



(12) PATENT

(19) NO

(11) 341294

(13) B1

NORGE

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20053799	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.01.21 PCT/EP2004/50035
(22)	Inng.dag	2005.08.11	(85)	Videreføringsdag	2005.08.11
(24)	Løpedag	2004.01.21	(30)	Prioritet	2003.02.05, FR, 03 01308 2003.02.13, US, 447198
(41)	Alm.tilgi	2005.08.11			
(45)	Meddelt	2017.10.02			
(73)	Innehaver	Ethypharm, 21, rue Saint Matthieu, FR-78550 HOUDAN, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Philippe Chenevier, 5864 Rue Jeanne Mance, CA-QCH2V4K8 MONTRÉAL, Canada			
(74)	Fullmektig	Dominique Marechal, 5970 Re Pamy, CA-QCH7H2W8 LAVAL, Canada			
		Protector Intellectual Property Consultants AS, Oscarsgate 20, 0352 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Blanding innbefattende blanding av aktive bestanddeler og en fremgangsmåte ved fremstilling derav			
(56)	Anførte publikasjoner	JP 2000044404 A WO 2003005993 A			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet aktive bestanddelsbaserte belagte partikler hvor både kjernen og belegget inneholder aktiv bestanddel, hvor kjernen inneholder en første aktiv bestanddel mens belegget inneholder en andre aktiv bestanddel, som er forskjellig av natur.

BLANDING INNBEFATTENDE BLANDING AV AKTIVE BESTANDDELER OG EN FREMGANGSMÅTE VED FREMSTILLING DERAV.

Foreliggende oppfinnelse vedrører belagte partikler innbefattende to aktive bestanddeler, fremgangsmåten ved fremstilling derav og multipartikulære

- 5 tabletter innbefattende nevnte partikler.

Farmasøytiske former innbefattende to aktive bestanddeler eksisterer allerede i enhetsformer så som gelatinkapsler eller tabletter.

- 10 I disse farmasøytiske formene består et første alternativ av formulering av hver aktiv bestanddel individuelt.

- 15 De to populasjonene blir deretter enten komprimert uten et forutgående miksetrinn, i form av tolags tabletter, teknisk kompleks å sette opp og krever et spesifikt materiale for kompresjonen, eller blandet, før de blir komprimert, plassert i gelatinkapsler eller småposer.

- 20 Et andre alternativ består i simultan formulering av de to aktive bestanddelene, for eksempel ved miksing, etterfulgt av et granuleringstrinn, og det resulterende produktet blir deretter enten komprimert, plassert i gelatinkapsler eller i småposer.

- 25 Disse blandingene er ofte kompliserte å kontrollere siden den bringer sammen flere populasjoner av aktive bestanddeler og bindemidler med heterogene respektive størrelser, masse og form. Resultatet av dette er en økt fare for segregering, noe som fører til gradvis demiksing av de to populasjonene av aktive partikler under selve miksingen eller de farmasøytiske operasjonene som skjer etter miksingen, for eksempel kompresjonen eller plasseringen i gelatinkapsler. Den endelige enhetsformen inneholder et meget variabelt 30 innhold av hver at de to aktive bestanddelene.

Et valg av populasjoner av aktive bestanddeler og bindemidler krever mer omhu, men er imidlertid ikke tilstrekkelig til å eliminere dette problemet fullstendig.

5 I tilfellet med en blanding av aktive bestanddeler, blir faren for segregering, som allerede er høy på grunn av nærværet av en ytterligere populasjon, enda mer ufordelaktig når doseringsforholdet mellom den aktive bestanddelen som er tilstede i den høyeste dosen og den som er tilstede i den laveste dosen høy, spesielt når dette blir lik eller større enn 5, fortrinnsvis lik
10 eller større enn 10.

For å kompensere for dette ufordelaktige doseringsforholdet og opprettholde et forhold til de respektive massene til hver fraksjon nær 1, blir det vanligvis tilsatt et fortynningsmiddel til fraksjonen som er tilstede i den laveste
15 doseringen med hvilken den aktive bestanddelen blir granulert.

Tilsetningen av fortynningsmiddelet til partikkelformuleringen fører til en økning av enhetsstørrelsen og vekten til den farmasøytiske formen som skal administreres til pasienten, noe som danner en ytterligere hindring som må
20 overvinnes ved formulering av det medisinske produktet, og gjør det mer vanskelig å administrere til pasienter som har vanskeligheter med å svelge.

Videre beskriver teknikkens stand, som JP 2000044404, en granul innbefattende en kjerne med en første aktiv substans i en høy dosering, med et
25 sprøytebelegg som kontrollerer frigivningshastigheten, og et ytre lag innbefattende en andre aktiv substans. Partiklene i henhold til denne publikasjonen har imidlertid en kjerne som nødvendigvis innbefatter en fast bærer, og et resinlag mellom den indre kjernen og det første laget.

30 En annen patentsøknad, WO 03/005993, beskriver en formulering innbefattende en kjerne med en første aktiv substans i en høyere dosering, og et lag innbefattende en andre aktiv substans. Det er beskrevet at kjernen og/eller belegningslaget nødvendigvis inneholder et moduleringsmiddel som modulerer frigivningen av de aktive prinsippene og som typisk er silikagel.

Det oppstår et annet problem i tilfellet med kombinasjoner av aktive bestanddeler hvor minst en av de aktive bestanddelene, eller til og med begge, krever belegg for å maskere dens/deres ubehagelige smak.

- 5 I dette tilfellet øker størrelsen til partiklene med et lag med polymerbelegg som maskerer smaken.

