



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 313124

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 9/16

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19993484	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1999.07.15	(85) Videreferingsdag	
(24) Løpedag	1994.05.09	(30) Prioritet	1993.05.10, DE, 4315525
(41) Alm. tilgj.	1994.11.11		1993.11.23, GB, 9324045
(45) Meddelt dato	2002.08.19		1994.03.09, GB, 9404544
(62) Avdelt fra 19941719			1994.03.14, GB, 9404928
(71) Patenthaver	Euro-Celtique SA, 122, boulevard de la Petrusse, LU-2330 Luxembourg, LU		
(72) Oppfinner	Ronald Brown Miller, CH-4059 Basel, CH		
	Stewart Thomas Leslie, Cambridge, England, GB		
	Sandra Therese Antoinette Malkowska, Ely, Cambridgeshire, England, GB		
	Kevin John Smith, Histon, Cambridge, England, GB		
	Walter Wimmer, D-65549 Limburg, DE		
	Horst Winkler, D-65550 Linter, DE		
	Udo Hahn, D-56412 Nentershausen, DE		
(74) Fullmektig	Derek Allan Prater, Milton, Cambridge, England, GB		
	Bryns Zacco AS, 0106 Oslo		
(54) Benevnelse	Anvendelse av tramadol i fremstillingen av et medikament for behandling av smerte		
(56) Anførte publikasjoner	Ingen		
(57) Sammendrag	Anvendelse av tramadol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i fremstillingen av et oralt legemiddel med regulert frigjøringsvirkning egnet for i det minste 12-timers ("twelve-hourly") administrasjon for behandling av smerte.		

Føreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av tramadol eller et famasøytisk akseptabelt salt derav i fremstillingen av et oralt medikament med regulert frigjøringsvirkning.

Tramadol som har det kjemiske navnet $(\pm)$ -trans-2-[(dimetylamino)metyl]-1-(3-metoksyfenyl)cykloheksanol, er et oralt aktivt opioidanalgetikum. Konvensjonelle frigjøringspreparater i form av kapsler, dråper og suppositorier inneholdende tramadol eller mer spesielt dets hydrokloridsalt, har vært kommersielt tilgjengelige i mange år for bruk i behandlingen av moderat til sterk smerte. Slike preparater gir imidlertid ikke en regulert frigjøring av tramadolforbindelsen. Videre, til tross for tramadols langvarige bruk, har preparater med regulert frigjøringsvirkning for oral administrasjon inneholdende tramadol som aktiv bestanddel ikke tidligere vært beskrevet i litteraturen.

Formålet med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe anvendelse av tramadol eller et famasøytisk akseptabelt salt derav i fremstillingen av et oralt medikament med regulert frigjøringsvirkning egnet for i det minste 12 timers ("twelve-hourly") administrasjon for behandling av smerte.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det således tilveiebrakt anvendelse av tramadol eller et famasøytisk akseptabelt salt derav i fremstillingen av et oralt medikament med regulert frigjøringsvirkning egnet for i det minste 12-timers ("twelve-hourly") administrasjon, hvor medikamentet inneholder 50-400 mg av tramadol eller et famasøytisk akseptabelt salt derav (beregnet som hydroklorid) i en regulert frigivningsmatrise, hvor matrisen inneholder mellom 1 og 80% vekt/vekt av én eller flere hydrofile eller hydrofobe polymerer, fortrinnsvis en celluloseeter, idet vekt/vekt-basisen er vekt av polymeren per vekt av medikamentet, og har følgende oppløsningshastighet in vitro målt ved anvendelse av pH.Eur. Paddle-metoden ved 100 omdr./min. i 900 ml 0,1 N saltsyre ved 37°C og ved anvendelse av UV-deteksjon ved 270 nm,

mellom 5 og 50% (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 1 time,
mellom 10 og 75% (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 2 timer,
mellom 20 og 95% (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 4 timer,
mellom 40 og 100% (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 8 timer,
mer enn 50% (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 12 timer,
mer enn 70% (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 18 timer,
mer enn 80% (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 24 timer,
for behandling av smerte.

