



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2167046 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Øversettelse publisert 2011.04.11
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet: 2010.12.01
- (86) Europeisk søknadsnr: 08777650.6
- (86) Europeisk innleveringsdag 2008.06.20
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2010.03.31
- (30) Prioritet 2007.06.21
JP 2007163551
- (84) Utpekte stater AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
- (73) Innehaver OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 9, Kanda Tsukasamachi 2-chomeChiyoda-kuTokyo 101-8535, Japan
- (72) Oppfinner NAKAGAWA, Shinsuke, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 DoshomachiChuo-kuOsaka-shiOsaka 541-0045, Japan
SUZUKI, Kai, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 DoshomachiChuo-kuOsaka-shiOsaka 541-0045, Japan
MUKAI, Tadashi, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 DoshomachiChuo-kuOsaka-shiOsaka 541-0045, Japan
- (74) Fullmektig Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge
-
- (54) Benevnelse **Farmasøytisk fast preparat og fremgangsmåte for fremstilling derav**
- (56) Anførte publikasjoner US-A1- 2005 187 210 B1, DATABASE WPI Week 199914 Thomson Scientific, London, GB; AN 1999-163176 XP002507337 & JP 11 021241 A (OTSUKA PHARM CO LTD) 26 January 1999 (1999-01-26), WO-A-97/22340 B1, US-A1- 2007 071 811 B1

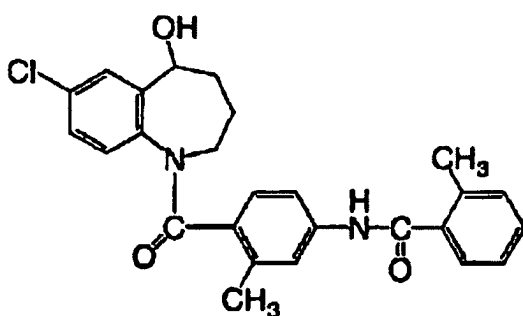
TEKNISK FELT

Foreliggende oppfinnelse omhandler et farmasøytisk fast preparat og en fremgangsmåte for fremstilling derav.

5

BAKGRUNNSTEKNIKK

Som vist i japansk ugransket patentpublikasjon nr. 1992-154765, er 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin eller et salt derav (senere her sporadisk referert til som en benzoazepinforbindelse) representert ved generell formel (1) nyttig som en vasopressinantagonist.



10

(1)

Selv om en benzoazepinforbindelse har utmerket farmakologisk aktivitet, fører imidlertid dens dårlige løselighet til problematisk utilstrekkelig absorberbarhet i fordøyelseskanalen.

15

For å løse dette problemet, viser japansk ugransket patentpublikasjon nr. 1999-21241 en teknikk for å forbedre løseligheten av benzoazepinforbindelse ved å kombinere en benzoazepinforbindelse med en hydroksypropylcellulose, og danne et amorft kompositt. Denne teknikken forbedrer løseligheten av benzoazepinforbindelsen; når det amorfe kompositt som inneholder benzoazepinforbindelsen blir komprimert direkte til en tablett, desintegrerer tablettene imidlertid ikke i det hele i fordøyelseskanalen. Av denne årsak, viser medisinen ingen farmakologisk aktivitet.

Det amorfe kompositt varierer derfor i desintegreringsegenskaper, spesielt i tablettform, og varierer mye i desintegreringshastighet. Dette resulterer i inkonsistent farmakologisk aktivitet, og det er ikke mulig å oppnå medisinske produkter av konsistent farmakologisk aktivitet.

25

PRESENTASJON AV OPPFINNELSEN

Et formål ved foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et nytt farmasøytisk fast preparat med overlegne desintegreringsegenskaper og utmerket løselighet og absorberbarhet av aktive ingredienser i fordøyelseskanalen. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer
5 også en fremgangsmåte for fremstilling av det farmasøytiske faste preparatet.

Som et resultat av intensive studier for å løse de foregående problemer, fant oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse at blanding av et amorft kompositt, oppnådd ved en benzoazepinforbindelse og hydroksypropylcellulose, med en spesifikk lavsubstituert hydroksypropylcellulose, gir et farmasøytisk fast preparat som har overlegne desintegreringsegenskaper og utmerket løselighet, som fører til tilstrekkelig absorberbarhet av aktive ingredienser i fordøyelseskanalen.
10

Oppfinnerne fant også at blanding av det amorfe kompositt, oppnådd ved en benzoazepinforbindelse og hydroksypropylcellulose, enten med karmellose, natriumkarboksymetylstivelse eller krysspovidon, gir et lignende farmasøytisk fast preparat.
15

Foreliggende oppfinnelse blir gjort med tanke på slike funn og tilveiebringer et farmasøytisk fast preparat og en fremgangsmåte for fremstilling derav, som definert i de følgende gjenstander 1 til 30.
20

Gjenstand 1: Et farmasøytisk fast preparat omfattende:

- (a) 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller salt derav;
- 25 (b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer; og
- (c) minst ett medlem valgt fra gruppen bestående av karmellose, natriumkarboksymetylstivelse, krysspovidon og lavsubstituert hydroksypropylcellulose med en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 30 til 70 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter
30 på 100 til 200 μm .

Gjenstand 2: Et farmasøytisk fast preparat omfattende:

- (a) 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller salt derav;
- 35 (b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer; og

(c-1) lavsubstituert hydroksypropylcellulose, en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 30 til 70 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 200 μm .
(Dette farmasøytiske faste preparatet blir senere her referert til som et "fast preparat A")

5 Gjenstand 3: Det farmasøytiske faste preparatet i henhold til gjenstand 2, hvori den lavsubstituerte hydroksypropylcellulosen har en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 45 til 65 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 200 μm .

Gjenstand 4: Det farmasøytiske faste preparatet i henhold til gjenstand 2, hvori den
10 lavsubstituerte hydroksypropylcellulosen har en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 45 til 65 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 150 til 200 μm .

Gjenstand 5: Det farmasøytiske faste preparatet i henhold til enhver av gjenstandene 2 til 4, hvori det farmasøytiske faste preparatet er en form for tablett.

15

Gjenstand 6: Det farmasøytiske faste preparat ifølge krav 2, oppnådd ved en fremgangsmåte, omfattende:

trinn 1 med fremstilling av et amorft kompositt fra 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav
20 og hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer;

trinn 2 med blanding av det amorfe kompositt oppnådd i trinn 1 med lavsubstituert hydroksypropylcellulose, en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 30 til 70 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 200 μm ; og

25 trinn 3 med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til et fast preparat.

Gjenstand 7: Det farmasøytiske faste preparatet i henhold til gjenstand 6, fremstilt ved en fremgangsmåte som videre omfatter, mellom trinn 1 og trinn 2, trinnet med prosessering av det amorfe kompositt oppnådd i trinn 1 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.
30

Gjenstand 8: Det farmasøytiske faste preparatet i henhold til gjenstand 6, fremstilt ved en fremgangsmåte som videre omfatter, mellom trinn 2 og trinn 3, trinnet med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.
35

Gjenstand 9: En fremgangsmåte for fremstilling av det farmasøytiske faste preparatet i henhold til gjenstand 2, fremgangsmåten omfatter:

trinn 1 med fremstilling av et amorft kompositt fra 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav
5 og hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer;

trinn 2 med blanding av det amorge kompositt oppnådd i trinn 1 med lavsubstituert hydroksypropylcellulose, en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 30 til 70 µm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 200 µm, og

10 trinn 3 med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til et fast preparat.

Gjenstand 10: Fremgangsmåten i henhold til gjenstand 9, hvori trinn 3 blir utført ved prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til tabletter.

15 Gjenstand 11: Fremgangsmåten i henhold til gjenstand 9 eller 10, som videre omfatter, mellom trinn 1 og trinn 2, trinnet med prosessering av det amorge kompositt oppnådd i trinn 1 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

Gjenstand 12: Fremgangsmåten i henhold til gjenstand 9 eller 10, som videre omfatter,
20 mellom trinn 2 og trinn 3, trinnet med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

Gjenstand 13: Et farmasøytisk fast preparat omfattende:

(a) 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetra-
25 hydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav;

(b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer; og

(c-2) karmellose.

(Dette farmasøytiske faste preparatet blir senere her referert til som et "fast preparat B")

30

Gjenstand 14: Det farmasøytiske faste preparatet i henhold til gjenstand 13, hvori innholdet av karmellosen er 7 til 15 vekt-%, basert på totalmengden av det farmasøytiske faste preparat.

35 Gjenstand 15: En fremgangsmåte for fremstilling av det farmasøytiske faste preparatet i henhold til gjenstand 13, fremgangsmåten omfatter:

trinn 1 med fremstilling av et amorft kompositt fra 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav og hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer;

- 5 trinn 2 med blanding av det amorfe kompositt oppnådd i trinn 1 med karmellose; og trinn 3 med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til et fast preparat.

Gjenstand 16: Fremgangsmåten i henhold til gjenstand 15, hvori trinn 3 blir utført ved prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til tablett.

10

Gjenstand 17: Fremgangsmåten i henhold til gjenstand 15 eller 16, som videre omfatter, mellom trinn 1 og trinn 2, trinnet med prosessering av det amorfe kompositt oppnådd i trinn 1 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

- 15 Gjenstand 18: Fremgangsmåten i henhold til gjenstand 15 eller 16, som videre omfatter, mellom trinn 2 og trinn 3, trinnet med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

Gjenstand 19: Et farmasøytisk fast preparat omfattende:

- 20 (a) 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav;
(b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer, og
(c-3) natriumkarboksymetylstivelse.
25 (Dette farmasøytiske faste preparatet blir senere her referert til som et "fast preparat C")

Gjenstand 20: Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 19, hvori innholdet av natriumkarboksymetylstivelsen er 0,5 til 15 vekt-%, basert på totalmengden av det farmasøytiske faste preparat.

