



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 161183 B

(21) Patentansøgning nr.: 1190/84

(22) Indleveringsdag: 28 feb 1984

(41) Alm. tilgængelig: 19 okt 1984

(44) Fremlagt: 10 jun 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 18 apr 1983 DE 3314003

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 9/22
// A 61 K 31/135
A 61 K 31/415

(71) Ansøger: *Boehringer Ingelheim KG; 6507 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Opfinder: Bernd *Zierenberg; DE, Arun Rajaram *Gupte; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) **Delelig tablet på polyacrylatbasis med forsinket frigørelse af aktivt stof og fremgangsmåde til dens fremstilling**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1190-84

Delelig tablet på polyacrylatbasis med forsinket frigørelse af aktivt stof, bestående af et sammenpresset emne af et findelt polyacrylatmateriale, hvori det inkorporerede aktive stof er fordelt ved molekylardispersion, og sædvanlige hjælpestoffer til tabletfremstilling. Tabletten fremstilles ved, at lægemidlet opløses i et organisk opløsningsmiddel sammen med polyacrylatet, opløsningsmidlet inddampes, det faste polyacrylat, der indeholder det aktive stof, formales ved en temperatur, der ligger under glasovergangstemperaturen, polyacrylatpulveret, der indeholder det aktive stof, oparbejdes med sædvanlige hjælpestoffer til tabletfremstilling og komprimeres til tabletter.

DK 161183 B

Opfindelsen angår en delelig tablet på polyacrylatbasis med forsinket frigørelse af aktivt stof, hvori brudstykker af den delte tablet opviser samme frigivelseskarakteristik for aktivt stof som den ikke delte tablet, og en fremgangsmåde til dens fremstilling.

Det er kendt at fremstille faste lægemidler, som sikrer en uforandret frigørelse af aktivt stof over længere tid i hele mave-tarmkanalen og på denne måde sørger for en konstant koncentration af aktivt stof i legemet. Disse depotformer gør det muligt at formindske det daglige antal doser, der skal indgives, og at forenkle terapiskemaet væsentligt. Sædvanligvis anvendes der som depotformer tabletter og kapsler, som er forsynede med overtræk til regulering af frigørelsen af aktivt stof. Det har også allerede været foreslået at fremstille depotformer ud fra en granulatblanding, hvis enkelte dele frigiver lægemidlet med forskellige hastigheder.

Derudover kendes der tabletter med kær, som gør det muligt at neddele de til rådighed stående former til deldoser for at tilfredsstille specielle terapeutiske krav. Sådanne delelige tabletter skal især opfylde kravet om at være nemt og sikkert delelige og desuden sikre en nøjagtig dosering i brudstykkerne.

Ved depottabletter, der er forsynet med overtræk, har man den ulempe, at deres samlede overflade ændrer sig afgørende ved delingen, dvs. den forøges, og at en del af det forsinkende overtræk falder af. Herved ændres egenskaberne for frigørelsen af aktivt stof væsentligt, således at fragmenterne af de delelige depottabletter i mange tilfælde ikke mere eller kun i begrænset omfang har egenskaberne med forsinket og kontinuerlig frigørelse af aktivt stof.

For i det mindste delvis at overvinde disse ulemper, foreslås det i DE-A 30 30 622 at anvende en aflang depottablet. Denne består af et sammenpresset

emne med en langstrakt form. Dette emne, der eventuelt kan være forsynet med et overtræk, dannes ud fra mindst ét aktivt stof i en hjælpestofmasse, der medfører en forsinket og kontrolleret frigørelse af aktivt stof.
5 Dette sammenpressede emne må med hensyn til de geometriske størrelsesforhold opfylde visse betingelser.

Depottabletterne ifølge DE-A 30 30 622 har følgende ulemper:

(1) Da hastigheden, med hvilken det aktive stof frigøres for denne retardform, er afhængig af størrelse og art af den samlede overflade, og da størrelsen af den samlede overflade ændres ved deling af tabletten, har tablettdelingen uundgåeligt indflydelse på frigørelses-
10 hastigheden for det aktive stof fra fragmenterne, selv om formindsnelsen i retardvirkningen overraskende skulle blive ringere end ventet.

(2) Retardformen er bundet til en bestemt form og især til bestemte geometriske størrelsesforhold. Runde depottabletter med delekærv kan ikke fremstilles ved
20 hjælp af de i offentliggørelsesskriftet beskrevne foranstaltninger.

