
tabletter

	kappedelen	<1 minut
30	Samlet tablet	<2 minutter

Frigivelsesegenskaber for kaliumchlorid efter fremstilling
af kappetabletterne: som eksempel 1.

P A T E N T K R A V

1. Lagerstabile hurtig-desintegrerende komprimerede farmaceutiske lægemiddelpræparater, kendetegnet ved, at de i det væsentlige består af en komprimeret blanding af
- 5 a) en virksom mængde af et farmaceutisk aktivt stof i kornform, som er overtrukket med et omhylningsstof, der i det væsentlige består af en homogen blanding af en vanduopløselig, men i vand dispergerbar polyacryl- eller methacrylsyre-(methyl eller ethyl)-
- 10 ester og en i vand uopløselig, men i vand dispergerbar ethylcellulose, idet vægtforholdet mellem polyacrylsyreester og ethylcellulose er 2,5:1 til 5:1,
- b) talkum,
- c) kolloidt siliciumdioxid og tværbundet polyvinylpyrrolidon som sprængmiddel med høj sprængkraft samt
- 15 bindemiddelegenskaber.
2. Præparat ifølge krav 1, kendetegnet ved, at blandingsforholdet for omhylningsstofferne er 3:1.
3. Præparat ifølge krav 1, kendetegnet ved, at
- 20 sprængmidlet består af en blanding af tværbundet polyvinylpyrrolidon og mikrokrySTALLINSK cellulose.
4. Præparat ifølge krav 1, kendetegnet ved, at det aktive stof er kaliumchlorid i form af korn med en diameter i området fra 0,3-1,2 mm.
- 25 5. Præparat ifølge krav 1, kendetegnet ved, at det aktive stof er kaliumchlorid i form af korn med en diameter i området fra 0,5-1,2 mm.
6. Farmaceutisk præparat ifølge krav 4 eller 5, kendetegnet ved, at stofferne i den ydre fase (c) inde-
- 30 holder et diuretikum.

7. Fremgangsmåde til fremstilling af lagerstabile, hurtig-desintegrerende farmaceutiske komprimerede lægemiddelpræparater ifølge krav 1-6, kendetegnet ved, at man blander en virksom mængde af farmaceutisk aktivt stof i 5 kornform, som er overtrukket med et omhylningsstof, der i det væsentlige består af en homogen blanding af en vandopløselig, men i vand dispergerbar polyacryl- eller methacrylsyre(methyl eller ethyl)-ester og en i vand uopløselig, men i vand dispergerbar ethylcellulose, idet vægtforholdet mellem polyacrylsyreester og ethylcellulose er 10 2,5:1 til 5:1, først med talkum og derpå med kolloidt siliciumdioxid og til sidst med tværbundet polyvinylpyrrolidon som det væsentlige sprængmiddel med høj sprængkraft samt bindemiddelegenskaber, hvorpå blandingen 15 komprimeres.