Som farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt av tramadol er hydrokloridsaltet særlig foretrukket.

- Et medikament med regulert frigjøringsvirkning er et som gir langsom frigjøring av et legemiddel over en lengre tidsperiode, og derved forlenger varigheten av legemidlets virkning i forhold til det som oppnås ved konvensjonell avgivelse. Derved opprettholdes ved foreliggende anvendelse en konsentrasjon av tramadol i blodet innenfor det terapeutiske området i 12 timer eller mer.
- 10 Et foretrukket medikament som er spesielt egnet for en dosering to ganger daglig, har en in vitro-frigjøringshastighet tilsvarende følgende prosentvise mengde av frigjort tramadol:

TABELL 1	
TID (timer)	% FRIGJORT
1	20-50
2	40-75
4	60-95
8	80-100
12	90-100

- Mer foretrukket har et medikament for dosering én gang pr. dag en in vitro-frigjøringshastighet vesentlig som følger:
- 15

TABELL 2	
TID (timer)	% FRIGJORT TRAMADOL
1	10-30
2	17-35
4	27-47
8	40-60
12	49-69
16	57-77

En annen foretrukket oppløsningshastighet in vitro ved frigjøring av medikamentet med regulert frigjøringsvirkning for administrasjon to ganger daglig ifølge oppfinnelsen er mellom 5 og 50 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 1 time, mellom 10 og 75 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 2 timer, mellom 20 og 95 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 4 timer, mellom 40 og 100 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 8 timer, mer enn 50 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 12 timer, mer enn 70 % (beregnet på vekt) frigjort etter 18 timer og mer enn 80 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 24 timer.

Videre, i tilfelle for et medikament med regulert frigjøringsvirkning for administrasjon to ganger daglig, er det foretrukket at mellom 70 og 95 % (beregnet på vekt) tramadol absorberes in vivo etter oral administrasjon, mellom 77 og 97 % (beregnet på vekt) tramadol absorberes etter 10 timer og mellom 80 og 100 % (beregnet på vekt) tramadol absorberes etter 12 timer.

Et medikament egnet for dosering to ganger daglig, kan ha en t_{max} på 1,5-8 timer, fortrinnsvis 2-7 timer, og en W_{50} -verdi i området 7-16 timer.

Et medikament egnet for dosering én gang pr. dag, kan ha en t_{max} i området 3-6 timer, fortrinnsvis 4-5 timer og en W_{50} -verdi i området 10-33 timer.

W_{50} -parameteren definerer bredden på plasmaprofilen ved 50 % C_{max} , dvs den varighet i løpet av hvilken plasmakonsentrasjonene er lik eller større enn 50 % av toppkonsentrasjonen. Parameteren bestemmes ved lineær interpolasjon av de observerte data og representerer forskjellen i tid mellom det første (eller eneste) krysningspunkt oppe på kurven og det siste (eller eneste) krysningspunkt nede på kurven i plasmaprofilen.

In vitro-frigjøringshastighetene som er nevnt i foreliggende sammenheng er, hvis intet annet er spesifisert, oppnådd ved måling ved bruk av Ph.Eur. Paddle-metoden ved 100 omdr./min. i 900 ml 0,1 N saltsyre ved 37°C og anvendelse av UV-detektering ved 170 nm.

Medikamentet med regulert frigjøringsvirkning inneholder fortrinnsvis en analgetisk effektiv mengde tramadol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hensiktsmessig 100, 200, 300 eller 400 mg (beregnet som tramadolhydroklorid) pr. doseringsenhet.

Medikamentet med regulert frigjøringsvirkning kan presenteres f.eks. som granuler, sferoider, pellets, multipartikkelmateriale, kapsler, tabletter, poser, suspensjoner med regulert frigjøringsvirkning, eller en hvilken som helst annen egnet doseringsform innbefattende slike granuler, sferoider, pellets eller multipartikler.