30

Gjenstand 21: En fremgangsmåte for fremstilling av det farmasøytiske faste preparatet i henhold til gjenstand 19, fremgangsmåten omfatter:

- trinn 1 med fremstilling av et amorft kompositt fra 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav,
35 og hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer;

trinn 2 med blanding av det amorfe kompositt oppnådd i trinn 1 med natriumkarboksy-
metylstivelse; og

trinn 3 med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til et fast preparat.

- 5 Gjenstand 22: Fremgangsmåten i henhold til gjenstand 21, hvori trinn 3 blir utført ved prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til tablett.

Gjenstand 23: Fremgangsmåten i henhold til gjenstand 21 eller 22, som videre omfatter,
mellom trinn 1 og trinn 2, trinnet med prosessering av det amorfe kompositt oppnådd i
10 trinn 1 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

Gjenstand 24: Fremgangsmåten i henhold til gjenstand 21 eller 22, som videre omfatter,
mellom trinn 2 og trinn 3, trinnet med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til
granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

15

Gjenstand 25: Et farmasøytisk fast preparat omfattende:

(a) 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetra-
hydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav;

(b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en
20 mengde på 50 vekt-% eller mer; og

(c-4) krysspovidon.

(Dette farmasøytiske faste preparatet blir senere her referert til som et "fast preparat D")

Gjenstand 26: Det farmasøytiske faste preparat i henhold til gjenstand 25, hvori innhol-
25 det av krysspovidonen er 2 til 15 vekt-%, basert på totalmengden av det farmasøytiske
faste preparat.

Gjenstand 27: En fremgangsmåte for fremstilling av det farmasøytiske faste preparatet i
henhold til gjenstand 25, fremgangsmåten omfatter:

30 trinn 1 med fremstilling av et amorft kompositt fra 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-
metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav
og hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde
på 50 vekt-% eller mer;

trinn 2 med blanding av det amorfe kompositt oppnådd i trinn 1 med krysspovidon; og

35 trinn 3 med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til et fast preparat.

Gjenstand 28: Fremgangsmåten i henhold til gjenstand 27, hvori trinn 3 blir utført ved prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til tabletter.

5 Gjenstand 29: Fremgangsmåten i henhold til gjenstand 27 eller 28, som videre omfatter, mellom trinn 1 og trinn 2, trinnet med prosessering av det amorfe kompositt oppnådd i trinn 1 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

10 Gjenstand 30: Fremgangsmåten i henhold til gjenstand 27 eller 28, som videre omfatter, mellom trinn 2 og trinn 3, trinnet med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

Et farmasøytisk fast preparat i henhold til foreliggende oppfinnelse omfatter:

- (a) 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller salt derav;
- 15 (b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer; og
- (c) minst ett medlem valgt fra gruppen bestående av karmellose, natriumkarboksylmetylstivelse, krysspovidon og lavsubstituert hydroksypropylcellulose med en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 30 til 70 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter
20 på 100 til 200 μm .

I foreliggende oppfinnelse, blir et fast preparat som inneholder, som komponent (c) lavsubstituert hydroksypropylcellulose, en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 30 til 70 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 200 μm referert til som et fast
25 preparat A; et fast preparat som inneholder karmellose som den fundamentale ingrediens av komponent (c) blir referert til som fast preparat B; et fast preparat som inneholder natriumkarboksylmetylstivelse som den fundamentale ingrediens av komponent (c) blir referert til som fast preparat C; og et fast preparat som inneholder krysspovidon som den fundamentale ingrediens av komponent (c) blir referert til som fast preparat D.

30

Det følgende forklarer fast preparat A, fast preparat B, fast preparat C, og fast preparat D, i den rekkefølgen.

Fast preparat A

35 Som beskrevet over, omfatter fast preparat A ifølge foreliggende oppfinnelse:

- (a) 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav (benzoazepinforbindelse),

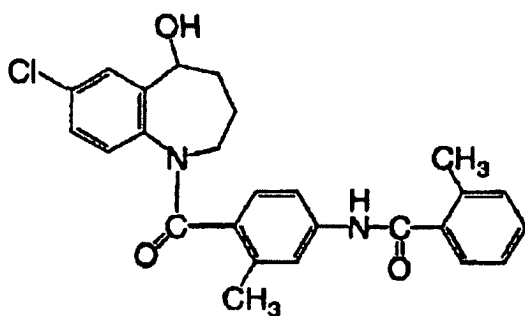
(b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer, og

(c-1) lavsubstituert hydroksypropylcellulose, en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 30 til 70 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 200 μm .

5

(a) Benzoazepinforbindelse

Benzoazepinforbindelsen er 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav representert ved den følgende generelle formel (1).



(1)

10

Saltet av benzoazepin betegner, for eksempel, salt oppnådd ved blanding av en syre eller en basisk forbindelse farmakologisk kompatibel med benzoazepinet representert ved generell formel (1).

15

Eksempler på den basiske forbindelsen som danner salt med benzoazepin inkluderer metallhydroksider slik som natriumhydroksider, kaliumhydroksider, litiumhydroksider, kalsiumhydroksider; alkalimetallkarbonater slik som natriumkarbonater; alkalimetallbikarbonater slik som natriumhydrogenkarbonater; og alkalimetallalkoholater slik som natriummetylater eller kaliumetylater.

20

Eksempler på syren som danner salt med benzoazepin inkluderer uorganiske syrer slik som svovelsyre, salpetersyre, saltsyre eller hydrogenbromidsyre; og organiske syrer slik som eddiksyre, p-toluensulfonsyre, etansulfonsyre, oksalsyre, maleinsyre, fumarsyre, sitronsyre, ravsyre eller benzosyre.

25

Eksempler på benzoazepinforbindelsen inkluderer solvater av benzoazepin slik som hydrater og etanolater.

30

Komponenten (a) som benzoazepinforbindelsen kan være valgt fra ulike krystall polymorfismer. Det er i tillegg ulike stereoisomerer og optiske isomerer av benzoazepinfor-

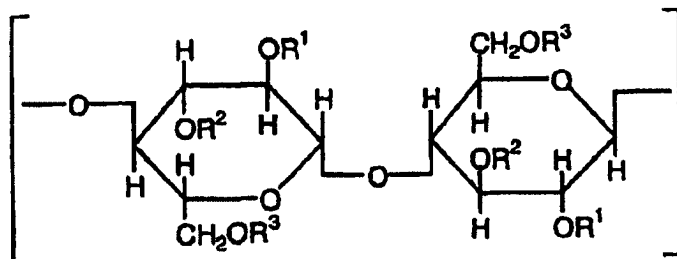
bindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse. Det er også mulig å bruke dem som komponent (a).

Disse ulike substansene brukt som benzoazepinforbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli brukt alene eller i kombinasjon. Mer spesifikt omfatter benzoazepinforbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse minst ett medlem valgt fra gruppen bestående av 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og salt derav.

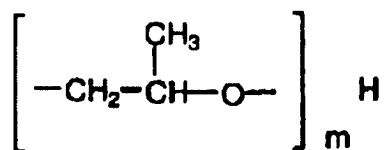
Benzoazepinforbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt med enhver offentlig kjent fremgangsmåte, for eksempel, fremgangsmåten vist i japansk ugransket patentpublikasjon nr. 1992-154765 eller nr. 1999-21241.

(b) Hydroksypropylcellulose

Komponent (b) er vannløselig celluloseeter som inneholder en hydroksylpropylgruppe i en mengde på omkring 50 vekt-% eller mer, foretrukket i et område fra omkring 53 til 80 vekt-%. Komponent (b) er en forbindelse som har en repeterende enhet representert ved den følgende generelle formel (2).



hvor R^1 , R^2 og R^3 hver representerer et hydrogenatom eller en gruppe:



(m er et heltall ikke mindre enn 1).

Hydroksypropylcellulosen som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer kan være enhver forbindelse representert ved den foregående formel (2). I tilfellet med 2 % vandig løsning, er imidlertid viskositeten av den vandige løsningen foretrukket 2 til 10 cps og mer foretrukket 3 til 6 cps ved 20°C.

Hydroksypropylcellulosen som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer brukt for foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt ved en offentlig kjent fremgangsmåte, eller kan være valgt fra kommersielt tilgjengelige produkter. Eksempler på den markedsførte vare av hydroksypropylcellulosen som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer inkluderer "HPC-L", "HPC-SL" og "HPC-SSL" (Nippon Soda Co. Ltd.) og "Klucel EF" (Hercules).

(c-1) Lavsubstituert hydroksypropylcellulose

Den lavsubstituerte hydroksypropylcellulose er cellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på omkring 5 til 16 vekt-%, foretrukket i en mengde på omkring 10 til 13 vekt-%.

Den gjennomsnittlige partikkeldiameter for den lavsubstituerte hydroksypropylcellulosen spenner omtrentlig fra 30 til 70 μm , foretrukket fra 45 til 65 μm .

Videre er den 90 % kumulative partikkeldiameter av den lavsubstituerte hydroksypropylcellulosen generelt omkring 100 til 200 μm og spenner foretrukket fra 150 til 200 μm .

Den gjennomsnittlige partikkeldiameter og 90 % kumulative partikkeldiameter som faller innen det foregående område sikrer desintegreringsegenskapene for det faste preparatet.

Innholdet av den lavsubstituerte hydroksypropylcellulosen kan bli målt ved en fremgangsmåte i henhold til for eksempel japansk farmakopé.

Videre kan partikkelfordelingen og den gjennomsnittlige partikkeldiameter av den lavsubstituerte hydroksypropylcellulosen bli målt ved en tørr fremgangsmåte ved anvendelse av en laser diffraksjonstype partikkelstørrelsesfordelingsanalysator. Den resulterende verdi blir brukt for å finne den 90 % kumulative partikkeldiameter.

Den lavsubstituerte hydroksypropylcellulose har foretrukket et lite vannløselig innhold når det gjelder sikkerhet for desintegreringsegenskapen. Det vannløselige innholdet er foretrukket omkring 3 % eller mindre.

Den lavsubstituerte hydroksypropylcellulosen brukt for foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt ved en offentlig kjent fremgangsmåte, eller kan være valgt fra kommersielt

tilgjengelige produkter. Eksempler på den markedsførte vare av lavsubstituert hydroksypropylcellulose inkluderer "LH-11", "LH-21" og "LH-B1" (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.).