- Det ville derfor være fordelaktig å ha en blanding som er slik at faren for uensartethet med hensyn til masse og størrelse, og om passende, 10 innholdet, beskrevet over, vil kunne unngås, og som er egnet for enhver etterfølgende formulering, for eksempel kompresjon, plassering i gelatinkapsler eller belegning.

- For å løse dette problemet har søkeren utviklet belagte partikler 15 som kombinerer to aktive bestanddeler som er forskjellige av natur, respektivt en første aktiv bestanddel som er en bestanddel i hele eller deler av kjernen og en andre aktiv bestanddel som er en bestanddel i hele eller deler av belegget.

- I resten av foreliggende beskrivelse angir begrepet "belegg" et 20 belegg innbefattende minst et belegningslag. Dersom belegget skulle bestå av flere lag, vil hvert av lagene ha den samme sammensetningen, og blir i praksis påført ved sprøyting på kjernen. Det bør imidlertid bemerkes at siden et av målene er å erholde belagte partikler som har en så liten størrelse som mulig, vil partikkelen fortrinnsvis bli belagt med et enkelt lag. Belegget påført rundt 25 kjernen skal skille seg fra ytterligere funksjonelle lag som det senere vil bli referert til, og som angir et ytterligere lag påført på grunnbelegget.

- Med andre ord, og i henhold til oppfinnelsen, vil den samme 30 partikkelen kombinere to forskjellige aktive bestanddeler, hvilket gjør det mulig å løse problemene nevnt over med hensyn til populasjon uensartethet til partikkelen som brukes, med hensyn til størrelse og form.

Oppfinnelsen vedrører derved en aktive bestanddels-basert belagt partikkel, med en størrelse mellom 50 µm og 2 mm, hvor både kjernen og

belegget inneholder aktiv bestanddel, hvorved kjernen inneholdes enten 100 masse-% eller 60-99 masse-% av en første aktiv bestanddel mens belegget inneholder fra 60 til 99 masse-% en andre aktiv bestanddel, som har en forskjellig natur, hvor resten opp til 100 % av belegget og hvor passende av

- 5 kjernen består av minst et bindemiddel og eventuelt et antistatisk middel; hvor bindemiddelet er valgt fra cellulosepolymerer, akrylpolymerer, povidoner, kopovidoner, polyvinyl alkoholer, algininsyre, natrium alginat, stivelse, pregelatinisert stivelse, sukroser og derivater derav, guar gummi og polyetylenglykoler, alene eller som en blanding.

10

Søkeren har i patentsøknad WO 02/39981 presentert en i det vesentligste sfærisk mikrogranul bestående av en kjerne belagt med minst et belegningslag, kjerne og nevnte belegeningslag inneholder hver mellom 80 og 95 masse-% aktiv bestanddel.

15

I henhold til dette dokumentet er den aktive bestanddelen som utgjør kjernen det samme som er i belegningslaget. I tillegg beskriver settet med eksempler kun utførelsesformer basert på en enkelt aktiv bestanddel.

20

For å løse problemet med uensartethet med hensyn til aktiv bestanddel i de tilfellene hvor de to aktive bestanddelene har en forskjellig koncentrasjon i de belagte partiklene, inneholder kjernen den aktive bestanddelen som er tilstede ved den høyeste doseringen, mens belegget inneholder den aktive bestanddelen som er tilstede i den laveste doseringen.

25

I fordelaktige utførelsesformer er doseringsforholdet mellom den aktive bestanddelen som er tilstede ved den høyeste doseringen (første aktive bestanddel) og den som er tilstede ved den laveste doseringen (andre aktive bestanddel) større eller lik 5, fortrinnsvis større eller lik 10.

30

De belagte partiklene innbefatter to aktive bestanddeler som kan være valgt fra enhver familie med forbindelser, for eksempel fra gastrointestinale sedativer, antacider, analgetika, anti-inflammatorier, koronære vasodilatorer, perifere og cerebrale vasodilatorer, anti-infeksjonsmidler,

- antibiotika, antivirale midler, antiparasittiske midler, krefthindrende midler, anxiolutter, neuroleptika, sentralstimulerende midler, antidepressiva, antihistaminer, antidiarremidler, laksativer, næringstilskudd, immunosuppressanter, blodkolesterolreduserende midler, hormoner, enzymer,
- 5 antispasmodika, anti-angina midler, medisinske produkter som påvirker hjerterytmen, medisinske produkter som brukes ved behandling av arteriell hypertensjon, antimigrenemidler, medisinske produkter som påvirker blodets koagulasjonsevne, antiepileptika, muskelavslappende midler, medisinske produkter som brukes ved behandling av diabetes, medisinske produkter som
- 10 brukes ved behandling av dysfunksjon i bukspyttkjertelen, diureтика, anorektiske midler, antiastmatika, ekspektoranter, antitussiver, mucoregulatorer, dekongestanter, hypnotika, antisvimmelhetsmidler, hematopoietiske midler, uricosuriske midler, planteekstrakter og kontrastmidler, eller enhver annen familie med forbindelser, hvor de aktive bestanddelene kombinert i tabletten
- 15 eventuelt er valgt fra samme familie eller fra forskjellige familier.

Kombinasjoner, som vedrører medisinske produkter av samme familie eller ulike familier, er spesielt undersøkt av den farmasøytsiske industrien for behandling av alvorlige patologiske tilstander som krever forskrivning av flere spesialprodukter sammen, siden de gjør det mulig å forbedre virkningen av behandlingene ved å øke antallet enheter som inntas av pasienten, og enkelte ganger gjør det mulig å oppnå synergieffekter.

