



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **317181**

(13) **B1**

(51) Int Cl<sup>7</sup>

A 61 K 31/41, 31/54

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	19986056	(86)	Innt.inng.dag og søknadsnr	1997.06.18 PCT/EP97/03172
(22)	Inng.dag	1998.12.22	(85)	Videreføringsdag	1998.12.22
(24)	Løpedag	1997.06.18	(30)	Prioritet	1996.06.27, GB, 9613470
(41)	Alm.tilgj	1998.12.22			
(45)	Meddelt:	2004.09.06			
(71)	Søker	Novartis AG , Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, CH			
(72)	Oppfinner	Robert Frank Wagner, 1 Cedarview Court, NJ08853 NESHANIC STATION, US Yoshimitsu Katakuse, 1-9-20, Hoshigaoka, 573-0013 HIRAKATA, JP Takashi Taike, 2-7-3, Shoubugoaoka, Kitaku, 651-13 KOBE, JP Fujiki Yamato, 3-5-504, Kokyo-cho, 665-0045 TAKARAZUKA, JP Manfred Kohlmeyer, Thiesteinerallee 13, 4057 BASEL, CH			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS , Postboks 765 Sentrum, 0106 OSLO, NO			

---

(54)	Benevnelse	<b>Faste orale doseringsformer av valsartan</b>
(56)	Anførte publikasjoner	WO A 95/24901. Chem.Abs. 124:220073 (Fujimura et al). European Heart Journal 16, 1995, side 61 (Grun et al.)
(57)	Sammendrag	

Det er beskrevet faste orale doseringsformer omfattende a) et aktivt middel valgt fra valsartan og eventuelt HCTZ og b) farmasøytiske akseptable additiver egnede for fremstilling av faste orale doseringsformer ifølge kompresjonsfremgangsmåter.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av komprimerte, faste orale doseringsformer inneholdende valsartan, spesielt faste orale doseringsformer inneholdende valsartan og hydroklortiazid (HCTZ) og en fremgangsmåte for fremstilling av et komprimat.

5

Angiotensin II reseptorantagonist, valsartan, er kjent for å være effektiv ved behandling av kongestiv hjertesvikt og reduksjon av blodtrykket uansett alder, kjønn eller rase og blir også godt tolerert. Dets kombinasjon med HCTZ er også kjent for behandling av hypertensjon.

10

Oral administrering av slike farmasøytiske midler som tablett eller kapsler har visse fordeler i forhold til parenteral administrering så som i.v. eller i.m: sykdommer som krever behandling med smertefulle injiserbare formuleringer antas å være mer alvorlig enn de tilstandene som kan bli behandlet med orale doseringsformer. Hovedfordelen med orale formuleringer er deres egnethet for selvadministrering, mens parenterale formuleringer i de fleste tilfellener må bli administrert av en lege eller paramedisinsk personell.

15

Det er derimot vanskelig å formulere valsartan, og frem til nå har det ikke vært mulig å danne orale formuleringer i form av tablett på en pålitelig og robust måte.

20

Kapsler er ikke egnede på grunn av at store kapsler må anvendes for å akkommodere effektive mengder av aktivt middel, som når det gjelder valsartan har lav tetthet og dermed er ganske store.

25

Det er nå oppdaget en fast oral doseringsform inneholdende valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eventuelt i kombinasjon med HCTZ som kan fremstilles ved en pålitelig og robust fremgangsmåte, hvor den faste orale doseringsformen er liten i forhold til mengden av aktivt middel som blir anvendt. Nevnte faste orale doseringsformer er mindre for en gitt mengde av aktivt middel enn andre kjente formuleringer av denne aktive forbindelsen.

30

Ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringes følgende en fremgangsmåte for fremstilling av en komprimert, fast oral doseringsform, som omfatter

35

a) et aktivt middel inneholdende en effektiv mengde av valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor det aktive middelet er til stede i en mengde på mer enn 35 vekt-%, basert på den samlede faste orale formen, og

- b) farmasøytiske akseptable additiver egnede for fremstillingen av faste orale doseringsformer;  
i fravær av vann ved tørr kompresjonsfremgangsmåte, kjennetegnet ved at den omfatter trinnene
- 5 i) maling av den aktive bestanddelen og farmasøytiske additiver,
  - ii) en blanding av det malte aktive middelet og additiver underkastes kompresjon ved å komprimere nevnte blanding innenfor et kompakteringskraftområde på 25 til 65 kN ved en minimum kompakteringskraft for å danne et komprimat;
  - iii) omdanning av komprimatet for å danne et granulat, og
  - 10 iv) kompresjon av granulatet for å danne den komprimerte, faste orale doseringsformen.

Faste orale doseringsformer fremstilt ifølge oppfinnelsen muliggjør administrering av den aktive forbindelsen i en mindre oral form enn det som før har vært mulig for en gitt  
15 enhetsdose av det aktive middelet. De orale doseringsformene som blir oppnådd er stabile både overfor produksjonsprosessen og ved lagring, for eksempel i 2 år i konvensjonell forpakning, for eksempel forseglede aluminiumblærepakker.

Med "effektiv mengde" menes mengden av aktivt middel som stopper eller reduserer  
20 utviklingen av tilstanden som behandles eller som ellers fullstendig eller delvis leger eller virker lindrende på tilstanden. En slik mengde kan lett bli bestemt av fagfolk innenfor dette området ved rutinemessig eksperimentering og uten unødig belastning.