(3) Erfaringen indenfor teknologien vedrørende tabletkomprimering siger, at det sammenpressede emne især ved dybe kærve på grund af forskelle i komprimeringsfor-
25 holdene nær delekærven lettere brækker ved siden af delekærven end i denne. Derfor må man ved denne udførelsesform ifølge teknikens stadiet regne med en dårlig doseringsnøjagtighed for fragmenterne.

Endelig kender man også lægemidler, der kan ind-
30 gives oralt, og i hvilke det aktive stof er indlejret i en polymer. Sådanne farmaceutiske præparater fremstilles normalt ved, at man opløser det aktive stof sammen med en polymer i et opløsningsmiddel, fordamper opløsningsmidlet og granulerer den faste blanding. Normalt
35 sker fjernelsen af opløsningsmidlet og granuleringen i én arbejdsgang ved forstøvningstørring.

For lægemidler af denne type er det formålet at fordele det aktive stof findispergeret på polymeren og øge overfladearealet, hvorfra stoffet skal opløses, for at fremme og ikke forsinke opløsningen.

5 Sigtet med opfindelsen er at tilvejebringe en delelig depottablet, som ikke er bundet af bestemte geometriske størrelsesforhold, og hvor især frigørelses-hastigheden for det aktive stof ikke er afhængigt af størrelsen og arten af den samlede overflade. Depot-
10 tabletterne ifølge opfindelsen skal være af en sådan art, at fragmenterne skal have den samme frigørelseskarakteristik for det aktive stof som den udelte tablet.

Dette opnås ifølge opfindelsen ved en delelig tablet på polyacrylatbasis med forsinket frigørelse af
15 aktivt stof, hvor tabletten er ejendommelig ved, at den består af et sammenpresset emne af et ved emulsionspolymerisation fremstillet polyacrylatmateriale med en partikelstørrelse på 10-500 μm , hvori der er inkorporeret aktivt stof, som er fordelt ved molekylardispersion,
20 og sædvanlige hjælpestoffer til tablet fremstilling.

Som polyacrylatmateriale anvendes et copolymerisat af acryl- og metacrylsyrens methyl- og/eller ethylestere. Copolymerisatet skal have en gennemsnitlig molekylvægt på ca. 800.000.

25 Det gælder især om at anvende et acrylatmateriale, der er polymeriseret på en bestemt måde. Acrylat-copolymerisatet skal være fremstillet ved emulsionspolymerisation. Det skal hensigtsmæssigt have en partikelstørrelse på ca. 140 nm. Polyacrylater, der er fremstillet ved
30 andre fremgangsmåder, f.eks. ved opløsningspolymerisation eller blokpolymerisation, er ikke egnede til anvendelse ifølge opfindelsen. Udvindingen af det faste stof fra emulsionen kan udføres ved frysetørring eller andre tørringsmetoder. Herved bevarer polymerisationspartiklerne
35 deres form og størrelse.

Et egnet udgangsmateriale er det kommercielt tilgængelige produkt Eudragit® E 30 D fra firmaet Röhm GmbH., Darmstadt. Naturligvis kan der også anvendes andre polymer-latexer, som med hensyn til molekylvægt og partikelstørrelse svarer til det ovennævnte produkt og er toksikologisk acceptable.

Copolymerisatet kan til variation af frigørelses-hastigheden eventuelt indeholde sure eller basiske grupper, f.eks. uforestrede carboxygrupper eller N,N-dimethylaminoethylestergrupper. Det er endvidere muligt at anvende polymerblandinger, som foruden de neutrale poly(meth)acrylestere indeholder ethylenpolymere med sure eller basiske grupper, f.eks. poly(meth)acrylsyre eller poly(meth)acrylsyre-N,N-dimethylaminoethylester eller polyvinylpyrrolidon, som i sig selv kan foreligge som copolymerisater. Et polymerisat, der indeholder en syregruppe, er f.eks. handelsproduktet Eudragit® L 100, som betegner et copolymerisat af methacrylsyre og methacrylsyreethylester med en molekylvægt på ca. 25.000. Et materiale, der indeholder basiske grupper, er Eudragit® E 100 fra firmaet Röhm GmbH., Darmstadt.

Som aktive farmaceutiske stoffer kan ifølge opfindelsen anvendes sure, basiske og neutrale stoffer med en molekylvægt på indtil ca. 500. De aktive stoffer skal være virksomme i lave doser. I denne forbindelse kommer især aktive stoffer, som normalt anvendes med en dosering på indtil 50 mg pr. hel tablet, i betragtning.

