



(12) PATENT

(19) NO

(11) 337922

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20056046	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.06.04 PCT/FR2004/01400
(22)	Inng.dag	2005.12.19	(85)	Videreføringsdag	2005.12.19
(24)	Løpedag	2004.06.04	(30)	Prioritet	2003.06.06, FR, 03 06900 2003.06.30, US, 10/610,668
(41)	Alm.tilgj	2005.12.19			
(45)	Meddelt	2016.07.11			
(73)	Innehaver	Ethypharm, 21, rue Saint Matthieu, FR-78550 HOUDAN, Frankrike Pascal Oury, 91, rue de Versailles, FR-78150 LE CHESNAY, Frankrike Gael Lamoureux, 1, Grande Rue, FR-28210 LE BOULLAU THIERRY, Frankrike Chatherine Herry, 46, route de Nonancourt, FR-27810 MARCILLY-SUR-EURE, Frankrike Yann Prevost, 6, rue de Dreux, FR-28170 TREMBLAY-LES-VILLAGES, Frankrike			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Protector Intellectual Property Consultants AS, Oscarsgate 20, 0352 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Oralt dispergerbar flerlags tablett			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 03017985 A1 WO 9406416 A1			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse angår en flerlags oralt dispergerbar tablett og en fremgangsmåte for fremstilling av denne.

Foreliggende oppfinnelse angår en flerlags oralt dispergerbar tablett og fremgangsmåten for fremstillingen av denne.

Uttrykket "oralt dispergerbar tablett" betyr en tablett som er ment å bli desintegrert eller oppløst i munnen, uten tygging, ved kontakt med spytt innen 60 sekunder, for å danne en partikkelsuspensjon som er lett å svelge.

Disintegrasjonstiden tilsvarer tiden mellom det tidspunkt når tabletten blir anbrakt på tungen og det tidspunktet hvor suspensjonen som er resultat av disintegrasjonen eller oppløsningen av tabletten, blir svelget.

Denne typen tablett er beskrevet, for eksempel, i dokumentene EP 548 356, EP 636 364, EP 1 003 484, EP 1 058 538, WO 98/46215, WO 00/06126, WO 00/27357 og WO 00/51568.

Straks den er svelget, frigir partiklene av aktivt stoff det aktive stoffet til den nedre delen av gastrointestinaltrakten.

På grunn av dets enkelhet i anvendelse, er den oralt dispergerbare tabletten passende for ambulatorisk behandling, mer spesielt for visse pasienter og spesielt eldre eller yngre barn som har problemer med å svelge ved at de finner det ubehagelig, eller til og med umulig, å svelge tabletter eller gelkapsler, selv med samtidig inntak av væske.

Det er estimert at 50% av populasjonen erfarer slike vanskeligheter, med de mulige konsekvensene at de foreskrevne medisinske produktene ikke blir tatt og således en stor påvirkning av effektiviteten til behandlingen (H. Seager, 1998, J. Pharm. Pharmacol. 50, 375-382).

Disse vanskelighetene i svelging bli naturligvis forsterket når flere medisinske produkter trenger å bli tatt gjennom dagen og på denne måten mangfoldiggjøre antallet inntak.

Oralt dispergerbare tabletter omfattende faste kombinasjoner av aktive stoff vil gi en løsning for forbedring av pasientens føyelighet overfor langtidsbehandlinger, slik som ved kroniske patologier som spesielt rammer eldre eller barn.

Forsøk på å fremstille slike tabletter har allerede litt gjort, for eksempel ved tabletering av en enkel blanding omfattende bade tableteringseksipienter og aktive stoffer.

Imidlertid har disse tablettene visse ulemper, spesielt inhomogenitet i innholdet av de aktive stoffene, eller en risiko for inkompatibilitet mellom de forskjellige komponentene i tabletten, aktive stoffer eller eksipienter.

Spesifikt er et første tekniske problem det å oppnå homogenitet i innholdet av aktivt stoff, gjennom formingsprosess, i dette tilfellet tabletering av pulverblandingen, omfattende alle komponentene i nevnte tablett.

Pulverblandinger er generelt komplekse å kontrollere siden de består av flere populasjoner av aktive stoffer og eksipienter, som hver har sin egen størrelse, densitet eller fasongkarakteristikk.

Denne non-uniformiteten gir opphav til øket risiko for segregering, som er reflektert ved gradvis avblanding av visse partikkelpopulasjoner, under lagring eller i fødebeholderen til tableteringsmaskinen.

Den endelige enhetsform har et sterkt variabelt innhold av hvert av de aktive stoffene, og egenhardhet, disintegrasjons eller palatabilitetskarakteristikker er vesentlig forskjellige innen den samme porsjon.

Omhyggelig seleksjon av populasjoner av aktive stoffer og eksipienter er ikke tilstrekkelig til helt eliminere denne risikoen.

Videre, har andre løsninger som er anvendbare for oralt dispergerbare tabletter, blitt foreslått for å forbedre innholdets homogenitet, for eksempel av foreliggende søkere i patentsøknad nr. FR 03 01308 (foreløpig ikke-publisert), men disse er ikke totalt tilfredsstillende for begrensing av risikoen for inkompatibilitet.

Spesifikt, er et andre tekniske problem ved fremstilling av tabletter omfattende en kombinasjon av aktive stoffer, valget av aktive stoffer og eksipienter som kan bli benyttet sammen, av hensyn til risikoen for inkompatibilitet mellom de aktive stoffene eller mellom et aktivt stoff og eksipienter, denne risiko øker når antallet tilstedeværende komponenter i tabletten blir større.

For å redusere disse risiko for inkompatibilitet, hard et vært foreslått løsninger, spesielt ved fremstilling av flerlags tabletter. Slike tabletter har vært beskrevet i flere år (Abrégé de Pharmacie Galénique [Abstract of Farmasøytisk Pharmacy], Le Hir, 3rd ed., p. 269,
5 Evaluation of bilayer tablet maskins - A case study. S.P. Li, M.G. Karth, K.M. Feld, L.C. Di Paolo, C.M. Pendharkar, R.O. Williams, Drug Dev. Ind. Pharm., 21 (5), 571 - 590 (1995)).

WO03017985 A1 beskriver tabletter som kan omfatte to lag hvor hvert av lagene
10 omfatter forskjellige aktive virkestoffer. Lagene kan bestå av belagte kjerne. Tablettene er raskt oppløselige i munnhulen og danner en dispersjon ved kontakt med fuktighet på slimhinnen. WO9406416 A1 beskriver tabletter om omfatter minst tre lag, hvor to av nevnte lag omfatter det samme eller forskjellige virkestoffer. Tablettene fremstilles ved pressing av minst tre pellets. Omtrent 50% av virkestoffet frigis i løpet av 5 minutter.

15

De omfatter flerlags tabletter som blir dannet fra minst to lag som vedhefter seg til hverandre via en overflate.

Hvert lag av tablett har sin egen sammensetning og blir suksessivt dannet ved en
20 syklus av, som begrenser både risikoen for inhomogenitet av innholdet og for fysisk-kjemisk inkompatibilitet.

Imidlertid, krever denne typen tablett formuleringsjusteringer for å sikre kohesjon av de forskjellige lag.

25

Dette målet blir vanligvis oppnådd ved anvendelse av store kompresjonskrefter, noe som resulterer i tabletter med hardhetsverdier som ofte er mye høyere enn 100 N, eller ved nærværet av en binder i minst ett av lagene, i en mengde som er effektiv for å fremme adhesjon mellom lagene.

30

Videre, gjør fremstillingen av en flerlags tablett det mulig å repetere anvendelsen av kompresjonskrefter på hver pulverblanding.

Disse betingelsene er derfor ikke optimale, enten det gjelder tabletter som er ment å bli
35 desintegret hurtig, eller når det gjelder aktive stoffer som krever maskering av deres

bitterhet, via midler slik som et polymerbelegg, som er kjent å være spesielt sensitive overfor sammenpressing og anvendelsen av hvilke er uforenlige med anvendelsen av store sammenpresningskrefter, som øker risikoen for å bryte filmen.