5 Den (c-1) lavsubstituerte hydroksypropylcellulose kan bli brukt med andre desintegreringsmidler, i den grad virkningene av foreliggende oppfinnelse ikke blir svekket. I dette tilfelle kan flere typer desintegreringsmidler bli brukt med hydroksypropylcellulosen.

10 Videre, blir den (c-1) lavsubstituerte hydroksypropylcellulose brukt ikke bare som et desintegreringsmiddel, men også som andre typer av midler, slik som bindemidler, for-tynningsmidler eller andre additiver.

Den (c-1) lavsubstituerte hydroksypropylcellulose er foretrukket fordi den er kompati-
15 bel med legemidlet og også enkel å håndtere.

Innholdet av (a) benzoazepinforbindelsen i fast preparat A er ikke spesielt begrenset, og kan spenne vidt. Innholdet er generelt omkring 0,01 til 95 vekt-%, foretrukket omkring 0,05 til 65 vekt-% og mer foretrukket omkring 0,1 til 50 vekt-%.

20

Innholdet av (b) hydroksypropylcellulosen som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer er generelt omkring 0,01 til 2 ganger, foretrukket omkring 0,1 til 1,5 ganger og spesielt foretrukket omkring 0,2 til 1 ganger (a) benzoazepinforbindelsen på vektbasis.

25

Innholdet av den (c-1) lavsubstituerte hydroksypropylcellulosen i fast preparat A er generelt omkring 1 til 15 vekt-%, foretrukket omkring 2 til 13 vekt-% og mer foretrukket omkring 3 til 12 vekt-%. Dette innholdsområdet sikrer ønskelige desintegreringsegenskaper.

30

(a) Benzoazepinforbindelsen og (b) hydroksypropylcellulosen som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer er inneholdt i fast preparat A i form av et amorft kompositt.

35 Andre ingredienser

I tillegg til de tidligere nevnte komponenter (a), (b) og (c-1), kan fast preparat A ifølge foreliggende oppfinnelse inneholde andre vanlige ingredienser for farmasøytiske faste

preparater, slik som fortynningsmidler, bindemidler, pH regulatorer, absorpsjonsforbedrere, smøremidler, fargestoffer, korrigerende substanser eller parfymer. Innholdene av disse ingrediensene faller innen et område som ikke skal svekke virkningene av foreliggende oppfinnelse.

5

Fast preparat A kan være en form for pulver, granul, tablett, pille, kapsel etc.

Blant disse, foretrekker foreliggende oppfinnelse formen av et pulver, granul, kapsler eller tablett med tanke på fordelene med enkle doseringer. Tablettformen er spesielt foretrukket.

10

Fremgangsmåte for fremstilling av fast preparat A

En fremgangsmåte for fremstilling av fast preparat A ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter de følgende trinnene 1, 2 og 3.

15

trinn 1: fremstilling av et amorft kompositt fra 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav (benzoazepinforbindelse) og hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer;

20

trinn 2: blanding av det amorfe kompositt fremstilt i trinn 1 med lavsubstituert hydroksypropylcellulose; og

trinn 3: prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til et fast preparat.

Det følgende detaljerer trinn 1, trinn 2 og trinn 3.

25

Trinn 1

Trinn 1 er en fremgangsmåte for fremstilling av et amorft kompositt fra en benzoazepinforbindelse og hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer. Det amorfe kompositt kan bli fremstilt på mange måter, inkludert det følgende.

30

i) En benzoazepinforbindelse og en hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer blir oppløst i et organisk løsemiddel og det organiske løsemiddel blir så destillert av ved en kjent fremgangsmåte for å oppnå et fast kompositt (f.eks. et pulver) av det amorfe kompositt.

35

ii) Det amorfe kompositt kan også bli fremstilt ved anvendelse av en varme-smelte kneteteknologi; for eksempel, ved anvendelse av en dobbel-skrue ekstruder. Denne fremgangsmåten, som ikke bruker et organisk løsemiddel, har fordeler slik som lav miljøforurensningsrisiko og høy produksjonseffektivitet.

iii) Det amorfe kompositte kan også bli fremstilt ved anvendelse av en ultrasonisk tablettfremstillingsmaskin (roterende tablettmaskin, presstøpemaskin, etc.).

5 Når en anvender et organisk løsemiddel i trinn 1, kan ethvert konvensjonelt-kjent organisk løsemiddel som kan løse opp hydroksypropylcellulosen som inneholder benzoazepin og en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer bli brukt. Eksempler på det organiske løsemiddel inkluderer lavere alkoholer slik som metanol, etanol eller isopropanol; ketoner slik som aceton, metyletylketon; halogenerte hydrokarboner slik som diklormetan, dikloretan, kloroform eller karbontetraklorid; og blandede
10 løsemidler av disse. Blant dem, er et blandet løsemiddel av lavere alkohol og halogenert hydrokarbon spesielt foretrukket når det gjelder løselighet, destillasjon, etc. Et blandet løsemiddel av diklormetan og metanol og/eller etanol er spesielt foretrukket.

15 Når en anvender en blandet løsning av en lavere alkohol og et halogenert hydrokarbon, blir den lavere alkoholen og det halogenerte hydrokarbonet blandet ved et vektforhold på omkring 99:1 til 1:99. Når en anvender en blandet løsning av metanol og/eller etanol og diklormetan, blir metanolen og/eller etanolen og diklormetanen blandet ved et vektforhold på omkring 99:1 til 1:99, foretrukket 10:90 til 40:60. 0,01 til 5 vekt-% vann kan bli tilsatt til det organiske løsemidlet.

20

Når en anvender et organisk løsemiddel i trinn 1, kan det organiske løsemidlet bli destillert av ved en fordampningsmetode, spraytørkem metode, fluidisert sjikt tørkem metode eller lignende. En spraytørkem metode er foretrukket.

25 Fasongen av det amorfe kompositte ifølge foreliggende oppfinnelse er ikke spesielt begrenset. Det amorfe kompositte kan være i form av et pulver, eller et rundt eller kvadratisk fast stoff av en viss størrelse.

Trinn 2

30 Trinn 2 er en fremgangsmåte for blanding av det amorfe kompositte fremstilt fra komponent (a) og komponent (b) i trinn 1 med (c-1) lavsubstituert hydroksypropylcellulose. Blandingsmetoden er ikke spesielt begrenset. For eksempel, kan det anvendes en diffusjonsblander (en beholderroterende type), en konveksjonsblander (en maskinomrørings-type), en kneter, en luftstrømstype blander eller lignende.

35

Etter blanding av det amorfe kompositt med komponent (c-1), kan et smøremiddel bli tilsatt. Tilsetning av et smøremiddel gir noen virkninger, inkludert undertrykkelse av hindringer i det følgende trinn 3 ved prosessering av det faste preparat til tablett.

5 Eksempler på smøremidler inkluderer pulverisert gummi arabicum, karnaubavoks, karmellose kalsium, karmellose natrium, hydratisert silisiumdioksid, tørket aluminiumhydroksid gel, glyserolestere av fettsyre, magnesiumsilikat, lett vannfri kiselsyre, krystallinsk cellulose, hydrogenert olje, syntetisk aluminiumsilikat, magnesiumoksid, hvetestivelse, hvit bivoks, tung-vannfri kiselsyre, sukroseestere av fettsyre, stearylalkohol, stearynsyre, aluminiumstearat, kalsiumstearat, polyoksyyl 40 stearat, magnesiumstearat, cetanol, gelatin, talkum, magnesiumkarbonat, utfelt kalsiumkarbonat, maisstivelse, laktose, 10 sukrose, hardt fett, potetstivelse, fumarsyre, natriumstearyl fumarat, polyoksyetylen (160), polyoksypropylen (30) glykol, polysorbat 80, makrogol 400, makrogol 600, makrogol 1500, makrogol 4000, makrogol 6000, gul bivoks, magnesium aluminometasilikat, metylcellulose, glyceryl monostearat, laurylsulfat natrium, kalsiumsulfat og magnesiumsulfat. 15

Fremgangsmåten for fremstilling ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter foretrukket, mellom trinn 1 og trinn 2, trinn 1' med prosessering av det amorfe kompositt til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode, eller mellom trinn 2 og trinn 3, trinn 2' 20 med prosessering av blandingen som resulterer fra trinn 2 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

I granuleringsmetoden i trinn 1' eller i trinn 2', er det foretrukket å bruke et fortynningsmiddel og et bindemiddel. 25