Vægten af den enkelte tablet er ikke væsentlig. Normalt skal en tablet ikke veje mere end 1000 mg.

For at sikre en forsinket frigørelse af aktive stoffer, skal de aktive stoffer, der er indlejret i polyacrylatmaterialet, have diffusionskoefficienter på mellem 10^{-5} og 10^{-7} $\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$.

Frigørelses-hastigheden bestemmes foruden af diffusionskoefficienten også af partikelstørrelsen af polyacrylatpartiklerne, der indeholder aktivt stof for-

delt ved molekyldispersion, og af deres kornstørrelsesfordeling. Partikelstørrelsen ligger hensigtsmæssigt mellem 10 og 500 μm . Mindre kornstørrelser giver normalt en højere frigørelses hastighed, således at man ved 5 fraktionering af kornstørrelserne kan variere frigørelses hastigheden. Omvendt kan man blande forskellige kornstørrelsesfraktioner med hinanden for at opnå passende frigørelsesprofiler.

Frigørelses hastigheden kan ved anvendelse af sure 10 eller basiske aktive stoffer i lægemidler desuden styres ved, at man anvender et polyacrylatmateriale, som indeholder sure eller basiske grupper. Ved saltdannelse mellem et basisk, aktivt stof og sure grupper i polyacrylat materialet eller mellem et surt, aktivt stof og basiske 15 grupper i polyacrylatmaterialet kan frigørelses hastigheden formindskes.

Endelig kan frigørelses hastigheden varieres ved hjælp af stoffer med indflydelse på diffusionshastigheden, f.eks. polyvinylpyrrolidon og celluloseester.

20 Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af den ovenfor karakteriserede delelige tablet med forsinket frigørelse af aktivt stof.

Fremstillingen af det til tablet fremstillingen nødvendige, findelte polyacrylatmateriale, hvori det aktive stof er fordelt ved molekyldispersion, skal udføres 25 på en speciel måde og i et adskilt trin. Det kan især fastslås, at forsøget på at granulere en opløsning af det aktive stof og polyacrylatet i et organisk opløsningsmiddel direkte med en bærer, der kan anvendes til fremstilling af tabletter, ikke fører til det ønskede resultat. 30 Frigørelses hastigheden for tabletterne, der var fremstillet ud fra dette granulat, var således, at ca. 90% af det anvendte aktive stof var frigjort efter 15 min. Dette resultat antyder, at det aktive stof i lægemidlet ved granulering 35 nuleringsprocessen og den efterfølgende tørringsproces

løber for hurtigt med polymerbæreren ud til den tilbudte overflade af hjælpestoffet til tabletfremstillingen, dvs, det aktive stof inkorporeres eller bindes ikke i polymeren.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er således
5 ejendommelig ved, at man opløser lægemidlet sammen med polyacrylatmaterialet i et organisk opløsningsmiddel, inddamper opløsningen, formaler polyacrylatet, der indeholder det aktive stof, ved en temperatur, der ligger under glasovergangstemperaturen, oparbejder polyacrylat-
10 pulveret, der indeholder det aktive stof, med sædvanlige hjælpestoffer til tabletfremstilling og komprimerer granulatet til tabletter.

Som opløsningsmiddel for det aktive stof og polyacrylatet kommer især let flygtige opløsningsmidler på
15 tale, f.eks. methanol, ethanol, acetone, methylenchlorid, eddikesyremethyl- og -ethylester, aceteddikesyremethyl- og -ethylester eller ether, såsom tetrahydrofuran eller dioxan, eller dimethylsulfoxid eller blandinger af disse opløsningsmidler.

20 For at sikre en hurtig fordampning ved en så lav temperatur som muligt kan opløsningen, der indeholder det aktive stof og polyacrylatet, hældes i flade forme, f.eks. skåle således at der opnås en relativ ringe lagtykkelse. Efter tørringen fremkommer der således en
25 film, hvis længde- og tykkelsesforhold afhænger af den anvendte fordampningsbeholder.

