



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **178136**

(13) **B**

(51) Int Cl<sup>6</sup> A 61 K 9/52, 9/28

## Styret for det industrielle rettsvern

---

(21) Søknadsnr	891052	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	13.03.89	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	13.03.89	(30) Prioritet	31.03.88, JP, 80604/88
(41) Alm. tilgj.	02.10.89		
(44) Utegningsdato	23.10.95		

---

(71) Patentsøker	Tanabe Seiyaku Co Ltd, 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, JP
(72) Oppfinner	Masayoshi Samejima, Mino-shi, Osaka-fu, JP Kazuo Noda, Takarazuka-shi, Hyogo-ken, JP Yoshiyuki Hirakawa, Toyonaka-shi, Osaka-fu, JP Hiroyuki Yoshino, Suita-shi, Osaka-fu, JP
(74) Fullmektig	Curo AS, Lundamo

---

(54) **Benevnelse**      **Framgangsmåte for framstilling av et preparat for styrt frigjøring av en farmasøytisk aktiv substans**

(56) **Anførte publikasjoner**      US 4610870

(57) **Sammendrag**

Farmasøytisk produkt for styrt avgivelse og framgangsmåte for framstilling av dette.

Et farmasøytisk produkt for styrt avgivelse er beskrevet, omfattende en kjerne inneholdende en farmasøytisk aktiv ingrediens, og en porøs film av en hydrofob polymer forbindelse eller en hydrofob polymer forbindelse og en hydrofil polymer forbindelse, hvor kjernen er belagt med den porøse filmen. Det er også beskrevet en framgangsmåte for framstilling av produktet.

Det farmasøytiske produktet for styrt avgivelse ifølge oppfinnelsen oppnår en ønsket oppløsningshastighet ved å kontrollere porøsiteten til den porøse filmen.

Oppfinnelsen angår en framgangsmåte for framstilling av et preparat for styrt frigjøring av en farmasøytisk aktiv substans, som angitt i den innledende del av patentkrav 1.

## 5 Bakgrunn

Hittil er det kjent farmasøytiske produkter hvor en medisin-inneholdende kjerne er belagt med kompakte filmer av hydrofobe polymere substanser.

Slike produkter har fordelene ved at de har utmerket motstandsevne mot vann, motstandsevne mot lys, motstandsevne mot fuktighet, motstandsevne mot erosjon,

10 lagringsstabilitet, etc.

Imidlertid har produkter med en kompakt film av en hydrofob substans ulemper ved at de har langsom avgivelses-hastighet for medikamentet og at medikamentet ikke kan avgis fullstendig.

Med andre ord skyldes avgivelse av et medikament konsentrasjonsforskjellen eller  
15 osmotisk trykk mellom innsiden og utsiden av produktet, som er dannet ved oppløsning av medikamentet til metningskonsentrasjon med hjelp av fordøyelsesvæsker som har trengt inn på innsiden gjennom filmen. Siden den kompakte filmen av en hydrofob forbindelse knapt nok har åpne rom, er imidlertid væskegjennomtrengningen gjennom filmen langsom, og selv når en osmotisk  
20 trykkforskjell stor nok til å avgi medikamentet til utsiden kan dannes, er oppløsningshastigheten ikke tilstrekkelig på grunn av det vesle totale arealet av de åpne rom som bidrar til avgivelse.

Det er kjent en framgangsmåte hvor partikler av en vannløselig forbindelse er innesluttet i filmen av en hydrofob polymersubstans slik at filmen kan bli porøs i  
25 fordøyelsesorganerved oppløsning og eliminering av nevnte vann-løselige forbindelser.

Imidlertid er denne framgangsmåten likevel ufordelaktig ved at spesielle foranstaltninger er påkrevet for å omslutte en vannløselig substans i filmen, og ved at det er nødvendig å bruke forskjellige tilsetningsstoffer slik som dispergeringsmidler,  
30 myknere, anti-klumpemidler, etc. som gjør resepten komplisert. Videre, selv om filmen kan bli porøs i fordøyelsesorganene, vil dens porøsitet påvirkes av partikkelstørrelsen til de vann-oppløselige forbindelsene eller graden av dispersjon av

nevnte forbindelse i filmen, og derfor kan nødvendigvis ikke porøsiteten kontrolleres nøyaktig.

Fra US patentskrift 4.610.870 er det kjent en tablett som frigjør procainamid-hydroklorid i løpet av 8-12 timer eller lengre, og tablettene er beskrevet som en  
5 blanding der en kjerne inneholdende procainamid-hydroklorid og et hydrokolloidalt glemiddel er belagt med et vannløselig filmdannende middel, slik som celluloseacetat, etylcellulose osv. og et vannløselig filmdannende middel, slik som metylcellulose, hydroksypropylcellulose osv. Som løsningsmiddel for det  
10 at en ikke kan oppnå noen porøs film og følgelig regulerbar avgivelse av den aktive substans.

#### Formål

Hovedformålet med oppfinnelsen er følgelig å anviser en framgangsmåte for  
15 framstilling av slike preparater som overvinner ulempene med kjente framstillingsmåter, og oppnå et preparat med regulerbar avgivelse av den aktive substans.

#### Oppfinnelsen

20 Dette formål oppnås ifølge oppfinnelsen med en framgangsmåte som angitt i den karakteriserende del av patentkrav 1. Ytterligere fordelaktige trekk framgår av de tilhørende uselvstendige kravene.