Den aktive bestanddelen i medikamentet er inkorporert i en matrise. Denne kan være en hvilken som helst matrise som gir regulert frigjøring av tramadol over i det minste en 12 timers periode og fortrinnsvis som gir in vitro-oppløsningshastigheter og in vivo-absorpsjonshastigheter av tramadol innenfor de ovenfor spesifiserte områdene. Matrisen er en matrise som gir regulert frigjøring.

Egnede materialer for innbefatning i en matrise med regulert frigjøringsvirkning inkluderer:

- (a) hydrofile eller hydrofobe polymerer slik som gummier, celluloseetere, akrylharpikser og proteinavledete materialer. Av disse polymerene er celluloseeterene, spesielt alkylcelluloser, foretrukket. Medikamentet inneholder mellom 1 og 80% (beregnet på vekt) av en eller flere hydrofile eller hydrofobe polymerer; og eventuelt:
- (b) Fordøyelige, langkjedete (C_8 - C_{30} , spesielt C_{12} - C_{40}), substituerte eller usubstituerte hydrokarboner, slik som fettsyrer, fettalkoholer, glyserylestere av fettsyrer, mineralske og vegetabiliske oljer og vokser. Hydrokarboner som har et smeltepunkt mellom 25 og 90°C er foretrukket. Av disse langkjedete hydrokarbonmaterialene er fett (alifatiske)-alkoholer foretrukket. Preparatet kan hensiktsmessig inneholde opptil 60% (beregnet på vekt) av minst ett fordøyelig, langkjedet hydrokarbon.
- (c) Polyalkylenglykoler. Preparatet kan hensiktsmessig inneholde opptil 60 % (beregnet på vekt) av en eller flere polyalkylenglykoler.

En spesielt egnet matrise med regulert frigjøringsvirkning omfatter én eller flere alkylcelluloser og en eller flere C_{12} - C_{36} alifatiske alkoholer. Alkylcellulosen er fortrinnsvis C_1 - C_6 alkylcellulose, spesielt etylcellulose. Medikamentet med regulert frigjøringsvirkning inneholder 1-20 % (beregnet på vekt), spesielt 2-15 % (beregnet på vekt), av en eller flere alkylcelluloser.

Den alifatiske alkoholen kan hensiktsmessig være laurylalkohol, myristylalkohol eller stearylalkohol, men er fortrinnsvis etylalkohol eller mer foretrukket cetostearylalkohol. Preparatet med regulert frigjøringsvirkning inneholder hensiktsmessig 5-30 % (beregnet på vekt) alifatisk alkohol, spesielt 10-25 % (beregnet på vekt) alifatisk alkohol.

Matrisen med regulert frigjøringsvirkning kan eventuelt også inneholde andre farmasøytiske akseptable bestanddeler som er konvensjonelle innen den farmasøytiske teknikk slik som

fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, granuleringshjelpemidler, fargestoffer, smaksstoffer, overflateaktive midler, pH-justeringsmidler, antiadhesjonsmidler og glidemidler, f.eks. dibutylsebacat, ammoniumhydroksyd, oleinsyre og kolloidalt silisiumdioksyd.

5

Medikamentet med regulert frigjøringsvirkning kan hensiktsmessig filmbelegges ved bruk av et filmbeleggingsmateriale som er konvensjonelt innen den farmasøytiske teknikk. Det anvendes fortrinnsvis et vandig filmbelegg.

10 En fremgangsmåte for fremstilling av medikamentet med regulert frigjøringsvirkning innbefatter inkorporering av tramadol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en matrise med regulert frigjøringsvirkning, f.eks. ved

15 a) granulering av en blanding omfattende tramadol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og én eller flere alkylcelluloser,

b) blanding av de alkylcelluloseholdige granulene med én eller flere C₁₂₋₃₆ alifatiske alkoholer; og eventuelt

20 c) forming og pressing av granulene, og filmbelegging, om ønsket, eller

d) granulering av en blanding omfattende tramadol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, laktose og en eller flere alkylcelluloser med en eller flere C₁₂₋₃₆ alifatiske alkoholer; og eventuelt

25

e) forming og pressing av granulene, og, om ønsket, filmbelegging.