Det på denne måde opnåede polyacrylatmateriale, hvori det inkorporerede aktive stof er fordelt ved molekylardispersion, er i besiddelse af en vis sejhed og er i
30 sig selv klæbrigt, hvorfor det ikke umiddelbart kan anvendes. For at kunne findele polymeren er det nødvendigt at bringe den til en temperatur under glasovergangstemperaturen, dvs. afkøle den. Afkølingen kan f. eks. udføres ved hjælp af fast eller flydende CO_2 ,
35 flydende luft eller nitrogen eller andre kondenserende, inerte gasser. Polymeren bliver herved sprød og kan nu knuses. Det formalede materiale har ved opvarmning til

stuetemperatur en tilbøjelighed til igen at klumpe sammen. Derfor er det hensigtsmæssigt at sætte et findelt inert fyldstof, som f.eks. lactose, findelt kiseltsyre, magnesiumstearat eller lignende findelte smøremidler, til det formalede materiale under formalingsprocessen. Masseforholdet mellem polyacrylatet, indeholdende det aktive stof, og det findelte fyldstof kan varieres indenfor et stort område og ligger fra 10:1 til 1:4.

På denne måde fremkommer der et fritflydende pulver, som yderligere kan komprimeres med de sædvanlige hjælpestoffer ved tabletfremstilling på en sædvanlig tabletpresse med kærvanordning til en delelig tablet. Som hjælpestoffer ved tabletfremstillingen kommer især bindemidler, inerte fyldstoffer, smøremidler og sprængmidler på tale.

Eksempel 1

I en egnet beholder hældes 40 g Eudragit[®] E 30 D (frysetørret), 5 g klonidinbase og 455 g acetone sammen, og der omrøres til opløsningen er fuldstændig klar. Den opnåede opløsning overføres til en passende skål, fra hvilken opløsningsmidlet kan fordampe ved stuetemperatur. Den tilbageblivende film, der indeholder aktivt stof, nedkøles til ca. -40°C ved hjælp af tøris og formes portionsvis, under afkøling sammen med lactose i masseforholdet 9:1 i en mølle med roterende kniv. Man opnår et fritflydende pulver, i hvilket polyacrylatet, der indeholder det aktive stof, foreligger med en kornstørrelsesfordeling fra 10 til 500 µm.

Den ved den ovenstående fremgangsmåde opnåede blanding af klonidin indlejret ved molekylardispersion i polyacrylatpartikler og lactose granuleres i næste arbejdsstrin med en yderligere portion lactose og polyvinylpyrrolidon under anvendelse af vand som granuleringsvæske og komprimeres under tilsætning af tablethjælpe-

stofferne majsstivelse, kolloidal kiselsyre og magnesi-
umstearat i en excenterpresse med kærvanordning til ta-
bletter med en totalvægt på 180,0 mg. Ved disse ar-
bejdstrin iagttages ingen vanskeligheder. Den nøjag-
5 tige sammensætning og enkelte tekniske data for tablet-
terne er anført nedenfor:

Tabel 1

	<u>Bestanddele</u>	<u>Mængde i mg/tablet</u>
10	Polyacrylatbærer*	2,50
	Lactose	158,75
	Polyvinylpyrrolidon	3,75
	Majsstivelse	13,50
	Kolloidal kiselsyre	1,00
15	Magnesiumstearat	0,50
		180,00

	<u>*Polyacrylatbærer</u>	<u>mg/2,50 mg bærer</u>
	Klonidinbase	0,25
20	Polyacrylat	2,00
	Lactose	0,25

Brudstyrke: 2,16 N/mm²

Opløsning: 61 sek.

25

Tabletternes in vitro-frigørelse blev undersøgt
i et USP-apparatur ved 37°C. Der blev hver gang under-
søgt 4 tabletter pr. beholder. Udskiftningen af mave-
med tarmsaft blev udført efter 1 time, og den analytiske
30 bestemmelse af den frigjorte klonidin-base blev udført
ved hjælp af højtryksvæskeskromatografi. Foruden de
vanduopløselige tablethjælpestoffer er der efter nedbryd-
ningen af tabletten de lægemiddelholdige polyacrylatpar-
tikler tilbage. Fra disse diffunderer der klonidinbase
35 ud i løbet af hele iagttagelsestidsrummet.

Frigørelsesværdier:

Tid i timer	Frigjort mængde klonidin i %
0,25	29,1
1	39,5
5 2	54,9
4	60,8
6	68,3

Eksempel 2

- 10 38 g Eudragit[®] E 30 D (frysetørret) blev i en egnet beholder opløst i 430 ml acetone og dernæst blandet med en opløsning af aktivt stof, bestående af 2 g etilefrin og 80 ml methanol. Den opnåede klare opløsning overføres til en skål, opløsningsmidlet fordamper ved
- 15 stuetemperatur, og der fremkommer en klar film, der indeholder det aktive stof. Filmen afkøles med tøris til ca. -40°C, findeles i en mølle med lactose i masseforholdet 10:1 og oparbejdes til tabletter.