Kombinasjoner av aktive bestanddeler er spesielt anvendelige inne

25 feltet analgesia, når det ønskes en synergistisk effekt på behandlingen av smerte ved å kombinere to rimelig kraftige analgesika, så som for eksempel oxycodon og paracetamol, hydrocodon og paracetamol, paracetamol og tramadol, eller kombinasjoner som kombinerer et opioid analgesika, for eksempel oxydocon, med en opioid reseptor antagonist, så som maloxan eller

30 naloxon eller naltrexon, for derved å unngå at narkomane misbruker medisinske produkter.

Innen feltet med antimagesår midler, kombinerer foretrukne kombinasjoner et antacid med et antimagesår middel, for eksempel antacider og omeprazol eller lansoprazol, antacider og famotidin eller ranitidin.

5 Innen feltet med boldkolesterolreduserende midler og antidiabetiske midler, kombinerer foretrukne kombinasjoner fenofibrat med metformin eller fenofibrat med simvastatin.

Andre områder som er spesielt undersøkt er så som de medisinske
10 produktene som er effektive mot AIDS viruset eller krefthindrende midler.

I henhold til oppfinnelsen vil sammensetningen til de belagte partiklene variere som en funksjon av størrelsen til partiklene til de aktive bestanddelene som brukes og innholdet av hver aktiv bestanddel i den ferdig
15 belagte partikkelen.

I henhold til en første utførelsesform, inneholder kjernen 100 masse- % av den første aktive bestanddelen, mens belegget inneholder fra 80 til 99 masse- % av den andre aktive bestanddelen.

20 I denne første utførelsesformen kan resten opp til 100 % av belegget også bestå kun av bindemiddel.

I en andre utførelsesform inneholde kjernen fra 60 til 99 masse- % av den første aktiv bestanddelen, mens belegget inneholder fra 60 til 95
25 masse- % av den andre aktive bestanddelen.

I denne andre utførelsesformen kan resten opp til 100 masse- % av kjernen og belegget bestå kun av et bindemiddel, som kan være identisk eller forskjellig.

30 Som allerede nevnt, i alle tilfellene, vil det være forutsett tilsetning av et antistatisk middel til suspensjonen eller løsningen som brukes for belegget.

- Valget av bindemiddel vil bli bestemt som en funksjon ikke bare på grunn av evne til å binde partiklene av aktiv bestanddel til hverandre inne i den belagte kjernen, men også av de funksjonelle karakteristikkene til den ønskede belagte kjernen, enten i nærvær eller fravær av etterfølgende funksjonelt belegg. Utrykket "funksjonell karakteristikk" angir spesielt men ikke utelukkende, men på en ikke-begrensende måte, egenskapene vedrørende smaksmaskering og av modifisert eller ikke-modifisert frigjøring av den aktive bestanddelen.

I praksis blir bindemiddelet valgt fra gruppen bestående spesielt av cellulosepolymerer, akrylpolymerer, povidoner, copovidoner, polyvinylalkoholer, algininsyre, natriumalginat, stivelse, pregelatinisert stivelse, sukroser og derivater derav, guargummi, polyetylenglykoler, og blandinger derav.

Ved produksjonstidspunktet for kjernen eller belegget, blir bindemiddelet sprøytet på i en løsning som er valgt fra gruppen bestående av vann og organiske løsningsmidler så som etanol, isopropanol eller aceton, alene eller som en blanding.

Som allerede nevnt innbefatter kjernen og belegget et antistatisk middel som i prinsippet er tilstede i andeler som eventuelt går opp til 10 masse- %, opp til 3 masse- %, i forhold til vekten av kjernen og opp til 10 masse- %, opp til 3 masse- % i forhold til vekten av belegget, og som kan være valgt fra gruppen bestående av mikronisert eller ikke-mikronisert talk, kolloidal silika (Aerosil®200), behandlet silika (Aerosil®R972) eller utfelt silika (Sylloid®FP244), og blandinger derav.

På grunn av at deres struktur består av en kjerne som i seg selv er belagt med et lag som gir den en i det vesentligste sfærisk form, kan partiklene i henhold oppfinnelsen bli belagt med et ytterligere funksjonelt lag, hvis blanding er valgt som en funksjon av de ønskede karakteristika med smaksmaskering og/eller frigjøring av aktive bestanddeler.

Sammensetningen av de ytterligere funksjonelle laget er valgt som en funksjon av de fysiokjemiske karakteristika til hver aktiv bestanddel, og består av minst en belegningspolymer.

5 Belegningspolymeren er fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av cellulosepolymerer, akrylpolymerer og blandinger derav.

Blant cellulosepolymerer vil det fordelaktig bli valgt etylcellulose, hydroksypropylcellulose (HPC) og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), alene
10 eller som en blanding.

Blant akrylpolymerer vil det fordelaktig bli valgt ammonio metakrylat kopolymer (Eudragit® RL og RS), polyakrylat (Eudragit® NE) og polymetakrylat (Eudragit® E). Eudragit® er et varemerke som er registrert av RÖHM.

15 Det ytterligere funksjonelle laget blir påført ved sprøyting av en løsning eller en suspensjon, eller en kolloidal dispersjon, av belegningspolymeren i et løsningsmiddel eller en blanding av løsningsmidler, for således å danne en kontinuerlig film som dekker hele overflaten til hver
20 partikkel, uansett dens overflatefinish, i en mengde som er tilstrekkelig til å erholde for eksempel en maskering av smak som er effektiv på det tidspunktet det medisinske produktet blir inntatt og gjennom hele tiden de belagte partiklene oppholder seg i buccalhulrommet.

25 Tykkelsen til filmen, som generelt er mellom 5 og 75 µm, vil vanligvis avhenge av løseligheten til den aktive bestanddelen som er tilstede i belegget (andre aktive bestanddel) ved spytts pH og av den mer eller mindre uttalte naturen til bitterheten derav.