- 5 Dette er grunnet til at det for tiden, blant de faste formene som er ment å bli desintegret i munnen, eksisterer det kun flerlags tabletter som er i form av tabletter eller pastiller for suging, for a administrasjonen av aktive stoffer med lokal virkning, begrenset til den buccale mucosa og oropharynx og at det ikke krever noen annen smaksmaskering enn enkel tilsetning av søtningsmidler.
- 10 Et eksempel på slike tabletter for sublingval administrasjon er Solutricine® vitamin C solgt i Frankrike av Theraplix, som er en trelags tablett omfattende tyrotrycin og askorbinsyre.
- 15 Disse flerlags tablettene for suging har høye hardhetsnivåer for å sikre adhesjonen av lagene, og har en oppholdstid i munnhulen på flere minutter, tilsvarende til tiden under hvilken tablettene sakte desintegrerer.
- 20 Erosjonen og solubilisering er hovedmekanismene for disintegrasjon av slike tabletter, avhenger da direkte av størrelsen på tablettene og dens overflateareal i kontakt med spyttet.
- 25 Som et resultat av begrensningene de innebærer, kan ikke løsningene som har vært foreslått til dags dato ble benyttet for oralt dispergerbare tabletter, og enda mindre når smaken til de aktive stoffene trenger å bli maskert.
- 30 Der finnes så et reelt behov for oralt dispergerbare tabletter som tillater kombinasjonen av forskjellige aktive stoffer, som er eventuelt belagt, uten å ha ulempene ved inhomogenitet i innhold, eller av inkompatibilitet.
- 30 Søkeren har funnet, mot alle forventninger, at det er mulig å fremskaffe en flerlags oralt dispergerbar tablett.

Foreliggende oppfinnelse angår således en tablett som er oralt dispergerbar og som består av minst to over hverandre liggende og integrerte lag, hvor nevnte minst to lag hver omfatter minst ett aktivt stoff.

- 5 Ifølge sin videste definisjon omfatter foreliggende oppfinnelse tabletter som angitt i de vedlagte krav.

Hvert av lagene omfatter en blanding av tabletteringseksipienter. Blandingen av eksipienter omfatter:

- 10 - minst ett oppløselig middel og
- minst ett disintegrerings- og/eller minst ett svellingsmiddel.

Antallet lag er begrenset av den resulterende tykkelsen til tablett, som må være akseptabel for pasienten og overskrider generelt ikke tre.

15

Ifølge en første variant av foreliggende oppfinnelse, er den oralt dispergerbare tablett en tolagstablett omfattende minst ett aktivt stoff i hvert lag.

Ifølge en andre variant av foreliggende oppfinnelse, er den oralt dispergerbare

20 tablett en trelags tablett.

I dette tilfellet kan de tre lagene inneholde ett aktivt stoff eller ett av lagene kan kun inneholde eksipienter.

- 25 Fortrinnsvis er laget inneholdende kun eksipienter lagt inn mellom de to lagene som hver omfatter minst ett aktivt stoff.

Ifølge en variant av foreliggende oppfinnelse, er det aktive stoffet i de to lagene det same basismolekyl, men skiller seg ved naturen til saltet eller basen benyttet, eller på annen måte ved sin polymorfe eller amorfe krystallinske tilstand, oppløselighet og/eller de farmakokinetiske karakteristikkene til molekylet til stede i ett av lagene som er forskjellig fra de til molekylet som er til stede i det andre laget.

30

Ifølge en annen variant av foreliggende oppfinnelse, er det aktive stoff som er til stede i hvert lag kjemisk identisk, men formet forskjellig i hvert av lagene for å ha signifikant forskjellige frigivingsrater *in vitro* og *in vivo*.

- 5 Det aktive stoff er, for eksempel, i form av partikler med modifiserte frigivingsegenskaper, for eksempel vedvarende frigivingsegenskaper, slik at det effektivt frigir over en periode på mellom 8 og 24 timer, eller forsinket frigivingsegenskaper som tillater at det aktive stoff blir frigitt på et spesifikt absorpsjonssete eller unngår degradering i medium med ufordelaktig pH.
- 10 Ifølge denne varianten, er det aktive stoffet i det andre laget i en umiddelbar form, eventuelt belagt dersom molekylet krever enkel smaksmaskering, eller blir modifisert ifølge en frigivingsprofil som er forskjellig fra det første laget.
- 15 Disse frigivings- eller smaksmaskeringskarakteristikkene kan bli oppnådd ved kjente fremgangsmåter for å oppnå dette resultatet, men foretrukket ved hjelp av et polymerbelegg omkring partikkelen av det aktive stoffet.
- 20 Plasmaprofilen som er et resultat av administrasjonen av en slik tablett til en pasient viser flere toppler i plasmakonsentrasjonen, tilsvarende til de forskjellige frigivingsratene av partikler fra hvert av de to lagene, hvor nevnte partikler har blitt svelget samtidig, etter disintegrasjon av den oralt dispergerbare tablett.
- 25 Det aktive stoffet(ene) kan bli valgt fra en hvilken som helst familie av medikamenter, for eksempel fra gastrointestinale sedativee, antacider, analgesika, antiinflammatoriske midler, koronare vasodilatorer, perifere og cerebrale vasodilatorer, antiinfektiva, antibiotika, antivirale midler, antiparasittiske midler, anticancermidler, anxiolytica, neuroleptica, sentralnervesystemstimulants, antidepressiva, antihistaminer, antidiarreal midler, laksativer, kosttilskudd, immunodepressantser
- 30 hypokolesterolaemianter, hormoner, enzymer, antispasmodica, antianginale midler, medisinske produkter som påvirker hjerterytmen, medisinsk produkter benyttet ved behandlingen av arteriell hypertensjon, antimigrenemidler, medisinske produkter som påvirker blodlevring, antiepileptica, muskelavslappende midler, medisinsk produkter benyttet ved behandlingen av diabetes, medisinsk produkter benyttet ved behandlingen
- 35 tyroide dysfunksjoner, diuretika, anorexigene midler, antiastmatica, slimløsende midler,

antitussive midler, mucoregulatorer, dekonjestanter, hypnotica, kvalmestillende midler, hematopoietiske midler, uricosure midler, planteekstrakter, kontrastmidler eller en hvilken som helst annen familie av forbindelser, hvor de aktive stoffer som er kombinert i tablettene mulig blir valgt fra den samme familien, eller fra forskjellige familier.

5

De aktive stoffer kan være i form av de farmasøytisk akseptable salter derav, eller en hvilken som helst polymorf form (rasemisk blanding, enantiomer, etc.). Uttrykket "farmasøytisk akseptable salter" betyr derivatene av de beskrevne forbindelsene i hvilke den basiske farmasøytisk aktive forbindelsen blir omdannet til sitt basisk salt eller syresalt, eksempler på farmasøytisk aktive salter omfatter spesielt de organiske syre- eller mineralsyresaltene av basiske rester slik som aminer; de alkaliske derivatene eller de organiske saltene av syrerester slik som karboksylsyrer, og liknende. De farmasøytisk akseptable saltene omfatter standard ikke-toksiske salter eller de kvarternære ammoniumsaltene av basisforbindelsen dannet for eksempel, fra

10 ikke-toksiske mineral- eller organiske syrer. For eksempel, slike standard ikke-toksiske salter omfatter de avledet fra mineral syrer slik som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, sulfonsyre, sulfamsyre, fosforsyre, salpetersyre og liknende; og saltene fremstilt fra organiske syrer slik som aminosyrer, eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glycolsyre, stearinsyre, melkesyre, malinsyre, tartarsyre, sitronsyre, askorbinsyre,

15 paminsyre, maleinsyre, hydroxymaleinsyre, fenyleddiksyre, glutaminsyre, benzoesyre, salicylsyre, sulfanilinsyre, 2-acetoxybenzoesyre, fumarsyre, toluenesulfonsyre, metanesulfonsyre, etanedisulfonsyre, oxalsyre, isetionsyre, og liknende.

De farmasøytisk akseptable saltene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli syntetisert fra den tilgrunnliggende terapeutiske forbindelsen som inneholder en syre- eller basefraksjon, via standard prosesser. Generelt, kan disse saltene bli fremstilt ved å reagere fri syre eller fri baseformer med en forhåndsbestemt mengde av den passende base eller syre i vann eller i et organisk løsemiddel eller i en blanding av vann og organisk løsemiddel.

30

Ikke-vandige media blir generelt foretrukket. Listene over passende salter er gitt i Remington's Farmasøytisk Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418.

Uttrykket "farmasøytisk akseptable" blir benyttet heri for å vise til forbindelser, materialer, sammensetninger og/eller farmasøytiske former som er, ifølge hva som er vanlig medisinsk akseptert, passende for bruk ved kontakt med humant eller animalsk vev uten toksisitet, irritasjon, allergisk respons eller andre større problemer eller

5 komplikasjoner, for et fornuftig forhold mellom fordel og risiko.

