



(12) PATENT

(19) NO

(11) 331480

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20021452	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.09.27 PCT/EP2000/09455
(22)	Inng.dag	2002.03.22	(85)	Videreføringsdag	2002.03.22
(24)	Løpedag	2000.09.27	(30)	Prioritet	1999.09.29, GB, 9923045
(41)	Alm.tilgj	2002.03.22			
(45)	Meddelt	2012.01.16			
(73)	Innehaver	Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 BASEL, Sveits			
(72)	Oppfinner	Satish Chandra Khanna, Spitzackerstrasse 6, CH-4103 Bottmingen, Sveits Jörg Ogorka, Im Steinbrunnen 19/3, DE-79585 STEINEN, Tyskland Oskar Kalb, Belchenstrasse 9, DE-79539 LÖRRACH, Tyskland Rajen Shah, Pune, India			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Farmasøytiske sammensetninger med kontrollert frigivelse
(56)	Anførte publikasjoner	EP 0621032 A, WO 0019985 A, WO 0019985 A
(57)	Sammendrag	

Farmasøytisk sammensetning som kan friggi en terapeutisk effektiv dose av aktivt middel, for eksempel rivastigmin, på en tidskontrollert måte.

Foreliggende oppfinnelse angår farmasøytiske sammensetninger med kontrollert frigivelse, og mer spesielt en enhetsdosering som etter administrasjon frigir et aktivt middel på en tidskontrollert måte.

Formuleringer med kontrollert frigivelse kan formuleres med følgende aspekter i mente:

- a) tiden til frigivelsen av aktivt middel (ettersleps-tid eller forsinkelsestid)
- b) frigivelseshastigheten av aktivt middel (rask eller sen)
- c) varigheten av frigivelsen av aktivt middel (lang eller kort)

Slike aspekter kan observeres i standard in vitro oppløsningstester, for eksempel i vann eller hvis ønskelig i kroppsfluider, for eksempel kunstige magesafter.

Lite er blitt publisert når det gjelder påliteligheten av tidskontrollerte frigivelsesformuleringer som muliggjør frigivelse på et forhåndsbestemt tidspunkt av en enkelt eller gjentakende doser av aktivt middel. Det eksisterer et behov for slike formuleringer som er kommersielt akseptable.

Etter inngående testing er det nå funnet at det er mulig å fremstille en farmasøytisk sammensetning som er i stand til å frigi på et spesifikt tidspunkt, dvs. med en tidsforsinkelse eller forsinkelsestid, et farmasøytisk aktivt middel i form av rivastigmin, for eksempel i det vesentlige uavhengig av konsentrasjon og type ioner tilstede i gastro-intestinalmiljøet, for eksempel hydrogenioner og hydroksylioner, dvs. uavhengig av pH, fosfationer, og også uavhengig av enzymer, tilstede i det omkringliggende kroppsfluidet.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgelig en farmasøytisk sammensetning som omfatter en kjerne inneholdende rivastigmin som et farmasøytisk aktivt middel og belegg som omfatter en indre film og en ytre film, hvor den indre filmen omfatter celluloseacetat og er permeabel for vann og kroppsvæsker og hindrer uttrede av det oppløste rivastigmin ut fra kjernen, og den ytre filmen omfatter etylcellulose og er permeabel for vann og kroppsfluider.

I en foretrukket utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en sammensetning som omtalt ovenfor, hvor belegget har en tykkelse på 50 til 800 mikrometer.

Foreliggende oppfinnelse innbefatter en farmasøytisk sammensetning som omfatter en første komponent omfattende rivastigmin hvori 70 til 95% av nevnte aktive middel i første komponent frigis i vann i løpet av 3 til 4 timer, og

en andre komponent omfattende rivastigmin, et vannløselig osmoseinduserende middel og en svellbar eksipient i vann, nevnte andre komponent som har et belegg, etter penetrering av det vandige fluidet, brytes etter en viss periode på grunn av svelling av den svellbare eksipienten, frigir rivastigminet ved et forhåndsbestemt tidspunkt.

Med ”i løpet av 3 til 4 timer” er det ment at ved slutten av en periode på 3 til 4 timer er den angitte dosen av aktivt middel, for eksempel > 80% eller > 85%, frigitt.

I en utførelsesform er belegget for den andre komponent en film, for eksempel semipermeabel membran. Den svellbare eksipienten sveller under nærvær av vann eller kroppsfluid som penetrerer gjennom belegget og skaper mekanisk trykk i den andre komponenten og dermed forårsakes at belegget sprekker eller brytes og systemet åpnes, for eksempel som et deksel på en boks. I tillegg kan den svellbare eksipienten tjene som et osmotisk middel som trekker vann inn i den andre komponenten. Tykkelsen av belegget er en av parametrene som kontrollerer forsinkelsestiden, idet mer belegg resulterer i en lengre forsinkelsestid.

Det vil være foretrukket at begrepet ”sprekker” refererer til brytning, men det kan også referere til et hvilket som helst filmsystem som raskt (for eksempel over 30 minutter eller mindre) løses eller forsvinner eller forandrer sine egenskaper for å tillate utløp av det aktive midlet.

Den første (indre) filmen kan for eksempel være direkte i kontakt med kjernen og er en semipermeabel membran. Filmene som anvendes i denne utførelsesformen kan for eksempel være 2 til 5 ganger tynnere enn den som anvendes i en-film utførelsesformen. En slik sammensetning kan hvis ønskelig tilveiebringe lengre forsinkelsestider for den andre komponenten med en god frigivelse av den andre dosen av aktivt middel. Den tilveiebringer videre visse fordeler som for eksempel reduksjon av mengden belegg som anvendes.

Med ”første komponent” er det ment en komponent i stand til frigivning umiddelbart eller på en kontrollert måte, for eksempel vedvarende frigivelse, av en første terapeutisk effektiv dose av rivastigmin når nevnte første komponent bringes i kontakt med vann eller kroppsfluid.

Med ”andre komponent” er det ment en komponent i stand til frigivning umiddelbart eller på en kontrollert måte, for eksempel vedvarende frigivelse, av en andre terapeutisk

effektiv dose av rivastigmin, når nevnte andre komponent bringes i kontakt med vann eller kroppsfluider.

Med "semipermeabel membran" er det ment en membran egnet for passasje av vann (eller kroppsfluid) inn i et aktivt middel som inneholder kjerne som er belagt med nevnte membran og hindrer utløp av et oppløst aktivt middel ut av kjernen.

Med "film", "filmbelegg" eller "membran" er det ment, med mindre annet er angitt, et belegg som påføres en kjernekomponent, for eksempel den første eller andre komponenten.

Med "forsinkelsestid eller ettersleps-tid" er det ment tidsvarigheten mellom administrasjon av komponenten og frigivelsen av en effektiv dose rivastigmin fra den første eller andre komponenten.

Fagmannen vil se at forskjellige plasmaprofiler kan oppnås ved for eksempel å variere:

- sammensetningen til den første og/eller andre komponenten, for eksempel typen og mengden eksipienter
- forsinkelsestid
- type semipermeabel og/eller ikke semipermeabel membran
- hastighet og type rivastigmin-frigivelsesutbrudd (rask, sen, eksponentiell, logaritmisk, lineær), som kan avhenge av bruddhastigheten til membranen.

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan anvendes for administrasjon av rivastigmin (Exelon®), som er nyttig ved behandling av pasienter med mild til moderat alvorlig demens av Alzheimer type, også kjent som Alzheimers sykdom.

Rivastigmin kan administreres som hydrogentartratet (hta) i enhetsdoseringsform, for eksempel som en umiddelbar frigivelseskapsel, ved en dose på fra 0,5 mg til 6 mg to ganger daglig.

Lite er blitt publisert i detalj angjeldende rivastigmins biofarmasøytiske egenskaper i mennesker. Den blir raskt og fullstendig absorbert. Det er funnet at den først og fremst blir metabolisert ved hydrolyse av esteraser, for eksempel acetyl og butyrylkolinesterase og har en plasmahalveringstid på 1 time. Den er gjenstand for presystemisk og systemisk metabolisme. Det er nå funnet at vedvarende frigivelsesformuleringer av

rivastigmin kan fremstilles med fordelaktige egenskaper, for eksempel bedre tolererbarhet. Egnet test kan utføres med fastende harehunder.

I forbindelse med foreliggende oppfinnelse kan rivastigmin anvendes i fri baseform eller som et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Foretrukket blir hydrogentartratet (hta) anvendt.

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen muliggjør, for eksempel, fremstillingen av endags farmasøytiske orale former for pasienter som må ta mer enn en dose aktivt middel pr. dag, for eksempel ved spesifikke tider, slik at deres behandling blir forenklet. Med slike sammensetninger kan tolererbarheten forbedres, for eksempel med rivastigmin, og dette kan muliggjøre høyere startdoser og et redusert antall dosetitreringstrinn.