Oppfinnelsen angår en framgangsmåte for framstilling av et preparat for styrt frigjøring av en farmasøytisk aktiv substans, hvorved en kjerne inneholdende den  
25 farmasøytisk aktive substans spraybelegges med et filmdannende middel.

I henhold til oppfinnelsen tilsettes en blanding av vann og organisk løsningsmiddel etylcellulose eller celluloseacetat, alternativt i kombinasjon med en hydrofil  
polymersubstans, og det filmdannende middel belegges på overflata av kjernen omfattende den farmasøytisk aktive substans, for slik å danne en porøs film  
30 omfattende nevnte polymersubstans eller polymersubstanser, og porøsiteten defineres som

$$1 - [(total\ filmvekt) / (totalt\ filmvolum)] / (reell\ spesifikk\ filmdensitet).$$

I den foreliggende oppfinnelsen er formen av kjernen som skal belegges med den porøse filmen ikke særlig begrenset, og enhver form slik som vanlige tabletter, piller, partikler, korn, etc. kan være egnet for bruk. Imidlertid er det fordelaktig å bruke partikler, korn, etc., fortrinnsvis partikler med en gjennomsnittlig

5 partikkelstørrelse på 300  $\mu\text{m}$  til 2000  $\mu\text{m}$ , og særlig å foretrekke 500  $\mu\text{m}$  til 850  $\mu\text{m}$ . Det er ikke påkrevet at kjernen skal være hydrofob, og både vann-oppløselig kjerne og vann-uoppløselig kjerne kan være egnet for bruk.

Kjernen kan inneholde en lang rekke tilsetninger inkludert fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler, anti-klumpemidler, og buffere, som brukes konvensjonelt  
10 innen dette fagområdet. For eksempel kan sukker slik som sukrose, laktose, manitol, glukose, etc., stivelse, krystallinsk cellulose, kalsiumfosfat, kalsiumsulfat, kalsiumlaktat, etc. inkluderes som fortynningsmidler; og polyvinylalkohol, polyakrylsyre, polymetakrylsyre, polyvinylpyrrolidon, glukose, sukrose, laktose, maltose, sorbitol, manitol, hydroksyetylcellulose, hydroksy-propylmetyl-cellulose,  
15 hydroksypropyl-cellulose, polyetylglykol, gummi arabikum, gelatin, agar, stivelse, kan anvendes som bindemidler. Som smøremidler og anti-klumpemidler kan en avnende f.eks. talkum, magnesiumstearat, kalsiumstearat, kolloidalt silisiumoksid, stearinsyre, voks, herdede oljer, polyetylglykol, natriumbenzoat, natriumlaurylsulfat, magnesiumlaurylsulfat. Videre kan det som buffere anvendes  
20 organiske syrer slik som fumarsyre, ravsyre, sitronsyre, maleinsyre og deres salter.

Blant etylcellulose og celluloseacetat er etylcellulose mest foretrukket.

Etylcellulose er helst en vann-uløselig etylcellulose med et etoksyinnhold på 40 til 55%, fortrinnsvis 43% til 51%, med en viskositet (viskositet målt i 5% etylcellulose i toluen/etanol-blanding (4:1) ved 25 °C) på 4 til 350 cP.

25 I tillegg til etylcellulose og celluloseacetat kan det i det filmdannende midlet anvendes en hydrofil polymersubstans. Nærmere bestemt kan den hydrofile polymersubstansen være en polymersubstans oppløselig i tarmen, en polymersubstans oppløselig i magen, og en polymersubstans oppløselig både i magen og tarmen.

Eksempler på den hydrofile polymersubstansen er polysakkarider valgfritt med  
30 sulfatgrupper slik som pullulan, dextrin, alkalimetallalginat, etc.; polysakkarider med en hydroksy-alkylgruppe eller en karboksy alkylgruppe slik som hydroksypropyl-cellulose, hydroksypropyl-metylcellulose, karboksymetylcellulose-natrium, etc.; samt

metylcellulose, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol eller polyetylenglykol. Blant disse er polymersubstanser hydroksypropyl-cellulose eller polyetylenglykol særlig foretrukket.

Som polymersubstans oppløselig i tarmen, kan en anvende en polymersubstans med filmdannende egenskaper og løselig i vann med pH 5 eller høyere, slik som (1) karboksyalkyl-cellulose, (2) cellulosederivat med monoesterbinding av dibasisk syre, (3) polyvinylderivat med monoesterbinding av dibasisk syre, (4) maleinsyre-vinylkopolymer eller (5) polymer av typen akrylsyre. Et spesifikt eksempel på (1) er karboksymetylcellulose; spesifikke eksempler på (2) er celluloseacetat-fthalat, celluloseacetat-raviat, metylcellulose-fthalat, hydroksymetyletylcellulose-fthalat, hydroksypropylmetyl-cellulose-fthalat, hydroksypropyl-metylcellulose-acetat-raviat; spesifikke eksempler på (3) er dibasiske syremonoestere av vinylpolymerer, slik som polyvinylalkohol-fthalat, polyvinylbutyrat-fthalat, polyvinylacetoacetal-fthalat; spesifikke eksempler på (4) er vinylacetat-maleinanhydrid-kopolymer, vinylbutyl-eter-maleinsyreanhydrid-kopolymer, styren-maleinsyre monoester kopolymer; og spesifikke eksempler på (5) er metylakrylat-metakrylsyre-kopolymer, styren-akrylsyrekopolymer, metylakrylat-metakrylsyre-oktylakrylat-kopolymer, Eudragit L og S (handelsnavn til Rhom-Pharma, metakrylsyre-metylmetakrylat-kopolymer). Blant disse er karboksymetyl-cellulose, hydroksypropylmetyl-cellulose-acetat-raviat eller Eudragit L særlig foretrukket.