Eksempler på fortynningsmidlet brukt i granuleringsmetoden inkluderer L-asparginsyre, maltosesiruppulver, akasie, pulverisert akasie, alginsyre, natriumalginat, pregelatinert stivelse, inositol, etylcellulose, etylen- og vinyl acetat kopolymer, erytritol, natriumklorid, kaolin, kasein, natrium kaseinat, fruktose, natriumkarboksymetylstivelse, karmellose, karmellose kalsium, karmellose natrium, hydratisert silisiumdioksid, amorf silisiumoksidhydrat, agar, pulverisert agar, xylitol, sitronsyre, glysin, glyserolestere av fettsyre, krysskarmellose natrium, krysspovidon, magnesium aluminosilikat, kalsiumsilikat, magnesiumsilikat, lett vannfri kiselsyre, krystallinsk cellulose, krystallinsk cellulose og 35 karmellose natrium, hydrogenert olje, hvetestivelse, kaliumacetat, kalsiumacetat, cellulose acetatftalat, titanoksid, magnesiumoksid, β -cyklodekstrin, tung vannfri kiselsyre, vinsyre, sukroseestere av fettsyre, magnesiumhydroksid-aluminiumhydroksid sam-

bunnfall, magnesiumhydroksid, stearylalkohol, stearinsyre og kalsiumstearat, polyoksy-
 sylstearat 40, magnesiumstearat, renseligatin, rensset skjellakk, rensset urea, sukrose,
 sorbitan seskviolate, cetanol, cetostearylalkohol, gelatin, D-sorbitol, tribasisk kalsium-
 fosfat, sojabønne hydrogenert olje, sojabønnelecitin, talkum, ammoniumkarbonat, kal-
 siumkarbonat, magnesiumkarbonat, lavsubstituert natriumkarboksymetylstivelse, lav-
 5 substituert hydroksypropylcellulose, dekstrin, maisstivelse, silisiumdioksid, aluminium-
 laktat, kalsiumlaktat, laktose monohydrat, hvit skjellakk, hvitt mykt sukker, potetstivel-
 se, krystallitt cellulose, hydroksypropylstivelse, hydroksypropylcellulose, hypromellose
 2208, hypromellose 2906, hypromellose 2910, hypromelloseftalat, delvis pregelatinert
 10 stivelse, pullulan, pulverisert sukrose, pulverisert hydrogenert maltosestivelsesirup,
 pektin, povidon, polyoksyetylen hydrogenert ricinusolje 60, natrium polystyrenulfonat,
 polysorbat 80, makrogol 400, makrogol 1500, makrogol 4000, makrogol 6000, maltitol,
 maltose, maltose monohydrat, D-mannitol, stivelsessirup, vannfri sitronsyre, vannfri
 kiselsyrehydrat, vannfri laktose, vannfri natriumsulfat, vannfri dibasisk kalsiumfosfat,
 15 metakrylsyre kopolymer LD, magnesium aluminometasilikat, metylakrylat metakryl-
 syre kopolymer, metylcellulose, aluminium monostearat, glyserol monostearat, sorbitan
 monostearat, laurylsulfat natrium, aluminiumsulfat, kalsiumsulfat, DL-epleisyre, kalsium
 monohydrogenfosfat, dibasisk kalsiumfosfat, dibasisk natriumfosfat, dibasisk kalium-
 fosfat, monobasisk kalsiumfosfat og natrium dihydrogenfosfat dihydrat.

20

Eksempler på bindemidlet inkluderer etylakrylat og metyl metakrylat kopolymer disper-
 sjon, aminoalkyl metakrylat kopolymer E, aminoalkyl metakrylat kopolymer RS, amy-
 lopektin, maltosesiruppulver, akasie, pulverisert akasie, natriumalginat, pregelatinert
 stivelse, etylcellulose, pulverisert hydrolysert gelatin, natriumkaseinat, fruktose, karbok-
 25 syvinylpolymer, karboksymetyletylcellulose, natriumkarboksymetylstivelse, karmel-
 lose, karmellose natrium, hydratisert silisiumdioksid, agar, hydrogenert talg, pulverisert
 agar, guar gummi, glyserol, lett vannfri kiselsyre, krystallinsk cellulose, hydrogenert
 olje, syntetisk aluminiumsilikat, poly[(2-okso-1pyrrolidinyl)etylen], kopolyvidon, ris-
 pulver, hvetestivelse, polyvinylacetat, celluloseacetatftalat, hvit bivoks, sukroseestere av
 30 fettsyre, stearylalkohol, stearinsyre, kalsiumstearat, polyoksy 40 stearat, rensset gelatin,
 rensset skjellakk, sukrose, sorbitan seskviolate, cetanol, skjellakk, sorbitanestere av fett-
 syre, D-sorbitol, sojabønnelecitin, kalsiumkarbonat, lavsubstituert hydroksypropylcellu-
 lose, dekstrin, stivelse, maisstivelse, tragant, pulverisert tragant, laktose monohydrat,
 konsentrert glyserol, hvit skjellakk, potetstivelse, mikrokrystallitt cellulose, hydroksy-
 35 etylcellulose, hydroksyetylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hypromellose
 2208, hypromellose 2906, hypromellose 2910, hydroksypropylmetylcelluloseacetat suc-
 cinat, hypromelloseftalat, vinylpyrrolidon og vinylacetatkopolymer, glukose, delvis

pregelatinert stivelse, blanding av fumarsyre, fumarsyre og stearinsyre og polyvinyl-
acetal dietylamoacetat og hydroksypropylmetylcellulose 2910, pullulan, propylengly-
kol, pektin, povidon, polyoksyetylen (160) polyoksypropylen (30) glykol, polysorbat
80, polyvinylacetal dietylamoacetat, fullstendig hydrolysert polyvinylalkohol, delvis
5 hydrolysert polyvinylalkohol, natrium polyfosfat, makrogol 400, makrogol 1500, mak-
rogol 4000, makrogol 6000, D-mannitol, stivelsessirup, gul bivoks, metakrylsyre ko-
polymer L, metakrylsyre kopolymer LD, metakrylsyre kopolymer S, magnesium alumi-
nometasilikat, natrium metafosfat, metylcellulose, glycerylmonostearat og laurylsulfat
natrium.

10

I fremgangsmåten for fremstilling i henhold til foreliggende oppfinnelse, er det ved ut-
førelse av trinn 1' etter trinn 1, eller trinn 2' etter trinn 2, mulig å forbedre innholdets
enhetlighet for komponent (a) i de faste preparater som inneholder en lav andel av kom-
ponent (a). Videre blir fylling av et fast preparat til støpeformer i tabletteringsmaskin
15 forbedret fordi det faste preparat blir fortettet i en granuleringsprosess. Granulerings-
metoden i trinn 1' eller 2' er ikke spesielt begrenset, og enhver granuleringsmetode kan
bli brukt i henhold til, for eksempel, de målsøkte doseringsformer. Eksempler på gra-
nuleringsmetodene inkluderer tørre granuleringsmetoder og våte granuleringsmetoder
(f.eks. en fluidisert-sjikt granuleringsmetode, en knaende granuleringsmetode, etc.).

20

Trinn 3

Trinn 3 er et trinn for prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til et fast preparat.

Fremgangsmåten for prosessering av blandingen til et fast preparat avhenger av de mål-
25 søkte doseringsformer. For eksempel, når den målsøkte doseringsform for et fast prepa-
rat er tabletter, kan blandingen bli komprimert med en tabletteringsmaskin. Eksempler
på tabletteringsmetodene inkluderer tørr tabletteringsmetode, en våt tabletteringsmetode
og en ytre smøring tabletteringsmetode, etc.

30 Videre kan det faste preparatet bli film-belagt for å maskere den legemiddelrelaterte
smaken, eller for å forbedre fotostabiliteten. Fast preparat A kan bli belagt med en ente-
risk film eller en forlenget-frigivelsesfilm for å modifisere en legemiddelfrigivelse i
fordøyelseskanalen.

35 Fast preparat B

Fast preparat B ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder:

- (a) 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav;
- (b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer; og
- 5 (c-2) karmellose.

Det følgende detaljerer hver av komponentene (a), (b) og (c-2).

(a) Benzoazepinforbindelse

- 10 Fast preparat B bruker den samme benzoazepinforbindelsen som fast preparat A.

(b) Hydroksypropylcellulose

- Hydroksypropylcellulosen brukt for fast preparat B er den samme hydroksypropylcellulosen som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller
15 mer brukt for fast preparat A.

(c-2) Karmellose

- Karmellose kan bli fremstilt med én av de offentlig kjente fremgangsmåter. I tillegg er kommersielle artikler slik som "NS-300", fremstilt ved Nichirin Chemical Co., enkelt
20 tilgjengelig.

Fast preparat B kan inneholde andre desintegreringsmidler sammen med (c-2) karmellosen innen et område for ikke å svekke virkningen av foreliggende oppfinnelse. I dette tilfelle, kan flere typer desintegreringsmidler bli brukt.

25

(c-2) Karmellosen blir brukt ikke bare som et desintegreringsmiddel, men også som et bindemiddel, et fortynningsmiddel eller annet additiv.

- Innholdet av (a) benzoazepinforbindelsen i den faste formulering B er ikke spesielt begrenset og kan variere vidt, men er generelt omkring 0,01 til 95 vekt-%, foretrukket omkring 0,05 til 65 vekt-% og mer foretrukket 0,1 til 50 vekt-%.
30

- Andelen av (b) hydroksypropylcellulosen som inneholder minst 50 vekt-% hydroksypropoksygruppe er generelt 0,01 til 2 ganger, foretrukket 0,1 til 1,5 ganger og spesielt foretrukket 0,2 til 1 ganger (a) benzoazepinforbindelsen.
35

Innholdet av (c-2) karmellosen i fast preparat B er generelt 7 til 15 vekt-%, foretrukket 9 til 13 vekt-% og mer foretrukket 10 til 12 vekt-%. Innholdet i dette området sikrer en ønskelig desintegreringsegenskap.

- 5 I fast preparat B, er hver av (a) benzoazepinforbindelsen og (b) hydroksypropylcellulosen som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer en form for amorft kompositt.

Annen ingrediens

- 10 Som med fast preparat A, kan fast preparat B inneholde andre ingredienser for bruk i farmasøytiske faste preparater, i tillegg til komponentene (a), (b) og (c-2). Eksempler på ingrediensene inkluderer fortynningsmidler, bindemidler, pH-regulatorer, absorpsjonsforbedrere, smøremidler, fargestoff, smakstilsetningsmidler eller parfymer.
- 15 Innholdene av disse tilleggsingrediensene faller innen området for ikke å svekke virkningen av foreliggende oppfinnelse.

Som med fast preparat A, fast preparat B som inneholder (a) benzoazepinforbindelse, kan (b) hydroksypropylcellulosen som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer og (c-2) karmellosen være en form av pulver, granul, 20 tablett, pille eller kapsel. Blant disse, foretrekker foreliggende oppfinnelse formen av et pulver, granul, kapsler og tablett med tanke på enkel fremstilling og dose. Tablettformen er spesielt foretrukket.

25 Fremgangsmåte for fremstilling av fast preparat B

Fast preparat B blir fremstilt på samme måte som fast preparat A, unntatt at karmellose blir brukt istedenfor den lavsubstituerte hydroksypropylcellulose.

Fast preparat C

- 30 Fast preparat C ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter:
- (a) 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav;
 - (b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer; og
- 35 (c-3) natriumkarboksymetylstivelse.