Den flerlags oralt dispergerbare tablett er ifølge foreliggende oppfinnelse spesielt passende for administrering av medisinsk produkter i kombinasjon, siden den gjør det mulig både å redusere antallet enheter som skal tas hver dag av pasienten, og

10 forbedre pasientens aksept av behandlingene for individer som har problemer med svelging.

Kombinasjoner er spesielt studert av farmasøytiske laboratorier; de nevnt nedenfor er gitt som ikke-begrensende eksempler.

15

Kombinasjonene av aktive stoffer er spesielt nyttig i feltet analgesia, når en synergistisk effekt er ønskelig, for eksempel ved kombinasjon av morfin, oxykodon, hydrokodon eller tramadol med et andre analgesisk middel slik som ibuprofen eller paracetamol, eller innen det antiinflammatoriske feltet, ved kombinerer av ketoprofen og naproxen,

20 eller diclofenac med misoprostol.

Det er også mulig å administrere sammen et opioid analgesika, for eksempel oxikodon eller morfin, med en opioid-reseptor antagonist slik som naloxon eller naltrexon, for å unngå misbruket av det medisinske produktet av stoffmisbrukere.

25

Innen antiulcerfeltet, kombinerer de kombinasjonene antiulcermidler, for eksempel en protonpumpe inhibitor slik som omeprazol eller lansoprazol, en H-2 reseptor inhibitor slik som famotidin eller ranitidin, eller en antacid.

30 Innen feltet hypokolesterolaemianter og antidiabetika, er det mulige å kombinerer molekyler som hører til forskjellige familier, disse inkluderer fibrater, for eksempel fenofibrat, biguanider, slik som metformin, eller statiner, slik som atorvastatin eller simvastatin.

Andre felt er spesielt studert, slik som de av de medisinske produktene som er effektive mot AIDS-virus eller anticancermidler.

5 Det aktive stoff, størrelsen av hvilke kan være mellom 20 μm og 1 000 μm , kan i form av pulver eller mikrokrystaller, eller i form av korn oppnådd ved tørr-, våt- eller varmgranulering, eller alternativt i form av korn fremstilt ved påføring på nøytrale støtter, eller ekstrusjon-sferonisering.

10 I beskrivelsen vil uttrykket "aktive partikkel" bli benyttet for å betegne en hvilken som helst av disse formene i hvilke det aktive stoffet kan bli benyttet.

15 Det aktive stoffet, initielt i form av pulver eller mikrokrystaller, blir benyttet ved tørr form for granulering, og i form av en oppløsning eller suspensjon i et vandig eller organisk løsemiddel for påføring på inerte støtter.

20 Den inerte støtten kan omfatte en hvilken som helst kjemisk og farmasøytisk inert eksipient, som eksisterer i partikulær, krystallinsk eller amorf form, for eksempel sukkerderivater slik som laktose, sukrose, hydrolysert stivelse (maltodextriner) eller celluloser.

Blandinger slik som sukrose og stivelse, eller cellulose-baserte blandinger blir også benyttet for fremstillingen av sfæriske inerte støtter.

25 Enhets partikkelstørrelsen til den inerte støtte kan være mellom 50 μm og 500 μm og foretrukket mellom 90 μm og 150 μm .

30 Den aktive partikkel kan også omfatte en eller flere eksipienter valgt blant gruppen omfattende bindemidler, fortynningsmidler, antistatiske midler, midler for modifisering av den omgivende mikro-pH, og blandinger derav.

Bindemiddelet er til stede i mengder som kan bli opp til 15 vekt % og foretrukket opp til 10 vekt % i forhold til vekten av de ikke-belagte partiklene, og kan bli valgt blant gruppen spesielt omfattende cellulose-baserte polymerer, akryl polymerer, povidoner, kopovidoner, polyvinylalkoholer, alginsyre, natriumalginat, stivelse, pregelatinisert

stivelse, sukroser og derivater derav, guar gum og polyetylen glycoler, og blandinger derav.

Fortynningsmiddelet er til stede i mengder som kan bli opp til 95 vekt% og foretrukket opp til 50 vekt% i forhold til vekten av de ikke-belagte partiklene, og kan bli valgt blant gruppen spesielt omfattende cellulose-baserte derivater og foretrukket mikrokrySTALLINSK cellulose, polyoler og foretrukket mannitol, stivelser alene, sukkerderivater slik som laktose, og blandinger derav.

Det antistatiske middelet er til stede i mengder som kan bli opp til 10 vekt% og foretrukket opp til 3 vekt% i forhold til vekten av de ubelagte partiklene, og kan bli valgt blant gruppen spesielt omfattende kolloidal silika, spesielt produktet solgt under varemerket Aerosil®, og foretrukket presipitert silika, spesielt produktet solgt under navnet Syloid® FP244, og mikronisert eller ikke-mikronisert talk, og blandinger derav.

Middelet for modifisering av omliggende mikro-pH kan være en sur eller en basisk forbindelse.

Den sure forbindelsen kan bestå av en hvilken som helst mineral- eller organisk syre, i form av fri syre, syreanhydrid eller syresalt.

Denne syren er valgt blant gruppen spesielt omfattende tartarsyre, sitronsyre, maleinsyre, fumarsyre, malinsyre, adipinsyre, ravsyre, melkesyre, glycolsyre, α -hydroxy-syrer, ascorbinsyre og aminosyrer, og også salter og derivater av disse syrene.

Den basiske forbindelsen er valgt blant gruppen omfattende kalium, litium, natrium, kalsium eller ammoniumkarbonat eller L-lysinkarbonat, argininkarbonat, natriumglysinkarbonat, natriumaminosyrekarbonater, vannfri natriumperborat, brusende perborat, natriumperboratmonohydrat, natriumperkarbonat, natriumdikloroisocyanurat, natriumhypoklorit og kalsiumhypoklorit, og blandinger derav.

I foreliggende oppfinnelses sammenheng, er karbonatet enten et karbonat, sesquikarbonat eller et hydrogenkarbonat.

Mengden av middel for modifisering den omkringliggende mikro-pH er mellom 0.5% og 20%, foretrukket mellom 5% og 15% og mer foretrukket mellom 5% og 10 vekt% i forhold til vekten av de ikke-belagte partiklene.

- 5 Hvor passende, kan pulveret, mikrokrySTALLene eller partiklene med aktivt stoff fordelaktig bli belagt med et funksjonelt lag hvis sammensetning er valgt som en funksjon av de ønskede karakteristikk, spesielt smaksmaskering og/eller modifisert, forsinket eller vedvarende frigiving.
- 10 Beleggingssammensetningen blir valgt som en funksjon av de fysikalsk kjemiske karakteristikk til hvert aktive stoff og består av minst en beleggingspolymer.

Beleggingspolymeren kan være uoppløselig eller oppløselig kun ved visse pH verdier, og er fortrinnsvis valgt blant gruppen omfattende cellulose-baserte polymerer,

- 15 akrylpolymerer og vinylpolymerer, og blandinger derav.

Blant de cellulose-baserte polymerene som fortrinnsvis vil bli valgt er etylcellulose, hydroxypropylcellulose (HPC) og hydroxypropylmetylcellulose (HPMC), celluloseacetat, celluloseacetatoftalat, hydroxypropylmetylcelluloseftalat,

- 20 hydroxypropylmetylcellulosesuccinatftalat, celluloseacetat, celluloseacetat-trimellitat, celluloseacetatbutyrat og carboxymetylcellulose, alene eller som en blanding.

Blant akrylpolymerene som fortrinnsvis vil bli valgt er ammonio-metacrylat copolymer (Eudragit® RL og RS), polyacrylat (Eudragit® NE) og polymetacrylat (Eudragit® E),

- 25 metakrylsyrecopolymeren solgt under varemerkene Eudragit® L100 eller Eudragit® L30D, Eudragit® som er varemerker til Röhm.

Andre polymerer er, for eksempel, skjellakk, polyvinylacetatftalat, eller en hvilken som helst annen polymer, benyttet alene, som en blanding, eller separat kombinert.

30

Beleggingssammensetningen blir foretrukket påført ved sprøyting av en oppløsning, en suspensjon eller en kolloidal dispersjon av beleggingspolymeren i et løsemiddel eller en blanding av løsemidler, for å danne en kontinuerlig film som dekker hele overflaten til hver partikkel, uansett type overflate, i en mengde som er tilstrekkelig å gjøre det

- 35 mulig, for eksempel, å fremskaffe effektiv smaksmaskering på det tidspunktet det

medisinske produktet blir tatt gjennom hele oppholdstiden til de belagte partiklene i munnhulen.