I en fast oral doseringsform fremstilt ifølge oppfinnelsen, hvori det aktive middelet  
25 består fullstendig av valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, er det foretrukket dersom det aktive middelet er til stede i en mengde på fra 10 til 250 mg, fortrinnsvis 40 til 160 mg, mest foretrukket er 40 til 80 mg, dvs. 40, 80 eller 160 mg.

Det aktive middelet valsartan er spesielt egnet for kombinasjon med andre aktive  
30 midler, for eksempel HCTZ.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen fremstilles følgelig en fast oral doserings-  
form som beskrevet ovenfor og som i tillegg inneholder HCTZ som en komponent av  
det aktive middelet.

35

Det er oppdaget at valsartan, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kombinert i et doseområde fra omtrent 10 til 250 mg med hydroklortiazid i et doseområde fra omtrent

6 til 60 mg, er egnet for mer effektiv behandling av hypertensjon. Med disse dose-  
områdene av kombinerte aktive midler er det oppdaget at valsartan har en høyere  
effektivitet når det gjelder å redusere forhøyet blodtrykk til normale nivåer enn den ville  
hatt dersom den ble anvendt i samme doseringsområde ved monoterapi. Når hydroklor-  
5 tiazid blir administrert i kombinasjon med valsartan, er det diuretiske middelet mer  
effektivt sammenlignet med monoterapi ved det indikerte doseringsområdet. Spesielt  
egnet er et doseringsområde fra omtrent 50 til 100 mg valsartan, eller et farmasøytisk  
akseptabelt salt derav, og fra omtrent 10 til 30 mg hydroklortiazid. Mer foretrukket er en  
enhetsdose på omtrent 80 mg valsartan og 12,5 mg eller 25 mg hydroklortiazid og 160  
10 mg valsartan og 12,5 mg eller 25 mg hydroklortiazid. Vektforholdet mellom valsartan  
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og hydroklortiazid er fra omtrent 1:6 til  
omtrent 42:1, mer foretrukket er 2:1 til 13:1, mer foretrukket er 2:1 til 10:1.

Foreliggende oppfinnelse vedrører spesielt en fast oral doseringsform som inneholder  
15 som aktivt middel a)

en enhetsdose mellom omtrent 10 og 250 mg valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt  
salt derav; og  
en enhetsdose mellom omtrent 6 og 60 mg hydroklortiazid.

20 En spesielt foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en fast oral doseringsform,  
som inneholder som aktivt ingrediens a)

en enhetsdose på omtrent 80 mg eller 160 mg valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt  
25 salt derav; og  
en enhetsdose av omtrent 12,5 mg hydroklortiazid.

Fremstilling av valsartan er beskrevet i US-PS 5.399.578 som er innkorporert heri som  
referanse. Et farmasøytisk akseptabelt salt av valsartan kan bli fremstilt på en måte som  
30 i seg selv er kjent. Syreaddisjonssalter blir følgelig for eksempel oppnådd ved behand-  
ling med en syre eller et egnet ionebyttmiddel. Slike salter kan bli omdannet til fri syre  
på konvensjonell måte ved behandling med et egnet basisk middel.

Valsartan er fortrinnsvis i dets frie form, dvs. ikke i en av dets saltformer.

35 Hydroklortiazid er et kjent terapeutisk middel som er nyttig for behandling av  
hypertensjon.

En fast oral doseringsform fremstilt ifølge oppfinnelsen omfatter additiver som er konvensjonelle i gjeldende doseringsform. Hjelpemidler for dannelse av tabletter som vanligvis blir anvendt ved tablettformulering kan bli anvendt og det refereres til den omfattende litteraturen på området, se spesielt Fiedler's "Lexicon der Hilfsstoffe", 4th Edition, ECV Aulendorf 1996 som er innbefattet heri som referanse. Disse innbefatter, men er ikke begrenset til oppløsningsmidler, bindemidler, smøremidler, glidemidler, stabiliseringsmidler, fyllstoffer eller fortynningsmidler, overflateaktive midler og lignende.

Som sprengmidler kan det spesielt nevnes CMC-Ca, CMC-Na, kryssbundet PVP (Crospovidone, Polyplasdone of Kollidon XL), alginsyre, natrium alginat og guar gummi, fortrinnsvis kryssbundet PVP, Crospovidone, kryssbundet CMC og Ac-Di- Sol.

Som bindemidler kan man spesielt nevne stivelse, for eksempel potetstivelse, hvete- stivelse, maisstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, for eksempel produkter kjent under varemerkene Avicel, Filtrak, Heweten eller Pharmacel, hydroksypropyl cellulose, hydroksyetyl cellulose og hydroksypropylmetyl cellulose, for eksempel hydroksypropyl- cellulose med et hydroksypropylinnhold på 5 til 16 vekt-% og en Mw på fra 80.000 til 1.150.000, spesielt 140.000 til 850.000.

Som glidemidler kan man spesielt nevne kolloidal silika, for eksempel Aerosil, magnesium trisilikat, pulverformig cellulose, stivelse, talk og tribasisk kalsiumfosfat.

Som fyllstoffer eller fortynningsmidler kan man nevne konditorisukkerformer, kompri- merbart sukker, dekstrater, dekstrin, dekstrose, laktose, mannitol, mikrocellulose, spesielt med en tetthet på omtrent  $0,45 \text{ g/cm}^3$ , for eksempel Avicel, pulverformig cellulose, sorbitol, sukrose og talk.