Som polymersubstans løselig i magen, kan en anvende enhver polymersubstans løselig i vann med pH 6 eller lavere og med filmdannende egenskaper, inkludert (a) cellulose-derivater med mono-eller di-substituerte aminogrupper, (b) polyvinylderivater med mono-eller di-substituerte aminogrupper, (c) akrylsyre-polymer med mono-substituert aminogruppe, etc. Spesifikke eksempler på (a) er benzylaminometylcellulose, dietylaminometylcellulose, piperidyletylhydroksyetyl-cellulose og celluloseacetat-dietylamoacetat. Spesifikke eksempler på (b) er vinyl-dietylamin-vinylacetat-kopolymer, vinylbenzylamin, vinylacetatkopolymer, polyvinylacetal-dietylamoacetat, vinylpiperidyl-acetoacetalvinylacetat-kopolymer, polydietylaminometyl-styren, og spesifikke eksempler på (c) er Eudragit E (handelsnavn til Rohm-Pharma, metylmetakrylat-butyl metakrylat-dimetylamoetyl-metakrylat-kopolymer) og polydimetylamoetyl-metakrylat. Blant disse er

polyvinylacetal-dietylamoacetat eller Eudragit E særlig foretrukket.

Som polymersubstans løselig både i magen og tarmen kan en anvende en polymersubstans med filmdannende egenskaper og løselig i vann med pH 4.5 eller lavere og vann med pH 6 eller høyere, inkludert kopolymerer av typen vinylpyridin-akrylsyre, karboksymetyl-polysakkarid med mono- eller di-substituert aminogruppe eller derivater av typen polyvinylamino-syre. Spesifikke eksempler på vinylpyridin-akrylsyre type kopolymer er 2-metyl-5-vinylpyridin/metylmetakrylat-/metakrylsyre kopolymer, 2-metyl-5-vinylpyridin/metylakrylat/metakrylsyre-kopolymer, 2-vinyl-5-etylpyridin/metakrylsyre/styren-kopolymer, 2-vinyl-5-etylpyridin/metakrylsyre/-metylakrylat-kopolymer, 2-vinylpyridin/metakrylsyre/metylakrylat-kopolymer og 2-vinylpyridin/metakrylsyre/akrylonitril-kopolymer. Spesifikke eksempler på karboksymetylpolysakkarider med mono-eller disubstituert aminogruppe er karboksymetyl-piperidyl-stivelse og karboksymetyl-benzylaminocellulose, og spesifikke eksempler på polyvinylaminosyre-type-derivater er poly-2-(vinylfenyl)glycin, og N-vinylglycin-styren-kopolymer.

Kombinasjonen av etylcellulose eller celluloseacetat og den hydrofile polymersubstansen er ikke særlig begrenset, men en foretrukket kombinasjon omfatter en polymersubstans løselig i tarmen. En særlig foretrukket kombinasjon er etylcellulose og hydroksypropylcellulose, karboksymetyletyl-cellulose eller hydroksypropylmetylcelluloseacetat-raviat. Forholdet mellom etylcellulose eller celluloseacetat og den hydrofile polymersubstansen bør fortrinnsvis være 0.05 til 0.5 vektdeler av den hydrofile polymersubstansen pr vektdel av etylcellulose eller celluloseacetat.

Den porøse filmen omfattende etylcellulose eller celluloseacetat eller en kombinasjon med den hydrofile polymersubstans har vanligvis et utseende som en svamp, og har regulære eller irregulære porer av mikroskopisk størrelse, som er innbyrdes sammenhengende.

Porøsiteten til den porøse filmen er angitt ved formelen (I):

$$1 - [(total\ filmvekt) / (totalt\ filmvolum)] / (reell\ spesifikk\ filmdensitet).$$

Generelt bør porøsiteten anordnes for å ha en verdi mellom 0.4 og 0.9, fortrinnsvis mellom 0.5 og 0.85.

Tykkelsen av filmen kan reguleres ved mengden av etylcellulose eller

celluloseacetat i forhold til kjernen, og det er ønskelig at etylcellulose eller celluloseacetat brukes i en mengde innen området 3 til 100 vekt%, fortrinnsvis 5 til 50 vekt% på basis av kjernen. Når etylcellulose eller celluloseacetat brukes i kombinasjonen med den hydrofile polymersubstansen, bør den totale mengden av begge substansene helst være innen området nevnt ovenfor.

I preparatet framstilt ifølge den foreliggende oppfinnelsen er det ved passende regulering av tykkelse og porøsitet mulig å framstille et preparat med en ønsket oppløsningshastighet. F.eks., når den farmasøytiske aktive substansen innbefattet i kjernen er et legemiddel som er ønskelig skal framvise farmasøytisk effekt innen en kort tidsperiode etter administrering, er det å foretrekke å lage filmen tynnere og derfor porøsiteten større, mens i tilfelle med et legemiddel som ønskes skal avgis vedvarende over en lengre tidsperiode, er det fordelaktig å lage filmen tykkere og dens porøsitet mindre.