En foretrukket form av enhetsdoseform innbefatter en kapsel fylt med partikler med regulert frigjøring vesentlig omfattende den aktive bestanddel, en hydrofob smeltbar bærer eller
30 fortynningsmiddel og eventuelt et hydrofilt frigjøringsmodifiserende middel. Spesielt blir partiklene med regulert frigjøringsvirkning fortrinnsvis fremstilt ved en fremgangsmåte som omfatter dannelse av en blanding av tørr aktiv bestanddel og smeltbare frigjøringsregulerende materialer fulgt av mekanisk opparbeidelse av blandingen i en hurtigblander med et energiinntak som er tilstrekkelig til å smelte eller mykne det smeltbare materialet hvorved det
35 dannes partikler med den aktive bestanddel. De resulterende partiklene blir etter avkjøling hensiktsmessig siktet for oppnåelse av partikler som har et størrelsesområde fra 0,1 til 3,0

mm, fortrinnsvis fra 0,25 til 2,0 mm. Et eksempel ifølge oppfinnelsen er beskrevet i det nedenstående og er egnet for kommersiell fremstilling av doseringsenheter.

Ved anvendelse av en slik prosessteknikk er det funnet at for lettest å oppnå de ønskede frigjøringsegenskapene (både in vivo og in vitro som omtalt ovenfor), innbefatter blandingen som skal bearbeides i tillegg til tramadol eller et salt derav:

- a) hydrofob smeltbar bærer eller fortynningsmiddel, og eventuelt
- b) en frigjøringsregulerende komponent omfattende et vannoppløselig, smeltbart materiale eller et partikkelformig oppløselig eller uoppløselig organisk eller uorganisk materiale.

Man har funnet at den totale mengde tramadol eller farmasøytisk akseptabelt salt derav i blandingen kan variere innenfor vide grenser, f.eks. fra 10 til 90 vekt-% derav.

Den frigjøringsmodifiserende komponenten b) er, når den er et vannoppløselig smeltbart materiale, hensiktsmessig en polyetylenglykol og, når den er et partikkelformig materiale, hensiktsmessig et farmasøytisk akseptabelt materiale slik som dikalsiumfosfat eller laktose.

En annen foretrukket fremgangsmåte for fremstilling av medikamentet innbefatter:

- a) mekanisk bearbeidelse i en hurtigblander av en blanding av tramadol eller et farmasøytisk akseptabelt salt i partikkelform og en partikkelformig, hydrofob, smeltbar bærer eller fortynningsmiddel som har et smeltepunkt i området 35-140°C og eventuelt en frigjøringsregulerende komponent omfattende et vannoppløselig smeltbart materiale, eller et partikkelformig oppløselig eller uoppløselig organisk eller uorganisk materiale ved en hastighet og et energiinntak som gjør at bæreren eller fortynningsmidlet smelter eller mykner, hvorved det dannes agglomerater,
- b) nedbryting av de større agglomeratene for oppnåelse av kimer med regulert frigjøringsvirkning; og
- c) fortsettelse av mekanisk bearbeidelse med eventuelt en ytterligere tilsetning av en liten prosentandel av bæreren eller fortynningsmidlet,
- d) eventuelt gjentakelse av trinn c) og eventuelt b) en eller flere ganger.

Fremgangsmåten kan gi et høyt utbytte (over 80 %) av partikler i et ønsket størrelsesområde, med en ønsket ensartethet når det gjelder frigjøringshastighet av tramadol eller et salt deriv.

5 De resulterende partiklene kan siktes for å eliminere ethvert materiale av for liten eller for stor størrelse og deretter formes til de ønskede doseringsenhetene ved f.eks. innkapsling i harde gelatinkapsler inneholdende den nødvendige dose av den aktive substans eller ved pressing til tabletter.

10 I denne fremgangsmåten blir all tramadol eller salt deriv fortrinnsvis tilsatt i trinn a) sammen med en større andel av det benyttede hydrofobe, smeltbare frigjøringsregulerende materialet. Mengden av smeltbart frigjøringsregulerende materiale tilsatt i trinn a) er fortrinnsvis mellom 10 og 90% vekt/vekt av den totale mengde av bestanddeler tilsatt under hele fremstillingsoperasjonen, mer fortrinnsvis mellom 20 og 70 % vekt/vekt.