Som smøremidler kan man nevne spesielt Mg, Al eller Ca stearat, PEG 4000-8000 og talk.

En eller flere av disse additivene kan bli valgt og anvendt av fagfolk med hensyn til de spesielt ønskede egenskapene ved den faste orale doseringsformen ved rutinemessig eksperimentering og uten unødig belastning.

Mengden av hver type additiv som blir anvendt, for eksempel glidemiddel, bindemiddel, sprengmiddel, fyllstoff eller fortynningsmiddel og smøremiddel kan variere innenfor områdene som er vanlige innenfor dette fagområdet. Mengde glidemiddel kan for eksempel variere innenfor et område på fra 0,1 til 10 vekt-%, spesielt 0,1 til 5 vekt-%, for eksempel 0,1 til 0,5 vekt-%; i det mengden av bindemiddel kan variere innenfor et område på fra omtrent 10 til 45 vekt-%, for eksempel 20 til 30 vekt-%; mengden av sprengmiddel kan variere innenfor et område på fra 2 til 20 vekt-%, for eksempel 15 vekt-%; mengden av fyllstoff eller fortynningsmiddel kan variere innenfor et område på fra 15 til 40 vekt-%; mens mengden av smøremiddel kan variere innenfor et område fra 0,1 til 5,0 vekt-%.

Det er et karakteristisk trekk ved foreliggende faste orale doseringsformer at de inneholder bare en relativt liten mengde additiv på grunn av det høye innholdet av aktive midler. Dette muliggjør produksjon av fysisk små enhetsdoseringsformer. Total mengde av additiver i en gitt enhetsdosering kan være omtrent 65 vekt-% eller mindre basert på totalvekten av den faste orale doseringsformen, idet den mer foretrukket er omrent 50% eller mindre. Det er foretrukket at additivinnholdet er i et område på omtrent 35 til 55 vekt-%, mer foretrukket er 45 til 55 vekt-%, for eksempel 38 til 43 vekt-%.

De absolutte mengdene av hvert additiv og mengdene i forhold til andre additiver er likeledes avhengig av de ønskede egenskapene til den faste orale doseringsformen og kan også bli valgt av fagfolk innenfor dette området ved rutinemessig eksperimentering uten unødig belastning. Den faste orale doseringsformen kan for eksempel velges slik at den oppviser akselerert og/eller forsinket frigjøring av det aktive middelet med eller uten kvantitativ kontroll av frigjøring av aktivt middel. Når akselerert frigjøring er ønskelig, for eksempel omtrent 90% frigjøring i løpet av 10 minutter, spesielt en 5 min. periode, anvendes et oppløsningsmiddel, så som kryssbundet polyvinylpyrrolidon, for eksempel produkter kjent under registrerte varemerker Polypladone®XL eller Kollidon®CL, spesielt med en molekylvekt over 1.000.000, som spesielt har en partikkelstørrelsesfordeling som er mindre enn 400 mikrometer eller mindre enn 74 mikrometer, eller reaktive additiver (brusende blandinger) som tilveiebringer hurtig oppløsning av tableten i nærvær av vann, for eksempel såkalte brusetabletter som inneholder en syre i fast form, vanligvis sitronsyre, som virker i vann på en base inneholdende kjemisk kombinert karbondioksid, for eksempel natriumhydrogenkarbonat eller natriumkarbonat, og frigjør karbondioksid.

Dersom videre forsinket frigjøring er ønskelig kan man anvende pelett-beleggs-teknologi, voksmatriser-systemer, polymermatrisetabletter eller polymerbelegg som er konvensjonelle innenfor dette fagområdet. Kvantitativ kontroll av frigjøring av det aktive middelet kan bli oppnådd ved konvensjonelle teknikker kjent innenfor

5 fagområdet. Slike doseringsformer er kjent som orale osmotiske systemer (OROS), belagte tabletter, matrisetabletter, press-belagte tabletter, multilagstabletter og lignende.

I en fast oral doseringsform hvori det aktive middelet består utelukkende av valsarten eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, utgjøre foretrukne additiver mikro-

10 krystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, karboksymetylcellulose (CMC) eller CMC-Ca, Mg, Ca eller Al stearat, vannfri kolloidal silika og talk. Mengder av additiv som blir anvendt vil avhenge av hvor mye aktivt middel som anvendes. Stearat, for eksempel Mg stearat, blir fortrinnsvis anvendt i mengder på 1,0 til 5,0 vekt-%, for eksempel 1,5 vekt-% til 3,0 vekt-%. Silika blir derimot anvendt i en mengde på fra 0,5

15 til 10 vekt-%.

I en fast oral doseringsform hvor det aktive middelet består av en kombinasjon av både valsarten eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og HCTZ er det foretrukket å anvende additiver valgt fra hvilke som helst av additivene som er nevnt i foregående

20 avsnitt og kryssbundet polyvinylpyrrolidon. Stearat blir fortrinnsvis anvendt i en mengde på fra 1 til 5 vekt-%, for eksempel 3%. Cellulosematerialet, for eksempel mikrokrySTALLinsk cellulose er fortrinnsvis til stede i en mengde på 10 til 30%, for eksempel 21%. Silika er fortrinnsvis til stede i en mengde på fra 0,5 til 10%, for eksempel 1 vekt-%. Kryssbundet polyvinylpyrrolidon er fortrinnsvis til stede i en

25 mengde på fra 10 til 20%, for eksempel omtrent 13 vekt-%. Spesielt foretrukne faste orale doseringsformer inneholder som additiver mikrokrySTALLinsk cellulose og kryssbundet polyvinylpyrrolidon (PVP).