5 Tykkelsen til filmen, som generelt er mellom 5 μm og 75 μm , avhenger vanligvis av oppløseligheten til det aktive stoffet ved spyttets pH og på den mer eller mindre uttalte naturen til dets bitterhet.

10 Polymeren blir benyttet på overflaten av partiklene med det aktive stoffet i mengder som kan være opp til 60 % og foretrukket opp til 20 %, beregnet som tillagt vekt i forhold til vekten av belagte partikler.

15 Løsemiddelet valgt for sprøyting av beleggingspolymeren kan være vann, at organisk løsemiddel, slik som etanol, isopropanol, aceton eller metylenklorid, eller en blanding av løsemidler.

Beleggingssammensetningen omfatter også eventuelt en mykner, en surfaktant, et antistatisk middel og/eller en lubrikant.

20 Mykneren blir benyttet ved en andel på ikke mer enn 40%, foretrukket mellom 15% og 30%, uttrykt på en vektbasis i forhold til tørrvekten til polymeren og er valgt blant gruppen omfattende trietylцитrat, acetyltributylцитrat, triacetin, tributylцитrat, dietylftalat, polyetylenglycoler, polysorbater, monoacetylerter og diacetylerter glycerider, og blandinger derav.

25 Surfaktanten er valgt blant anioniske, kationiske, ikke-ioniske og amfotære surfaktanter.

30 Det antistatiske middelet blir benyttet ved en andel på ikke mer enn 10 vekt%, foretrukket mellom 0 og 3%, og foretrukket mindre enn 1 vekt%, beregnet i forhold til tørrvekten av polymeren, fra gruppen omfattende mikronisert eller non-mikronisert talk, kolloidal silika (Aerosil®200), behandlet silika (Aerosil®R972) eller presipitert silika (Syloid® FP244) og blandinger derav.

35 Lubrikanten blir benyttet ved en andel på ikke mer enn 10 vekt%, foretrukket mellom 0 og 3%, og foretrukket mindre enn 1 vekt%, beregnet i forhold til tørrvekten av

polymeren, og er valgt blant gruppen omfattende magnesiumstearat, stearinsyre, natriumstearyl fumarat, polyoxyetylenglykoler og natriumbenzoat, og blandinger derav.

5 Størrelsen til de belagte partiklene er vanligvis mellom 50 μm og 1 000 μm , foretrukket mellom 100 μm og 800 μm og mer foretrukket mellom 200 μm og 500 μm , og blir bestemt ved de konvensjonelle fremgangsmåter, for eksempel ved bruk av et sett av sikter med kalibrert nettstørrelse eller ved laserspredning.

10 Den granulometriske distribusjonen som vanligvis er foretrukket for de partiklene, bestemt ved en av fremgangsmåtene ovenfor, er slik at minst 80 vekt% av den belagte partikkelpopulasjonen har en størrelse mellom 90 μm og 500 μm , foretrukket fra 150 μm til 500 μm og en $D_{50\%}$ verdi på mellom 200 μm og 400 μm .

15 Blandingen av eksipienter som er til stede i hvert av lagene av tablettene er av og til referert til i beskrivelsen nedenfor som "tabletterings eksipienter" i motsetning til eksipientene benyttet for fremstilling av partiklene med aktivt stoff.

20 Denne blandingen omfatter nødvendigvis minst ett oppløselig middel, minst en disintegrant og/eller minst ett svellende middel.

Det oppløselige middelet er valgt blant sukkere slik som sukrose, laktose, fruktose, dextrose eller polyoler inneholdende mindre enn 13 karbonatomer, slik som mannitol, xylitol, sorbitol, maltitol, laktitol eller erytritol, alene eller som en blanding.

25 Det oppløselige middelet blir benyttet ved en andel på mellom 20% og 90 vekt% og foretrukket mellom 30% og 60 vekt%, beregnet i forhold til vekten av hvert lag i tablettene.

30 Det oppløselige middelet blir benyttet i sin direkte sammenpressbare form, hvis gjennomsnittlige partikkeldiameter er fra 100 μm til 500 μm , eller i form av et pulver hvis gjennomsnittlige partikkeldiameter er mindre enn 100 μm , hvor nevnte pulver blir benyttet alene eller som en blanding med det direkte sammenpressbare produktet.

35 Hvert lag av tablettene kan omfatte et enkelt oppløselig middel eller en blanding av minst to oppløselige middel, hvor det oppløselige middelet hvis mulig i hvert tilfelle blir

brukt i sin direkte sammenpressbare form eller i form av pulver som ikke er direkte sammenpressbart.

- 5 Tabletten kan omfatte det samme oppløselige middelet i hvert av lagene eller den samme blanding av oppløselige midler, men sammensetningen kan også variere fra ett lag til et annet, ikke kun med hensyn på naturen til det oppløselige middelet og størrelsen til partiklene derav, men også, slik som for en blanding, forholdet av hver av fraksjonene.
- 10 Ifølge en første fordelaktig utførelsesform av tablettene ifølge foreliggende oppfinnelse, inneholder hvert lag av tabletten ett enkelt oppløselig middel benyttet i sin direkte sammenpressbare form.
- 15 Ifølge en andre fordelaktig utførelsesform av tabletten ifølge foreliggende oppfinnelse, inneholder hvert lag av tabletten en blanding omfattende et oppløselig middel i sin direkte sammenpressbare form og det samme oppløselige middel i sin pulverform, hvor de respektive andelene av den direkte sammenpressbare form og av pulveret er mellom 99/1 og 20/80 og foretrukket mellom 80/20 og 20/80.
- 20 Ifølge en tredje fordelaktige utførelsesform av tabletten ifølge foreliggende oppfinnelse, inneholder tabletten det samme oppløselige middel eller den samme blanding av oppløselige midler i hvert av lagene av hvilke det er sammensatt.
- 25 Disintegranten er valgt blant gruppen spesielt omfattende tverrbundet natriumkarboksymetylcellulose betegnet i teknikken ved uttrykket croscarmellose, tverrbundne polyvinylpyrrolidoner, betegnet i teknikken ved uttrykket crospovidoner, og blandinger derav.
- 30 Disintegranten blir benyttet i en andel på mellom 1% og 20 vekt% og foretrukket mellom 5% og 15 vekt%, ved bruk av en blanding, utgjør hver disintegrant mellom 0.5% og 15 vekt% og foretrukket mellom 5% og 10 vekt%, beregnet i forhold til vekten av hvert lag av tabletten.

Svellingsmiddelet er valgt blant gruppen omfattende mikrokrySTALLINSK cellulose, stivelser, modifisert stivelser, slik som carboxymetylstivelse eller natriumglycolatstivelse, alginasyre eller natriumalginat, og blandinger derav.

- 5 Svellingsmiddelet blir benyttet i en andel på mellom 1% og 15 vekt% beregnet i forhold til vekten av hvert lag av tabletten.

- Ved siden av de ovenfor nevnte eksipientene, kan hvert lag den oralt dispergerbare tabletten ifølge foreliggende oppfinnelse eventuelt omfatte en lubrikant, et
10 permeabiliseringsmiddel, et antistatisk middel, et vann-uoppløselig fortynningsmiddel, et bindemiddel, et søtningsmiddel, en smakstilsetning, et fargestoff og adjuvanter.

- Lubrikanten er valgt blant gruppen omfattende magnesiumstearat, stearinsyre, natriumstearyl fumarat, polyoxyetylenglycoler, natriumbenzoat, ren farmasøytisk
15 akseptabel olje, foretrukket dimeticon eller flytende paraffin, og blandinger derav.

- Lubrikanten blir benyttet i en andel som kan bli opp til 2%, foretrukket mellom 0.02% og 2 vekt% og mer foretrukket mellom 0.5% og 1 vekt%, beregnet i forhold til vekten v
20 hvert lag av tabletten.

- I en første variant, er lubrikanten helt inkorporert i i blandingen av
tabletteringsseksipienter, i en andre variant, blir en andel av denne lubrikanten sprayet på veggeme til formen og doren ved tiden for kompresjon, hvor nevnte
lubrikantfraksjon så er i form av et pulver eller en væske.

- 25 Mengden av benyttet lubrikant benyttet i den indre og/eller ytre fase blir nøye justert for å forhindre at et overskudd negativt skal påvirke kohesjonen av lagene under den endelige kompresjonen.