15 Trinn a) i fremgangsmåten kan utføres i konvensjonelle hurtigblandere med et standard indre av rustfritt stål, f.eks. en Colette Vactron 75 eller ekvivalent blander. Blandingen prosesseres inntil en sjikttemperatur på ca. 40°C eller over dette er oppnådd og den resulterende blanding får en kohesiv, granulær tekstur med partikkelstørrelser varierende fra ca. 1-3 mm til et fint pulver i tilfellet for ikke-aggregert originalt materiale. Et slikt materiale har i tilfelle for de
20 nedenfor beskrevne utførelser, utseende av agglomerater som ved avkjøling under 40°C har strukturell integritet og motstandsevne overfor knusing mellom fingrene. Ved dette trinnet har agglomeratene en uregelmessig størrelse, form og utseende.

25 Agglomeratene får fortrinnsvis anledning til å avkjøles. Den temperatur til hvilken de avkjøles, er ikke kritisk og en temperatur i området fra romtemperatur til 37°C kan hensiktsmessig benyttes.

Agglomeratene nedbrytes ved hjelp av en hvilken som helst egnet metode som vil findele for
30 store agglomerater og gi en blanding av pulvere og små partikler fortrinnsvis av en diameter under 2 mm. Det er for tiden foretrukket å utføre klassifiseringen ved anvendelse av en Jackson Crockattgranulator ved bruk av en egnet nettstørrelse, eller en Comil-anordning med en passende siktstørrelse. Man har funnet at dersom det benyttes en for liten nettstørrelse i nevnte apparat, så vil agglomeratene som smelter under innvirkning av slaginnretningen eller
35 propellen tette til nettverket og hindre ytterligere gjennomgang av blandingen, og dermed redusere utbyttet. En nettverkstørrelse på 12 har blitt funnet å være passende.

Det klassifiserte materialet returneres til hurtigblanderen og bearbeidingen fortsettes. Det antas at dette leder til sementering av de finere partiklene til partikler av ensartet størrelsesområde.

5 I en foretrukket form av fremgangsmåten blir bearbeiding av de klassifiserte materialene fortsatt inntil de hydrofobe smeltbare materialene som benyttes begynner å mykne/smelte og eventuelt ytterligere hydrofobt smeltbart materiale blir deretter tilsatt. Blandingen fortsettes inntil blandingen har blitt omdannet til partikler av det ønskede forutbestemte størrelsesområdet.

10

For å sikre ensartet energiinntak til bestanddelene i hurtigblanderen, er det foretrukket å tilføre i det minste en del av energien ved hjelp av mikrobølgeenergi.

15

Energi kan også tilføres ved hjelp av andre metoder slik som en varmekappe eller via blanderpropellen og kuttebladene.

Etter at partiklene har blitt dannet så blir de avkjølt og får avkjøles og kan deretter siktes for å fjerne eventuelt materiale av for stor eller for liten størrelse.

20

De resulterende partiklene kan anvendes for å fremstille doseringsenheter i overensstemmelse med oppfinnelsen i form av f.eks. tabletter eller kapsler på i og for seg kjent måte.

25

Man har også funnet at partikler inneholdende tramadol eller et salt derav fremstilt ved en smelteprosessering som beskrevet i PCT/SE93/00225 og fremgangsmåten beskrevet i GB-patentsøknad 9324045.5 inngitt 23. november 1993 samt fremgangsmåten beskrevet heri, er spesielt nyttige for bearbeidelse til tablettform.

30

Man har funnet at ved egnet utvalg av materialene som benyttes ved dannelse av partiklene og ved tableetteringen og de mengdeandeler i hvilke de anvendes, muliggjør en betydelig grad av regulering av de endelige oppløsnings- og frigjøringshastighetene av tramadol eller salt derav fra de pressede tablettene.