Som den farmasøytiske aktive substans som skal inneholdes i nevnte kjerne, kan ethvert legemiddel egnet for oral administrering anvendes. Eksempler på slike farmasøytiske aktive substanser er vitaminer, aminosyrer, peptider, kjemoterapeutiske midler, antibiotika, midler som påvirker åndedrettsorganene, hostestillende og slimdrivende midler, antisvulstmidler, autonome legemidler, nevrosykotropiske midler, muskelavslappende midler, legemidler som påvirker fordøyelsesorganene, antihistaminer, motgifter, sovemidler, antiepileptiske midler, febernedsettende midler, smertestillende midler, antibetennelsesmidler, hjertestimulerende midler, rytmeregulerende midler, hypotensive diuretika, vasodilaterende midler, hypolipidiske midler, fordøyelsesstimulerende midler, antikoaguleringsmidler, levermedesin, blodsukkermedsettende midler, blodtrykksregulerende midler, etc.

Preparatet framstilt ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan framstilles ved overspraying av en kjerne inneholdende en farmasøytisk aktiv substans med en blanding av vann og organisk løsningsmiddel inneholdende en etylcellulose eller celluloseacetat eller en blanding av etylcellulose eller celluloseacetat og en hydrofil polymersubstans for å danne en porøs film av denne/disse på overflaten av kjernen.

Framstillingen av en kjerne kan utføres ifølge ordinære framgangsmåter som beskrevet i Remington's Pharmaceutical Science 17th ed., s.1603 til 1632, s. 1633 til

1643 (Mark publishing Company, publisert i 1985). F.eks. kan kjernen framstilles ved å blande en farmasøytisk substans med et passende tilsetningsmateriale eller tilsetningmaterialer (dvs. fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler, etc.) og deretter granulere blandingen i samsvar med våtekstruderingsgranuleringsmetoden, 5 rotasjonsgranuleringsmetoden, fluidiseringsgranuleringsmetoden, etc. Alternativt kan kjernen framstilles i samsvar med rotasjonsgranulasjonsmetoden, skålbelegningsmetoden, fluidiserings-belegningsmetoden, etc. hvormed en farmasøytisk substans eller en blanding av substansen og et tilsetningsmiddel eller tilsetningsmidler tilsettes litt etter litt til inerte bæreparkler mens en oppløsning av et bindemiddel oppløst i et 10 passende løsningsmiddel slik som vann, en lavere alkohol (metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etc.), en lavere alkanol (aceton, metyletyl-keton, etc.), kloroform, diklormetan, dikloretan eller en blanding av disse sprayes på overflaten av de inerte bæreparklene. I dette tilfellet kan inerte bæreparkler framstilt fra sukrose, laktose, stivelse, krystallinsk cellulose etc. være egnet for bruk. Slike 15 bæreparkler bør fortrinnsvis ha en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 300  $\mu\text{m}$  til 1500  $\mu\text{m}$ .

Ved belegging av kjernen med en porøs film kan en som det organiske løsningsmidlet anvende ethvert løsningsmiddel som kan løse opp etylcellulose eller celluloseacetat, slik som lavere alkanoler f.eks. metanol, etanol, isopropanol, n- 20 propanol, n-butanol, og lavere alkanoner slik som aceton, metyletylketon, og acetonitril. Blant disse er lavere alkanoler foretrukket, og særlig foretrukne løsningsmidler er etanol og isopropanol. Blandingsforholdet mellom vann og det organiske løsningsmidlet kan passende varieres innen området fra 9 til 0.5 volumdeler av det organiske løsningsmidlet pr. volumdel vann, og porøsiteten til den 25 porøse filmen omfattende etylcellulose eller celluloseacetat, evt. kombinert med den hydrofile polymersubstansen kan lett reguleres ved å forandre dette forholdet. Porøsiteten i den porøse filmen blir som en generell regel større når andelen av vann i blandingen av vann/organisk løsningsmiddel økes og reduseres når andelen av det organiske løsningsmidlet økes.

30 Konsentrasjonen av etylcellulose eller celluloseacetat i blandingen av vann og organisk løsningsmiddel bør fortrinnsvis være 2 til 30 vektprosent. Også når etylcellulose eller celluloseacetat brukes i kombinasjonen med en hydrofil

polymersubstans bør fortrinnsvis den totale konsentrasjonen av begge substansene være innen det ovennevnte området.

Spraybelegging kan utføres ifølge konvensjonelle belegningsmetoder. F.eks. kan dette enkelt utføres ved å oppløse etylcellulose eller celluloseacetat, evt. kombinert med en hydrofil polymersubstans, i en blanding av vann og organisk løsningsmiddel, og spraye den resulterende belegningsopp-løsningen på overflaten av en kjerne i samsvar med fluidiseringsbelegningsmetoden, eller skålbelegnings-metodenc. F.eks. er det i samsvar med skålbelegningsmetoden mulig å utføre framgangsmåten ved å plassere kjerner i en belegningsskål, spraye en blanding av vann og organisk løsningsmiddel inneholdende etylcellulose eller celluloseacetat eller en kombinasjon av etylcellulose eller celluloseacetat og en hydrofil polymersubstans gjennom en dyse i en sprøytepistol mens belegningsskåla roteres, og deretter tørke belegget.

På dette tidspunktet kan det om ønskelig også tilsettes f.eks. talkum eller titandioksid som antiklumpemiddel.

Preparatet framstilt ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan administreres som det er i form av fylte kapsler når preparatet er utformet som partikler.