Den første komponenten kan for eksempel fremstilles ved en hvilken som helst vanlig fremgangsmåte for å tilveiebringe de ønskede kontrollerte frigivelsesegenskapene. Den kan fremstilles i fast form, for eksempel en tablett (for eksempel en matrikstablett), belagte partikler (for eksempel ikke-pareiller) eller pellets, for eksempel belagte pellets.

I en utførelsesform av nevnte første komponent blir det aktive midlet inkorporert i en hydrofil substans som danner en gelsubstans ved kontakt med vann, for eksempel som kan være tilstede i et forhold på fra 10 til 50%, for eksempel 15 til 45%, i forhold til vekt av den første komponenten, for eksempel i form av en kontrollert frigivelsestablettformulering, for eksempel en matrikstablett.

Hydrofiliske geldannende substanser som er vanlig anvendt i tablettformuleringer kan anvendes og det vises til omfattende litteratur vedrørende egnede substanser, se spesielt Fiedlers "Lexicon der Hilfsstoffe", 4. utgave, ECV Aulendorf 1996 og "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade og Weller Ed. (1994).

Foretrukne hydrofiliske geldannende substanser som kan anvendes for den første komponenten inkluderer en eller flere nøytrale, delvis eller totalt syntetiske, anioniske eller, foretrukket, ikke-ioniske hydrofile gummier, modifiserte cellulosesubstanser eller vandige proteinsubstanser, så som for eksempel akacia, gummitragakant, lotusbønnegummi, guar gummi, karayagummi, agar, peptin, karrageen, løselige og uløselige alginater, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksyetylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, karboksypolymetylen, gelatin. Foretrukket er cellulose som inkluderer metylcellulose,

hydroksypropylcellulose og særlig hydroksypropylmetylcellulose og natriumkarboksymetylcellulose.

Særlig foretrukne hydrofiliske geldannende substanser som kan anvendes for den første komponenten innbefatter hydrofile svellbare substanser med høy viskositet, for eksempel substanser som har en viskositet i området 10.000 til 200.000 mPa-s, for eksempel 50.000 til 150.000 mPa-s, for eksempel 100.000 mPa-s. En foretrukket svellbar substans som kan anvendes er hydroksypropylmetylcellulose, for eksempel Methocel, for eksempel K100M (100.000 mPa-s/2% løsning i vann ved 20°C), som har et metoksylinnhold på, for eksempel, 15 til 30%, for eksempel 19 til 24%, og et hydroksypropylinnhold på, for eksempel, 5 til 15%, for eksempel 7 til 12%. Svellbare substanser med forskjellige viskositeter kan fremstilles som beskrevet i "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade og Weller Ed. (1994).

Vektandelen av hydrofiliske geldannende substanser i formuleringen kan være fra 10 til 50%, for eksempel 25 til 50%, foretrukket 40%.

Nevnte første komponent kan innbefatte fra 3 til 20%, for eksempel 5 til 15%, for eksempel 6 til 13% i forhold til vekten av aktivt middel, for eksempel rivastigminhydrogentartrat (hta).

Det kan også være hensiktsmessig å inkorporere i den første komponenten minst ett av andre løselige eller uløselige farmasøytiske eksipienter som tablettfortynningsmidler, så som kalsiumsulfat, kalsiumfosfat, laktose, mannitol, sukrose. For eksempel kan mikrokrySTALLINSK cellulose i granulært pulver og/eller finpulverisert inkorporeres, for eksempel fra 10 til 50%. For eksempel kan mikrokrySTALLINSK cellulosefinpulver være tilstede i et område fra 20 til 50%, for eksempel 30 til 40% i forhold til vekt av den første komponenten og mikrocellulosegranulært pulver i et område på 10 til 40%, for eksempel 20 til 30% i forhold til vekten av den første komponenten.

Minst ett glidemiddel, for eksempel dispergert silisiumdioksid, talkum, kan være tilstede i et område på 0,1 til 1% i forhold til vekten av den første komponenten og minst et tablettsmøremiddel, for eksempel magnesiumstearat, stearinsyre, hydrogenert ricinusolje, polyetylen glykol, kan også være tilstede i et område fra 0,1 til 1% i forhold til vekten av den første komponenten, foretrukket 0,5%.

For eksempel kan den første komponenten i denne spesifikke utførelsesformen ha følgende rivastigmin-frigivelsesegenskap i vann eller kunstig magesaft (for eksempel 0,1 N HCl):

Tid (minutter)	Mengde (prosent)
30	28-35
60	40-55
120	58-75
180	70-90
240	80-95
300	88-98
360	> 92

I en ytterligere utførelsesform av den første komponenten blir det aktive midlet inkorporert i belagte partikler som innbefatter et diffusjonsbelegg. Belegget kan tilpasses til å tilveiebringe den kontrollerte frigivelsen av det aktive midlet. Belegghjelpemidler som vanligvis anvendes i belagte formuleringer kan anvendes. Disse beleggene kan ytterligere inkludere bindemidler, smøremidler, glidemidler, stabiliseringsmidler, fyllstoffer eller fortynningsmidler, overflateaktive stoffer og lignende. Som desintegreringsmidler kan særlig nevnes CMC-Ca, CMC-Na, kryssbundet PVP (Crospovidone, Polyplastdone av Kollidon XL), algininsyre, natriumalginat og guargummi, mest foretrukket kryssbundet PVP, Crospovidone, kryssbundet CMC og Ac-Di-Sol.

Som bindemidler som kan anvendes i disse beleggene kan det særlig nevnes polysakkarider, for eksempel potetstivelse, hvetestivelse, maisstivelse, hydroksypropylmetylcellulose, for eksempel produkter kjent under de registrerte varemerkene Avicel®, Filtrak®, Heweten® eller Pharmacel®.

Foretrukne kjerner som kan anvendes for den første komponenten er inerte og vannløselige. Typisk er diameteren omtrent 0,5 til 1,5 millimeter.

Beleggene som kan anvendes for den første komponenten innbefatter et cellulosederivat, for eksempel som kan påføres som en film. Vanlige cellulosebelegg kan anvendes og det vises til den omfattende litteraturen vedrørende egnede diffusjonskontrollerende substanser.

Som cellulosebelegg for den første komponenten kan det anvendes et belegg som innbefatter etylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose (heretter HPMC).

Etylcellulosen har foretrukket en molekylvekt 10.000 til 15.000.000, for eksempel 50.000 til 1.000.000, for eksempel 75.000 til 80.000 Dalton. Det er foretrukket cellulose substituert med ca. 2 til 3 etoksygrupper pr. sakkaridenhet. Foretrukket har den et etoksyinnhold på 44-51%.

Etylcellulose anvendt i eksemplene er foretrukket etylcellulose N10 Brand Aqualon® N10 (tilgjengelig fra Dow Chemicals Company).

Hydroksypropylmetylcellulose har foretrukket en viskositet på fra 1 til 10 cps, for eksempel 2 til 8 cps. Foretrukket har den en molekylvekt på 10.000 til 1.500.000 Dalton, for eksempel 100.000 til 1.000.000, for eksempel 300.000 til 800.000. Det er foretrukket cellulose substituert med etyl- og hydroksypropylgrupper.

Hydroksypropylmetylcellulose har foretrukket en viskositet på 3 cps eller 5 cps.

Partiklene kan ha et diffusjonsbelegg som foretrukket omfatter etylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose, for eksempel i et forhold på fra 15:1 til 1:1, for eksempel fra 9:1 til 1:1, for eksempel fra 8:1 til 2:1, for eksempel fra 7:1 til 3:1.

Partiklene kan ha et legemiddel (aktivt middel) belegg som foretrukket innbefatter hydroksypropylmetylcellulose. Legemiddelbelegget kan inneholde ca. 50 til 90 vekt-% av nevnte aktive middel, rivastigmin, for eksempel fra 50 til 80 vekt-% av rivastigmin. Mengden legemiddel kan iutgjøre for eksempel 3-15% av kjernen.

Typisk er forholdet mellom legemiddelbelegget og diffusjonsbelegget fra 3:1 til 1:1.

Hvis ønskelig, kan et beskyttende belegg være tilstede mellom diffusjonsbelegget og legemiddelbelegget. Det kan innbefatte hydroksypropylmetylcellulose eller etylcellulose. Forholdet mellom det beskyttende belegget og diffusjonsbelegget kan for eksempel være fra 1:1 til 1:10, for eksempel fra 1:2 til 1:8.

Silika kan for eksempel være tilstede i 10 til 70% i forhold til vekten av filmbelegget.