Faste orale doseringsformer ifølge oppfinnelsen kan være i form av drageer hvor den

30 faste orale doseringsformen er utstyrt med et belegg, vanligvis et sukker, shellak eller annet filmbelegg som er kjent innenfor fagområdet. Det pekes her på en mengde kjente fremgangsmåter for belegging som blir anvendt innenfor fagområdet, for eksempel spraybelegging i et fluidisert sjikt, for eksempel ifølge kjente fremgangsmåter ved anvendelse av apparatur tilgjengelig fra Aeromatic, Glatt, Wurster eller Hüttlin, i en

35 perforert panne ifølge Accela Cota metoden, eller ifølge "submerged sword coating" metoden. Additivet som vanligvis blir anvendt ved tillagning blir anvendt i slike fremgangsmåter.

De faste orale doseringsformene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige for å redusere blodtrykket, enten systolisk eller diastolisk eller begge. Tilstander hvor foreliggende oppfinnelse er nyttig innbefatter hypertensjon (enten av malign, essensiell, 5 reno-vaskulær, diabetisk, isolert systolisk eller annen sekundær type), kongestiv hjertesvikt, angina (enten stabil eller ustabil), hjerteinfarkt, aterosklerose, diabetisk nefropati, diabetisk hjertemyopati, nyresvikt, perifer vaskulær sykdom, venstre-ventrikulær hypertrofi, kognitiv feilfunksjon (så som Alzheimers) og slag.

10 Den nøyaktige dosen av det aktive middelet og spesielt formuleringen som skal administreres avhenger av et antall faktorer, for eksempel tilstanden som skal behandles, ønsket varighet avbehandlingen og frigjøringsraten til det aktive middelet. For eksempel kan mengden av aktivt middel som er nødvendig, og frigjøringsraten derav, bestemmes på grunnlag av kjente in vitro eller in vivo teknikker, som bestemmer hvor lenge en 15 bestemt konsentrasjon av aktivt middel i blodplasma forblir på et akseptabelt nivå for en terapeutisk effekt.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen blir utført i fravær av vann, dvs. det er en tørr kompresjonsmetode. Fremgangsmåten kan utføres under omgivelsesbetingelser med 20 hensyn til temperatur og luftfuktighet, idet det ikke er nødvendig at fremgangsmåten blir utført i en tørr atmosfære.

Det opprinnelige maletrinnet i) kan utføres ifølge konvensjonelle malemetoder eller mikroniseringsmetoder.

25 Det aktive middelet og additivene kan males enten individuelt eller sammen til partikkelstørrelser fra omtrent 0,1  $\mu\text{m}$  til omtrent 200  $\mu\text{m}$ , fortrinnsvis 1,0  $\mu\text{m}$  til 100  $\mu\text{m}$ . Minst 90% av krystallene av både aktivt middel og additiv er til stede i disse områdene. Partikler med denne størrelsen blir oppnådd ved konvensjonelle oppmalings- 30 metoder, for eksempel maling i en luftjetmølle, hammer og siktmølle, "fine impact" mølle, kulemølle eller vibratormølle.

Mikronisering blir fortrinnsvis bevirket ved kjente fremgangsmåter ved anvendelse av en ultralyds desintegrator, for eksempel BRANSON Sonifier type, eller ved omrøring av 35 en suspensjon med en høyhastighetsrører, for eksempel med en rører av HOMOREX typen.



Malte partikler kan eventuelt ved dette stadiet siktes og blandes ifølge kjente fremgangsmåter.

Kompresjon for å danne et komprimat krever kompaktering av tørre malte komponenter.

5 Kompaktering kan utføres ved anvendelse av en hamreknikk eller fortrinnsvis, rullekomprimering. Rullekomprimeringsapparatet er kjent og anvender vesentlig to ruller som ruller mot hverandre. Et hydraulisk stempel tvinger en av rullene mot den andre for å utøve en komprimeringskraft mot de malte partiklene tilført rullekomprimeringsinnretningen via et omdreiningsledningssystem.

10

En komprimeringskraft på mellom 25 og 65 kN anvendes. Innenfor dette komprimeringskraftområdet er det overraskende blitt oppdaget at for hver bestemte formulering bør en minimal komprimeringskraft bli anvendt for å oppnå en fast oral doseringsform hvori granulater desintegrerer i diskrete primære partikler ved en ønskelig rate, for eksempel oppstår desintegrasjon omtrent 6 ganger hurtigere for en fast oral doseringsform komprimert over en minimal komprimeringskraft. En slik hurtig oppløsningsrate er uvanlig for tabletter og ligner oppløsningsraten til en kapselformulering. Den bestemte minimale komprimeringskraften er avhengig av innhold av aktivt middel i en gitt formulering og avhenger derfor også av mengden og naturen til additivene som er til stede.

20

En fast oral doseringsform inneholdende et aktivt middel bestående av 80 mg valsartan og 12,5 mg HCTZ, og hensiktsmessige additiver i hensiktsmessige mengder blir fortrinnsvis dannet ved en fremgangsmåte hvor komprimeringskraften anvendt for å produsere komprimatet er minst 30 kN. Hensiktsmessige additiver i hensiktsmessige mengder for dette aktive middelet kan være 31,5 mg mikrokrystallinsk cellulose, 1,5 mg vannfri kolloidal silika, 4,5 mg magnesiumstearat og 20 mg kryssbundet PVP.