30 Polymeren i det ytterligere funksjonelle laget blir påført på overflaten av de belagt partiklene i henhold til oppfinnelsen i andeler som eventuelt går opp til 40%, fortrinnsvis opp til 20%, beregnet som vektøkning i forhold til massen som blir belagt.

Løsningsmiddelet som blir valgt for sprøyting av belegningspolymeren som er tilstede i det ytterligere funksjonelle laget kan være vann, et organisk løsningsmiddel, så som etanol, isopropanol eller aceton, eller en blanding av løsningsmidler.

5

Det ytterligere funksjonelle laget innbefatter eventuelt også en mykner, en surfaktant, et antistatisk middel, et smøremiddel.

Mykneren brukes i en andel på høyst 40 %, fortrinnsvis mellom 15
10 og 30 %, uttrykt ved vekt i forhold til tørrvekten av polymeren og er valgt fra gruppen bestående av trietyl citrat, acetyltributyl citrat, triacetin, tributyl citrat, dietyl ftalat, polyetylenglykoler, polysorbater, mono- og diacetylete glyserider, og blandinger derav.

15 Surfaktanten er valgt fra anioniske, kationiske, ikke-ioniske og amfotære surfaktanter.

Det antistatiske middelet brukes i en andel på høyst 10 masse- %, fortrinnsvis mellom 0 og 3 %, fortrinnsvis mindre enn 1 masse- %, beregnet i
20 forhold til polymerens tørrvekt, og valgt fra gruppen bestående av mikronisert eller ikke-mikronisert talk, kolloidal silika (Aerosil®200), behandlet silika (Aerosil®R972) eller utfelt silika (Sylloid®FP244), og blandinger derav.

Smøremiddelet brukes i en andel på høyst 10 masse- %,
25 fortrinnsvis mellom 0 og 3 masse- %, fortrinnsvis mindre enn 1 masse- %, beregnet utfra tørrvekten til polymeren og er valgt fra gruppen bestående av magnesium stearat, stearinsyre, natrium stearyl fumarat, poly(oksyetylen glykoler), natrium benzoat og blandinger derav.

30 Størrelsen til de belagte partiklene er vanligvis mellom 50 µm og 2 mm, fortrinnsvis mellom 100 og 800 µm, enda mer foretrukket mellom 200 og 500 µm, og er bestemt ved konvensjonelle metoder, for eksempel ved å bruke et sett med sikter med kalibrert nettstørrelse, eller ved laserdiffraksjon.

En hensikt med foreliggende oppfinnelse er også en farmasøytisk eller kosmetisk blanding inneholdende nevnte belagte partikler.

- De belagte partiklene, eventuell dekket med et ytterligere funksjonelt lag, kan brukes i enhver type formuleringer som er ment for oral administrasjon, men er spesielt anvendelige når den farmasøytiske formen som er valgt innbefatter å bringe de belagte partiklene i kontakt med spytt.
- Spesielt foretrukne farmasøytiske former er pulvere som er ment for oral administrering, pakket i form av småposer, eller drikkbare suspensjoner i væskeform eller som kan rekondisjoneres ved plutselig tilsetning av et visst volum med vann, eller også tabletter, spesielt mikropartikulære tabletter som er orodispergerbare eller dispergerbare i et lite volum med vann.
- Orodispergerbare tabletter definerer tabletter som er ment å nedbrytes eller oppløses i munnen uten tygging, ved kontakt med spytt, på mindre enn 60 sekunder, fortrinnsvis mindre enn 40 sekunder, og danne en suspensjon av partikler, som kan være belagt eller ikke, og som er lette å svelge.
- Nedbrytingstiden tilsvarer tidslengden mellom det øyeblikket hvorved tabletten blir plassert i munnen i kontakt med spytt og tidspunktet suspensjonen som er resultatet av nedbrytingen eller oppløsningen uten å tygge tabletten i kontakt med spytt blir svelget.
- Denne typen tabletter er for eksempel beskrevet i dokumentene EP 548356, EP 636364, EP 1003484, EP 1058538, WO 98/46215, WO 00/06126, WO 00/27357 og WO 00/51568, men partikkelen i henhold til oppfinnelsen kan også brukes i enhver annen formulering som er ekvivalent til de som er beskrevet i de nevnte dokumentene.

Innledningsvis blir de belagte partiklene frigjort i buccalhulrommet etter at tabletten har blitt nedbrutt eller oppløst av virkningen til spyttet, og de

frigjør deretter den aktive bestanddelen raskt i den gastrointestinale trakten, i magen eller i duodenum.

Den orodispergerbare tabletten består av partiklene i henhold til
5 oppfinnelsen og av en blanding av fortynningsmidler innbefattende minst et nedbrytingsmiddel, et oppløselig bindemiddel, et smøremiddel og eventuelt et svellemiddel, et permeabiliseringe middel, søtningsmidler og smaksstoffer.

Andelen av bindemiddleblanding i forhold til de belagte partiklene
10 er vanligvis mellom 0,4 og 10, fortrinnsvis mellom 1 og 5 massedeler.

Nedbrytingsmiddelet er valgt fra gruppen bestående av spesielt kryssbundet natrium karboksymetylcellulose som innen området er betegnet som croscarmellose, crospovidon og blandinger derav.

15 Nedbrytingsmiddelet blir brukt i en andel på mellom 1 og 20 masse- %, fortrinnsvis mellom 5 og 15 masse- %, i tilfellet av en blanding, hvor hvert nedbrytingsmiddel er mellom 0,5 og 15 masse- %, fortrinnsvis mellom 5 og 10 masse- %, beregnet utfra vekten til tabletten.