For eksempel kan den første komponenten i en spesifikk utførelsesform ha en eller flere, for eksempel alle av de følgende rivastigmin-frigivelseskarakteristika i vann eller kunstig magesaft (for eksempel 0,1 N HCl):

Tid (minutter)	Mengde (prosent)
30	25-40
60	45-65
120	65-85
180	75-95
240	75-96
300	85-97
360	87-98
420	90-98
480	90-99

Som et ytterligere eksempel kan den første komponenten i denne spesifikke utførelsesformen ha følgende rivastigmin-frigivelseskarakteristikk i vann eller kunstig magesaft (for eksempel 0,1 N HCl):

Tid (minutter)	Mengde (prosent)
30	5-25
60	25-45
120	50-70
180	65-80
240	70-90
300	75-95
360	80-90
420	85-95
480	85-95

I en ytterligere utførelsesform av den første komponenten blir rivastigmin inkorporert i pellets, for eksempel ekstruderte pellets, som kan belegges med et diffusjonsbelegg som tidligere beskrevet. Pelletene kan omfatte rivastigmin, i samme form som partiklene. De kan ytterligere innbefatte bindemidler som de som er beskrevet ovenfor og fortynningsmidler som kalsiumsulfat, kalsiumfosfat, laktose, mannitol eller sukrose.

For eksempel kan den første komponenten i denne spesifikke utførelsesformen ha en eller flere, for eksempel alle, av rivastigmin-frigivelsesegenskapene i vann eller kunstig magesaft (for eksempel 0,1 N HCl):

Tid (minutter)	Mengde (prosent)
30	1-40
60	10-60
120	40-80
180	60-90
240	65-95
300	70-99
360	75-99
420	> 80

Den kan foretrukket ha følgende frigivelseskarakteristikker:

Tid (minutter)	Mengde (prosent)
30	1-8
60	15-25
120	45-70
180	75-90
240	92-95
300	95-98
360	97-99
420	> 99

Forsinkelsestiden for den andre komponenten kan bestemmes presist, for eksempel:
 ved typen og mengde vannløselige eksipienter i kjernen
 ved vannpermeabilitet og antall filmer belagt på den andre komponenten
 ved den mekaniske styrken, dvs. elastisitet og rivstyrke, av filmen,
 ved typen og mengde svellbar eksipient inkorporert i kjernen.

Det indre belegget for den andre komponenten er en semipermeabel membran som er tilpasset for å tillate anvendelse ved passasje av vann (i bruk gastro-intestinale væsker) inn i kjernen og å hindre utløp av det aktive midlet ut av kjernen.

Vann trekkes gjennom den semipermeable membranen ved en hastighet som kan kontrolleres ved sammensetningen av membranen. Vannet som har penetrert kjernen løser i det minste deler av det aktive midlet. Osmotisk trykk blir derved frembrakt. Dess større trykk, dess mer molekyler eller ioner går i løsning, til under normale betingelser at en mettet løsning blir produsert.

Etter penetrering av vann eller kroppsfluid kan i en utførelsesform, det osmotiske trykket, som som en konsekvens også induserer svelling av den svellbare eksipienten, frembringes av det aktive midlet, rivastigmin, selv. Imidlertid kan en bærer som er løselig i vann tilsettes for å frembringe det nødvendige osmotiske trykket. På denne måten kan det osmotiske trykket nødvendig for å indusere operasjonsprinsippet til den andre komponenten oppnås på en slik måte at kroppsfluidet kommer inn og balanserer den osmotiske gradienten som gir den ønskede svellingen av den svellbare eksipienten (desintegreringsmidlet) og etter en viss forsinkelsestid muliggjør brudd eller oppbryting av filmbelegget frigivelse av det aktive midlet. Ved eventuelt å tilsette vannløselig bærer i kjernen til tablett, kan den andre komponenten bli fremstilt i en tilnært pH-uavhengig form, dvs. uavhengig av konsentrasjon av hydrogenioner og hydroksylioner, og/eller uavhengig av andre ioner, slik som fosfationer, og også enzymer, for eksempel i fordøyelseskanalen.

Egnede semipermeable membraner for det indre filmlaget omfatter kunstig produserte membraner, som består av celluloseacetat.

Belegg av, f.eks. tabletter, for eksempel sammenpressede tabletter, kjernepartikler eller pellets, med en film som for eksempel innbefatter en semipermeabel membran av påkrevd tykkelse, kan utføres i fluidiserte sjikt, beleggingspanner eller beleggingen kan utføres for eksempel ved anvendelse av tabletteringsmaskiner (tørrbelagt tablett).

Den andre komponenten kan for eksempel også være i en kapsel, for eksempel en gelatinkapsel, som inneholder det aktive midlet, rivastigmin, en svellbar eksipient, eventuelt en vannløselig bærer og andre eksipienter, slik som smøremidler og vedvarende frigivelsesmidler i pulverform, og belegges med den semipermeable membranen som en film.

Filmene som anvendes som et andre belegg for den andre komponenten er membraner som kan være permeable eller semipermeable for vann eller kroppsfluid, for eksempel

vedvarende frigivelsesmembraner, som beskrevet i litteraturen. Dette andre filmbelegget kan påføres på samme måte som den første filmen.

Det andre filmbelegget for den andre komponenten innbefatter etylcellulose, for eksempel etylcellulose Brand Aqualon® N10 (tilgjengelig fra Dow Chemicals Company).

Det andre filmbelegget kan påføres for eksempel ved å spraye en løsning av egnede polymerer, for eksempel en etylcellulose og HPMC 5cps-løsning, i et vektforhold på fra for eksempel 15:1 til 1:1, for eksempel 9:1 til 1:1, for eksempel 8:1 til 2:1, for eksempel fra 7:1 til 3:1. Ifølge et annet alternativ kan det andre filmbelegget påføres i et forhold mellom egnede polymerer, for eksempel en etylcellulose og HPMC på for eksempel 3:1 til 1:1, for eksempel 2:1 til 1:1, for eksempel 1,5:1.

Etylcellulosen har foretrukket en molekylvekt på 10.000 til 15.000.000, for eksempel 50.000 til 1.000.000, for eksempel 75.000 til 80.000 Dalton. Det er foretrukket cellulose substituert med ca. 2 til 3 etoksygrupper pr. sakkaridenhet. Foretrukket har den et etoksyinnhold på 44-51%.

Hydroksypropylmetylcellulose har foretrukket en viskositet på fra 1 til 10 cps, for eksempel 2 til 8 cps, foretrukket 3 cps eller 5 cps. Foretrukket har den en molekylvekt fra 10.000 til 1.500.000 Dalton, for eksempel 100.000 til 1.000.000, for eksempel 300.000 til 800.000. Det er foretrukket med cellulose substituert med etyl og hydroksypropylgrupper.

I en foretrukket utførelsesform er vektforholdet mellom den første og den andre filmen som påføres den andre komponenten 20:1 til 1:5, for eksempel 15:1 til 1:1, for eksempel 10:1 til 2:1.

I en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen kan filmtykkelsen til den andre komponenten være i området fra 50 til 800 mikrometer (μm), for eksempel 100 til 600 μm . For en andre komponent som har en film er en foretrukket tykkelse i området fra 300 til 500 μm , for eksempel 350 til 400 μm . For en andre komponent som har to filmer er en foretrukket tykkelse i området fra 100 til 300 μm , for eksempel 150 til 200 μm .

Egnede svellbare eksipienter eller desintegreringsmidler for den andre komponenten kan være inerte substanser som sveller raskt etter kontakt med vandige fluider, for

eksempel algininsyre og derivater, agar-agar, cellulose slik som mikrokrystallinsk eller mikrofin cellulose, metylcellulose, kryssbundet karboksymetylcellulose, karboksymetylstivelse, modifisert stivelse, kryssbundet polyvinylpolypyrrolidon, kolloidalt silisiumdioksid, høymolekylvektspolymerer som innbefatter etylenoksid, bentonitt, Veegum, montmorillonitt, tørket citrusmasse, xylaner og også kationiske og anioniske ionebyttere slik som kolestyraminer.

Ytterligere eksipienter som kan anvendes for å gi eller indusere osmose i svelleprosessen i den andre komponenten er vannløselige bærere (osmoseinduserende substanser), for eksempel substanser som ikke irriterer gastro- eller intestinalslimmembranene, for eksempel uorganiske eller organiske salter slik som natriumklorid, natriumhydrogenfosfat, natriumnitrat og natriumacetat, eller også syrer slik som vinsyre, sitronsyre eller også ravsyre og også sukkere, særlig for eksempel mannitol, glukose, fruktose, laktose og dekstranforbindelser med forskjellige molekylvekter. Mengden bærer kan variere fra et fragment av til mange ganger mengden av rivastigmin som anvendes.

Smøremidlene som kan være en eventuelt ytterligere eksipient for den andre komponenten kan for eksempel være magnesiumstearat, silisiumaerogel, talkum, stearinsyre, hydrogenert ricinusolje, polyetylenglykol (PEG).

Eventuelle additiver for den andre komponenten kan for eksempel være anti-oksidanter, for eksempel a-tocoferol eller butylert hydroksytoluen (BHT).

Eventuelle additiver i filmbelegget for den andre komponenten kan for eksempel være pigmenter slike som fargede jernoksider eller titandioksid og/eller smaksstoffer, for eksempel søtningsstoffer, for eksempel sakkarin, Na-cyklamat eller sukker.