Det følgende detaljerer hver av komponentene (a), (b) og (c-3).

(a) Benzoazepinforbindelse

Fast preparat C bruker den samme benzoazepinforbindelsen som fast preparat A.

5 (b) Hydroksypropylcellulose

Hydroksypropylcellulosen brukt for fast preparat C er den samme som hydroksypropylcellulosen som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer brukt for fast preparat A.

10 (c-3) Natriumkarboksymetylstivelse

Natriumkarboksymetylstivelse kan bli oppnådd enkelt fra kommersielle artikler, for eksempel, "GLYCOLYS LV" (Roquette), og "Primojel" (DMV). Delvis pregelatinert stivelse kan også bli brukt som komponent (c-3).

15 Den delvis pregelatinerte stivelse kan enkelt bli oppnådd fra kommersielle artikler, for eksempel, "PCS" (Asahi Kasei Chemicals), "Starch 1500" (Colorcon) eller "LYCATAB C" (Roquette).

Den gjennomsnittlige partikkeldiameter av natriumkarboksymetylstivelsen er, for eksempel, ikke mer enn 105 μm , foretrukket ikke mer enn 80 μm og mer foretrukket omkring 20 til 65 μm .

Den gjennomsnittlige partikkeldiameter av den delvis pregelatinerte stivelse er, for eksempel, ikke mer enn 150 μm , foretrukket ikke mer enn 100 μm og mer foretrukket omkring 15 til 85 μm .

Videre er det vannløselige innhold av den delvis pregelatinerte stivelse generelt omkring ikke mer enn 20 vekt-%, foretrukket omkring ikke mer enn 10 vekt-% og ytterligere foretrukket omkring 1 til 4 vekt-%, med hensyn til vann ved romtemperatur.

30

I tillegg, utviser metallfri delvis pregelatinert stivelse eller lignende også en relativt ønskelig desintegreringsegenskap når brukt i en liten mengde som desintegreringsmidlet i det faste preparatet. Den metallfrie delvis pregelatinerte stivelse kan derfor være nyttig for det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse når innholdet av desintegreringsmidlet er lite.

35

Ettersom innholdet av desintegreringsmidlet øker, blir den metallholdige natriumkarboksymetylstivelse mer egnet enn metallfri delvis pregelatinert stivelse, når det gjelder desintegreringsegenskaper.

- 5 På den annen side, i cellulosedesintegreringsmidlet slik som den foregående (c-1) lavsubstituerte hydroksypropylcellulose eller (c-2) karmellose, er en metallfri substans mer egnet enn en metallholdig substans, når det gjelder desintegreringsegenskaper, uavhengig av dens innhold.
- 10 Fast preparat C kan inneholde andre desintegreringsmidler sammen med (c-3) natriumkarboksymetylstivelsen innen et område for ikke å svekke virkningen av foreliggende oppfinnelse. I dette tilfelle, kan flere typer desintegreringsmidler bli brukt.

(c-3) Natriumkarboksymetylstivelsen blir brukt ikke bare som et desintegreringsmiddel, 15 men også som et bindemiddel, et fortynningsmiddel, eller et annet additiv.

Innholdet av (a) benzoazepinforbindelsen i den faste formulering B er ikke spesielt begrenset og kan variere vidt, men er generelt omkring 0,01 til 95 vekt-%, foretrukket omkring 0,05 til 65 vekt-% og mer foretrukket 0,1 til 50 vekt-%.

20

Andelen av (b) hydroksypropylcellulosen som inneholder minst 50 vekt-% hydroksypropoksygruppe er generelt omkring 0,01 til 2 ganger, foretrukket omkring 0,1 til 1,5 ganger og spesielt foretrukket omkring 0,2 til 1 ganger (a) benzoazepinforbindelsen.

- 25 Innholdet av (c-3) natriumkarboksymetylstivelsen i fast preparat C er generelt omkring 0,5 til 15 vekt-%, foretrukket omkring 1 til 10 vekt-% og mer foretrukket omkring 1 til 5 vekt-%. Innholdet i dette området sikrer ønskelige desintegreringsegenskaper.

Når en anvender delvis pregelatinert stivelse som komponent (c-3), er innholdet ikke 30 spesielt begrenset; innholdet er imidlertid generelt omkring 1 til 15 vekt-%, foretrukket omkring 2 til 10 vekt-% og mer foretrukket omkring 3 til 7 vekt-%, basert på hele mengden av det faste preparatet.

Annen ingrediens

- 35 Som med fast preparat A, kan fast preparat C inneholde andre ingredienser for bruk i farmasøytiske faste preparater i tillegg til komponentene (a), (b) og (c-3). Eksempler på

ingrediensene inkluderer fortynningsmidler, bindemidler, pH regulatorer, absorpsjonsforbedrere, smøremidler, fargestoff, smakstilsetningsmidler eller parfyper.

5 Innholdene av disse tilleggsingrediensene faller innen området for ikke å svekke virkingen av foreliggende oppfinnelse.

Som med fast preparat A, kan fast preparat C som inneholder (a) benzoazepinforbindelse, (b) hydroksypropylcellulosen som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer og (c-3) natriumkarboksymetylstivelsen være i form av et pulver, granul, tablett, pille eller kapsel. Blant disse foretrekker foreliggende oppfinnelse pulvere, granuler, kapsler og tabletter, med tanke på enkel fremstilling og dose. Tabletter er spesielt foretrukket.

Fremgangsmåte for fremstilling av fast preparat C

15 Fast preparat C blir fremstilt på den samme måten som fast preparat A, unntatt at natriumkarboksymetylstivelse blir brukt istedenfor lavsubstituert hydroksypropylcellulose.

Fast preparat D

Fast preparat D i henhold til foreliggende oppfinnelse omfatter:

- 20 (a) 7-klor-5-hydroxy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller salt derav;
- (b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer; og
- (c-4) krysspovidon.

25

Det følgende detaljerer hver av komponentene (a), (b) og (c-4).

(a) Benzoazepinforbindelse

30 Benzoazepinforbindelsen brukt for fast preparat D er den samme som benzoazepinforbindelsen brukt for fast preparat A.

(b) Hydroksypropylcellulose

35 Hydroksypropylcellulosen brukt for fast preparat D er den samme som hydroksypropylcellulosen som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer brukt for fast preparat A.

(c-4) Krysspovidon

Krysspovidon betegner en syntetisk kryssbundet homopolymer av N-vinyl-2-pyrrolidion, ikke løselig i vann.

- 5 Innholdet av (a) benzoazepinforbindelsen i fast preparat D er ikke spesielt begrenset og kan variere vidt, men er generelt omkring 0,01 til 95 vekt-%, foretrukket omkring 0,05 til 65 vekt-% og mer foretrukket 0,1 til 50 vekt-%.

- 10 Andelen av (b) hydroksypropylcellulosen som inneholder minst 50 vekt-% hydroksypropoksygruppe er generelt omkring 0,01 til 2 ganger, foretrukket omkring 0,1 til 1,5 ganger og spesielt foretrukket omkring 0,2 til 1 ganger (a) benzoazepinforbindelsen.

- 15 Innholdet av (c-4) krysspovidonen i fast preparat D er generelt omkring 2 til 15 vekt-%, foretrukket omkring 3 til 12 vekt-% og mer foretrukket omkring 3 til 10 vekt-%. Innholdet i dette området sikrer ønskelige desintegreringsegenskaper.

- 20 Fast preparat D kan inneholde annet desintegreringsmiddel for bruk i farmasøytisk fast preparater, i tillegg til (c-4) krysspovidonen. I dette tilfelle, kan flere typer desintegreringsmidler bli brukt. (c-4) Krysspovidonen blir brukt ikke bare som et desintegreringsmiddel men også som et bindemiddel, et fortynningsmiddel eller et annet additiv.

Andre ingredienser

- 25 Fast preparat D kan inneholde andre ingredienser for bruk i farmasøytiske faste preparater, i tillegg til komponentene (a), (b) og (c-4). Eksempler på ingrediensene inkluderer fortynningsmidler, bindemidler, pH regulatorer, absorpsjonsforbedrere, smøremidler, fargestoff, smakstilsetningsmidler, eller parfymer. Innholdene av disse tilleggsingrediensene faller innen området for å ikke å svekke virkningen av foreliggende oppfinnelse.

- 30 Fast preparat D som inneholder (a) benzoazepinforbindelse, (b) hydroksypropylcellulosen som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer, og (c-4) krysspovidonen kan være i form av et pulver, granuler, tablett, pille eller kapsel. Blant disse, foretrekker foreliggende oppfinnelse formen av et pulver, granuler, kapsler eller tablett med tanke på enkel fremstilling og dose. Tabletter er spesielt foretrukket.

Fremgangsmåte for fremstilling av fast preparat D

Fast preparat D blir fremstilt på den samme måte som fast preparat A, unntatt at krysspovidon blir brukt istedenfor lavsubstituert hydroksoypropylcellulose.

- 5 Hver enhet av faste preparater A til D ifølge foreliggende oppfinnelse i doseringsformen inneholder foretrukket (a) benzoazepinforbindelsen som en aktiv ingrediens i en mengde på omkring 0,1 til 120 mg, foretrukket omkring 1 til 90 mg og mer foretrukket omkring 5 til 60 mg.
- 10 Dosene av faste preparater A til D blir bestemt avhengig av bruken, pasientens tilstand inkludert alder og kjønn, graden av sykdom, etc. Generelt er mengden av (a) benzoazepinforbindelsen som en aktiv ingrediens per dag omkring 0,02 til 2 mg per kg av pasientens vekt.

VIRKNING AV OPPFINNELSEN

- 15 Farmasøytisk fast preparat ifølge foreliggende oppfinnelse viser overlegne desintegreringsegenskaper og utmerket løselighet, som fører til tilstrekkelig absorberbarhet av aktive ingredienser i fordøyelseskanalen.
- 20 Spesielt, sikrer fast preparat A i henhold til foreliggende oppfinnelse helt overlegne desintegreringsegenskaper og utmerket løselighet, som fører til tilstrekkelig absorberbarhet av aktive ingredienser i fordøyelseskanalen.