25

En fast oral doseringsform omfattende en enhetsdose på 160 mg valsartan og 12,5 mg HCTZ og hensiktsmessige additiver i hensiktsmessige mengder blir fortrinnsvis dannet ved en fremgangsmåte hvori komprimeringskraften anvendt for å produsere komprimatet er minst 25 kN. Hensiktsmessige additiver i hensiktsmessige mengder for dette aktive middelet kan være 75,5 mg mikrokrystallinsk cellulose, 3,0 mg vannfri kolloidal silika, 9,0 mg magnesiumstearat og 40 mg kryssbundet PVP.

35

I lys av denne informasjonen kan fagfolk bestemme minimal komprimeringskraft for andre formuleringer ved anvendelse av rutinemessig eksperimentering og uten unødig belastning.

- 5 Rullehastigheten blir innstilt på mellom 1 og 15 rpm og er fortrinnsvis 1,3 til 7,5 rpm. Etter føring gjennom rullene ligner den komprimerte massen (komprimatet) på et tynt bånd i segmenter.

Komprimatet kan siktes og/eller males for å danne granulater. Sikting i enkleste form  
10 innbefatter føring av komprimatet som utgår fra rullene gjennom en sikt under mekanisk trykk. Det er mer foretrukket at komprimatet blir siktet ved anvendelse av en oscillerende mølle, for eksempel en MGI 624 Frewitt (Key International Inc.).

Granulatet dannet på denne måten har følgelig en vid partikkelstørrelsesfordeling, for  
15 eksempel fra 9 til 340 mikrometer. Ved dette stadiet av rullekomprimeringsprosessen er det hensiktsmessig å sortere de for små og for store partiklene og fjerne disse fra granulatet for resirkulering eller recyklisering. De fjernede for store og for små partiklene blir vanligvis komprimert en ytterligere gang eller flere ganger for å oppnå ønsket partikkelstørrelsesfordeling på granulatet. En slik fremgangsmåte er tidskrevende  
20 og øker derfor kostnadene ved fremstilling av faste orale doseringsformer. De ytterligere føringene gjennom rullekomprimeringsinnretningen under slik høye komprimeringskrefter kan ha skadelige virkninger på det aktive middelet og også gjøre granulatet mindre egnet for kompresjon til fast oral doseringsform.

25 Det er imidlertid blitt oppdaget at granulatet som først kommer ut fra rullekomprimeringsinnretningen etter sikting eller maling og som inneholder både for store og for små partikler, kan komprimeres for å danne faste orale doseringsformer uten å påvirke egenskapene til den faste orale doseringsformen.

30 Kompresjon av granulatene til tablettkjerner kan utføres i en konvensjonell tablett-dannende maskin, for eksempel i en EK-0 Korsch eksentrisk tablett-dannende maskin eller en roterende komprimeringsmaskin, fortrinnsvis ved en kompresjon som er høyere enn 2 kN. Tablettkjernene kan variere i form og kan for eksempel være runde, ovale, avlange, sylindriske eller ha en hvilken som helst annen egnet form, og kan også variere i  
35 størrelse avhengig av konsentrasjonen av de terapeutiske midlene. Et trekk ved tablettene fremstilt ifølge oppfinnelsen er at de er små i forhold til mengden av aktivt middel som er inneholdt.

I en foretrukket utførelsesform er tablettene oppnådd ved komprimeringsmetoden beskrevet ovenfor noe ovale. Kanten på tablettene kan være skråstilte eller avrundede.

- 5 I en spesielt foretrukket utførelsesform blir en fast oral doseringsform komprimert i form av en tablett som har en rektangulær form hvor forholdet dimensjonene lengde:bredde:høyde er 2,5-5,0:0,9-2,0:1,0 og fortrinnsvis hvor grunn- og toppflaten til tablettene, uavhengig av hverandre, er plane eller konvekst krummede rundt lengeaksen. Sideflatene er plane, endeflatene kan ha en hvilke som helst form og kantene er  
10 eventuelt skråstilte eller avrundede.

I en spesielt foretrukket utførelsesform blir en fast oral doseringsform komprimert, fra granulatet, i form av en tablett med rektangulær form hvor lengden er omtrent 10,0 til 11,0 mm, bredden er omtrent 5,0 til 6,0 mm og høyden omtrent 3,0 til 4,0 mm.

15

I en annen spesielt foretrukket utførelsesform blir en fast oral doseringsform komprimert fra granulatet i form av tablett med rektangulær form og lengden er omtrent 15,0 til 16,0 mm, bredden omtrent 6,0 til 7,0 mm og høyden omtrent 3,5 til 5,0 mm.

- 20 I en fordelaktig utførelsesform tilveiebringes det en tablett som er vesentlig skiveformet med øvre og nedre overflater som er noe konvekse. Det er foretrukket at tablettene har en diameter på omtrent 8 til 8,5 mm og en høyde på omtrent 3 til 3,5 mm, eller en diameter på omtrent 16 mm og en høyde på omtrent 6 mm. Tablettene kan oppta et volum fra omtrent 0,1 cm<sup>3</sup> til omtrent 0,45 cm<sup>3</sup>, fortrinnsvis 0,2 til 0,3 cm<sup>3</sup>, for eksempel omtrent  
25 0,125 cm<sup>3</sup> eller 0,25 cm<sup>3</sup>.