En foretrukket andre komponent innbefatter for eksempel (vekt-%):

Kjerne

Rivastigmin hta	0,5 til 25%
Natriumklorid	10 til 35%
Avicel PH 102	5 til 25%
PVPP-XL	20 til 70%
a-tocoferol	0,01 til 5%
Aerosil 200	1 til 15%

13

Magnesiumstearat	0,1 til 5%
------------------	------------

Første belegg:

Celluloseacetat	1 til 20%
HPMC	0,1 til 1%

Andre belegg:

Etylcellulose	0,5 til 10%
HPMC	0,1 til 2%

Forliggende oppfinnelse angår en farmasøytisk sammensetning som innbefatter en kjerne belagt med to filmer, den første indre filmen er semipermeabel for vann eller kroppsfluidfilm påført direkte på nevnte kjerne og innbefatter celluloseacetat, for eksempel celluloseacetat E320 eller 398-10, den andre ytre filmen er permeabel for vann eller kroppsfluidfilm som innbefatter etylcellulose, for eksempel etylcellulose N10.

Kjernene det gjelder, som innbefatter det aktive midlet, rivastigmin og eksipienter kan, for eksempel, være sammenpressede tabletter, kapsler og pellets som er vanlige innen galenisk teknikk og kan fremstilles ved kjente fremgangsmåter. For eksempel kan tablettmassen fremstilles ved å blande de aktive desintegreringsmidlene og eventuelt ytterligere eksipienter, slik som bærere, smøremidler og hvis ønskelig også vedvarende frigivelseseksipienter hvis påkrevet. Fremstilling av de sammenpressede tablettene og pelletene kan for eksempel utføres ved anvendelse av tableteringsmaskiner som er kjente ved fremstilling for eksempel av runde eller stavformede sammenpressede tabletter og pellets, og kapslene fylles ved anvendelse av kjente kapselfyllemaskiner.

De vedvarende frigivelseseksipientene som anvendes kan i det vesentlige være vannuløselige eksipienter eller blandinger derav, for eksempel lipider, blant annet fettalkoholer, for eksempel cetylalkohol, stearylalkohol og cetostearylalkohol; glycerider, for eksempel glycerinmonostearat eller blandinger av mono-, di- og triglycerider av vegetabiliske oljer; hydrogenerte oljer, slike som hydrogenert ricinusolje eller hydrogenert bomullsfrøolje; vokser, for eksempel bivoks eller karnaubavoks; faste hydrokarboner, for eksempel parafin- eller mineralvoks; fettsyrer, for eksempel stearinsyre; visse cellulosederivater, for eksempel etylcellulose eller acetylcellulose; polymerer eller kopolymerer, slike som polyalkylen, for eksempel polyetylen, polyvinylforbindelser, for eksempel polyvinylklorid eller polyvinylacetat, så vel som

vinyllorid – vinylacetatkopolymerer og kopolymerer med krotonsyre eller polymerer og kopolymerer av akrylater og metakrylater, for eksempel kopolymerer av etylakrylat og metylmetakrylat.

Fagmannen kan anvende andre eksipienter enn de som er beskrevet ovenfor for å oppnå den ønskede effekt. Det vises til den omfattende litteraturen vedrørende egnede eksipienter angitt spesielt i Fiedlers "Lexicon der Hilfsstoffe", 4. utgave, ECV Aulendorf 1996 og "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade og Weller Ed. (1994).

Som allerede angitt innledningsvis, kan frigivelsen som skal bevirkes ved forskjellige tidsintervaller kontrolleres presist ved sammensetningen og sjikttykkelsen til belegget (filmen) anvendt for den andre komponenten, mekanisk styrke og elastisitet og eventuelt ved mengde og svulleegenskaper til det svullende eller desintegrerende midlet.

Den andre komponenten, for eksempel med en film, (ikke ifølge foreliggende oppfinnelse) kan ha en eller flere, f.eks. alle, av følgende frigivelseskarakteristikker i vann:

Tid (minutter)	Mengde (prosent)
0	0-1
120	0-1
180	0-1
240	0-85
300	0-97
360	> 99,5

Den andre komponenten, for eksempel med to filmer, ifølge oppfinnelsen, kan ha en eller flere, f.eks. alle, av følgende frigivelseskarakteristikker i vann:

Tid (minutter)	Mengde (prosent)
0	0-1
120	0-1
180	0-1
240	0-85
300	0-97
360	0-99,5

420	0-100
480	70-100
540	75-100
600	85-100
660	90-100
720	> 50

Bruddtiden kan føre til at 85% eller mer, for eksempel 90%, av det aktive midlet i den andre komponenten frigis i løpet av 30 minutter.

Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen innbefatter foretrukket fra 0,5 til 25%, for eksempel 1 til 10%, for eksempel 2 til 5 vekt-%, rivastigmin, på basis av den totale sammensetningen.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen er anvendelige ved kjente indikasjoner for rivastigmin.

De eksakte mengdene av doser av aktivt middel og formuleringen som administreres avhenger av et antall faktorer, for eksempel tilstanden som skal behandles, ønsket varighet på behandlingen og frigivelseshastighet av aktivt middel.

For eksempel kan mengden av aktivt middel som kreves og frigivelseshastigheten derav bestemmes på basis av kjente in vitro eller in vivo teknikker, som bestemmer hvor lenge rivastigmin-konsentrasjonen i blodplasma holder seg på et akseptabelt nivå for å gi en terapeutisk effekt.

For eksempel kan doseringer i området 1 mg til 12 mg aktivt middel pr. dag for et pattedyr på 70 til 75 kg, for eksempel mennesker, i standard dyremodeller, anvendes. En overraskende økt tolererbarhet av rivastigmin tilveiebrakt av sammensetningene kan observeres i standard dyretester og i kliniske forsøk.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen blir for eksempel administrert, for eksempel oralt en gang daglig, hvis to doser aktivt middel er tilstede og to ganger daglig hvis en andre dose aktivt middel er tilstede.

I de følgende eksemplene blir foreliggende oppfinnelse mer klargjort. Hvis ikke angitt på annen måte, er alle delene i forhold til vekt. Temperaturene er gitt i grader Celsius.

Fremstilling av den første komponenten (eksempler 1-3 er referanseeksempler)

Den første komponenten kan fremstilles på vanlig måte ved å blande komponentene. Nedenfor er det gitt eksempler på spesifikke former av første komponent som muliggjør forskjellig frigivelsesprofil av aktivt middel deri.

Eksempel 1**Første komponent i form av en matrikstablett**

Den resulterende blandingen kan være i pulverform som kan presses for å danne en tablett på vanlige tableteringsmaskiner ved sammenpresningstrykk for eksempel på 2000 til 16000 lbs/sq.in.

A. Fremstilling av et granulat:**Ingredienser**

- rivastigmin, for eksempel hta
- mikrokrystallinsk cellulose, for eksempel finpulverisert
- rensset vann for å løse opp legemiddelsubstansen

Rivastigmin hta løses i 10 til 20%, for eksempel 16,3 vekt-% rensset vann av det totale granulatet og løsningen røres til klar løsning. En rørestav kan anvendes for eksempel ved 150-200 opm, for eksempel 180 opm, i 10-20 minutter, for eksempel 15 minutter.

Mikrokrystallinsk fint cellulosepulver siktes, for eksempel gjennom en manuell eller vibrasjonssikt utstyrt med en sil og som har en maskevidde på for eksempel 1600 mikrometer og en tråddiameter på for eksempel 500 mikrometer, over i et kar for eksempel på en Collette Gral® 10 høyskjærblender.

Ved blanderinnstilling I og chopperinnstilling I blir pulveret våtgranulert i høyskjærblenderen med den vandige legemiddelsubstansløsningen (granuleringsvæske) som tilsettes ved en hastighet på 0,5 til 1 l/min., for eksempel 0,75 l/min.

Oppløsningskaret (anvendt for fremstilling av granuleringsvæsken) renses med det rensede vannet og den rensede væsken tilsettes ved blandeinnstilling I og chopperinnstilling I ved en hastighet på 0,5 l/min., for eksempel 0,75 l/min.

Chopperinnstillingen blir deretter økt til II og blandingen ble rørt i 1 minutt. Granuleringen stoppes og veggen til Collette Gral®-karet vaskes. Det våte granulatet blandes i ytterligere et minutt ved blanderinnstilling I og chopperinnstilling II.

Det våte granulatet ble deretter tørket for eksempel ved å overføre det fra høyskjærblanderen til et fluidisert-sjikt tørkerkar og det ble anvendt en innløpstemperatur på fra 40 til 60°C, for eksempel 50°C, inntil LOD (tap av tetthet) på 2,5-5,0% ble oppnådd (hvilket tilsvarer en produkttemperatur på ca. 31°C).

Det tørkede granulatet ble deretter brutt opp, for eksempel ved å føre det gjennom en oscillator med en sikt (for eksempel maskevidde 800 mikrometer og tråddiameter 320 mikrometer) inn i beholderen til en frittfallblander (for eksempel Turbula® T10A).