Videre, i tablettformen, sikrer fast preparat A ifølge foreliggende oppfinnelse enhetlige
25 desintegreringsegenskaper av produktene, og reduserer derved variasjon i desintegreringstid blant produktene. Følgelig blir det forventet at fast preparat A utviser den beste invariable farmakologiske effekt og er derved den mest foretrukne.

30 Fremgangsmåten i henhold til foreliggende oppfinnelse gir et farmasøytisk fast preparat med disse fordelaktige karakteristikk.

BESTE MÅTE FOR UTFØRELSE AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse er mer spesifikt beskrevet under med referanse til referanseeksemplene, eksemplene, sammenligningseksemplene og forsøkseksemplene; foreliggende oppfinnelse er imidlertid ikke begrenset til disse eksemplene.
35

Referanseeksempel 1 (fremstilling av amorft pulver)

100 g 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin ("hovedingrediens", senere her) og 50 g hydroksypropylcellulose (HPC-SL; Nippon Soda Co. Ltd.) som inneholder 53 til 78 vekt-% hydroksypropoksygruppe ble oppløst i en blandet løsning av 1.390 g diklormetan og 350 g etanol. Løsningen ble behandlet med en ODT-8 spraytørke (Ohkawara Kakohki Co. Ltd.), og deretter umiddelbart tørket med en LCV-232 vakuomtørke (Tabai Espec Corporation), for å fremstille et amorft pulver.

Referanseeksempel 2 (fremstilling av granuleringsubstans)

135 g av det amorfe pulver, 222 g laktose monohydrat, 60 g maisstivelse og 60 g krysallinsk cellulose ble blandet, og blandingen ble plassert i en Multiplex MP-01 omrørende fluidisert-sjikt granuleringsstørke (Powrex Corporation). Fluidiserende-sjikt granulering ble utført med 240 g av en 5 w/v-% vandig løsning av hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 53 til 78 vekt-% (HPC-L; Nippon Soda Co., Ltd.), fulgt av tørking. En granuleringsubstans ble derved oppnådd.

I eksemplene og sammenligningseksemplene under, ble de følgende produkter brukt som komponent (c).

20

Komponent (c)

- Lavsubstituert hydroksypropylcellulose (en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 45 til 65 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 150 til 200 μm ; innhold av hydroksypropoksygruppe = 10,0 til 12,9 vekt-%) (LH-11; Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)
- Lavsubstituert hydroksypropylcellulose (en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 35 til 55 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 150 μm ; innhold av hydroksypropoksygruppe = 10,0 til 12,9 vekt-%) (LH-21; Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.)
- Lavsubstituert hydroksypropylcellulose (en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 17 til 23 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 40 til 100 μm ; innhold av hydroksypropoksygruppe = 10,0 til 12,9 vekt-%) (LH-31, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.)
- Lavsubstituert hydroksypropylcellulose (en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 45 til 65 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 150 μm ; innhold av hydroksypropoksygruppe = 10,0 til 12,9 vekt-%) (LH-B1; Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.)

- Karmellose ((karboksymetylcellulose) NS-300; Nichirin Chemical Industries Ltd.)
- Natriumkarboksymetylstivelse (Primojel; DMV; Etter en sikting med en 63 µm sikt, forblir 5 % eller mindre av partiklene på sikten)
- 5 • Delvis pregelatinert stivelse (PCS PC-10; Asahi Kasei Chemicals; en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 70 µm, ikke mer enn 3 vekt-% vannløselig innhold)
- Krysspovidon (Polypasdone XL; ISP; en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 75 µm)
- Karmellose kalsium ((karboksymetylcellulose kalsium) ECG-505; Nichirin
- 10 Chemical Industries, Ltd.)
- Krysskarmellose natrium ((krysskarboksymetylcellulose natrium) Ac-Di-Sol; FMC International)

Eksempel 1

15 24,5 g av granuleringssubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,3 g LH-11 og 0,3 g magnesiumstearat ble blandet. Ved anvendelse av en Autograph AG-I Universal Testing Instruments (Shimadzu Corporation), ble en flat tablett (6 mm i diameter) omkring 84 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, fremstilt under en kompresjonshastighet på 6 kN, med en kompresjonshastighet på 20 mm/min.

20

Innholdet av LH-11 i den flate tabletten var 1,2 vekt-%.

Eksempel 2

24,5 g av granuleringssubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 1,4 g LH-
25 11 og 0,3 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 87 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

Innholdet av LH-11 i den flate tabletten var 5,2 vekt-%.

Eksempel 3

30 24,5 g av granuleringssubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 2,9 g LH-11 og 0,4 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 92 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

35 Innholdet av LH-11 i den flate tabletten var 10,3 vekt-%.

Eksempel 4

24,5 g av granuleringssubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 4,4 g LH-11 og 0,3 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 97 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

5

Innholdet av LH-11 i den flate tablett var 14,9 vekt-%.

Eksempel 5

8,2 g av granuleringssubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,5 g LH-21 og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 87 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

10

Innholdet av LH-21 i den flate tablett var 5,2 vekt-%.

Eksempel 6

8,2 g av granuleringssubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,5 g LH-B1 og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 87 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på den samme måten som eksempel 1.

15

Innholdet av LH-B1 i den flate tablett var 5,2 vekt-%.

Sammenligningseksempel 1

24,5 g av granuleringssubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over og 0,3 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 83 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

20

Sammenligningseksempel 2

8,2 g av granuleringssubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,1 g LH-31 og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 84 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

25

Innholdet av LH-31 i den flate tablett var 1,2 vekt-%.

30

35

Sammenligningseksempel 3

8,2 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,5 g LH-31 og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 87 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

5

Innholdet av LH-31 i den flate tablett var 5,2 vekt-%.

Sammenligningseksempel 4

24,5 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,3 g Ac-Di-SoI og 0,3 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 84 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

10

Innholdet av Ac-Di-SoI i den flate tablett var 1,2 vekt-%.

Sammenligningseksempel 5

24,5 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 1,3 g Ac-Di-SoI og 0,3 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 87 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

15

20 Innholdet av Ac-Di-SoI i den flate tablett var 5,2 vekt-%.

Sammenligningseksempel 6

24,5 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 2,9 g Ac-Di-SoI og 0,3 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 92 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

25

Innholdet av Ac-Di-SoI i den flate tablett var 10,3 vekt-%.

Sammenligningseksempel 7

30 24,5 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 4,4 g Ac-Di-SoI og 0,3 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 97 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

30

Innholdet av Ac-Di-SoI i den flate tablett var 14,9 vekt-%.

35

Sammenligningseksempel 8

24,5 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,3 g ECG-505 og 0,3 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 84 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksem-
5 pel 1.

Innholdet av ECG-505 i den flate tablett var 1,2 vekt-%.

Sammenligningseksempel 9

10 24,5 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 1,4 g ECG-505 og 0,3 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 87 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksem-
pel 1.

15 Innholdet av ECG-505 i den flate tablett var 5,2 vekt-%.

Sammenligningseksempel 10

24,5 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 2,9 g ECG-505 og 0,3 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 92 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksem-
20 pel 1.

Innholdet av ECG-505 i den flate tablett var 10,3 vekt-%.

Sammenligningseksempel 11

24,5 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 4,4 g ECG-505 og 0,3 g magnesiumstearat blir blandet. En flat tablett omkring 97 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksem-
pel 1.

30

Innholdet av ECG-505 i den flate tablett var 14,9 vekt-%.

Forsøkseksempel 1

Ved anvendelse av seks tabletter hver, ble de respektive tabletter fremstilt i eksemplene
35 1 til 6 og sammenligningseksemplene 1 til 11 undersøkt for deres desintegreringsegen-
skaper i henhold til en desintegreringstestmetode vist i Japansk farmakopé (testfluid:
vann, ingen skive).

Tabell 1 viser resultatene av desintegreringstesten for eksemplene 1 til 6 og sammenligningseksemplene 1 til 11.

Tabell 1

Flat tablett	Desintegreringstid (sekunder, gjennomsnitt \pm standardavvik)
Eksempel 1 (LH-11, 1,2 %)	70,8 \pm 5,8
Eksempel 2 (LH-11, 5,2 %)	63,7 \pm 3,9
Eksempel 3 (LH-11, 10,3 %)	52,8 \pm 2,4
Eksempel 4 (LH-11, 14,9 %)	60,5 \pm 2,0
Eksempel 5 (LH-21, 5,2 %)	79,8 \pm 10,7
Eksempel 6 (LH-B1, 5,2 %)	75,5 \pm 1,9
Sammenligningseksempel 1 (intet desintegreringsmiddel)	95,8 \pm 6,1
Sammenligningseksempel 2 (LH-31, 1,2 %)	104,7 \pm 6,2
Sammenligningseksempel 3 (LH-31, 5,2 %)	130,3 \pm 37,4
Sammenligningseksempel 4 (Ac-Di-Sol, 1,2 %)	92,3 \pm 3,0
Sammenligningseksempel 5 (Ac-Di-Sol, 5,2 %)	161,3 \pm 12,0
Sammenligningseksempel 6 (Ac-Di-Sol, 10,3 %)	163,8 \pm 3,5
Sammenligningseksempel 7 (Ac-Di-Sol, 14,9 %)	188,0 \pm 3,8
Sammenligningseksempel 8 (ECG-505, 1,2 %)	85,5 \pm 3,9
Sammenligningseksempel 9 (ECG-505, 5,2 %)	100,5 \pm 5,1

Sammenligningseksempel 10 (ECG-505, 10,3 %)	130,3 ± 4,5
Sammenligningseksempel 11 (ECG-505, 14,9 %)	170,0 ± 5,1

Tabell 1 avslørte det følgende.

5 For tablettene ifølge sammenligningseksempelene 2 og 3 som bruker LH-31 (lavsubstiuert hydroksypropylcellulose (en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 17 til 23 µm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 40 til 100 µm), var desintegreringstiden lengre enn sammenligningseksempel 1 som ikke inneholder et desintegreringsmiddel.