- Oppfinnelsen omfatter videre en fremgangsmåte for fremstilling av et komprimat, kjennetegnet ved at den omfatter at en blanding av det malte aktive middelet og additivene ifølge krav 1 underkastes kompresjon ved komprimering av nevnte blanding  
30 innenfor et kompresjonskraftområde på 25 til 65 kN ved en minimal kompakteringskraft.

- De kan videre være gjennomsiktige, farveløse eller fargede og merket slik at produktet får et individuelt utseende som gjør dem lett gjenkjennelige. Anvendelse av fargestoffer  
35 kan forbedre utseendet og også identifisere sammensetningene. Fargestoffer egnede for bruk innen farmasi innbefatter vanligvis karotinoider, jernoksider eller klorofyll.

Følgende serie med eksempler skal illustrere foreliggende oppfinnelse.

### Eksempel 1

5	<b>Sammensetning</b>	
	valsartan	80,0 mg (53,3%)
	hydroklortiazid	12,5 mg (8,3%)
	kolloidal vannfri silika AEROSIL	1,5 mg (1,0%)
	mikrokrystallinsk cellulose AVICEL	31,5 mg (21,0%)
10	polyvinylpyrrolidon CROSPVIDONE	20,0 mg (13,3 mg)
	magnesiumstearat	4,5 mg (3,0%)
		<u>150,0 mg</u>

### Fremgangsmåte

- 15 Komponentene, unntatt en del av magnesiumstearat, blir blandet i en beholderblander. Det blandede materialet blir siktet og forblandet i en ytterligere tidsperiode i en beholderblander. Det blandede materialet blir komprimert ved anvendelse av en rullekomprimeringsanordning (Bepex Pharmaktor L 200/50 P. Hosokawa Micron Group) ved å tilføre en komprimeringskraft på 25-65 kN og en rullehastighet på 1,3-7,5
- 20 rpm. Det komprimerte materialet blir på ny siktet og den gjenværende delen av magnesiumstearat blir tilsatt og til slutt blandet i en beholderblander. Deretter blir 150 mg av den homogene blandingen komprimert til tabletter ved anvendelse av ovale stempler (10 x 5,2 mm). De oppnådde tablettene har en lengde på 10,0-10,2 mm, en bredde på 5,2-5,4 mm og en høyde på 3,3-3,9 mm.

25

### Eksempel 1a

En fast oral doseringsform fremstilt ifølge eksempel 1 blir belagt med en formulering for filmbelegging:

	cellulose	2,76 mg
30	Fe oksid (gul) 17268	0,025
	Fe oksid (rød) 17266	0,025
	PEG 8000 (flakes)	0,5
	Talk PH	2,0
	titaniumoksid	0,7
35	deionisert vann	2,5
	etanol + 5% isopropylalkohol	20,0

Fremgangsmåte

PEG og cellulose blir oppløst i deionisert vann. De gjenværende komponentene blir suspendert i den resulterende oppløsningen. En spraybelegningsapparat (Driacoater DRC-500, Powrex Ltd) blir tilført fast oral doseringsform ifølge eksempel 1.

- 5 Beleggsformuleringen blir sprayet til fast oral doseringsform som roterer i apparaturen ved 6-12 rpm. Spraytrykket er 1,9-2,2 kg/cm<sup>2</sup> og sprayhastigheten er 5,9-7,9 g/min.

Deretter blir den belagte faste orale doseringsformen tørket i beleggsapparatet ved en temperatur på 40°C helt til fuktinnholdet i den belagte faste orale doseringsformen er  
10 mindre enn 2,5 vekt-%.

De oppnådde tablettene har en lengde på 10,1-10,3 mm, en bredde på 5,3-5,5 mm og en høyde på 3,4-4,0 mm.

15

Eksempel 2

## Sammensetning

	valsartan	160,0 mg (53,3%)
20	hydroklortiazid	12,5 mg (8,3%)
	kolloidal vannfri silika AEROSIL	3,0 mg (1,0%)
	mikrokrystallinsk cellulose AVICEL	75,5 mg (21,0%)
	polyvinylpyrrolidon CROPSPOVIDONE	40,0 mg (13,3%)
	magnesiumstearat (FAC I)	9,0 mg (3,0%)
25		<u>300,0 mg</u>

En 300,0 mg tablett blir dannet ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1. De oppnådde tablettene har en lengde på 15,0-15,2 mm, en bredde på 6,0-6,2 mm og en  
30 høyde på 3,9-4,7 mm.

Eksempel 2a

En fast oral doseringsform ifølge eksempel 2 blir belagt med en sammensetning (se formuleringen nedenfor) ifølge metoden i eksempel 1a.

35

**Sammensetning**

	Cellulose H-P-M683	5,51 mg
	Fe oksid (rød) 17266	0,75
	PEG 8000 (flak)	1,0
5	Talk PH	3,99
	Titaniumdioksid PH	0,75
	Deionisert vann	5,0
	Etanol + 5% isopropylalkohol	40,0

- 10 Tablettene som blir oppnådd har en lengde på 15,1-15,3 mm, en bredde på 6,1-6,3 mm og en høyde på 4,0-4,8 mm.