B. Fremstilling av tablettblandingen:

Ingredienser

- hydroksypropylmetyl-cellulose K100 M
- mikrokrystallinsk cellulose, for eksempel granulært pulver
- høydispersert silisiumdioksid

Mikrokrystallinsk cellulose (MCC) granulært pulver, hydroksypropylmetyl-cellulose og silisiumdioksid ved høy dispersjon kan forhåndsblendes manuelt i en plastbeholder eller i en frittfallblander i ca. to minutter. Silisiumdioksidet kan dispergeres i HPMC og MCC for å redusere eventuell avstøving i løpet av det etterfølgende siktetrinnet.

Forhåndsblendingen kan siktes ved å føre den gjennom en sikt (eller vibreringssikt). Maskevidden som anvendes kan for eksempel være 800 mikrometer og tråddiameter 320 mikrometer.

Den tørre forhåndsblendingen kan overføres til beholderen til en frittfallblander (for eksempel Turbula® T10A) og blandes med granulatet inntil 100 rotasjoner oppnås, for eksempel 20 opm i 5 minutter.

Magnesiumstearat kan forblendes manuelt med ca. 10 deler av den tørre forhåndsblendingen i en plastbeholder eller i en frittfallblander i ca. to minutter. Magnesiumstearatet kan dispergeres for å hindre eventuell reagglomerering etter etterfølgende siktetrinn.

Forhåndsblandingen kan for eksempel siktes ved å føre den manuelt gjennom en sikt (eller vibreringssikt). Maskevidden som anvendes kan for eksempel være 800 mikrometer og tråddiameteren 320 mikrometer.

Magnesiumstearat-forblandingen blir for eksempel overført til beholderen til en frittfallblander (for eksempel Turbula® T10A) som inneholder resten av forblandingen og hele tablettblandingen blandes til 100 rotasjoner oppnås, for eksempel 20 opm i 5 minutter.

C. Tabletering

Tablettene dannes ved sammenpressing for eksempel på en eksentrisk enkeltstempel tabletteringsmaskin (for eksempel Compress®) eller en rotasjonstablettpresse (for eksempel Betapress®, Korsch® PH250) kan for eksempel anvendes med 6 mm stempel (rund, konveks, koniske kanter).

Eksempler på den første komponenten som kan fremstilles ved fremgangsmåten beskrevet ovenfor er tilveiebrakt i følgende tabell:

Sammensetning nr.	1	2	3
rivastigmin hta (mg)	7,2	7,2	7,2
mikrokrystallinsk cellulose, finpulver (mg)	25,95	25,95	25,95
hydroksypropylmetylcellulose K100M (mg)	18,75	22,50	30,05
mikrokrystallinsk cellulose, granulært pulver (mg)	22,35	18,60	11,05
magnesiumstearat (mg)	0,375	0,375	0,375
silisiumdioksid svært dispergert (mg)	0,375	0,375	0,375
Totalvekt	75 mg	75 mg	75 mg

Sammensetningen nr. 1, 2 og 3 gir følgende frigivelsesprofil ved oppløsning i vann:

Sammensetning 1:

Tid (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
legemiddel- frigivelse (%)	29,3	42,6	60,5	73,3	82,6	89,4	93,5	96,4	97,8

Sammensetning 2:

Tid (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
legemiddel- frigivelse (%)	33	51,9	72,6	84,5	92,3	96,8	98,9	99,9	100

Sammensetning 3:

Tid (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
legemiddel- frigivelse (%)	32,1	46	64,3	77,6	85,5	91,7	95,1	97,2	97,8

Eksempel 2:**Første komponent i form av belagte partikler**

Fremstillingsprotokollen av filmløsningene er gitt i det følgende. Et eksempel på en sammensetning som oppnås ifølge denne protokollen vil illustrere oppfinnelsen.

A/Ingredienser:

Ingrediensene for fremstillingen av filmløsningene er tilveiebrakt i følgende tabell:

Komponent	Kommentar	Leverandør
Rivastigmin hta	Rivastigminhydrogentartrat	Novartis
Non-pareiller	Sukkersfærer 0,85.1,0 mm (USP)	H.G. Werner
HPM-cellulose 3	Hydroksypropylmetylcellulose 3 cps	Shin-Etsu Chemicals Co. Ltd.
Etylcellulose N10	Etylcellulose N10	Dow Chemicals Company
HPM-cellulose 5	Hydroksypropylmetylcellulose 5 cps	Dow Chemicals Company
Aerosil 200	Silisiumdioksid svært dispergert	Degussa AG
Magnesiumstearat	-	FACI SRL
Harde gelatinkapsler	Størrelse 3, Cap+kropp: rikt gule opake, CONISNAP 8 dimple	Capssulgel N.V.

B/Fremstilling av filmløsninger

% angivelsen uttrykkes i forhold til vekten av løsningen som fremstilles (qsp. rensset vann for 1, 2 og 3).

1. Fremstilling av vandig HPMC-løsning (5%)

HPMC 3 cps dispergeres i rensset vann i et rustfritt stålkår under røring ca. 2 minutter ved 500 opm i en krysstavrører. Løsningen røres til klar løsning (30 minutter) ved en hastighet på 250 opm. Den oppnådde løsningen blir stående i 12 timer i et rustfritt stålkår.

2. Fremstilling av vandig rivastigmin/HPMC-filmløsning

Rivastigmin hta (15-25%) løses i HPMC-løsningen (3-5%) under røring (rivastigmin/HPMC-løsning). Løsningen som oppnås røres til klar løsning (ca. 15 minutter) i et rustfritt stålkår (krysstavrørerhastighet: 250 opm). Deretter blir silisiumdioksid (1-3%) dispergert i rivastigmin/HPMC-løsningen under røring i et rustfritt stålkår (krysstavrørerhastighet: 250 opm). Løsningen som oppnås røres i ca. 10 minutter. Om nødvendig kan silisiumdioksidet dispergeres i 2 deler av rivastigmin/HPMC-løsningen ved anvendelse av en morter og pistill før tilsetning av resten av løsningen.

3. Fremstilling av vandig HPMC-filmløsning

Silisiumdioksid (1,5-3%) dispergeres i HPMC-løsningen 3 cps (3-7%) under røring i et rustfritt stålkår (tværrstavrørerhastighet: 250 opm). Løsningen røres i ca. 10 minutter. Om nødvendig blir silisiumdioksidet dispergert i 2 deler rivastigmin/HPMC-løsning ved anvendelse av en morter og pistill før tilsetning av resten av løsningen.

4. Fremstilling av organisk løsemiddel

Etanol 94% (v/v) og aceton blandes (se andeler i avsnitt 5) i løpet av ca. 2 minutter i et rustfritt stålkår med aceton (tværrstavrørerhastighet: 250 opm).

5. Fremstilling av den organiske polymerfilmløsningen

Etylcellulose N10 (5-10%) og HPMC 5 cps (0,5-2%) dispergeres i et rustfritt stålkår i et organisk løsemiddel (aceton (45-65%) og etanol 94% (35-45%)) under røring i ca. 1 minutt med en krysstavrørerhastighet på 500 opm og løsningen blir klar i løpet av 30 minutter (hastighet: 250 opm) i rustfritt stålkår. Løsningen blir stående i 12 timer.

C/Belegging

1. Vandig belegging

En fluidisert sjikttørker Glatt WST 5 (batch-størrelse: ca. 1,5 kg) justeres til den påkrevde innløpslufttemperaturen (60°C) og sprayhastighet på 15 g/min. (trykk: 2,5 bar)

ved hjelp av å variere den peristaltiske pumpen med et silisiumrør (indre diameter 4,0 mm). Wurster-kolonnen (6") med en binær spraydyse (1,0-1,2 mm diameter) i senteret av basisplaten som sprayer i linje med luftstrømmen blir forhåndsoppvarmet til 45°C. Non-pareilliene tilsettes og luftklaffen justeres til den påkrevde luftstrømmen for forsiktig fluidisering av non-pareille-innløpsluftmengden (ca. 325 m³/t). Rivastigmin/HPMC-løsningen fra trinn A blir deretter sprayet umiddelbart for å minimalisere slitasje på ikke-rustfritt stålkar non-pareille. Produkttemperaturen er ca. 45°C.

Deretter blir det rustfrie stålkaret og silikonrøret rensed med HPMC-løsning 3 cps (ca. 25 g). For det beskyttende belegget blir den vandige HPMC-løsningen sprayet (rensevæske – først; resten av HPMC-løsningen – nummer to). Det rustfrie stålkaret og silikonrøret blir deretter rensed med rensed vann (ca. 25 g) og deretter sprayet med rensed vann.