20 Fortynningsmiddelet kan være valgt fra gruppen bestående spesielt av oppløselige midler med bindeegenskaper, fortrinnsvis polyoler med mindre enn 13 karbonatomer, lactose, cellulosederivater og fortrinnsvis mikrokristallinsk cellulose.

25 Den foretrukne polyolen med mindre enn 13 karbonatomer er valgt framannitol, xylitol, sorbitol og maltitol.

30 Fortynningsmiddelet blir brukt i en andel på mellom 20 og 90 masse- %, fortrinnsvis mellom 30 og 50 masse- %, beregnet utfra vekten til tabletten.

Det oppløselige fortynningsmiddelet er i form av et direkte kompressibelt produkt hvor den midlere diametern til partiklene av dette er fra

100 til 500 µm, eller i form av et pulver med en midlere diameter til partiklene som er mindre enn 100 µm, hvilket pulver brukes alene eller som en blanding med det direkte komprimerbare produktet.

- 5 I en foretrukket utførelsesform blir polyolen brukt i formen til det direkte komprimerbare produktet.

- I en andre foretrukket utførelsesform, blir en direkte komprimerbar polyol og en polyol i form av et pulver blandet, og polyolen er i dette tilfellet 10 identisk eller forskjellig, og de respektive andelene av direkte komprimerbar polyol og av pulverformet polyol er fra 99/1 til 20/80, fortrinnsvis fra 80/20 til 20/80.

- 15 Smøremiddelet er valgt fra gruppen bestående av magnesium stearat, stearinsyre, natrium stearyl fumarat, poly(oksyetylen glykoler), natrium benzoat og blandinger derav.

Smøremiddelet blir brukt i en andel på mellom 0,2 og 2 masse- %, fortrinnsvis mellom 0,5 og 1 masse- %, beregnet utfra tabletts vekt.

- 20 Smøremiddelet er dispergert i blandingen av kompresjonsbindemidler som blir sprøytet på overflaten av tabletten ved kompresjonstidspunktet, helt eller delvis.

- 25 Svellemiddelet er valgt fra gruppen bestående av mikrokristallinsk cellulose, stivelser og modifiserte stivelser.

Svellemiddelet brukes i en andel på mellom 1.0 og 15 masse- %, beregnet utfra vekten til tabletten.

- 30 Permeabiliseringsmiddelet er valgt fra gruppen bestående av partikulære silikaer med en stor affinitet for vandige løsningsmidler, så som utfelt silika, mer velkjent under varemerket Syloid®, maltodekstriner, β-syklodekstriner og blandinger derav.

Permeabiliseringsmiddelet brukes i en andel på mellom 0,5 og 5.0 masse- %, beregnet utfra massen til tabletten.

Det antistatiske middelet kan være valgt fra gruppen bestående av
5 mikronisert eller ikke-mikronisert talk, kolloidal silika (Aerosil®200), behandlet silika (Aerosil®R972) eller utfelt silika (Sylloid® FP244), og blandinger derav.

Det antistatiske middelet blir brukt i andeler på mellom 0,5 og 5.0 masse- % beregnet utfra tablettens masse.

10

Søtningsmiddelet kan være valgt fra gruppen bestående av spesielt aspartam, kalium acesulfam, natrium sakkarinat, neohesperidin, dihydroalkon, sukralose, monoammonium glycyrrhizinat, og blandinger derav.

15

Smakstilsetningene og farge er de som vanligvis brukes innen farmasien for fremstilling av tabletter.

Den farmasøytske blandingen som tidligere beskrevet er i form av poser.

20

Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av de belagte partiklene beskrevet over.

25

Fremgangsmåten i henhold til foreliggende oppfinnelse innbefatter følgende trinn:

30

- fremstille en kjerne innbefattende enten 100 masse-%, enten 60 – 99 masse-% den første aktive bestanddelen, og hvor passende minst et bindemiddel og eventuelt et antistatisk middel,
- belegge den derved erholdte kjernen ved sprøyting av en løsning eller suspensjon innbefattende fra 60 til 99 masse-% av den andre aktive bestanddelen og minst et bindemiddel, og eventuelt et antistatisk middel,

- tørking.

I en første foretrukket utførelsesform, blir partiklene fremstilt i henhold til følgende trinn:

- 5 - granulering av den første aktive bestanddelen i form av et pulver, anvende et bindemiddel i en form av en vandig eller organisk løsning eller en løsningsmiddelblanding, og deretter tørking,
- 10 - belegge den derved erholdte kjernen ved sprøyting av løsningen eller suspasjonen innbefattende den andre aktive bestanddelen og minste et bindemiddel,
- 15 - tørking.

I henhold til en andre foretrukket utførelsesform, blir partiklene fremstilt i henhold til følgende trinn:

- 15 - granulometrisk seleksjon av mikrokystaller med mellom 50 µm og 400 µm i størrelse som utgjør den første aktive bestanddelen,
- 20 - belegge mikrokrySTALLene ved sprøyting med løsningen eller suspasjonen innbefattende den andre aktive bestanddelen og minst et bindemiddel,
- 25 - tørking.

I henhold til denne utførelsesformen kan trinnene utføres i forskjellige anordninger eller i samme anordning.

- 25 For granulering blir det fordelaktig brukt en granulator med høy energi, en planetmikser eller et fluidisert luftsjikt.

- I tilfellet med granulering i et fluidisert luftsjikt, blir blandingen av pulver inneholdende den aktive bestanddelen, og eventuelt fortynningsmiddelet og det antistatiske middelet, ført inn i anordningen, før granulering, ved å sprøye på nevnte pulverblanding en løsning eller suspasjon av tilsetningsmidler innbefattende minst et bindemiddel.