**Eksempel 3**

15

**Sammensetning**

	valsartan	80,0 mg (40%)
	AEROSIL 200	10,0 mg (5%)
	L-HPC* L-11	87,0 mg (43%)
20	magnesiumstearat	3,0 mg (1,5%)
<hr/>		
	AVICEL PH-301	10,0 mg (5%)
	L-HPC*L-21	5,0 (2,5%)
	AEROSIL 200	1,0 mg (0,5%)
25	Talk	2,0 mg (1,0%)
	Magnesiumstearat	2,0 mg (1,0%)
	*hydroksypropylcellulose	<u>200,0 mg</u>

**Fremgangsmåte**

- 30 Komponentene (over linjen) blir blandet i en beholderblander. Det blandede materialet blir siktet og forblandet i en ytterligere tidsperiode i en beholderblander. Det blandede materialet blir komprimert ved anvendelse av en rullekomprimeringsanordning (Bepex Pharmapaktor L 200/50P, Hosokawa Micron Group) ved å påføre en komprimeringskraft på 25-65 kN og en rullehastighet på 1,3-7,5 rpm. Komprimeringsmaterialet blir på  
35 ny siktet og komponentene under linjen blir tilsatt og til slutt blandet i en beholderblander. Deretter blir 200 mg av den homogene blandingen komprimert til tabletter ved

anvendelse av ovale stempler (10 x 5,2 mm). Tablettene som blir oppnådd har en diameter på 8,5 mm og en tykkelse på 3,9 mm.

### Eksempel 3A

5

#### Filmbelegg

	Titaniumdioksid	1,00 mg
	TC-5R*	3,67 mg
	PEG 6000	0,66 mg
10	Talk	2,66 mg
		<hr/>
		8,00 mg

\*= hydroksypropylmetylcellulose

15

#### Fremgangsmåte

Filmbelegget blir påført på den faste orale doseringsformen ifølge eksempel 3 ved metoden i eksempel 1A.

20 Den belagte tablett har en diameter på 8,6 mm og en tykkelse på 4,0 mm.

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av en komprimert, fast oral doseringsform, som

5 omfatter

a) et aktivt middel inneholdende en effektiv mengde av valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor det aktive middelet er til stede i en mengde på mer enn 35 vekt-%, basert på den samlede faste orale formen, og

10 b) farmasøytiske akseptable additiver egnede for fremstillingen av faste orale doseringsformer;

i fravær av vann ved tørr kompresjonsfremgangsmåte, k a r a k t e r i -  
s e r t v e d at den omfatter trinnene

i) maling av den aktive bestanddelen og farmasøytiske additiver,

15 ii) en blanding av det malte aktive middelet og additiver underkastes kompresjon ved å komprimere nevnte blanding innenfor et kompakteringskraftområde på 25 til 65 kN ved en minimum kompakteringskraft for å danne et komprimat;

iii) omdanning av komprimatet for å danne et granulat, og

iv) kompresjon av granulatet for å danne den komprimerte, faste orale doseringsformen.

20

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det aktive middelet er til stede i en mengde på 40 til 65vekt-%.

25 3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det aktive middelet er til stede i en mengde på 45 til 65 vekt-%.

4.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det aktive middelet er til stede i en mengde på mer enn 50 vekt-%.

5.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at valsartan er til stede i en enhetsdose på 40 mg, 80 mg eller 160 mg.



6.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som aktivt middel i tillegg er til stede hydroklortiazid (HCTZ).

5 7.

Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at valsarten er til stede i et doseområde fra 10 til 250 mg og HCTZ i et doseområde fra 6 til 60 mg.

10 8.

Fremgangsmåte ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at valsarten er til stede i en enhetsdose mellom 10 og 250 mg og HCTZ i et enhetsdoseområde mellom 6 og 60 mg.

15 9.

Fremgangsmåte ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at valsarten er til stede i en enhetsdose på 80 eller 160 mg og HCTZ i en enhetsdose på 12,5 mg.

20 10.

Fremgangsmåte ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at valsarten er til stede i en enhetsdose på 80 mg og HCTZ i en enhetsdose på 12,5 mg eller 25 mg, eller hvor valsarten er i en enhetsdose på 160 mg og HCTZ i en enhetsdose på 12,5 mg eller 25 mg.

25

11.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 10, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at sprengmiddelet er valgt fra gruppen bestående av  
CMC-Ca, CMC-Na, tverrbundet PVP, alginsyre-natriumalginatguar, tverrbundet CMC  
30 eller Ac-Di-Sol.

12.

Fremgangsmåte ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at sprengmiddelet er til stede i en mengde på 2 til 20 vekt-%.

35

13.

Fremgangsmåte ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d at sprengmiddelet er crosppovidon.

5 14.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 6 til 11, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at sprengmiddelet er tverrbundet PVP.

15.

10 Fremgangsmåte ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d at tverrbundet PVP er til stede i et område på 10 til 20 vekt-%.

16.

15 Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 10, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at additivene omfatter et bindemiddel.

17.

Fremgangsmåte ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d at bindemiddelet er valgt fra gruppen bestående av stivelser, så som potetstivelse,  
20 hvetestivelse og maisstivelse, mikrokrySTALLINSK cellulose, hydroksypropylcellulose,  
hydroksyetylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose.

18.

25 Fremgangsmåte ifølge krav 16 eller 17, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at bindemiddelet er til stede i et område på 10 til 45 vekt-%.

19.

Fremgangsmåte ifølge krav 18, k a r a k t e r i s e r t v e d at bindemiddelet er til stede i et område på 20 til 30 vekt-%.