- 30 Permeabiliseringsmiddelet er valgt blant gruppen spesielt omfattende silicaer med stor affinitet for vandige løsemidler, slik som de presipiterte silicaer som mer vanlig er kjent under varemerket Syloid®, maltodextriner og β -cyclodextriner, og blandinger derav.

- Permeabiliseringsmiddelet blir benyttet i en andel som kan bli opp til 5 vekt%, beregnet
35 i forhold til vekten av hvert lag av tabletten.

Det antistatiske middelet kan bli valgt fra gruppen omfattende mikronisert eller ikke-mikronisert talk, colloidal silika (Aerosil®200), behandlet silika (Aerosil®R972) eller precipitert silica (Syloid® FP244) og blandinger derav.

5

Det antistatiske middelet blir benyttet i en andel som kan være opp til 5 vekt%, beregnet i forhold til vekten av hvert lag av tablett.

10 Det vann-uoppløselige fortynningsmiddelet kan bli valgt blant dikalsiumfosfat, trikalsiumfosfat og en mikrokrySTALLinsk cellulose.

Dets rolle er å forbedre virkningen av disintegranten ved å øke den uoppløselige mengden i tablett. Det blir benyttet i en andel som kan bli opp til 20 vekt% og foretrukket mindre enn 10 vekt%, beregnet i forhold til vekten av hvert lag av tablett.

15

Bindemiddelet blir benyttet i tørr form og kan være en stivelse, et sukker, polyvinylpyrrolidon eller carboxymetylcellulose, alene eller som en blanding.

20 Det er foretrukket benyttet i kun ett av lagene i tablett, og i en andel som kan bli opp til 15 vekt% og foretrukket mindre enn 10 vekt%, beregnet i forhold til vekten av laget i hvilket det er til stede.

25 Søtningsmiddelet kan bli valgt fra gruppen spesielt omfattende aspartam, kaliumacesulfam, natriumsakkarinat, neohesperidindihydrokalcon, sukralose og monoammoniumglycyrrisinat, og blandinger derav.

Smaksstoffene og fargestoffene er de vanlig benyttet i farmasi for fremstilling av tabletter.

30 Ifølge en spesielt foretrukket utførelsesform, har hvert lag forskjellig farge fra laget til hvilket det er festet, slik at den lagdelte strukturen av tablett blir umiddelbart synlig.

Adjuvanter kan også bli tilsatt til blandingen, og er valgt blant gruppen omfattende disintegrasjonsakseleratorer, for eksempel aminosyrer eller protein, pH justerer,

systemer for å gi skumming, spesielt karbondioksidgeneratorer av typen benyttet som pH-justerere, eller surfaktanter.

I et lag omfattende et farmasøytisk aktivt stoff, er forholdet i blandingen av eksipienter i
5 forhold til det belagte eller ikke-belagte aktivt stoff vanligvis mellom 0.4 og 10 og foretrukket mellom 1 og 5 vektdeler.

I en fordelaktig utførelsesform av tablettene ifølge foreliggende oppfinnelse, omfatter
hvert lag av tablettene den samme eksipienter slik at disintegrasjonen av tablettene ifølge
10 foreliggende oppfinnelse gir en munnfølelse som er identisk med den gitt av en "monolags" oralt dispergerbar tablett med den samme kvalitative sammensetning, og slik at pasienten ikke føler noe forskjell i disintegrasjonsraten mellom de forskjellige lagene av hvilke tablettene er sammensatt.

15 Den kvantitative sammensetningen av hvert lag blir justert for å ta hensyn til innholdet av hvert aktive stoff.

Det maksimale masseforhold som er tolerert mellom det tykkeste og tynneste laget er 10/1.

20

Dersom doseforholdet mellom det kraftigst doserte aktive stoff og svakest doserte aktive stoff er større enn 10, blir mengden av fortynningsmiddel justert slik at vektforholdet mellom lagene blir brakt tilbake til en verdi på 10. I dette tilfellet er fortynningsmiddelet foretrukket et oppløselig middel, mer foretrukket et oppløselig
25 middel i en direkte sammenpressbar form.

Tablettene kan ha en diameter på mellom 6 mm og 18 mm.

De kan ha en rund, oval eller avlang fasong, de kan ha en flat, konkav eller konveks
30 overflate og de kan eventuelt være graverte.

Dor med bikonveks fasong eller enkel dorfasong, blir foretrukket benyttet.

Tablettene har generelt en masse på mellom 0,1 gram og 2,0 gram.

35

Foreliggende oppfinnelse angår også fremgangsmåten for fremstilling av flerlags tabletter beskrevet nedenfor.

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter de følgende trinn:

- 5 1. fremstilling av minst to typer partikler av eventuelt belagte aktive stoffer;
 2. fremstilling av minst to tørre blandinger hver omfattende
tabletteringsseksipienter og minst en type partikler av aktivt stoff;
 3. prekompresjon av minst en pulverblandingene fremstilt ovenfor;
 4. påføring av en annen blanding på blandingen over;
 - 10 5. eventuell prekompresjon;
 6. endelig kompresjon på det preformede laget fremstilt ovenfor,
- trinn 4 og 5 blir muligens gjentatt minst en gang avhengig av antall lag i tabletten.

For en tolags tablett, omfatter fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse de
15 følgende trinn:

- fremstilling av to typer av eventuelt belagte partikler av aktivt stoff;
- fremstilling av to tørre blandinger hver omfattende tabletteringsseksipienter
og partikler med aktivt stoff fremstilt ovenfor,
- prekompresjon av en av de ovenfor nevnte blandinger for å danne det
20 indre laget av tabletten,
- påføring av den andre blandingen til det preformede laget;
- eventuelt, prekompresjon av så den andre blanding for å preforme det
over laget av tabletten,
- endelig kompresjon.

25

For en trelags tablett, omfatter fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse
omfatter de følgende trinn:

- fremstilling av minst to typer av eventuelt belagte partikler av aktivt stoff;
- fremstilling av tre tørre blandinger hver omfattende
30 tabletteringsseksipienter og minst to av hvilke også omfatter partiklene med aktivt stoff
fremstilt ovenfor,
- prekompresjon av en av blandingen ovenfor for å preforme et nedre lag av tabletten,
- påføring av en andre blanding til det dannede laget,
- prekompresjon av den andre blanding for slik å danne det
35 mellomliggende laget av tabletten,

- påføring av den tredje blandingen på det dannede laget;
- eventuelt, prekompresjon den tredje blandingen for å danne det over laget av tablettten,
- endelig kompresjon.

5

Ifølge en foretrukket utførelsesform, omfatter fremstillingen av hver blanding i seg selv to trinn, det første trinnet består av blanding av det belagte eller ikke-belagte aktive stoffet med alle tableletteringskspisierter bortsett fra den indre lubrikanten, fulgt av et andre trinn i hvilket lubrikanten blir helt eller delvis tilsatt til den første blandingen, hvor

10 den gjenværende andelen blir sprøytet på doren og/eller på den indre overflaten av formen.

Når all lubrikanten er sprøytet på doren og/eller den indre flaten av formen, blir det andre blandetrinnet naturligvis utelatt.

15

Prekompresjons og kompresjonstrinnene blir utført på en alternerende eller roterende tabletteringsmaskin.

Prekompresjonen er ment på den ene siden å preforme laget ved pakking av sjiktet av

20 pulver i formen, og på den andre siden å fjerne gass fra nevnte sjikt av pulver, ved reorganisering av partiklene, for å unngå opptreden av spaltning under den endelige kompresjonen, denne spaltningen oppstår enten mellom lagene, på grunn av manglende adhesjon eller innen selve laget.

25 I en tablett hvis lag ikke har den samme størrelsesorden av relativ masse og/eller tykkelse, har det første preformede laget den største massen eller tykkelsen.

Trykkene utøvd under prekompresjonstrinnet kan være fra 0.5 til 15 kN og er generelt 5 til 10 ganger lavere enn trykkene som blir utøvd under den endelige kompresjonen.

30

Trykkene som blir utøvd under kompresjonstrinnet kan variere fra 5 kN til 50 kN og foretrukket fra 5 kN til 15 kN.

Prekompresjonskreftene som blir påført sjiktene av pulver blir justert ifølge to mulige

35 moduser, den første består i å justere kompresjonskraften som en funksjon av

variasjoner malt av maskinen med hensyn på høyden av sjiktet av pulver i formen og den andre består i justering av fyllingsvolumet som funksjon av det målte trykket som blir utøvd av doren.

- 5 Hardheten til disse tablettene er mellom 1 og 6 kp, målt ifølge fremgangsmåten ifølge European Pharmacopoeia (2.9.8), 1 kp er lik 9.8 N.