35

For å danne en tablett, vil partikler fremstilt som beskrevet ovenfor vanligvis bli blandet med tabletteringseksipienser, f.eks. en eller flere av standard-eksipiensene slik som fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, flythjelpemidler, desintegreringsmidler, overflateaktive midler eller vannoppløselige polymere materialer.

Egnede fortynningsmidler er f.eks. mikrokrystallinsk cellulose, laktose og dikalsiumfosfat. Egnede smøremidler er f.eks. magnesiumstearat og natriumstearyl fumarat. Egnede bindemidler er f.eks. hydroksypropylmetylcellulose, polyvidon og metylcellulose. Egnede desintegreringsmidler er stivelse, natriumstivelse-glykolat, crospovidon og
5 croskarmalosenatrium. Egnede overflateaktive midler er Poloxamer 188 ®, polysorbat 80 og natriumlaurylsulfat. Egnede flythjelpemidler er talk og kolloidalt vannfritt silisiumdioksyd. Egnede vannoppløselige polymerer er PEG med molekylvekter i området 1000-6000.

For å fremstille tabletter, kan fremstilte partikler blandes med den ønskede eksipiensen(e),
10 hvis slike anvendes, ved bruk av konvensjonelle metoder, f.eks. ved bruk av en Y-konus eller kasseblander og den resulterende blanding komprimeres ifølge konvensjonell
tabletteringsprosedyre ved bruk av en tabletteringsform av egnet størrelse. Det kan fremstilles tabletter ved bruk av konvensjonelle tabletteringsmaskiner og i de nedenfor beskrevne utførelser ble det produsert tabletter på en standard F3 Manesty-enkeltstansmaskin eller
15 Kilian RLE15 roterende tablettmaskin.

Generelt finner man at selv med et såpass høyt vannoppløselig aktivt middel som tramadol eller salt derav, så vil tabletter dannet ved komprimering ifølge standard metoder gi meget lave frigjøringshastigheter for den aktive bestanddel, f.eks. tilsvarende frigjøring over en
20 periode på over 24 timer, f.eks. over 36 timer. Man har funnet at frigjøringsprofilen kan justeres på en rekke måter. For eksempel vil en høyere ladning av legemidlet være forbundet med økede frigjøringshastigheter; bruk av større andeler av det vannoppløselige, smeltbare materialet i partiklene eller overflateaktivt middel i tabletteringsformuleringen vil også være forbundet med en høyere frigjøringshastighet av den aktive bestanddel. Ved regulering av de
25 relative mengder av disse bestanddelene er det mulig å justere frigjøringsprofilen for tramadol eller salt derav.

Før bedre forståelse av oppfinnelsen, gis følgende eksempler:

Eksempel 1

5 Tabletter med følgende formulering ble fremstilt:

	mg/tablett
Tramadolhydroklorid	100
Laktose ph.Eur	68,0
10 Etylcellulose (Surelease® 25% faststoffer)	15
Renset vann Ph.Eur	13,3*
Cetostearylalkohol Ph.Eur	42,00
(Dehydag-voks 0)	
Magnesiumstearat Ph.Eur	2,00
15 Renset talk Ph. Eur	3,00

	230,00

* Fjernet under prosessering.

20 Tramadolhydroklorid (100 mg) og laktose (68 mg) ble granulert, overført til en virvelsjiktgranulator og sprøytet med etylcellulose (15 mg) og vann. Granulene ble deretter tørket ved 60°C og ført gjennom en 1 mm sikt.

25 Til de oppvarmede tramadolholdige granulatene ble det tilsatt smeltet cetostearylalkohol (42 mg) og det hele ble grundig blandet. Granulene fikk avkjøles og ble siktet gjennom en 1,6 mm sikt. Renset talk og magnesiumstearat ble tilsatt og blandet med granulene. Granulene ble deretter presset til tabletter.

Tablettene ble belagt med et filmbelegg med den nedenfor angitte formulering.

	mg/tablett
Hydroksypropylmetylcellulose	0,700
5 Ph.Eur. 15 cps (Methocel E15)	
Hydroksypropylmetylcellulose	3,87
(Ph.Eur. 5 cps (Methocel E5))	
Opaspray M-1-7111B (33% faststoffer)	2,57
Polyetylglykol 400 USNF	0,520
10 Renset talk Ph. Eur	0,270
Renset vann Ph.Eur	55,52*
* Fjernet under prosessering.	