Det farmasøytiske preparatet for styrt avgivelse framstilt ifølge den foreliggende oppfinnelsen er kjenneteknet ved at det viser rask igangsetting av avgivelse. Dette er fordi, siden filmen er porøs, fordøyelsesvæsker trenger inn i det indre av produktet og løser opp den farmasøytisk aktive ingrediensen fra tidspunktet umiddelbart etter administrering. I tillegg er preparatet framstilt ifølge den foreliggende oppfinnelsen kjenneteknet ved at avgivelseshastigheten lett kan styres ved å endre porøsiteten i filmen. F.eks, i tilfellet hvor det er nødvendig å redusere variasjonen av blodkonsentrasjonen av den farmasøytisk aktive substansen fordi den minimale terapeutisk effektive blodkonsentrasjonen av den aktive substansen er nær dens toksiske blodkonestrasjon, er det mulig å minimalisere variasjonen mellom den høyeste og laveste blodkonsentrasjonen derav ved å gjøre porøsiteten til filmen mindre for å frambringe den terapeutiske effekt av den aktive substansen mens blodkonsentrasjonen derav holdes lavere enn den toksiske konsentrasjonen. Videre, i det tilfelle hvor det er ønskelig at den farmasøytisk aktive substansen framviser langvarig virkning, er det mulig å avgi den aktive substansen med en konstant hastighet over en lengre tidsperiode ved å gjøre porøsiteten til filmen mindre. På den

andre side, i det tilfellet hvor det er ønskelig at den aktive substansen framviser rask virkning, er det mulig å avgi den aktive substansen fra tidspunktet umiddelbart etter administrering ved å gjøre porøsiteten i filmen større.

Videre er det farmasøytiske preparatet med en porøs film omfattende etylcellulose eller celluloseacetat og en hydrofil polymersubstans effektivt for å løse opp og avgi den farmasøytiske substansen raskere og innen et kortere tidsintervall etter administrering fordi porøsiteten i filmen i seg selv blir ytterligere større ved oppløsning av den hydrofile substansen som utgjør en del av den porøse filmen.

I tillegg er preparatet framstilt ifølge den foreliggende oppfinnelsen på ingen måte mindreverdig med hensyn til motstandsevne mot fuktighet, lysskjermende egenskap, motstandsevne mot vann eller slistasjebestandighet sammenlignet med kjente produkter med en kompakt film av en hydrofob polymersubstans.

Som beskrevet ovenfor er preparatet framstilt ifølge den foreliggende oppfinnelsen egnet for styrt avgivelse og opprettholder på samme tid fordelene til preparatene fra kjent teknikk som sådan.

#### **Eksperimentelle eksempler.**

##### **(1) Framstilling av produktet:**

En kilo Nonpareil (handelsnavn for sfæriske partikler av sukrose, framstilt av Freund) med partikkelstørrelse fra 710 til 840  $\mu\text{m}$  ble anbragt og tromlet i en sentrifugal fluidiseringsgranulator (CF-360 EX modell, framstilt av Freund), og dertil ble gradvis tilsatt en kilo dilthiazem-hydroklorid-pulver under oversprøyting med en vann/etanol-oppløsning (vektforhold = 3:1) inneholdende 400 g sukrose for å dekke det rundt Nonpareil. Deretter ble de framstilte dilthiazem-hydroklorid-partiklene sprayet med en beleggings-oppløsning av 300 g etylcellulose (etoksyinnhold: 49.6%) oppløst i 2.7 kg av en blanding av vann og etanol (vektforhold = 3:7, 2:8 eller 1.5:8.5) under blåsing med varm luft. Ved tørking etter spraying, ble det dannet dilthiazem-hydroklorid-inneholdende preparat med porøse etylcellulose-filmer hver med forskjellige porøsitet.

30

##### **(2) Sammenligning av avgivelseshastighet:**

For de respektive preparatene framstilt som beskrevet ovenfor, ble

oppløsningsprøver utført i samsvar med oppløsningsteststandarden ifølge Paddle's metode spesifisert i Japanese Pharmacopoeia, revisjon 11.

(3) Resultater:

5 Oppløsningsprosenten av den aktive substans (diltiazem-hydroklorid) er vist i tabell 1.

Tabell 1

10	Produkt <sup>*1</sup>	Porøsitet <sup>*2</sup>	Oppløsningsprosent		
			4 timer	10 timer	24 timer
	A	0.83	34	77	100
	B	0.54	20	53	86
	C	0.42	17	34	52

\*1; A - C angir følgende produkter:

- 15 A: produkt framstilt ved bruk av en blanding av vann/etanol (3:7) som løsningsmidlet i belegningsoppløsningen;
- B: produkt framstilt ved bruk av en blanding av vann/etanol (2:8) som løsningsmidlet for belegningsoppløsningen;
- 20 C: produkt framstilt ved bruk av en blanding av vann/etanol (1.5:8.5) som løsningsmidlet for belegningsoppløsningen;

\*2: porøsiteten ble beregnet i samsvar med formelen (I) ovenfor.

Som en kan se fra tabell (I) ovenfor, framgår det at når andelen av vann i blandingen av vann/etanol blir mindre, blir porøsiteten til filmen mindre og tiden  
25 nødvendig for å løse opp 100% av den aktive substansen blir lengre.

**Eksempel 1**

500 g Nonpareil med partikkelstørrelse fra 710 til 840  $\mu\text{m}$  ble plassert og tromlet i en sentrifugal fluidiserings-granulator, og til dette ble gradvis tilsatt 1 kg theofyllin  
30 (kjemisk navn: 3,7-dihydro-1,3-dimetyl-1H-purin-2,6-dion) i form av et fint pulver under spraying av en oppløsning av 270 g sukrose oppløst i 145 ml vann for å dekke

det rundt Nonpareil. Deretter ble 1 kg av de oppnådde theofyllin-partiklene plassert og tromlet i en sentrifugalfluidiserings-granulator, og på dette ble sprayet en oppløsning av 90 g etylcellulose og 10 g hydroksypropylcellulose oppløst i 1.9 kg av en blanding av vann/etanol (3:7) under blåsing med varm luft. Etter tørking ble det 5 oppnådd 1.1 kg theofyllin-partikler belagt med en porøs etylcellulose-hydroksypropyl-cellulose-film.