2. Organisk belegg

En fluidisert sjikttørker Glatt WST 5 (batch-størrelse: ca. 1,5 kg) blir justert når det gjelder innløpslufttemperatur (50°C) og sprayhastighet på 25 g/min. (trykk: 2,5 bar) ved hjelp av variasjon av den peristaltiske pumpen med silikonrør (indre diameter 4,0 mm). Wurster-kolonnen (6") med en binær spraydyse (1,0-1,2 mm diameter) i senteret av basisplaten som sprayer i linje med luftstrømmen anvendes. Det organiske løsemidlet sprayeres for å fjerne resten av det rensede vannet fra rørsystemet og dysene (for å hindre krystallisasjon av etylcellulose (organisk polymerfilmløsning) i rørene). Produkttemperaturen er ca. 45°C.

Deretter blir den organiske polymerfilmløsningen sprayet. Det rustfrie stålkaret og silikonrøret renses med ca. 50 g av det organiske løsemidlet etanol/acetone og rensed væsken blir sprayet. De belagte non-pareillene tørkes ved en innløpslufttemperatur på 50°C til produkttemperaturen øker med 2°C.

De belagte non-pareillene tørkes manuelt i en Waldner-fattørker (innløpstemperatur: 30°C) i 6 timer for å fjerne eventuell rest av organisk løsemiddel fra belegget og blir deretter ført gjennom en sikt (siktstørrelse 1250 mm og tråddiameter 400 mm) for å fjerne agglomerater.

3. Fremstilling av kapselfyllingsblanding:

Magnesiumstearat ble manuelt ført gjennom en sikt som har en maskevidde på 800 µm og en tråddiameter på 320 µm. Det siktede magnesiumstearatet blir deretter blandet med de belagte pelletene i en frittfallblander (Turbula 10l) ved 20 rpm i 5 minutter, dvs. 100 rotasjoner.

4. Kapselfylling

Kapselfyllingsblandingen ble fylt på en automatisk kapselfyllingsmaskin (Zanasi LZ 5) i tomme hardgelatinkapselskall (CONI-SNAP 6 dimple, størrelse 3). Den nominelle fyllevekten er som nevnt ovenfor.

Prosessparametrene er som følger:

Hastighet: 3000 HK/t

Dosator/stempel:

- størrelse: #4

- høyde: 12-14 mm

vakuum: 0,7 bar

innmatningstrakt: Ingen

D/Fremstilling av en sammensetning av Exelon MR BID 4,5 mg HKP

Sammensetningen fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet ovenfor. Ingrediensene er gitt i tabellen nedenfor:

Fase	Komponenter	Vekt (mg)	Vekt t (mg)
Vandig legemiddelsubstans/ polymerløsning ^{1,3} (legemiddeltilsetning)	Rivastigmin hta	7,20	7,20
	Hydroksypropylmetylcellulose 3 cps	1,50	1,50
	Silisiumdioksid svært dispergert	0,75	0,75
	Renset vann	28,50	28,50
Vandig polymerløsning ^{1,3} (beskyttende belegg)	Hydroksypropylmetylcellulose 3 cps	1,50	1,50
	Silisiumdioksid svært dispergert	0,75	0,75
	Renset vann	28,50	28,50
Organisk polymerløsning ^{2,3} (diffusjonsbelegg)	Etylcellulose N10	4,05	7,35
	Hydroksypropylmetylcellulose 5 cps	0,45	3,15
	Etanol 94% (v/v)	16,20	37,80
	Aceton	24,30	56,70

- 1 5% HPMC-løsning
- 2 10% polymerløsning/organisk løsemiddel (60% aceton, 40% etanol 94% (v/v))
- 3 5% overskudd (tap ved spraying)

Sammensetning av en kapsel av Exelon MR BID 4,5 mg HKP

Total filmkvantitet (% av teoretisk kapselinnhold (= 150 mg)		3,0	
Diffusjonsbelegg (etylcellulose:hydrokso propylmetylcellulose)		90:10	70:30
<u>Fase</u>	<u>Komponent</u>	i)	ii)
Kjerne	non-pareiller (placebo)	134,40	129,15
Belegg 1	Rivastigmin hta	7,20	7,20
(legemiddeltilsetning)	Hydroksopropylmetylcellulose	1,50	1,50
	Silisiumdioksid, svært dispergert	0,75	0,75
Belegg 2	Hydroksopropylmetylcellulose 3 cps	1,50	1,50
(beskyttende belegg)	Silisiumdioksid svært dispergert	0,75	0,75
Belegg 3	Etylcellulose N10	4,05	7,35
(diffusjonsbelegg)	Hydroksopropylmetylcellulose 5 cps	0,45	3,15
Smøremiddel	Magnesiumstearat	0,15	0,15
Total fyllevekt		150,75	151,50
Kapsler	CONISNAP størrelse 3	49,00	49,00
 Total (mg)		 199,5	 200,50

Følgende frigivelsesprofil ble oppnådd

Tid (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
legemiddel- frigivelse i)	32,5	55,1	76,4	84,1	88,0	90,6	92,4	93,8	94,9
(% i 0,1 HCl)									
ii)	15,5	36,3	61,2	72,9	79,7	83,4	86,5	89,1	90,6

E/Doseringsstyrker:

For alle doseringsstyrkene ble samme belagte non-pareiller (med lik legemiddeltilsetning) anvendt. Forskjellige doseringsstyrker (1,5 mg – 9 mg) oppnås ved å variere kapselfyllevekten, som angitt i tabellen nedenfor.

Doseringsstyrker	Kapselfyllevekt (ca.)	Kapselstørrelse
1,5 mg	50 mg	4
3,0 mg	100 mg	3
4,5 mg	150 mg	3
6,0 mg	200 mg	2
9,0 mg	300 mg	2

For doseringsstyrkene 6,0 mg, 3,0 mg og 1,5 mg kan placebo non-pareiller tilsettes for å optimalisere fyllegraden av kapslene hvis nødvendig.

Eksempel 3:**Første komponent i form av belagte pellets****A/Ingredienser:**

- rivastigmin hydrogentartrat
- mikrokrySTALLinsk cellulose Avicel® PH-101 (FMC Corporation, Philadelphia, USA)
- laktose 200 mesh (DMV, Vehgel, Netherlands)
- etylcellulose N10 (Dow Chemicals Company, USA)
- hydroksypropylmetylcellulose 5 cps (Dow Chemicals Company, USA)
- magnesiumstearat
- hardegelatinkapsler: størrelse 3, Cap+body: rik gul opak, CONISNAP® 6 dimple (Capsulgel N.V.)

Mengden av ingrediensene som skal anvendes er tilveiebrakt i beskrevet protokoll eller i avsnitt G/nedenfor.

B/Fremstilling av legemiddel og filmøsninger

%-andelen nevnt nedenfor i 1, 2 og 3 uttrykkes i forhold til vekt av fremstilt løsning:

1. Fremstilling av vandig rivastigminløsning

Rivastigmin løses i vann, for eksempel i et rustfritt stålkar, under røring og løsningen røres til klar løsning i 15 minutter ved 250 opm med, for eksempel, en krysstavrører. Mengden vann er ca. 39% av den tørre kjernevekten som fremstilles som beskrevet nedenfor.

2. Fremstilling av organisk løsemiddel

Etanol 94% (v/v) og aceton blandes (aceton (60%)/etanol 94%(40%)) i løpet av 2 minutter i et rustfritt stålkar (tverrstavrørhastighet: 250 opm).

3. Fremstilling av den organiske polymerfilmløsningen

Etylcellulose N10 (8%) og HPMC 5 cps (2%) dispergeres i et rustfritt stålkar i organisk løsemiddel (90%) under røring i ca. 1 minutt med en tverrstavrører (hastighet: 500 opm). Løsningen røres til klar løsning i ca. 30 minutter (hastighet: 250 opm) i for eksempel et rustfritt stålkar. Løsningen blir stående i 12 timer.

C/Fremstilling av pellets

Laktose og Avicel® tilsettes i en Collette Gral® (10 eller 25 l) og blandes i 2 minutter (røreverk-langsom, Chopper-langsom). Rivastigminløsningen tilsettes til blandingen av Avicel® og laktose i Collette Gral® med røreverket i lav hastighet (Chopper-av). Etter at legemiddelløsningen er blitt pumpet inn i Collette Gral®, blir ytterligere vann tilsatt til samme beholder for rensing. Mengden ytterligere vann er 18,5% av tørrvekten av kjernen. Ytterligere vann pumpes inn i blandingen ovenfra med røreverk i lav hastighet (Chopper-av).

Blandingene ovenfor granuleres i Collette Gral® i ca. 15 minutter (røreverk langsomt, Chopper-av). Maskinen stoppes i 5 minutters intervaller og veggene til karet skraper. Chopperen skrur på i lav hastighet i de siste to til tre minuttene. Den våte massen ovenfra ekstruderes til en tynn streng (parametre: dobbelskrueekstruder fra Gabler®, skrustørrelse: 1 mm, skruhastighet: 50 opm, doseringsmaskinposisjon: 1,8, trykk av masse: 10 bar).

Den ekstruderte massen blir sfæronisert, dvs. dannet til pellets, ved anvendelse av en 3 kg tilsetning ad gangen (parametre: Sfæroniserer fra Wyss Pharmex®, tilsetning til sfæronisereren: 3 kg, rotasjonshastighet: 870 opm, sfæronisasjonstid: 6 minutter).