Når de to aktive bestanddelene er inkompatible med hverandre, slik at det observeres en akselerert nedbryting av en av dem, er det mulig å påføre, mellom kjernen innbefattende den første aktive bestanddelen og belegget innbefattende den andre aktive bestanddelen, en valgfri polymer som separerer de to aktive bestanddelene. Nevnte lag består da av en polymer som kan brukes som et bindemiddel, ideelt samme polymer som blir brukt som bindemiddel i det ene eller andre trinnet for fremstilling av partikkelen, hvor mengden av polymer som påføres ikke overskridet 15 %, fortrinnsvis ikke overskridet 5 %, beregnet utfra vektøkningen i forhold til massen som skal belegges.

Dersom de organoleptiske karakteristika til partikkelen gjør det nødvendig, blir det utført et ytterligere trinn med belegging av den belagte kjernen som nettopp er erholdt, ved sprøyting av et ytterligere funksjonelt lag som maskerer smaken, etterfulgt av tørking.

Alle fremgangsmåtetrinnene i henhold til oppfinnelsen kan utføres i en sukkerbelegningspanne eller en perforert panne eller i et fluidisert luftsjikt.

I en foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen, utføres alle trinnene for fremstilling av den belagte kjerne og for belegning med det ytterligere laget, i et fluidisert luftsjikt. Sammensetningen av dette ytterligere laget er valgt som en funksjon av de ønskede egenskapene for smaksmaskering og/eller frigivelse av en aktiv bestanddel.

Det fluidiserte luftsjiktet er forsynt med en sprøytedyse, hvis sprøyteretningen og posisjon kan velges.

Dette valget gjør det mulig å kontrollere kinetikken til veksten av partiklene og unngå fenomenet med sammenklebing, relatert til naturen til den aktive bestanddelen, til sammensetningen av den sprøytede bindemiddelet eller belegningsblandinga, og til de ulike parametrerne til fremgangsmåten (temperatur, for eksempel lufttrykk, strømningsrate for løsningen).

I henhold til en fordelaktig utførelsesform, er bindemiddelet som brukes til å fremstille partikkelen og polymeren som brukes for å maskere smaken til partikkelen identiske.

5 Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for fremstilling av multipartikulære tabletter innbefattende de belagte partiklene.

Fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen innbefatter følgende trinn:

- 10 - tørrblande partiklene, erholdt i henhold til fremgangsmåten beskrevet over, med kompresjonstilsetningsmidler,
 - komprimere den erholdte blandingen til en enhetsform.

15 Kompresjonen av blandingen kan utføres på en alternerende eller roterende kompresjonsmaskin.

Vilkårene under kompresjonstrinnet kan være i området fra 5 kN til 50 kN, fortrinnsvis fra 5 kN til 15 kN.

20 Hardheten til disse tabletene er fortrinnsvis mellom 1 og 10 kp, mer foretrukket mellom 1 og 5 kp, målt i henhold til fremgangsmåten i følge European Pharmacopoeia (2.9.8), 1 kp tilsvarer 9.8 N.

25 Fortrinnsvis er hardheten til de multipartikulære tabletene passende for oppnå en sprøhet, målt i henhold til fremgangsmåten i følge European Pharmacopoeia, på mindre enn 2%, mens det samtidig bevares en oppløsningsprofil identisk til den til de belagte partiklene alene og for de multipartikulære tabletene, og tillater en nedbrytningstid for tabletten i munnen
30 på mindre eller lik 60 sekunder, fortrinnsvis mindre eller lik 40 sekunder.

Tablettene kan ha en diameter på mellom 6 mm og 17 mm. De kan være runde, ovale eller avlange i form, ha en flat eller konkav overflate, og eventuelt ha spor.

I tilfellet med orodispergerbare tabletter, kan det også anvendes "polo"-formede stanser.

- 5 Tablettene har en masse på mellom 0.1 gram og 2.0 gram.

Oppfinnelsen vil bli forstått klarere ved hjelp av fremstillingseksemplene for de belagte partiklene og for de multipartikulære tabletene i henhold til oppfinnelsen. Disse eksemplene er kun gitt som
10 illustrasjoner og som fordelaktige utførelsesformer av oppfinnelsen og utgjør på ingen måte en begrensning derav.

MATERIALER OG ANALYTISKE METODER.

- 15 Tilsetningsmidler som benyttes.

Mannitol: Pearlitol®200SD markedsført av ROQUETTE.

Mikrokristallinsk cellulose: Avicel® PH102 markedsført av FMC.

Kolloidal silika: Syloid® 244FP markedsført av BASF

- 20 HPMC: Pharmacoat® 603 markedsført av SHIN-ETSU

Metakrylat kopolymer: Eudragit®E100 markedsført av RÖHM

Aspartam: markedsført av Nutrasweet.

Opplosningsmetode pH 1.2

- 25 → apparat: USP type II

→ blad hastighet: 50 rpm

→ volum: 900 ml

→ temperatur: 37.0 ± 0.5 °C

→ deteksjon: UV spektrometri ved 210 nm for hydrocodon bitartrat,

- 30 280 nm for oksycodon hydroklorid, 298 nm for paracetamol.

→ opplosningsmedium: 0,1N HCl.

EKSEMPEL 1: belagte partikler som kombinerer oksycodon hydroklorid og paracetamol.

- En vandig løsning inneholdende 30.8 g oksycodon HCL ("oksycodon") og 8.0 gram hydroksypropylmetyl cellulose ("HPMC") som bindemiddel (25 masse- % i forhold til oksycodon) blir sprøytet på 1000 gram med paracetamolkristaller som har en midlere størrelse på 350 µm, i et fluidisert luftsjikt av GPCF-3 typen, forsynt med en Würster dyse ("bunnspøyte").