Det oppnådde produktet hadde en porøsitet på 0.81.

### Eksempel 2

10 1 kg Nonpareil med partikkelstørrelse fra 710 til 840  $\mu\text{m}$  ble plassert og tromlet i en sentrifugalfluidiserings-granulator, og til dette ble det gradvis tilsatt 1 kg natrium-salicylatpulver under spraying med 800 g av en blanding av vann/etanol inneholdende 400 g sukrose for å feste det rundt Nonpareil. Deretter ble 500 g av de 15 oppnådde natriumsalicylat-partiklene anbragt i et fluidisert leie for belegging og, under rotasjon med blåsende luft, ble en blanding av 100 g etylcellulose oppløst i 900 g av en blanding av vann/etanol (2:8) tilsatt 50 g talkum, sprayet derpå under blåsing med varm luft. Ved tørking etter spraying ble det oppnådd 600 g natrium-salicylat-partikler belagt med en porøs etylcellulose-film. Det oppnådde produktet hadde en porøs film med en porøsitet på 0.68.

20

### Eksempel 3

1.33 kg Nonpareil med partikkelstørrelse fra 500 til 710  $\mu\text{m}$  ble plassert og tromlet i en sentrifugalfluidiserings-granulator, og til dette ble det gradvis tilsatt en blanding av 1 kg (+)-(2S,3S)-3-acetoksy-8-klor-5-(2-(dimetylamino)etyl)-2,3- 25 dihydro-2-(4-metoksyfenyl)-1,5-benzodiazepin-4(5H)-on-maleat i form av fint pulver og 1.67g ravsyre under spraying med en oppløsning av 652 g sukrose oppløst i 1957 g av en blanding av vann/etanol (3:1) for å feste det rundt Nonpareil. Deretter ble 2 kg av de oppnådde partiklene plassert og tromlet i en sentrifugalfluidiserings-granulator, og en oppløsning av 190 g etylcellulose og 10 g hydroksypropyl-cellulose 30 oppløst i 1.8 kg av en blanding av vann/etanol (3:7) ble sprayet derpå, under blåsing med varm luft. Etter tørking ble det oppnådd 2.2 kg partikler belagt med en porøs etylcellulosehydroksypropylcellulose film.

Produktet hadde en porøs film med en porøsitet på 0.85.

#### Eksempel 4

En blanding av 300 g dilthiazem-hydroklorid, 611 g laktose og 150 g stivelse fra  
5 korn ble knadd med 30 g polyvinyl pyrolidon og 100 ml vann, og de oppnådde  
partiklene ble sortert for å gi partikler for pressing av tabletter. Deretter ble det  
tilsatt 8 g magnesiumstearat til partiklene, og blandingen ble presset til tabletter av  
en roterende tablettmaskin (RT F-9-2 modell, framstilt av Kikusui Seisakusho) for å  
gi tabletter med diameter 8 mm. De framstilte tablettene (500 g) inneholdende  
10 dilthiazem-hydroklorid ble plassert i en belegningsskål, og en blanding av  
vann/etanol (3:7) inneholdende 5 vektprosent etylcellulose ble sprayet derpå ved  
romtemperatur. Etter tørking ble det oppnådd tabletter belagt med en porøs  
etylcellulose-film.

Det oppnådde produkt hadde en porøs film med en porøsitet på 0.67.

15

#### Eksempel 5

500 g theofyllin-partikler (kjerner) framstilt på samme måte som i eksempel 1 ble  
plassert i en sentrifugalfluidiserings-granulator, og en oppløsning av 50 g  
etylcellulose oppløst i en blanding av vann/isopropanol (4:6) ble sprayet derpå under  
20 blåsing med varm luft. Etter tørking ble det oppnådd omtrent 500 g partikler belagt  
med en porøs etylcellulose-film.

Produktet hadde en porøs film med en porøsitet på 0.78.

#### Eksempel 6

500 g natriumsalicylat-partikler (kjerner) framstilt på samme måte som i eksempel  
25 2 ble plassert i en fluidiseringsbelegningsanordning. 50 g talkum ble tilsatt til en  
oppløsning av 100 g celluloseacetat i 900 g av en blanding av vann/acetone (2:8), og  
blandingene ble sprayet på overflaten av partiklene under blåsing med varm luft. Ved  
tørking etter spraying ble det oppnådd 600 g partikler belagt med en porøs cellulose-  
acetatfilm.

30 Partiklene hadde en porøs film med en porøsitet på 0.74.

**Eksempel 7**

Eksempel 1 ble gjentatt med unntak av at 100 g cellulose acetatbutyrat ble brukt istedet for celluloseacetat for å gi 600 g partikler belagt med en porøs cellulose-acetatbutyrat-film.

5 Det oppnådde produkt hadde en porøs film med en porøsitet på 0.78.

**Eksempel 8**

1 kg partikler (kjerner) framstilt på samme måte som i eksempel 3 ble plassert og tromlet i en sentrifugalfluidiseringsgranulator, og en oppløsning av 95 g

10 etylcellulose og 5g polyvinylpyrrolidon oppløst i 900g av en blanding av vann/etanol (3:7) ble sprayet derpå under blåsing med varm luft. Ved tørking etter spraying ble det oppnådd 1.1 kg partikler belagt med en porøs etylcellulose-polyvinyl-pyrrolidon-film.