Eksempel 2

15

Tabletter med følgende formulering ble tilberedt:

	mg/tablett
Tramadolhydroklorid	100,0
20 Laktose ph.Eur	58,0
Etylcellulose USNF (Ethocel 45 CP)	15,0
Cetostearylalkohol Ph.Eur	52,0
(Dehydag-voks 0)	
Magnesiumstearat Ph.Eur	2,00
25 Renset talk Ph. Eur	3,00

En blanding av tramadolhydroklorid (100 mg), laktose (58 mg) og etylcellulose (15 mg) ble granulert under tilsetting av smeltet cetostearylalkohol (52 mg) og det hele ble blandet grundig. Granulene fikk avkjøles og ble siktet gjennom en 1,6 mm sikt. Renset talk og
 30 magnesiumstearat ble tilsatt og blandet med granulene. Granulene ble deretter presset til tabletter som ble belagt med et filmbelegg som hadde formuleringen angitt i eksempel 1.

Eksempel 3

Filmbelagte tabletter ble fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2 og med følgende formulering:

	mg/tablett
Tramadolhydroklorid	100,00
Laktose ph.Eur	70,50
Hydroksyetylcellulose Ph.Eur	12,50
Cetostearylalkohol Ph.Eur	42,00
Magnesiumstearat Ph.Eur	2,00
Renset talk Ph. Eur	3,00

In vitro-oppløsningsstudier

In vitro-oppløsningsstudier ble utført på tabletter fremstilt som beskrevet ovenfor. Resultatene er angitt i tabell I.

TABELL I			
Vekt-% frigjort tramadol			
Tid (timer)	Eksempel 1	Eksempel 2*	Eksempel 3
1	39	35	43
2	52	47	60
4	67	62	84
8	82	78	97
12	90	86	-

* Målt på tablettkjerne

I et forsøk som involverte 12 friske frivillige, ble serumnivåer av tramadol etter administrasjon av en tablett ifølge eksempel 2 funnet å være som illustrert på figur 1.

P å t e n t k r a v

1.

Anvendelse av tramadol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i fremstillingen av et oralt medikament med regulert frigjøringsvirkning egnet for i det minste 12-timers ("twelve-hourly") administrasjon, hvor medikamentet inneholder 50-400 mg av tramadol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav (beregnet som hydroklorid) i en regulert frigivningsmatrise, hvor matrisen inneholder mellom 1 og 80 % vekt/vekt av én eller flere hydrofile eller hydrofobe polymerer, fortrinnsvis en celluloseeter, idet vekt/vekt-basisen er vekt av polymeren per vekt av medikamentet, og har følgende oppløsningshastighet in vitro målt ved anvendelse av pH.Eur.Paddle-metoden ved 100 omdr./min. i 900 ml 0,1 N saltsyre ved 37°C og ved anvendelse av UV-deteksjon ved 270 nm, mellom 5 og 50 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 1 time, mellom 10 og 75 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 2 timer, mellom 20 og 95 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 4 timer, mellom 40 og 100 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 8 timer, mer enn 50 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 12 timer, mer enn 70 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 18 timer, mer enn 80 % (beregnet på vekt) tramadol frigjort etter 24 timer, for behandling av smerte.

2.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor det orale medikamentet med regulert frigjøringsvirkning er egnet for opp til 24-timers administrasjon for behandling av smerte.

3.

Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor hydrokloridsaltet av tramadol benyttes som det farmasøytisk akseptable salt.

4.

Anvendelse ifølge krav 3, hvor mengden av tramadol eller et farmasøytisk akseptabelt salt er 100, 200, 300 eller 400 mg (beregnet som tramadolhydroklorid).

5.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det orale medikamentet med regulert frigjøringsvirkning innfatter granuler, sferoider eller pellets i en kapsel, tabletter eller en suspensjon med regulert frigjøringsvirkning.