- 1038 gram av partiklene erholdt etter sammenstillingstrinnet som beskrevet over, blir belagt, i en GLATT GPCG-3 fluidisert luftsjikt forsynt med en Würster innsats, ved sprøyting av en alkoholløsning av Eudragit®E100, innbefattende 10 masse- % kolloidalt silika, beregnet utfra polymerens tørrvekt.

- En total mengde Eudragit®E100 tilsvarende 20 % beregnet i vektøkning i forhold til utgangspartikkelmassen blir påført på partiklene.

Den endelige formuleringen av de belagte partiklene fremgår av tabell 1:

20 **TABELL 1**

	Masse- %
Paracetamol	78,9
Oksycodon hydroklorid	2,4
HPMC	0,6
Eudragit E100	13,5
Kolloidalt silika	1,6
Denaturert alkohol	n/a
USP renset vann	n/a
TOTALT	100

EKSEMPEL 2: Orodispergerbare tabletter inneholdende 325 mg paracetamol og 10 mg oksycodon hydroklorid.

- 25 De belagte partiklene erholdt i eksempel 1 blir blandet med tilsetningsmidler, i henhold til tabell 2, og den derved erholdte blandingen blir deretter komprimert på en SVIAC PR6 presse forsynt med 6 runde, flate stanser med 15 mm

diameter, for derved å erholde en midlere enhetsdose på 325 mg paracetamol og 10 mg oksycodon.

Den endelige sammensetningen av de erholdte tabletene fremgår av tabell 2:

5

TABELL 2

	Masse- %	mg/tablett
Belagte partikler	42,6	447,61
Mannitol	33,0	346,1
Crospovidon CL	10,0	105,0
Mikrokristallinsk cellulose	10,0	105,0
Aspartam	2,0	21,0
Mint smak	0,5	5,25
Kolloidalt silika	0,5	5,25
Magnesium stearat	1,25	13,13
TOTALT	100	1050

Disse tabletene har følgende karakteristika (tabell 3):

10 **TABELL 3**

Vekt (mg)	1050
Hardhet (kP)	3,5
Sprøhet (%)	0,6
Nedbryting i munnen (s)	25

En oppløsningstest i et medium med pH på 1,2 blir utført i henhold til den tidligere beskrevne metode, for å bestemme in vitro frigjøringskinetikken til hver av de to aktive bestanddelene (tabell 4):

TABELL 4

Tid (minutter)	Masse- % frigjort paracetamol	Masse- % frigjort oksykodon HCl.
2,5	45	80
15	100	100
30	100	100
60	100	100

20 **EKSEMPEL 3: belagte partikler med kombinasjon av hydrocodon bitartrat og paracetamol.**

- En vandig løsning inneholdende 30.8 gram hydrocodon bitartrat ("hydrocodon") og 9.2 gram hydroksypropylmetylcellulose ("HPMC") som bindemiddel (30 masse- % i forhold til hydrocodon) blir sprøytet på 1000 gram 5 paracetamol krystaller med en midlere størrelse på 350 µm, i et fluidisert luftsjikt av GPCG-3 typen, forsynt med en Würster dyse ("bunn spray").

- 1039 gram av partiklene erholdt etter sammensetningstrinnet over blir belagt, i et GLATT GPCG-3 fluidisert luftsjikt forsynt med en Würsterinnsats, 10 ved sprøyting av en alkoholløsning av Eudragit®E100 innbefattende 10 masse- % kolloidalt silika, beregnet utfra polymerens tørvekt.

En total mengde Eudragit®E100 tilsvarende 20 % beregnet som vektøkning i forhold til utgangspartikkelmassen blir påført på partiklene.

15

Den endelige formuleringen til de belagte partiklene fremgår av tabell 5:

TABELL 5

	Masse- %
Paracetamol	79,5
Hydrocodon bitartrat	2,5
HPMC	0,7
Eudragit E100	15,7
Kolloidal siliika	1,6
Denaturert alkohol	n/a
USP renset vann	n/a
TOTALT	100

EKSEMPEL 4: Orodispergerbare tabletter inneholdende 325 mg paracetamol

- 5 og 10 mg hydrocodon bitartrat.

De belagte partiklene erholdt i eksempel 3 blir blandet med tilsetningsmidler i henhold til tabell 5, og den erholdte blandingen blir deretter komprimert i en SVIAC PR6 presse forsynt med 6 runde, flate stanser med 15 mm diameter, for
10 derved å erholde en midlere enhetsdose på 325 mg paracetamol og 10 mg hydrocodon.

Den endelige formuleringen av de erholdte tabletene er angitt i tabell 6:

15 TABELL 6

	Masse- %	mg/tablett
Belagte partikler	30,6	428,0
Mannitol	55,7	780,0
Crospovidon CL	10,0	140,0
Aspartam	2,0	28,0
Mint smak	0,2	3,5
Kolloidal siliika	0,5	7,0
Magnesium stearat	1,0	14,0
TOTALT	100	1400

Disse tabletene hadde følgende karakteristika /(tabell 7):

TABELL 7

Vekt (mg)	1400
Hardhet (kP)	4,0
Sprøhet (%)	0,4
Nedbrytning i munnen (s)	30

En oppløsningstest i medium med pH 1,2 blir utført i henhold til den tidligere beskrevne metoden, for å bestemme in vitro frigjøringskinetikken til hver av de 5 to aktive bestanddelene (tabell 8):

TABELL 8

Tid (minutter)	Masse- % frigjort paracetamol	Masse- % frigjort hydrocodon bitartrat
2,5	35	80
15	75	100
30	90	100
60	100	100