De våte pelletene tørkes (parametre: Aeromatic® fluidisert sjikttørker, innløpstemperatur: 60°C, utløpstemperatur: 47 til 49°C, tørking til LOD (tap av tørrhet) på 2,5 øtil 3,0%). De tørkede pelletene blir manuelt siktet for å ekskludere agglomeratene. Alt som passerer gjennom sikten samles opp for belegging (siktstørrelse: 1600 mikrometer).

D/Belegging

1. Organisk belegging

En fluidisert sjikttørker Glatt® WST 5 (batch-størrelse: ca. 1,5 kg) justeres når det gjelder innløpstemperatur (50°C – 325 m³/t) og sprayhastigheten til 25 g/min (trykk: 2,5 bar) ved hjelp av variasjon av peristaltisk pumpe med silikonrør (indre diameter: 4,0 mm). Wurster-kolonnen (6") med binær spraydyse (1,0-1,2 mm diameter) i senteret av basisplaten som sprayer i linje med luftstrømmen anvendes. Det organiske løsemidlet sprayeres for å fjerne resten av rensed vann fra rørsystemet og dysene (for å hindre krystallisering av etylcellulose (organisk polymerfilmløsning) i rørene). Produkttemperaturen er ca. 40°C.

Deretter blir den organiske polymerfilmløsningen sprayet. Det rustfrie stålkaret og silikonrøret renses med ca. 50 g av det organiske løsemidlet etanol/acetone og rensesvæsken blir sprayet. De belagte pelletene blir forhåndstørket ved en innløpstemperatur på 50°C til produkttemperaturen øker med 2°C.

De belagte pelletene tørkes manuelt i en Waldner®-fåttørker av typen HW 15/2N (innløpslufttemperatur: 30°C) i 6 timer for å fjerne eventuell rest av organisk løsemiddel fra belegget og deretter føres de gjennom en sikt (siktstørrelse 1600 mikrometer og tråddiameter 400 mikrometer) for å fjerne agglomerater.

E/Fremstilling av kapselfyllingsblanding:

Magnesiumstearat føres gjennom en sikt som har en maskevidde på 800 mikrometer og en tråddiameter på 320 mikrometer. Det siktede magnesiumstearatet blir deretter blandet med de belagte pelletene i en frittfallblander (Turbula® 101) ved 20 opm i 5 minutter, dvs. 100 rotasjoner.

F/Kapselfylling

Kapselfyllingsblandingen fylles på en automatisk kapselfyllemaskin (Zanasi® LZ 5) i tomme hardgelatinkapselskall (CONI-SNAP® 6 dimple, størrelse 3). Den nominelle fyllevekten er som nevnt ovenfor (prosessparametre: hastighet:3000 HK/t,

dosator/stempel: størrelse # 4 og høyde: 12-14 mm, vakuum: 0,7 bar, innmatningstrakt: ingen).

G/Sammensetning av Exelon MR BID 4,5 mg HKP

Sammensetningen fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet ovenfor.

Total filmkvantitet (% av teoretisk kapselinnhold (= 150 mg)) 3,0
 Diffusjonsbelegg (etylcellulose:hydroksypropylmetylcellulose) 80:20

<u>Fase</u>	<u>Komponent</u>	<u>Vekt (mg)</u>
Kjerne	Rivastigmin hta	7,20
	Laktose 200 mesh	60,30
	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel®)	67,5
Diffusjonsbelegg	Etylcellulose N10	3,24
	Hydroksypropylmetylcellulose 5 cps	0,81
Smøremiddel	Magnesiumstearat	0,15
Total fyllevekt		139,20
Kapsler	CONISNAP® størrelse 3	49,00
Totalt		188,20

Følgende frigivelsesprofil oppnås:

Tid (min.)	30	60	120	180	240	300	360	420
Legemiddel- frigivelse (% i 0,1 HCl)	4,2	21,9	57,8	84,8	94,5	97,9	99,4	99,9

H/Doseringsstyrker:

For alle doseringsstyrkene ble samme pellets (med samme legemiddeltilsetning) anvendt. Forskjellige doseringsstyrker (1,5 mg – 9 mg) oppnås ved å variere kapselfyllevekten, som angitt i tabellen nedenfor.

Doseringsstyrker	Kapsselfyllevekt (ca.)	Kapselstørrelse
1,5 mg	46,4 mg	4
3,0 mg	92,8 mg	3
4,5 mg	139,2 mg	3
6,0 mg	185,5 mg	2
9,0 mg	278,4 mg	2

For doseringsstyrkene 6,0 mg, 3,0 mg og 1,5 mg kan placebo-pellets tilsettes for å optimalisere graden av fylling av kapslene hvis nødvendig.

Fremstilling av den andre komponenten

Den andre komponenten kan fremstilles på vanlig måte ved å blande komponentene, for eksempel for å oppnå belagte partikler eller pellets som for den første komponenten og deretter påføre et eller flere filmbelegg som beskrevet ovenfor.

Eksempel 4:

Andre komponent i form av en matrikstablett belagt med en film

En andre komponent som inneholder 4,8 mg rivastigmin hta som rivastigminet i den pressede kjernen, for eksempel sammenpresset tablett, belegges med en passende film. Dette systemet, som frigir rivastigminet etter en forhåndsbestemt tid når den plasseres i et vandig fluid, kan fremstilles som følger:

A. Fremstilling av kjernen:

Massen for 5000 kjerner fremstilles som følger. 24 g rivastigmin hta løses i 1000 g rensert vann. 400 g Polypladone (polyvinylpyrrolidon kryssbundet) og 221 g natriumklorid plasseres i en blanderkumgranuleringsmaskin, for eksempel Diosana®. Denne blandingen blandes i 5 minutter og løsningen av rivastigmin hta tilsettes forsiktig og våtgranuleres. Den våte massen blir deretter ført gjennom en 2 millimeter sikt og tørkes ved anvendelse av en fluidisert-sjikt tørker ved 60°C. Etter tørking blir granulene ført gjennom en sikt på 1 millimeter. Granulene veies og blandes med passende mengder silikagel, for eksempel Aerosil 200®, og mikrokrystallinsk cellulose i 20 minutter i en trommelblander (Turbula®-blander) og presses som indikert ovenfor til kjerner som hver totalt veier 178 mg. Et 8 mm konkavt stempel (R = 12) i en tablettpresse som kun har et stempel, for eksempel Kilan EKO®, kan anvendes.

B. Fremstilling av en filmlakk:

4000 g sammenpressede kjerner belegges med en semipermeabel film (eller membran) av sammensetningen nedenfor ved anvendelse av fluidisert-sjikt prosessen i en strøm av luft, for eksempel Glatt-wurster.

Celluloseacetat som inneholder 32% acetyl	139,5 g
Celluloseacetat som inneholder 39,8% acetyl	145,5 g
Hydroksypropylmetylcellulose (HPMC)	15,0 g
Metylenklorid	6750 g
Metanol	750 g

Filmbeleggingen (semipermeabelt membranbelegg) utføres med den ovenfor nevnte organiske lakken som inneholder 4% fast filmbestanddel i en løsemiddelblanding av metylenklorid/metanol. Imidlertid kan andre blandinger slik som aceton/alkohol/vann også anvendes i stedet for metylenklorid/metanol.

Kjernene belegges med filmlakk med forskjellige tykkelser, dvs. forskjellig vekt, for eksempel med ca. 55 mg, 70 mg, 80 mg/kjerne, eller mer for å oppnå forsinkelsestider på for eksempel 3-4, 5-6 eller 7-8 timer, og tørkes i luftstrømmen i en fluidisert-sjikt tørker i 48 timer ved 40°C.