10 Desintegreringstiden i tablettene ifølge sammenligningseksempel 4 som inneholder 1,2 vekt-% Ac-Di-SoI (krysskarmellose natrium) og i tablettene ifølge sammenligningseksempel 8 som inneholder 1,2 vekt-% ECG-505 (karmellose natrium) var litt kortere enn den i tablettene ifølge sammenligningseksempel 1 som ikke inneholder noen desintegreringsmidler. Ved økning av andelen av Ac-Di-SoI og ECG-505 i tablettene til 5,2 vekt-%, 10,3 vekt-% og 14,9 vekt-% (sammenligningseksempelene 5 til 7 og sammenligningseksempelene 9 til 11), ble imidlertid desintegreringstiden påfallende forlenget.

15 Selv om Ac-Di-SoI brukt i sammenligningseksempelene 4 til 7 og ECG-505 brukt i sammenligningseksempelene 8 til 11 er kjent som supre desintegreringsmidler, viste det seg at tablettene som bruker disse desintegreringsmidlene istedenfor desintegreringsmidlene brukt for foreliggende oppfinnelse utviser utilstrekkelige desintegreringsegenskaper. Dessuten, ettersom dens mengde økte, ble desintegreringsegenskapene senket betydelig.

25 På den andre siden, som vist i tabell 1, var desintegreringstiden betydelig kort i eksemplene 1 til 4 som bruker LH-11 som et desintegreringsmiddel, sammenlignet med sammenligningseksempelene 1 til 11, og ønskelige desintegreringsegenskaper ble oppnådd.

30 I tillegg, i det faste preparatet ifølge eksempel 5 som bruker LH-21 som et desintegreringsmiddel, var desintegreringstiden kortere enn sammenligningseksempel 1 som ikke inneholder noe desintegreringsmiddel, og ønskelige desintegreringsegenskaper ble oppnådd.

Videre, i det faste preparatet ifølge eksempel 6 som bruker LH-B1 som desintegreringsmiddel, var desintegreringstiden kortere enn sammenligningseksempel 1 som ikke inneholder noen desintegreringsmidler. Ønskelige desintegreringsegenskaper ble derved oppnådd.

5

Forsøkseksempel 2

Tabell 2 viser den gjennomsnittlige verdi og variasjon i desintegreringstid blant de seks faste prøvene (Nr. 1 til 6) for hvert av eksemplene 2, 5 og 6 og sammenligningseksempel 3, som ble målt i forsøkseksempel 1 nevnt over.

10

Tabell 2

	Fast preparat nr.	Eksempel 2	Eksempel 5	Eksempel 6	Sammenligningseksempel 3
Desintegreringstid (sekunder)	1	58	70	73	106
	2	60	72	74	107
	3	64	73	75	112
	4	66	80	76	121
	5	66	86	77	132
	6	68	98	78	204
Gjennomsnittlig desintegreringstid (sekunder)		63,7	79,8	75,5	130,3
Variasjon (sekunder)		3,9	10,7	1,9	37,4

Som vist i tabell 2, var variasjonen i desintegreringstid i eksempel 2 som bruker LH-11 som et desintegreringsmiddel 3,9 sekunder; variasjonen i desintegreringstid i eksempel 5 som bruker LH-21 var 10,7 sekunder; og variasjonen i desintegreringstid i eksempel 6 som bruker LH-B1 var 1,9 sekunder. Det vil si, variasjonen i desintegreringstid var liten for tablettene ifølge alle eksemplene 2, 5 og 6; mer spesifikt, tablettene ifølge disse eksemplene sikrer en enhetlig farmakologisk effekt.

Samtidig var variasjonen i desintegreringstid i sammenligningseksempel 3 ved anvendelse av LH-31 37,4 sekunder, som er svært stort.

20

Eksempel 7

8,2 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,5 g NS-300 og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 87 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

5

Innholdet av NS-300 i den flate tablett var 5,2 vekt-%.

Eksempel 8

8,2 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 1,0 g NS-300 og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 92 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

10

Innholdet av NS-300 i den flate tablett var 10,3 vekt-%.

Forsøkseksempel 3

15

En desintegreringstest ble gjennomført for hver av de seks faste prøvene i eksemplene 7 og 8, ved anvendelse av en desintegreringstestmetode i henhold til japansk farmakopé (testfluid: vann, ingen skive).

20 Tabell 3 viser resultatene av desintegreringstesten for eksemplene 7 og 8.

Tabell 3

	Desintegreringstid (sekunder, gjennomsnitt \pm standardavvik)
Eksempel 7 (NS-300, 5,2 %)	88,8 \pm 7,0
Eksempel 8 (NS-300, 10,3 %)	55,2 \pm 15,1

Tabell 3 avslørte det følgende.

25

I de faste preparater ifølge eksemplene 7 og 8, som bruker NS-300 som et desintegreringsmiddel, var deres desintegreringstider kortere enn den for sammenligningseksempel 1 (vist i tabell 1) som ikke inneholder noen desintegreringsmidler, og ønskelige desintegreringsegenskaper ble oppnådd.

30

Spesielt var desintegreringstiden ifølge eksempel 8 som bruker 10,3 vekt-% NS-300 i hver tablett betydelig kortere enn den for sammenligningseksempelene 1 til 11. Desintegreringsegenskapene for eksempel 8 var derfor utmerkede.

5 Eksempel 9

8,2 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,1 g Primojel og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 84 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

10 Innholdet av Primojel i den flate tableten var 1,2 vekt-%.

Eksempel 10

8,2 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,5 g Primojel og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 87 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

Innholdet av Primojel i den flate tableten var 5,2 vekt-%.

Eksempel 11

20 8,2 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 1,0 g Primojel og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 92 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

Innholdet av Primojel i den flate tableten var 10,3 vekt-%.

25

Eksempel 12

8,2 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,5 g PCS PC-10 og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 87 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

30

Innholdet av PCS PC-10 i den flate tableten var 5,2 vekt-%.

Eksempel 13

35 8,2 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 1,0 g PCS PC-10 og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 92 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

Innholdet av PCS PC-10 i den flate tablettet var 10,3 vekt-%.

Forsøkseksempel 4

En desintegreringstest ble gjennomført for hver av de seks faste prøvene i eksemplene 9
5 til 13, ved anvendelse av en desintegreringstestmetode i henhold til japansk farmakopé
(testfluid: vann, ingen skive).

Tabell 4 viser resultatene av desintegreringstesten for eksemplene 9 til 13.

10 Tabell 4

	Desintegreringstid (sekunder, gjennomsnitt \pm standardavvik)
Eksempel 9 (Primojel, 1,2 %)	58,8 \pm 7,4
Eksempel 10 (Primojel, 5,2 %)	65,2 \pm 4,2
Eksempel 11 (Primojel, 10,3 %)	72,2 \pm 7,4
Eksempel 12 (PCS PC-10, 5,2 %)	87,2 \pm 5,3
Eksempel 13 (PCS PC-10, 10,3 %)	92,5 \pm 2,9

Tabell 4 avslørte det følgende.

I de faste preparater ifølge eksemplene 9 til 11 som bruker Primojel (natriumkarboksy-
15 metylstivelse) som et desintegreringsmiddel, var desintegreringstiden kortere enn den
for sammenligningseksempel 1 som ikke inneholder noen desintegreringsmidler, og
ønskelige desintegreringsegenskaper ble oppnådd.

Spesielt var desintegreringstiden betydelig kort i eksempel 9 som bruker 1,2 vekt-%
20 Primojel som et desintegreringsmiddel, sammenlignet med sammenligningseksemplene
1 til 11. Desintegreringsegenskapene ifølge eksempel 9 var derfor utmerkede.

I tillegg, i de faste preparater ifølge eksemplene 12 og 13 som bruker PCS PC-10 (del-
vis pregelatinert stivelse) som et desintegreringsmiddel, var desintegreringstiden kortere

enn sammenligningseksempel 1 som ikke inneholder et desintegreringsmiddel, og ønskelige desintegreringsegenskaper ble oppnådd.

Eksempel 14

- 5 8,2 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,1 g Polypladone XL og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 84 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.
- 10 Innholdet av Polypladone XL i den flate tablett var 1,2 vekt-%.

Eksempel 15

- 8,2 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 0,5 g Polypladone XL og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 87 mg i
- 15 vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.

Innholdet av Polypladone XL i den flate tablett var 5,2 vekt-%.

Eksempel 16

- 20 8,2 g av granuleringsubstansen fremstilt i referanseeksempel 2 nevnt over, 1,0 g Polypladone XL og 0,1 g magnesiumstearat ble blandet. En flat tablett omkring 92 mg i vekt, som inneholder 15 mg av hovedingrediensen, ble fremstilt på samme måte som eksempel 1.
- 25 Innholdet av Polypladone XL i den flate tablett var 10,3 vekt-%.

Forsøkseksempel 5

- En desintegreringstest ble gjennomført for hver av de seks faste prøvene i eksemplene
- 30 14 til 16, ved anvendelse av en desintegreringstestmetode i henhold til japansk farmakopé (testfluid: vann, ingen skive).

Tabell 5 viser resultatene av desintegreringstesten for eksemplene 14 til 16.

Tabell 5

	Desintegreringstid (sekunder, gjennomsnitt \pm standardavvik)
Eksempel 14 (Polyplasdone XL, 1,2 %)	80,5 \pm 19,9
Eksempel 15 (Polyplasdone XL, 5,2 %)	73,5 \pm 6,6
Eksempel 16 (Polyplasdone XL, 10,3 %)	53,8 \pm 3,4

Tabell 5 avslørte det følgende.

- 5 I de faste preparater ifølge eksemplene 14 til 16 som bruker Polyplasdone XL (krysspovidon) som et desintegreringsmiddel, var desintegreringstiden kortere enn den for sammenligningseksemplene 1 til 11, og ønskelige desintegreringsegenskaper ble oppnådd.
- 10 Spesielt, var desintegreringstiden betydelig kort i eksempel 16 som bruker det faste preparatet som inneholder 10,3 vekt-% Polyplasdone XL. Desintegreringsegenskapene for eksempel 16 var derfor utmerkede.