- Hardheten til flerlagstabletten blir tilpasset slik at den fremskaffer en sprøhet, målt ifølge fremgangsmåten i European Pharmacopoeia, på mindre 1%, og således tillate
10 en disintegrasjonstid av tabletten i munnen under virkning av spytt på mindre enn 60 sekunder og foretrukket mindre enn eller lik 40 sekunder.

- I de tilfeller hvor tabletten ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder et aktivt stoff i belagt form, enten det er for å maskere dets smak, eller for å forsinke eller forlenge
15 dets friving, må kompresjonen bli utført slik at det blir opprettholdt en identisk oppløsningsprofil mellom partiklene med det belagte aktive stoffet før og etter kompresjon, uttrykket "identisk" betyr at det ikke skille mer enn 15% som en absoluttverdi i forhold til prosentdelen av aktivt stoff frigitt ved hver prøvetakningstid under de samme *in vitro* oppløsningsbetingelsene.

20

Foreliggende oppfinnelse vil bli forstått klarere ved hjelp av eksemplene på fremstilling av tabletter ifølge foreliggende oppfinnelse. Disse eksemplene er gitt kun for det formål å illustrere fordelaktige utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse, og utgjør ingen begrensning derav.

25

Benyttede eksipienter

Direkte sammenpressbar Mannitol M 300: Parteck® solgt av firmaet Merck

Mannitol 60 pulver: Pearlitol® 160C solgt av Roquette Frères

Crospovidon: Kollidon® CL solgt av BASF

- 30 Sukralos: solgt av McNeill

Aspartam: solgt av NutraSweet

Rotøl mints smak og vaniljekjeks smak: solgt av Pharmarôme

Magnesiumstearat: solgt av Peter Graven.

35

Utstyr

Blanderen er en 60 L eller 200 L to-skalls blander av marked Soneco eller BSI.

5 Tabletteringsmaskinen benyttet i eksempler 1, 2 og 3 var Courtoy R292F presse utstyrt med 55 B-type stasjoner, av hvilke kun 28 stasjoner ble benyttet.

Maskinen omfatter et dobbelt fødesystem og kan bli benyttet ved en dobbeltuttaksmodus under en høyhastighets kompresjon av monolagstabletter eller i enkeltutløpsmodus under fremstilling av tolags tabletter.

10

Tabletteringsmaskin benyttet i eksempler 4 og 5 er en Fette PT3090 presse utstyrt med 61 B-type stasjoner og 49 type-D stasjoner.

EKSEMPEL 1: Tolags oralt dispergerbar tablett inneholdende 500 mg**15 paracetamol (acetaminofen) og 65 mg koffein**

1/ Blandinger

Den første pulverblandingen (lag A) ble fremstilt ifølge formuleringen i tabell 1.

Tabell 1

	FORMULering (% w/w)
BELAGT PARACETAMOL	46.9%
MANNITOL M300	21.5%
MANNITOL 60	21.5%
KOLLIDON CL	6.9%
SUKRALOSE	1.0%
ROTØL MINTSMAK	1.0%
KJEKS VANILJE SMAK	0.2%
MAGNESIUMSTEARAT	1.0%
TOTALT	100%

20 Belagte paracetamolpartikler ble fremstilt ved granulering og belegging i et virvelsjikt.

Den granulometriske distribusjonen av nevnte partikler ble bestemt ved laserdiffraksjon og er som følger:

98 vekt% av de belagte partiklene har en størrelse mellom 150 µm og 500 µm.

25

En tilsmakt forblending bestående av Mannitol 60, Kollidon CL, sukralose og smaksstoffer ble fremstilt ved blanding av de forskjellige ingrediensene i forholdet som angitt i Tabell 1, i 15 minutter ved 10 rpm.

- 5 Mannitol M300 og de belagte paracetamolkornene ble tilsatt til denne første blandingen i forholdene som angitt i Tabell 1.

Blandetiden er 20 minutter og hastigheten er 10 rpm.

- 10 Lubrikanten ble tilsatt til den således fremstilte blandingen ved blanding (smøretrinn) i 2 minutter ved en hastighet på rpm.

Den andre blandingen, omfattende de belagte koffein- og tabletingseksipientene gitt i Tabell 2, ble fremstilt hovedsakelig ifølge den samme protokoll som den beskrevet

- 15 ovenfor for den første blandingen.

Tabell 2

	FORMULA (% w/w)
BELAGT KOFFEIN	42.3%
MANNITOL M300	23.2%
MANNITOL 60	23.2%
KOLLIDON CL	7.4%
SUKRALOSE	1.1%
ROTØL MINTSMAK	1.1%
KJEKS VANILJE SMAK	0.2%
GRØNNFARGE	0.5%
MAGNESIUMSTEARAT	1.0%
TOTALT	100%

- 20 Belagte koffeinpartikler ble også fremstilt ved granulering og belegging i et virvelsjikt.

Den granulometriske distribusjonen av nevnte partikler blir bestemt ved laserdiffraksjon og er som følger:

96 vekt% av de belagte partikler har en størrelse mellom 150 µm og 500 µm.

2/ Kompresjon

Tabletteringsmaskinen er en Courtoy R292F presse utstyrt med 55 B-type stasjoner, av hvilke kun 28 stasjoner ble brukt.

- 5 Det første laget A (masse på 1 200 mg) ble pakket under en prekompresjonskraft på 4.8 kN, tykkelsen ble funnet å gi en masse på 1 200 mg.

Blanding B (masse på 200 mg) ble så introdusert inn i formen ved overflaten til lag A.

- 10 En prekompresjon på 2.3 kN blir benyttet, før den endelige kompresjon av de to lagene suksessivt ble dannet, under en kraft på 15.3 kN, til en tilsiktet hardhet på 50 til 60 N.

Doren om ble benyttet var rund, flat og faset med en diameter på 16.5 mm.

- 15 Tolags tablettene fremstilt slik har en teoretisk masse på 1 400 mg og inneholder en 500 mg dose av paracetamol og en 65 mg dose av koffein.

Den endelige formulering av hver tablett er som følger (Tabell 3):

20 Tabell 3

ENHETSFORMULERING (mg)	
LAG A	
BELAGT PARACETAMOL	563.5
MANNITOL M300	257.6
MANNITOL 60	257.6
KOLLIDON CL	82.6
SUKRALOSE	12.6
ROTØL MINTSMÅK	11.8
KJEKS VANILJE SMÅK	2.4
MAGNESIUMSTEARAT	11.9
S/TOTALT lag A	1 200.00
LAG B	
BELAGT KOFFEIN	84.6
MANNITOL M300	46.4

MANNITOL 60	46.4
KOLLIDON CL	14.8
SUKRALOSE	2.3
ROTØL MINTSMÅK	2.1
KJEKS VANILJESMAK	0.4
GRØNNFARGE	1.0
MAGNESIUMSTEARAT	2.0
S/TOTALT lag B	200.0
TOTAL MASSE AV TABLETTEN	1 400.0

Disse tablettene har de følgende fysiske og kjemiske karakteristikk (Tabell 4):

Tabell 4

	SNITT (CV)
Vekt (mg) (n = 16)	1 400.1 (2.7%)
Hardhet (N) (n = 10)	44.7 (16.3%)
Disintegrasjon i munnen (n = 6)	Min: 20 s Max: 35 s

5

EKSEMPEL 2: Tolags oralt dispergerbar tablett inneholdende 325 mg paracetamol og 37.5 mg tramadolhydroklorid (Tramadol HCl)

En porsjon av 14 000 tolags tabletter ble fremstilt på følgende måte.

10

1/ Blanding

Alle blandinger ble fremstilt ifølge den samme protokoll som Eksempel 1.

15

Den første blanding (Lag A, masse på 800 mg) omfatter for det første paracetamol belagt med 20% (beregnet av tørrvekt av beleggingspolymer i forhold til vekten v de belagte partikler) av en polymer blanding Eudragit® E100/ Eudragit® NE30D i et 67/33 forhold, og deretter tableteringseksipienter i de forhold som er angitt i Tabell 5.

Tabell 5

	FORMULERING (% w/w)
BELAGT PARACETAMOL	46.0%
MANNITOL M300	20.6%
MANNITOL 60	20.6%
KOLLIDON CL	9.4%
ASPARTAM	1.9%
ROTØL MINTSMÅK	0.9%
MAGNESIUMSTEARAT	0.6%
TOTALT	100%

Den andre blanding (Lag B) omfatter for det første tramadolhydroklorid belagt med 35% (beregnet som tørrvekt av beleggings polymer i forhold til vekten av de belagt partikler) av etylcellulose N7, og deretter tabletingseksipienter i forholdene gitt i Tabell 6.