20 Frigørelsesværdier:

Tid i timer	Frigjort mængde i %
0,25	10,9
1	22,9
2	37,0
25 4	46,0
6	51,5

- In vitro-frigørelsen blev gennemført som i eksempel 1 i et USP-apparatur. Den analytiske bestemmelse
- 30 af det frigjorte aktive stof blev udført ved UV-måling.

Eksempel 3

- I en egnet beholder blev 100 g Eudragit[®] E 30 D (frysetørret), 2,5 g klonidin-base og 800 g acetone
- 35 hældt sammen og omrørt, indtil der opnåedes en klar op-

løsning. I en anden beholder blev 25 g Eudragit L 100 opløst i 500 g ethanol og tilsat til den ovenfor nævnte opløsning under omrøring, hvorved der fremkom en mælkeagtig hvid opløsning. Efter inddampning af opløsningen i en passende skål opnår man en let mælkeagtig film, der efter afkøling til ca. -40°C ved hjælp af tøris formales og dernæst oparbejdes til tabletter.

10 Frigørelsesværdier:

Tid i timer	Frigjort mængde klonidin i %
0,25	11,1
1	17,1
2	37,2
15 4	41,5
6	43,5

Bestemmelsen af frigørelsesværdierne blev udført som beskrevet i eksempel 1.

20

Eksempel 4

I en egnet beholder blev 50 g Eudragit[®] E 30 D (frysetørret), 2,33 g klonidinbase og 5,82 g polyvinylpyrrolidon hældt sammen, blandet med 1000 ml acetone og opløst under omrøring. Efter opløsningsprocessen blev opløsningen inddampet i en åben skål, den opnåede film blev formalet under tilsætning af tøris ved ca. -40°C og oparbejdet til tabletter.

Frigørelseskurven gav følgende procentvise værdier for frigørelsesforløbet.

Tid i timer	Frigjort mængde klonidin i %
0,25	12,6
1	24,7
35 2	33,3
4	44,2
6	52,5.

P A T E N T K R A V

1. Delelig tablet på polyacrylatbasis med for-
sinket frigørelse af aktivt stof, hvori brudstykker af
den delte tablet opviser samme frigivelseskarakteristik
5 for aktivt stof som den ikke delte tablet, k e n d e -
t e g n e t ved, at den består af et sammenpresset emne
af et ved emulsionspolymerisation fremstillet polyacry-
latmateriale med en partikelstørrelse på 10-500 μm ,
hvori der er inkorporeret aktivt stof, som er fordelt ved
10 molekyldispersion, og sædvanlige hjælpestoffer til
tabletfremstilling.

2. Tablet ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at polyacrylatmaterialet består af et copolymerisat
af acryl- og methacrylsyrens methyl- og/eller ethylestere
15 med en gennemsnitlig molekyelvægt på ca. 800.000.

3. Tablet ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t
ved, at polyacrylatmaterialet er tilsat ethylenpolyme-
rer med sure eller basiske grupper.

4. Tablet ifølge et vilkårligt af de foregående
20 krav, k e n d e t e g n e t ved, at den som aktivt stof
indeholder en organisk forbindelse med en molekyelvægt
på indtil 500 og med en diffusionskoefficient på
mellem 10^{-5} og $10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$ i en mængde på indtil
50 mg.

25 5. Fremgangsmåde til fremstilling af en delelig
tablet ifølge krav 1 til 4, med forsinket frigørelse af
aktivt stof, k e n d e t e g n e t ved, at man opløser
lægemidlet sammen med polyacrylatmaterialet i et orga-
nisk opløsningsmiddel, inddamper opløsningen, for-
30 maler polyacrylatet, der indeholder det aktive stof, ved
en temperatur, der ligger under glasovergangstemperatu-
ren, oparbejder polyacrylatpulveret, der indeholder det
aktive stof, med sædvanlige hjælpestoffer til tabletfrem-
stilling og komprimerer granulatet til tabletter.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g-
n e t ved, at afkølingen af det formalede materiale ud-
føres ved hjælp af fast eller flydende carbondioxid,
flydende luft, flydende nitrogen eller andre kondensere-
5 de, inerte gasser.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 5 og/eller 6,
k e n d e t e g n e t ved, at man tilfører det formale-
de materiale et inert fyldstof.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g-
10 n e t ved, at man som fyldstof anvender lactose, fin-
delt kiselsyre, magnesiumstearat eller lignende findelte
smøremidler.