Patentkrav

1. Aktiv bestanddelbasert belagt partikkel med en størrelse på mellom 50 µm og 2 mm, hvor både kjernen og belegget innbefatter aktiv bestanddel,
5 karakterisert ved at kjernen innbefatter enten 100 masse-% eller 60-99 masse-% en første aktiv bestanddel mens belegget innbefatter fra 60 til 90 masse-% av en andre aktiv bestanddel, som er forskjellig av natur, og resten opp til 100 % av belegget og hvor passende, kjernen innbefatter minst et bindemiddel og eventuelt et antistatisk middel, hvor bindemiddelet er valgt fra
10 cellulosepolymerer, akrylpolymerer, povidoner, copovidoner, polyvinyl alkoholer, algininsyre, natrium alginat, stivelse, pregelatinisert stivelse, sukroser og derivater derav guargummi og polyetylen glykoler, alene eller som en blanding.
2.
15 Belagt partikkel i henhold til krav 1,
karakterisert ved at kjernen innbefatter den aktive bestanddelen som er tilstede i høyest dosering mens belegget innbefatter den aktive bestanddelen som er tilstede i lavest dosering.
- 20 3.
Belagt partikkel i henhold til krav 2,
karakterisert ved at doseringsforholdet mellom den første aktive bestanddelen og den andre aktive bestanddelen er lik eller større enn 5, fortrinnsvis lik eller større enn 10.
- 25 4.
Belagt partikkel i henhold til krav 1,
karakterisert ved at kjernen innbefatter 100 masse-% av den første aktive bestanddelen, mens belegget innbefatter 80 til 99 masse-% av
30 den andre aktive bestanddelen
5.
Belagt partikkel i henhold til krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at kjernen innbefatter fra 60 til 99 masse- % av den første aktive bestanddelen, mens belegget innbefatter fra 80 til 95 masse- % av den andre aktive bestanddelen.

5 6.

Belagt partikkel i henhold til kravene 4 eller 5,

k a r a k t e r i s e r t v e d at resten opp til 100 % av belegget, og om passende, kjernen består utelukkende av et bindemiddel, som kan være identisk eller ulikt.

10

7.

Belagt partikkel i henhold til krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at kjernen og/eller belegget også innbefatter minst et antistatisk middel i andeler som er i området respektivt opp til 10

15 masse- %, opp til 3 masse- %, i forhold til vekten av kjernen og opp til 10 masse- %, opp til 3 masse- % i forhold til vekten av belegget.

8.

Belagt partikkel i henhold til krav 1,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at den i tillegg til belegget innbefatter et ytterligere funksjonelt lag, hvis sammensetning er valgt som en funksjon av de ønskede karakteristika til smaksmaskering og/eller frigjøring av aktiv bestanddel.

25 9.

Partikkel i henhold til krav 8,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det ytterligere funksjonelle laget innbefatter minst en belegningspolymer valgt fra gruppen innbefattende cellulosepolymerer og akrylpolymerer, alene eller som en blanding.

30

10.

Partikkel i henhold til krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den mellom kjernen og belegget innbefatter et mellomliggende lag basert på en polymer valgt fra gruppen innbefattende

cellulosepolymerer, akrylpolymerer, povidoner, copovidoner, polyvinylalkoholer, algininsyre, sodium alginat, stivelse, pregelatinisert stivelse, sukroser og derivater derav, guargummi og polyetylenglykoler, alene eller som en blanding.

5 11.

Farmasøytisk eller kosmetisk blanding innbefattende de belagte partiklene som er angitt i et av kravene 1 til 10.

12.

10 Blanding i henhold til krav 11,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er i form av tabletter, spesielt multipartikulære tabletter som er orodispergerbare eller dispergerbare.

13.

15 Blanding i henhold til krav 11, hvor den farmasøytiske blandingen er i form av poser.

14.

Fremgangsmåte for fremstilling av en partikkel belagt med aktiv bestanddel,

20 hvis kjerne innbefatter en første aktiv bestanddel mens belegget innbefatter en andre aktiv bestanddel, i henhold til krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter følgende trinn:

- fremstille kjernen innbefattende enten 100 masse-% eller 60-99 masse-% av den første aktive bestanddelen, og hvor passende minst et bindemiddel og eventuelt et antistatisk middel;
- belegge den derved erholdte kjernen ved sprøyting av en løsning eller suspensjon innbefattende fra 60 til 99 masse- % av en andre aktiv bestanddel og minst et bindemiddel og eventuelt et antistatisk middel,
- tørking.

30 15.

Fremgangsmåte i henhold til krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d at trinnet for fremstilling av kjernen innbefatter granulering av den første aktiv bestanddelen i form av en vandig eller organisk løsning eller en løsningsmiddelblanding, og deretter tørking.

5 16.

Fremgangsmåte i henhold til krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d at fremstillingen av kjernen innbefatter granulometrisk seleksjon av mikrokristaller på mellom 50 µm og 400 µm i størrelse, som utgjør den første aktive bestanddelen.

10

17.

Fremgangsmåte i henhold til krav 14,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter et ytterligere trinn med å belegge et ytterligere funksjonelt lag, hvis sammensetning er valgt som en

15 funksjon av de ønskede karakteristika til smaksmaskering og/eller frigjøring av en aktiv bestanddel.

18.

Fremgangsmåte i henhold til krav 14,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at bindemiddelet er valgt fra gruppen bestående av cellulosepolymerer, akrylpolymerer, povidoner, copovidoner, polyvinylalkoholer, algininsyre, natrium alginat, stivelse, pregelatinisert stivelse, sukroser og derivater derav, guar gummi og polyetylenglykoler, alene eller som en blanding.

25