C. Sammensetninger

1/Ingredienser	Kvantitet/tablett (mg)
Polyplaston-XL eller Crosspovidon	80,0
Kolloidalt silisiumdioksid	5,0
Natriumklorid	44,2
Rivastigmin hta	4,8
Polyplastdon-XL eller Crosspovidon	20,0
Avicel PH 102	23,0
Magnesiumstearat	1,0
Kjernevekt	178,0
Celluloseacetat E320	25,52

	30
Celluloseacetat 398-10	26,74
HPMC 603	2,74
Total vekt	233,0
2/Ingredienser	Kvantitet/tablett (mg)
Polyplaston-XL eller Crosspovidon	80,0
Kolloidalt silisiumdioksid	5,0
Natriumklorid	44,2
Rivastigmin hta	4,8
Polyplastdon-XL eller Crosspovidon	20,0
Avicel PH 102	23,0
Magnesiumstearat	1,0
Kjernevekt	178,0
Celluloseacetat E320	32,48
Celluloseacetat 398-10	34,03
HPMC 603	3,49
Total vekt	248,0

D. Bestemmelse av frigivelse av rivastigmin:

Filmbelagte tabletter som beskrevet ovenfor som har to forskjellige filmtykkelser (belagt med en film med forskjellig vekt) plasseres i et beger som inneholder 200 ml deionisert (avsaltet) vann på 37°C, og tiden det tar for å bryte filmen (semipermeabel membran) til de to tablettene bestemmes. Detaljene er gitt i tabell 1 og 2:

Tabell 1: Legemiddelfrigivelse DR (%) i vann, 50 opm, filmtykkelse: 55 mg

Minutter	Celle 1	Celle 2	Celle 3	Celle 4	Celle 5	Celle 6
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,8	0,7	0,9	0,9	0,7	0,7
150	0,7	0,8	0,7	0,7	0,6	0,7

180	0,7	0,8	0,7	0,7	0,6	0,7
210	53,4	1,4	0,9	0,7	46,9	0,6
240	64,0	64,4	67,0	0,7	57,5	0,7
300	76,6	81,7	89,5	69,8	69,7	82,1
360	83,1	92,2	94,5	77,7	78,4	86,8

Tabell 2: Legemiddelfrigivelse DR (%) i vann, 50 opm, filmtykkelse: 70 mg

Minutter	Celle 1	Celle 2	Celle 3	Celle 4	Celle 5	Celle 6
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
240	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2
270	0,5	1,0	1,3	0,8	0,5	0,6
300	45,6	0,3	42,9	46,8	0,5	2,2
330	63,7	59,1	61,8	61,0	33,0	45,1
360	72,7	71,2	69,8	70,1	51,2	56,0
420	84,7	84,0	81,6	81,8	65,7	69,5

Eksempel 5:

Andre komponent i form av en matrikstablett belagt med to filmer

A. Fremstilling av kjernen:

Massen for 70.000 kjerner ble fremstilt som følger. 336 g rivastigmin hta løses i ca. 6400 g rensset vann og 12 g alfa-tocoferol løses i ca. 388 g etanol (i tilfelle BHT vil også en tilsvarende løsning bli fremstilt). 6938 g Polyplasdne-XL, 1660 g mikrokrystallinsk cellulose, 3094 g natriumklorid (forhåndsmalt) og 350 g kolloidalt silisiumdioksid (Aerosil 200) siktes gjennom en 1600 µm sikt og overføres til en 75 L Collette Gral høyskjærblender. I Collette Gral-blenderen blir pulverne blandet i et minutt med røreverk på lav hastighet og Chopper av. Deretter blir alfa-tocoferolløsningen og rivastigminløsningene tilsatt forsiktig med røreverk og Chopper begge opererende ved lav hastighet. Ytterligere rensset vann tilsettes for å danne granuler. Deretter blir Collette Gral kjørt i 2 minutter med røreverk på sakte og Chopper på rask hastighet. Deretter blir granulene tørket i fluidisert-sjikt tørker med innløpslufttemperatur på ca. 70°C til tørketap på mindre enn 4% oppnås. Deretter blir de tørkede granulene siktet gjennom en 800 µm sikt og blandet med magnesiumstearat (på forhånd siktet) i 5 minutter i en frittfallblender. Denne blandingen sammenpresses til tablett på 178 mg ved

anvendelse av et rektangulært verktøy med en størrelse på 10 x 5,2 mm ved anvendelse av en egnet tablettpresse.

B. Filmbelegging:

Først blir de to løsningene for de to filmene fremstilt. 499 g celluloseacetat 398-10, 499 celluloseacetat 320S og 53 g 3 cps HPMC løses i en løsemiddelblanding av 70% aceton, 20% etanol og 10% rensset vann for å danne en 7,5vekt-% løsning av faste komponenter. 441 g etylcellulose N10 og 49 g 5 cps HPMC løses i en løsemiddelblanding av 60% aceton og 40% etanol for å danne en 5 vekt-% løsning av de faste komponentene. Opp til 5% ekstra løsning kan fremstilles for å gjøre opp for tapet ved spraytørring i løpet av beleggingsprosessen. Tablettene fremstilt ovenfor belegges i en egnet perforert beleggingspanne ved først å spraye celluloseacetatløsningen og deretter etylcelluloseløsningen for å oppnå filmvektene. Andre løsemiddelsystemer, slike som metylenklorid/metanol kan også anvendes.

C. Sammensetninger

Ingredienser	Kvantitet/tablett	(mg)
Rivastigmin hta	4,8	4,8
Natriumklorid	44,2	44,2
Avicel PH 102	23,712	23,712
PVPP-X	99,11	99,11
a-tocoferol	0,178	0,178
Aerosil 200	5,0	5,0
Magnesiumstearat	1,0	1,0
 Kjernevekt	 178,0	 178,0
 Celluloseacetat 398-10	 7,125	 7,125
Celluloseacetat E320	7,125	7,125
HPMC 603	0,750	0,750
 Etylcellulose N10	 4,5	 6,3
HPMC 5 cps	0,5	0,7
 Total vekt	 198	 200

I en ytterligere sammensetning kan a-tocoferol erstattes med BHT (butylert hydroksytoluen):

Ingredienser	Kvantitet/tablett (mg)
Rivastigmin hta	4,8
Natriumklorid	44,2
Avicel PH 102	23,0
PVPP-X	99,11
BHT	0,890
Aerosil 200	5,0
Magnesiumstearat	1,0
Kjernevekt	178,0
Celluloseacetat 398-10	9,5
Celluloseacetat E320	9,5
HPMC 603	1,0
Etylcellulose N10	2,7
HPMC 5 cps	0,3
Total vekt	201

D. Bestemmelse av frigivelse av rivastigmin:

Tabell 1: Legemiddelfrigivelse DR (%) i vann, 50 opm, rektangulær tablett (ca. størrelse 10,25 mm) (millimeter) x 5,5 mm x 4,80-4,85 mm

Minutter	Celle 1	Celle 2	Celle 3	Celle 4	Celle 5	Celle 6
240	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
300	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
360	58,1	0,0	0,0	59,8	0,0	0,0
420	89,6	62,4	58,9	83,4	0,0	60,6
480	92,0	96,0	85,4	97,2	97,1	85,5
540	99,0	97,9	85,2	100,9	95,8	97,6
600	99,4	100,2	102,7	101,0	100,2	99,9

34

660	100,4	100,9	103,0	102,3	102,1	102,5
720	102,1	101,8	103,2	99,3	104,2	101,6

Tabell 2: Legemiddelfrigivelse DR (%) i vann, 50 opm, rund tablett (ca. størrelse 8,57 x 5,58 millimeter)

Minutter	Celle 1	Celle 2	Celle 3	Celle 4	Celle 5	Celle 6
240	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
300	0,0	0,0	0,0	0,0	96,5	0,0
360	92,5	0,0	0,0	0,0	99,4	0,0
420	100,9	0,0	0,0	0,0	99,8	60,6
480	101,6	89,5	0,0	0,0	100,3	0,0
540	101,5	98,0	0,0	0,0	100,2	88,7
600	100,9	100,1	94,4	0,0	99,4	97,0
660	101,7	101,7	100,1	0,0	98,8	101,0
720	102,1	100,7	101,8	76,2	99,2	102,1

Eksempel 6:

Dobbelpuls frigivelsessammensetning (i mg/tablett)

Første komponent

Rivastigmin hta	4,8
mikrokrystallinsk cellulosepulver	17,30
HPMC 100000 CPS	30,05
Mikrokrystallinsk cellulosepulver	22,10
Magnesiumstearat	0,375
Aerosil 200	0,375
Kjernevekt	178,0

Andre komponent

Rivastigmin hta	4,8
Natriumklorid	44,2
Avicel PH 102	23,69
PVPP-XL	99,11
Tocoferol	0,18
Aerosil 200	5,02

	35
Magnesiumstearat	1,0

Belegg**Første belegg**

Celluloseacetat 398-10	7,125
Celluloseacetat E320	7,125
HPMC 603	0,75

Andre belegg

Etylcellulose	7,8
HPMC	0,3

Eksempel 7:**Kapselfylling**

Kapselfyllingsblandingen som innbefatter første og andre komponent sammen (eller alene hvis ønskelig) fylles på en automatisk kapselfyllingsmaskin (Zanasi® LZ 5) i tomme hardgelatinkapselskall (CONISNAP® 6 dimple, størrelse 3). Den nominelle fyllevekten er som nevnt ovenfor. Prosessparametrene er som følger:

Hastighet: 3000 HK/t

Dosator/stempel:

- størrelse: # 4
- høyde: 12-14 mm

vakuum: 0,7 bar

innmatningstrakt: ingen

P a t e n t k r a v

1.

Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en kjerne inneholdende rivastigmin som et farmasøytisk aktivt middel og belegg som omfatter en indre film og en ytre film, hvor den indre filmen omfatter celluloseacetat og er permeabel for vann og kroppsvæsker og hindrer uttredden av det oppløste rivastigmin ut fra kjernen, og den ytre filmen omfatter etylcellulose og er permeabel for vann og kroppsfluider.

2.

Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor belegget har en tykkelse på 50 til 800 mikrometer.