Belagte tramadolpartikler ble fremstilt ved granulering og belegging i et virvelsjikt. Den granulometriske distribusjonen, bestemt ved laser diffraksjon, er som følger:

10

D_{10%}, D_{50%} og D_{90%} verdier er henholdsvis 187 µm, 330 µm og 530 µm.

Tabell 6

	FORMULERING (% w/w)
BELAGT TRAMADOL HCL	28.3
MANNITOL M300	27.3
MANNITOL 60	27.3
KOLLIDON CL	12.4
ASPARTAM	2.5
ROTØL MINTSMÅK	1.2
GRØNNFARGE	0.5
MAGNESIUMSTEARAT	0.5
TOTALT	100

2/ Kompresjon

Kompresjon ble utført med det samme utstyret som i eksempel 1

5 Den gjennomsnittlige dose av hver tablett er 325 mg paracetamol og 37.5 mg tramadol HCl.

Tabletteringmaskinen er utstyrt med run, flat, avfaset dor med 15 mm diameter.

10 Lag A (masse på 800 mg) ble pakket under en prekompresjonskraft på 1.6 kN.

Pulverblandingen i lag B (masse 200 mg) ble så introdusert på overflaten til det prepakkede lag A.

15 En prekompresjonskraft på 0.8 kN ble benyttet, før den endelige kompresjon dannet de to lagene suksessivt, under en kraft på 10 kN, for å gi en tilsiktet hardhet på 50 N.

I denne porsjonen på 14 000 tabletter, har hver tablett den følgende endelige sammensetningen (Tabell 7):

20 Tabell 7

ENHETSFORMEL (mg)	
LAYER A	
BELAGT PARACETAMOL	367.7
MANNITOL M300	165.0
MANNITOL 60	165.0
KOLLIDON CL	75.2
ASPARTAM	15.0
ROTØL MINTSMÅK	7.5
MAGNESIUMSTEARAT	4.6
S/TOTALT lag A	800.00
LAG B	
BELAGT TRAMADOL HCl	56.6
MANNITOL M300	54.6
MANNITOL 60	54.6

KOLLIDON CL	24.7
ASPARTAM	5.0
ROTØL MINTSMÅK	2.5
GRØNNFARGE	1.0
MAGNESIUMSTEARAT	1.0
S/TOTALT lag B	200.0
TOTAL MASSE AV TABLETTEN	1 000.0

Disse tablettene har de følgende fysisk og kjemiske karakteristikker (Tabell 8):

Tabell 8

	SNITT (CV)
Vekt (mg) (n = 16)	1 005.1 (0.42%)
Hardhet (N) (n = 10)	40.7 (5.6%)
In vitro disintegrasjon (n = 6)	Min: 12 s Max: 28 s
Disintegrasjon i munnen (n = 3)	20 to 35 s
Paracetamolinhold (n = 3)	326.7 (0.9%)
Tramadolinnhold (n = 3)	41.7 (1.6%)

5

EKSEMPEL 3: Tolags oralt dispergerbar tablett inneholdende 200 mg ibuprofen og 37.5 mg tramadolhydroklorid (Tramadol HCl)

- 10 En porsjon av 14 000 tolags tabletter ble fremstilt på den følgende måten.

1/ Blandinger

All blandingene blir fremstilt ifølge den samme protokoll som i Eksempel 1.

- 15 Belagte ibuprofen partikler ble fremstilt ved granulering og belegging i et virvelsjikt.

Den granulometriske distribusjonen, som bestemt ved laserdiffraksjon, er som følger: en $D_{50\%}$ verdi på $258\mu\text{m}$, 2 vekt% av partiklene har en størrelse på mindre enn $90\mu\text{m}$ og 1 vekt% av nevnte partikler har en størrelse på mer enn $500\mu\text{m}$.

5

Den første blandingen (lag A) omfatter for det første ibuprofen belagt med 13.7% (beregnet som tørrvekten av belegg i forhold til vekten av de belagte partikler) v etylcellulose N7, og deretter tableteringseksipienter i de forhold som er gitt i Tabell 9.

10 Tabell 9

	FORMULA (% w/w)
BELAGT IBUPROFEN	32.0
MANNITOL M300	27.0
MANNITOL 60	27.0
KOLLIDON CL	9.9
ASPARTAM	2.5
ROTØL MINTSMÅK	1.0
MAGNESIUMSTEARAT	0.6
TOTALT	100

Den andre blanding (LAG B) omfatter for det første tramadolhydroklorid belagt med 35% (beregnet som tørrvekten av beleggingspolymer i forhold til vekten an de belagte partikler) av etylcellulose N7, og deretter tableteringseksipienter i forholdene gitt i

15 Tabell 10. De belagte tramadolpartiklene har størrelses karakteristikk som er identiske med de i eksempel 2.

Tabell 10

	FORMULERING (% w/w)
BELAGT TRAMADOL HCl	28.3
MANNITOL M300	28.4
MANNITOL 60	28.4
KOLLIDON CL	10.4
ASPARTAM	2.6
ROTØL MINTSMÅK	1.0
GRØNNFARGE	0.5
MAGNESIUMSTEARAT	0.4
TOTALT	100

2/ Kompresjon

Den gjennomsnittlige teoretiske dose er 200 mg ibuprofen og 37.5 mg tramadol HCl.

5

Tabletteringsmaskinen er utstyrt med rund, flat og faset dor med 15 mm diameter.

Det første lag A (masse på 800 mg) blir pakket under en prekompresjonskraft på 1.6 kN.

10

Pulverblandingen av lag B (masse på 200 mg) blir så introdusert inn i formen ved overflaten av det preformede lag A.

En prekompresjonskraft på 0.8 kN blir benyttet, før den endelige kompresjon av de to lagene suksessivt dannet under en kompresjonskraft på 10 til 12 kN, for å gi en hardhet på 50 N.

15

Hver tablett har den følgende endelige sammensetning (Tabell 11):

20

Tabell 11

ENHETSFORMEL (mg)	
LAG A	
BELAGT IBUPROFEN	255.6
MANNITOL M300	216.4
MANNITOL 60	216.4
KOLLIDON CL	79.1
ASPARTAM	19.8
ROTØL MINTSMÅK	7.9
MAGNESIUMSTEARAT	4.8
S/TOTALT lag A	800.00

LAG B	
BELAGT TRAMADOL HCI	56.60
MANNITOL M300	56.78
MANNITOL 60	56.78
KOLLIDON CL	20.76
ASPARTAM	5.18
ROTØL MINTSMÅK	2.08
GRØNNFARGE	1.00
MAGNESIUM STEARAT	0.84
S/TOTALT lag B	200.0
TOTAL MASSE AV TABLETTEN	1 000.0

Disse tablettene har de følgende fysiske og kjemiske karakteristikk (Tabell 12):

Tabell 12

	SNITT (CV)
Vekt (mg) (n = 16)	998.5 (0.4%)
Hardhet (N) (n = 10)	50.9 (8.0)
In vitro disintegrasjon (n = 6)	Min: 14 s Max: 20 s
Disintegrasjon i munnen (n = 3)	30 to 35 s
Ibuprofen innhold (n = 3)	205.1 (0.6%)
Tramadol innhold (n = 3)	38.3 (0.3%)

EKSEMPEL 4: Tolags oralt dispergerbar tablett inneholdende 500 mg**5 paracetamol og 65 mg koffein**

1/ Blandinger

Den første pulverblandingen (lag A) ble fremstilt ifølge formulering A i Tabell 13.

10 Tabell 13

	FORMULERING (% w/w)
BELAGT PARACETAMOL	47.2%
MANNITOL M300	21.6%
MANNITOL 60	21.6%
KOLLIDON CL	6.9%
SUKRALOSE	1.1%
ROTØL MINTSMÅK	1.0%
KJEKS VANILJESMAK	0.2%
MAGNESIUMSTEARAT(INTERN)	0.4%
TOTALT	100%

Den andre blanding omfatter det belagte koffein og tableteringseksipienter i forholdene gitt i Tabell 14.