30

20.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 10, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at bindemiddelet er mikrokrySTALLINSK cellulose.

21.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 5 og 20, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at bindemiddelet er til stede i et område på 20 til 30  
vekt-%.

5

22.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 6 til 10 og 20, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at mikrokrystallinsk cellulose er til stede i en mengde  
på 10 til 30 vekt-%.

10

23.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 10, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at additivet omfatter et glidemiddel.

15

24.

Fremgangsmåte ifølge krav 22, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
glidemiddelet velges fra gruppen bestående av kolloidalt silisiumoksyd, magnesium-  
trisilikat, pulverisert cellulose, stivelse, talk og treverdige kalsiumfosfat.

20

25.

Fremgangsmåte ifølge krav 22, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
glidemiddelet er kolloidalt silisiumoksyd.

26.

25

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 22 til 25, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at glidemiddelet er til stede i en mengde på 0,1 til 5  
mg, uttrykt ved vekt.

27.

30

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 10, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at additivene omfatter et smøremiddel.

28.

35

Fremgangsmåte ifølge krav 27, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
smøremiddelet velges fra gruppen bestående av Mg, Al, Ca-stearat, PEG-4000-8000 og  
talk.

29.

Fremgangsmåte ifølge krav 27, k a r a k t e r i s e r t v e d at smøremiddelet er Mg-stearat.

5 30.

Fremgangsmåte ifølge krav 27, k a r a k t e r i s e r t v e d at Mg-stearat er til stede i en mengde på 1 til 5 vekt-%.

31.

10 Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 10, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at additivene omfatter et fyllstoff eller fortynnings-  
middel.

32.

15 Fremgangsmåte ifølge krav 31, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
fyllstoffet eller fortynningsmiddelet velges fra gruppen bestående av melis,  
komprimerbart sukker, dekstrater, dekstrin, dekstrose, laktose, mannitol, mikrocellulose,  
pulverisert cellulose, sorbitol, sukrose og talk.

20 33.

Fremgangsmåte ifølge krav 32, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
fyllstoffet eller fortynningsmiddelet er den mikrokrystallinske cellulosen Avicel.

34.

25 Fremgangsmåte ifølge krav 33, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
fyllstoffet eller fortynningsmiddelet er til stede i et område fra 15 til 40 vekt-%.

35.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
maletrinnet (i) utføres resulterende i at det aktive middelet og additivene har en  
partikkelstørrelse individuelt eller samlet på 0,1 til 200  $\mu\text{m}$ , hvorved minst 90 % av  
krystallene er til stede i dette området.

36.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
det for kompresjonstrinnet (ii) for å danne et komprimat anvendes et kompakterings-  
trykk på minst 30 kN.

37.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
dannelsen av granulater resulterer i et granulater som har en partikkelstørrelse fra 9 til 340  
5 mikrometer.

38.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 37, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at de resulterende tablett-kjernene har en rund, oval,  
10 avlang eller sylindrisk form.

39.

Fremgangsmåte ifølge krav 38, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
tablettene av avlang form har en lengde på 10 til 11 mm, en bredde på 5 til 6 mm og en  
15 høyde på 3 til 4 mm.

40.

Fremgangsmåte ifølge krav 38, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
tablettene av avlang form har en lengde på 15 til 16 mm, en bredde på 6 til 7 mm og en  
20 høyde på 3,5 til 5 mm.

41.

Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av krav 1 til 40, k a r a k t e r i -  
s e r t v e d at tablettene opptar et volum på 0,1 til 0,45 cm<sup>3</sup>.

25

42.

Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at den  
faste orale doseringsformen omfatter

	valsartan	80,0 mg (53,3%)
30	hydroklortiazid	12,5 mg (8,3%)
	kolloidal vannfri silika	1,5 mg (1,0%)
	mikrokrystallinsk cellulose	31,5 mg (21,0%)
	polyvinylpyrrolidon	20,0 mg (13,3 mg)
	magnesiumstearat	4,5 mg (3,0%)

35

43.

Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at den faste orale doseringsformen omfatter

	valsartan	160,0 mg (53,3%)
5	hydroklortiazid	12,5 mg (8,3%)
	kolloidal vannfri silika	3,0 mg (1,0%)
	mikrokrystallinsk cellulose	75,5 mg (21,0%)
	polyvinylpyrrolidon	40,0 mg (13,3%)
10	magnesiumstearat	9,0 mg (3,0%)

44.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den faste orale doseringsformen omfatter

	valsartan	80,0 mg (40%)
15	kolloidal silika 200	10,0 mg (5%)
	L-HPC* L-11	87,0 mg (43%)
	magnesiumstearat	3,0 mg (1,5%)
	mikrokrystallinsk cellulose 301	10,0 mg (5%)
	L-HPC*L-21	5,0 (2,5%)
20	kolloidal silika 200	1,0 mg (0,5%)
	talk	2,0 mg (1,0%)
	magnesiumstearat	2,0 mg (1,0%)
		[*hydroksypropylcellulose]

25

45.

Fremgangsmåte for fremstilling av et komprimat, k a r a k t e r i -  
s e r t v e d at den omfatter at en blanding av det malte aktive middelet og  
additivene ifølge krav 1 underkastes kompresjon ved komprimering av nevnte blanding  
30 innenfor et kompresjonskraftområde på 25 til 65 kN ved en minimal kompakterings-  
kraft.