Eksempel 17

- 15 270 g av det amorfe pulver oppnådd i referanseeksempel 1, 50,5 g laktose monohydrat, 60 g maisstivelse og 60 g krystallinsk cellulose ble blandet, og blandingen ble plassert i en Multiplex MP-01 omrørende fluidisert-sjikt granuleringstørke (Powrex Corporation). Fluidiserende-sjikt granulering ble utført med 240 g av en 5 w/v-% vandig løsning av hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på
- 20 53 til 78 vekt-%, fulgt av tørking. En granuleringssubstans ble derfor oppnådd på den samme måten som referanseeksempel 2. Den oppnådde granuleringssubstans ble blandet med 27 g LH-11, 0,48g FDC blått nr. 2 aluminium fargelakk og 6 g magnesiumstearat for å fremstille granuler for tabletter. Med de oppnådde granuler, ble flate tabletter fremstilt med en roterende tabletteringsmaskin 12HUK-AWC (produkt fra Kikusui Seisakusho Ltd.), ved 40 rpm og under en kompresjonskraft på 900 kg. Hver tablett var
- 25 omkring 162 mg i vekt, 8 mm i diameter og inneholder 60 mg av en hovedingrediens. Innholdet av LH-11 i hver tablett var 5,6 vekt-%.

Eksempel 18

112,5 g av det amorfe pulver oppnådd i referanseeksempel 1, 184,6 g laktose monohydrat, 50 g maisstivelse og 50 g krystallinsk cellulose ble blandet, og blandingen ble plassert i en Multiplex MP-01 omrørende fluidisert-sjikt granuleringstørke (Powrex Corporation). Fluidiserende-sjikt granulering ble utført med 200 g av en 5 w/v-% vandig løsning av hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 53 til 78 vekt-%, fulgt av tørking. En granuleringssubstans ble derfor oppnådd på samme måte som referanseeksempel 2. Den oppnådde granuleringssubstans ble blandet med 22,5 g LH-11, 0,43 g FDC blått nr. 2 aluminium fargelakk og 5 g magnesiumstearat for å fremstille granuler for tablett. Med de oppnådde granuler, ble flate tablett fremstilt med en roterende-tabletteringsmaskin 12HUK-AWC (produkt fra Kikusui Seisakusho Ltd.), ved 40 rpm og under en kompresjonskraft på 900 kg. Hver tablett var omkring 174 mg i vekt, 8 mm i diameter og inneholder 30 mg av en hovedingrediens. Innholdet av LH-11 i hver tablett var 5,2 vekt-%.

15

Eksempel 19

Med granulene oppnådd i eksempel 18, ble flate tablett fremstilt med en roterende tabletteringsmaskin 12HUK-AWC (produkt fra Kikusui Seisakusho Ltd.), ved 40 rpm og under en kompresjonskraft på 900 kg. Hver tablett var omkring 87 mg i vekt, 6 mm i diameter, og inneholder 15 mg av en hovedingrediens. Innholdet av LH-11 i hver tablett var 5,2 vekt-%.

20

Eksempel 20

56,3 g av det amorfe pulver oppnådd i referanseeksempel 1, 255,8 g laktose monohydrat, 50 g maisstivelse og 50 g krystallinsk cellulose ble blandet, og blandingen ble plassert i en Multiplex MP-01 omrørende fluidisert-sjikt granuleringstørke (Powrex Corporation). Fluidiserende-sjikt granulering ble utført med 200 g av en 5 w/v-% vandig løsning av hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 53 til 78 vekt-%, fulgt av tørking. En granuleringssubstans ble derved oppnådd på samme måte som referanseeksempel 2. Den oppnådde granuleringssubstans ble blandet med 22,5 g LH-11, 0,45 g FDC blått nr. 2 aluminium fargelakk og 5 g magnesiumstearat for å fremstille granuler for tablett. Med de oppnådde granuler, ble flate tablett fremstilt med en roterende tabletteringsmaskin 12HUK-AWC (produkt fra Kikusui Seisakusho Ltd.), ved 50 rpm og under en kompresjonskraft på 1000 kg. Hver tablett var omkring 180 mg i vekt, 8 mm i diameter og inneholder 15 mg av en hovedingrediens. Innholdet av LH-11 i hver tablett var 5,0 vekt-%.

35

Eksempel 21

33,75 g av det amorfte pulver oppnådd i referanseeksempel 1, 350,25 g laktose monohydrat, 60 g maisstivelse og 60 g krystallinsk cellulose ble blandet, og blandingen ble plassert i en Multiplex MP-01 omrørende fluidisert-sjikt granuleringstørke (Powrex Corporation). Fluidiserende-sjikt granulering ble utført med 240 g av en 5 w/v-% vandig løsning av hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 53 til 78 vekt-%, fulgt av tørking. En granuleringssubstans ble derved oppnådd på samme måte som referanseeksempel 2. Den oppnådde granuleringssubstans ble blandet med 27 g LH-11 og 6 g magnesiumstearat for å fremstille granuler for tabletter. Med de oppnådde granuler, ble flate tabletter fremstilt med en roterende tablettlingsmaskin 12HUK-AWC (produkt fra Kikusui Seisakusho Ltd.), ved 50 rpm og under en kompresjonskraft på 1000 kg. Hver tablett var omkring 183 mg i vekt, 8 mm i diameter og inneholder 7,5 mg av en hovedingrediens. Innholdet av LH-11 i hver tablett var 4,9 vekt-%.

15

INDUSTRIELL ANVENDBARHET

Det farmasøytiske faste preparat ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder (a) benzoazepinforbindelse, (b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer og et desintegreringsmiddel, som er enten (c-1) lavsubstituert hydroksypropylcellulose, (c-2) karmellose, (c-3) natriumkarboksylmetylstivelse eller (c-4) krysspovidon. Med denne sammensetningen, sikrer det farmasøytiske faste preparat ifølge foreliggende oppfinnelse overlegne desintegreringsegenskaper og utmerket løselighet, som fører til tilstrekkelig absorberbarhet av den aktive ingrediens gjennom fordøyelseskanalen. Det farmasøytiske faste preparat ifølge foreliggende oppfinnelse tjener derfor mange formål innen det medisinske feltet. Fremgangsmåten for fremstilling av foreliggende oppfinnelse utrunder det farmasøytiske faste preparat med slike overlegne karakteristikk.

P a t e n t k r a v

1.

Farmasøytisk fast preparat som omfatter:

- 5 (a) 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller salt derav;
- (b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer; og
- 10 (c) minst ett medlem valgt fra gruppen bestående av karmellose, natriumkarboksy-metylstivelse, krysspovidon og lavsubstituert hydroksypropylcellulose med en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 30 til 70 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 200 μm .

2.

Farmasøytisk fast preparat som omfatter:

- 15 (a) 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller salt derav;
- (b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer; og
- (c-1) lavsubstituert hydroksypropylcellulose, en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 20 30 til 70 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 200 μm .

3.

- Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 2, hvori den lavsubstituerte hydroksypropylcellulosen har en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 45 til 65 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 200 μm .
- 25

4.

Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 2, hvori det farmasøytiske faste preparat er en form for tablett.

30

5.

- Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 2, oppnådd ved en fremgangsmåte, som omfatter: trinn 1 med fremstilling av et amorft kompositt fra 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller salt derav og
- 35 hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer;

trinn 2 med blanding av det amorfe kompositt oppnådd i trinn 1 med lavsubstituert hydroksypropylcellulose, en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 30 til 70 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 200 μm ; og
trinn 3 med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til et fast preparat.

5

6.

Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 5, fremstilt ved en fremgangsmåte som videre omfatter, mellom trinn 1 og trinn 2, trinnet med prosessering av det amorfe kompositt oppnådd i trinn 1 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

10

7.

Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 5, fremstilt ved en fremgangsmåte som videre omfatter, mellom trinn 2 og trinn 3, trinnet med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

15

8.

Fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytisk fast preparat ifølge krav 2, fremgangsmåten omfatter:

trinn 1 med fremstilling av et amorft kompositt fra 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav og hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksygruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer;

trinn 2 med blanding av det amorfe kompositt oppnådd i trinn 1 med lavsubstituert hydroksypropylcellulose, en gjennomsnittlig partikkeldiameter på 30 til 70 μm og en 90 % kumulativ partikkeldiameter på 100 til 200 μm ; og

25

trinn 3 med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til et fast preparat.

9.

Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvori trinn 3 blir utført ved prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til tabletter.

30

10.

Fremgangsmåte ifølge krav 8 eller 9, som videre omfatter, mellom trinn 1 og trinn 2, trinnet med prosessering av det amorfe kompositt oppnådd i trinn 1 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

35

11.

Frengangsmåte ifølge krav 8 eller 9, som videre omfatter, mellom trinn 2 og trinn 3, trinnet med prosessering av blandingen oppnådd i trinn 2 til granuler ved anvendelse av en granuleringsmetode.

5

12.

Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 1 som omfatter:

- (a) 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav;
- 10 (b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksyylgruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer; og
- (c-2) karmellose.

13.

15 Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 12, hvori innholdet av karmellosen er 7 til 15 vekt-%, basert på totalmengden av det farmasøytiske faste preparat.

14.

Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 1 som omfatter:

- 20 (a) 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav;
- (b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksyylgruppe i en mengde på 50 vekt-% eller mer; og
- (c-3) natriumkarboksymetylstivelse.

25

15.

Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 14, hvori innholdet av natriumkarboksymetylstivelsen er 0,5 til 15 vekt-%, basert på totalmengden av det farmasøytiske faste preparat.

30 16.

Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 1 som omfatter:

- (a) 7-klor-5-hydroksey-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin og/eller et salt derav;
- (b) hydroksypropylcellulose som inneholder en hydroksypropoksyylgruppe i en
- 35 mengde på 50 vekt-% eller mer; og
- (c-4) krysspovidon.

17.

Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 16, hvori innholdet av krysspovidonen er 2 til 15 vekt-%, basert på totalmengden av det farmasøytiske faste preparat.