Tabell 14

	FORMULERING (% w/w)
BELAGT KOFFEIN	42.5%
MANNITOL M300	23.3%
MANNITOL 60	23.3%
KOLLIDON CL	7.5%
SUKRALOSE	1.2%
ROTØL MINTSMÅK	1.1%
KJEKS VANILJESMAK	0.2%
GRØNNFARGE	0.5%
MAGNESIUM7STEARAT	0.4%
TOTAL	100%

5

Begge blandinger blir fremstilt ifølge protokollen ifølge eksempel 1.

Belagte paracetamolpartikler og belagt koffeinpartikler har de samme granulometriske karakteristikkene som i eksempel 1.

10 2/ Kompresjon

33 stasjoner (av de 49 stasjonene i støpetabell i Fette PT 3090 tableteringsmaskin) er utstyrt med rund dor med fordypning med en diameter på 17 mm.

En ytre smøring av magnesium stearat ble benyttet for å smøre dor og former

15

Det første lag A (masse på 1 200 mg) ble pakket under en prekompresjonskraft på 2.2 kN, tykkelsen ble bestemt å gi en masse på 1 200 mg.

Blanding B (masse på 200 mg) ble så introdusert i formen på overflaten av lag A.

20

En prekompresjon på 11.2 kN blir benyttet, før den endelige kompresjon av de to lagene suksessivt ble dannet, under en kraft på 15.3 kN, for å gi en hardhet på 70 N.

89 438 tabletter ble fremstilt ved en maksimal produksjons-tabletteringhastighet på 80 000 tabletter /h.

- 5 Tolags tablettene fremstilt på denne måten har en teoretisk masse på 1 400 mg og inneholder en 500 mg dose av paracetamol og en 65 mg dose av koffein.

Den endelige formulering av hver tablett er som følger (Tabell 15):

Tabell 15

ENHETSFORMULERING (mg)	
LAG A	
BELAGT PARACETAMOL	556.9
MANNITOL M300	259.2
MANNITOL 60	259.2
KOLLIDON CL	83.0
SUKRALOSE	12.7
ROTØL MINTSMÅK	11.9
KJEKS VANILJESMAK	2.4
MAGNESIUMSTEARAT	4.7
S/TOTALT lag A	1 200.00
LAG B	
BELAGT KOFFEIN	84.6
MANNITOL M300	46.4
MANNITOL 60	46.4
KOLLIDON CL	14.8
SUKRALOSE	2.3
ROTØL MINTSMÅK	2.1
KJEKS VANILJESMAK	0.4
GRØNNFARGE	1.0
MAGNESIUMSTEARAT	2.0
S/TOTALT lag B	200.0
TOTAL MASSE AV TABLETT	1 400.0

Disse tablettene har de følgende fysikalske og kjemiske karakteristikk (Tabell 16):

Tabell 16

	Snitt (CV)
Vekt (mg) (n = 20)	1 390.2 (1.9%)
Hardhet (N) (n = 10)	70.7 (5.4%)
Disintegrasjon i munnen (n = 6)	30 s

EKSEMPEL 5: Tolags oralt dispergerbar tablett inneholdende 325 mg**5 paracetamol og 37.5 mg tramadolhydroklorid (Tramadol HCl)****1/ Blanding**

Alle blandingene ble fremstilt ifølge det første trinn i eksempel 2

De belagte paracetamolpartiklene og de belagte tramadolpartiklene har de samme
10 granulometriske karakteristikk som i eksempel 2.

2/ Kompresjon

Den benyttede doren var rund, konveks (radius på 25 mm) med en diameter på
16 mm.

15

Tabletteringsmaskin (Fette PT 3090) er utstyrt med 61 runde, konvekse (radius på 25
mm) dor med en diameter på 16 mm.

En ekstern smøring av magnesiumstearat ble benyttet for å smøre dor og former.

20

Lag A (masse på 800 mg) ble pakket under en prekompresjonskraft på 2.3 kN.

Pulverblanding i lag B (masse på 200 mg) ble så introdusert på overflaten til det
prepakkede lag A.

25

En prekompresjonskraft på 13.0 kN ble benyttet, før den endelige kompresjonen av de
de to lagene suksessivt ble dannet, under en kraft på 37.1 kN, for å gi en hardhet på
50 N.

93 777 tabletter blir fremstilt ved en maksimum produksjons tabletteringshastighet på 110 000 tabletter /h.

- 5 Tolagstablettene fremstilt på denne måten har en teoretisk masse på 1 000 mg og inneholder en 325 mg dose paracetamol og en 37.5 mg dose av tramadol-HCl.

Hver tablett har den følgende endelige sammensetning (Tabell 17):

10 Tabell 17

ENHETSFORMULERING (mg)	
LAG A	
BELAGT PARACETAMOL	368.5
MANNITOL M300	164.5
MANNITOL 60	164.5
KOLLIDON CL	75.2
ASPARTAM	15.0
ROTØL MINTSMÅK	7.5
MAGNESIUMSTEARAT	4.8
S/TOTALT lag A	800.0
LAG B	
BELAGT TRAMADOL-HCl	56.6
MANNITOL M300	54.6
MANNITOL 60	54.6
KOLLIDON CL	24.7
ASPARTAM	5.0
ROTØL MINTSMÅK	2.5
GRØNNFARGE	1.0
MAGNESIUMSTEARAT	1.0
S/TOTALT lag B	200.0
TOTAL MASSE AV TABLETTEN	1 000.0

Disse tablettene har de følgende fysikalske og kjemiske karakteristikk (Tabell 18):

Tabell 18

	SNITT (CV)
Vekt (mg) (n = 20)	991.4 (0.6%)
Hardhet (N) (n = 10)	51.7 (5.8%)
Sprohet (%) (n = 10)	0.06
Disintegrasjon i munnen (n = 6)	20 s

P a t e n t k r a v

1.

Tablett k a r a k t e r i s e r t v e d at den er oralt dispergerbar
 5 og består av minst to over hverandre liggende og integrerte lag, hvor to av de nevnte
 lag hver omfatter minst ett aktivt stoff, og hvor tablett har en hardhet på 1 kp (9,8 N)
 til 6 kp (58,8 N), en sprøhet på mindre enn 1 vekt %, og er ment å desintegrere eller bli
 oppløst i munnen uten tygging ved kontakt med spytt på mindre enn 60 sekunder for å
 danne en partikkelsuspensjon som er enkel å svelge.

10

2.

Tablett ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at omfatter 2
 eller 3 lag .

15 3.

Tablett ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at hvert
 lag omfatter en blanding av eksipienter omfattende:

- minst et oppløselig middel valgt blant gruppen omfattende sukkere,
 polyoler med mindre enn 13 karbonatomer, og blandinger derav, og
- 20 - enten minst ett disintegreringsmiddel og minst et svellemiddel.

4.

Tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i -
 s e r t v e d at den omfatter tre lag , hvor kun de to ytre lag omfatter minst
 25 ett aktivt stoff.

5.

Tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, k a r a k t e r i -
 s e r t v e d at hvert lag ytterligere omfatter en lubrikant, et
 30 permeabiliseringsmiddel, et antistatisk middel, et vann-uoppløselig fortynningsmiddel,
 et bindemiddel, et søtningsstoff, et smaksstoff, et fargestoff og hjelpestoffer, alene eller
 som blandinger.

6.

Tablett ifølge kra 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at hjelpestoffene er valgt blant gruppen omfattende disintegrasjonsakselleratorer, pH-justerende midler, systemer for generering av karbondioksid, og surfaktanter, alene eller som blandinger.

5

7.

Tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, k a r a k t e r i - s e r t v e d at minst ett v de aktive stoffene er i en modifisert frigivingsform.

10

8.

Tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, k a r a k t e r i - s e r t v e d at minst ett av de aktive stoffene er i en krystallinsk form, eller i form av kjerner, omfattende et belegg for smaksmaskering.

15

9.

Fremgangsmåte for fremstilling av tablett ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, omfattende de følgende trinn:

20

1. fremstilling av minst to typer partikler av eventuelt belagte aktive stoffer;
2. fremstilling av minst to tørre blandinger hver omfattende
tabletteringsseksipienter og minst en type partikler av aktivt stoff;
3. prekompresjon av minst en av pulverblandingene fremstilt ovenfor ved en komprimeringskraft i området fra 0,5 til 5 kN;
4. påføring av en annen blanding på blandingen ovenfor;
5. eventuell prekompresjon ved en komprimeringskraft i området fra 0,5 til 5 kN;
- 25 6. endelig kompresjon på de preformede lagene fremstilt ovenfor ved en komprimeringskraft fra 5 til 50 kN,

hvor trinnene 4 og 5 eventuelt blir gjentatt minst en gang avhengig av antallet lag i tablett.

30