Det framstilte produktet hadde en porøs film med en porøsitet på 0.81.

15

**Eksempel 9**

Eksempel 8 ble gjentatt med unntak av at 95 g etylcellulose og 5 g polyetylen-glykol ble brukt for å gi 1.1 kg partikler belagt med en porøs etylcellulose-polyetylen-glykol-film.

20 Det oppnådde produkt hadde en porøs film med en porøsitet på 0.79.

**Eksempel 10**

Eksempel 8 ble gjentatt med unntak av at 95 g etylcellulose og 5 g metylcellulose ble brukt for å gi 1.1 kg partikler belagt med en porøs etylcellulose-metylcellulose-

25 film.

Det oppnådde produkt hadde en porøs film med en porøsitet på 0.82.

**Eksempel 11**

Eksempel 8 ble gjentatt med unntak av at 95 g etylcellulose og 5 g hydrokso-propylmetylcellulose ble brukt for å gi 1.1 kg partikler belagt med en porøs etylcellulose-hydrokso-propylmetylcellulose-film.

30

Det oppnådde produkt hadde en porøs film med en porøsitet på 0.76.

**Eksempel 12**

Eksempel 8 ble gjentatt med unntak av at 95 g etylcellulose og 5 g hydroksypropyl-cellulose-acetat-raviat ble brukt for å gi 1.1 kg partikler belagt med en porøs etylcellulose-hydroksypropylcellulose-acetat-raviat-film.

- 5 Det oppnådde produkt hadde en porøs film med en porøsitet på 0.84.

**Eksempel 13**

Eksempel 8 ble gjentatt med unntak av at 95 g etylcellulose og 5 g Eudragit L ble brukt for å gi 1.1 kg partikler belagt med en porøs etylcellulose-Eudragit L-film.

- 10 Det oppnådde produkt hadde en porøs film med en porøsitet på 0.79.

**Referanseeksempel 1** Preparat med porøs film av kun etylcellulose.*(1) Framstilling av preparatet*

Ett kg Nonpareil (varenavn for sfærisk granulater av sukrose, framstilt av Freund)  
15 med partikkelstørrelser i området 710-840  $\mu\text{m}$  ble plassert og tromlet i en sentrifugalfloidiserings-granulator (CF-360 EX, framstilt av Freund), og til dette ble det gradvis tilsatt 1 kg dilthiazem-hydroklorid-pulver under påspraying av en vann/etanol-løsning (vektforhold = 3:1) med innhold av 400 g sukrose for å dekke Nonpareil. Deretter ble det oppnådde dilthiazem-hydroklorid-granulatet sprayet med  
20 en løsning av 300 g etylcellulose (etoksyinnhold: 48-49.5%) oppløst i 2.7 kg vann/etanol-blanding (vektforhold = 3:7, 2:8 eller 1.5:8.5) under blåsing med varm luft. Etter påfølgende tørking ble det oppnådd dilthiazem-hydroklorid-holdige preparater (A), (B) og (C) dekket med en porøs etylcellulosefilm, hver med ulik porøsitet.

- 25 Deretter ble det som kontroll framskaffet et preparat (D) dekket med en kompakt etylcellulosefilm laget på samme måte som beskrevet foran, med unntak av at 2.7 kg etanol ble brukt istedet for vann/etanol-blandingen.

*(2) Sammenlikning av frigjøringshastighet*

- 30 For de respektive preparatene oppnådd som beskrevet foran ble det utført oppløsningstester ifølge teststandarden av Paddle, som angitt i 11. utg. av Japanese Pharmacopoeia.

*(3) Resultater*

Resultatene er vist i tabell 2 nedenfor.

**Tabell 2**

5	Preparat	Bl.forhold vann/EtOH	Film- porøsitet	Oppløsningsprosent (%)		
				4 timer	10 timer	24 timer
	A (oppf.)	3:7	0.83	34	77	100
	B (oppf.)	2:8	0.54	20	53	86
	C (oppf.)	1.5:8.5	0.42	17	34	52
	D (ref.)	Kun EtOH	0.20	4	15	32

10

Som det går fram av tabell 2, kan en se at filmporøsiteten i preparatene (A) til (C), som ble framstilt ved å anvende vann/etanol-blandingen som beleggingsløsningsmiddel, varierte fra 0.42 til 0.54 og 0.83, mens oppløsningsprosenten for den aktive substans (diltiazem-hydroklorid) varierte fra 15 52% til 86% og 100% etter 24 timer. Med andre ord var oppløsningsprosenten for den aktive substans regulert av porøsiteten.

På den andre siden kan en for preparat (D) framstilt ved anvendelse av kun etanol se at filmporøsiteten var så lav som 0.20, og oppløsningsprosenten for den aktive substans etter 24 timer var kun 32%.

20

**Referanseeksempel 2** Preparat med porøs film av en blanding av etylcellulose og hydroksypropylcellulose.

*(1) Framstilling av preparatet*

1:35 kg Nonpareil; som var det samme som i referanseeksempel 1 foran, ble 25 plassert og tromlet i en sentrifugalfluidiseringsgranulator (CF-360 EX, framstilt av Freund), og til dette ble det gradvis tilsatt en blanding av 0.810 kg (+)-(2S,3S)-3-acetoksy-8-klor-5-[2-(dimetyl amino)etyl]-2,3-dihydro-2-(4-metoksyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-maleat-pulver og 1.35 kg ravsyrepulver mens en vann/etanol-løsning (vektforhold = 3:1) med innhold av 805 g sukrose ble sprayet på

for å dekke Nonpareil.

Deretter ble 250 g av det oppnådde granulat sprayet med en beleggløsning av 22.5 g etylcellulose (etoksyinnhold: 48 til 49.5%) og 2.5 g hydroksypropylmetylcellulose oppløst i 225 g vann/etanol-blanding (vektforhold = 3.5:6.5 eller 3:7) mens varm luft ble blåst over. Etter påfølgende tørking ble det oppnådd preparater (E) og (F) dekket med porøse filmer av etylcellulose, hver med ulik porøsitet.

Deretter ble det som kontroll laget et preparat (G) belagt med en kompakt film av en blanding av etylcellulose og hydroksypropylcellulose på samme vis som angitt foran, bortsett fra at 225 g etanol ble anvendt istedet for vann/etanol-blandingen.

10

(2) *Sammenlikning av frigjøringshastighet*

Det ble utført oppløsningstester for de respektive oppnådde preparatene på samme vis som i referanseeksempel 1.

15 (3) *Resultater*

Resultatene er vist i tabell 3 nedenfor.

**Tabell 3**

<i>Preparat</i>	<i>Bl.forhold vann/EtOH</i>	<i>Film- porøsitet</i>	<i>Oppløsningsprosent (%)</i>		
			<i>2 timer</i>	<i>4 timer</i>	<i>10 timer</i>
E (oppf.)	3.5:6.5	0.90	59	94	100
F (oppf.)	3:7	0.85	27	74	100
E (ref.)	Kun EtOH	0.25	0	5	32

Som en kan se av tabell 3 foran oppviste preparatene (E) og (F) framstilt ved bruk av vann/etanol-blanding en større porøsitet, selv om filmene ble laget av en blanding av hydrofobt polymermateriale og et hydrofilt polymermateriale, hvorved de aktive substansene var fullstendig oppløst etter 10 timer, mens preparatet (G) som ble framstilt ved å anvende kun etanol oppviste lavest porøsitet og utilstrekkelig oppløsning, dvs.kun 32% oppløsning etter 10 timer.

25

Patentkrav.

1. Framgangsmåte for framstilling av et preparat for styrt frigjøring av en farmasøytisk aktiv substans, hvorved en kjerne inneholdende den farmasøytisk aktive substans spraybelegges med et filmdannende middel,  
5 **k a r a k t e r i s e r t** ved at en blanding av vann og organisk løsningsmiddel tilsettes etylcellulose eller celluloseacetat, alternativt i kombinasjon med en hydrofil polymersubstans, og at det filmdannende middel belegges på overflata av kjernen omfattende farmasøytisk aktiv substans, for slik å danne en porøs film omfattende  
10 nevnte polymersubstans eller polymersubstanser, idet porøsiteten defineres som
$$1 - [(total\ filmvekt) / (totalt\ filmvolum)] / (reell\ spesifikk\ filmdensitet).$$
2. Framgangsmåte ifølge krav 1,  
**k a r a k t e r i s e r t** ved at den porøse film framstilles med en porøsitet i området 0.4 og 0.9, fortrinnsvis 0.5 - 0.85.
- 15 3. Framgangsmåte ifølge krav 1 eller 2,  
**k a r a k t e r i s e r t** ved at den porøse filmen framstilles med et innhold av 0.05-0.5 vektdeler hydrofil polymersubstans pr. vektdel etylcellulose eller celluloseacetat.
4. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 3,  
**k a r a k t e r i s e r t** ved at den hydrofile polymersubstansen velges fra gruppen  
20 bestående av polymersubstanser løselige i tarmen, polymersubstanser løselige i magen og polymersubstanser løselig både i tarm og mage.
5. Framgangsmåte ifølge krav 4,  
**k a r a k t e r i s e r t** ved at den hydrofile polymersubstansen velges blant gruppen bestående av polysakkarider som valgfritt oppviser en sulfatgruppe,  
25 polysakkarider med en hydroksyalkylgruppe, polysakkarider med en karboksyalkylgruppe, metylcellulose, polyvinylpyrolidon, polyvinylalkohol og polyetylenglykol; polymersubstansen løselig i tarmen velges blant gruppen bestående av karboksyalkyl-cellulose, cellulosederivat med en monoesterbinding av en dibasisk syre, polyvinylderivat med monoesterbinding av en dibasisk syre, maleinsyre-vinyl-  
30 kopolymer og akrylsyre-polymer; polymersubstansen oppløselig i magen velges blant gruppen bestående av cellulosederivat med mono- eller di-substituert aminogruppe, polyvinylderivat med mono- eller di-substituert aminogruppe og akrylsyrepolymer

med mono-substituert aminogruppe; og polymersubstansen løselig i både mage og tarm velges blant gruppen bestående av vinylpyridin-akrylsyre-kopolymer, karboksymetyl-polysakkarider med mono- eller di-substituert aminogruppe og derivater av typen polyvinylaminosyre.

5 6. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 5,

**k a r a k t e r i s e r t** ved at den porøse filmen som framstilles omfatter etylcellulose og hydroksypropylcellulose.

7. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 6,

**k a r a k t e r i s e r t** ved at kjernen som belegges inneholder en organisk syre.

10 8. Framgangsmåte ifølge krav 7,

**k a r a k t e r i s e r t** ved at det som organisk syre anvendes ravsyre.