



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **327632**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 31/569 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20001474	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.09.21 PCT/EP98/06042
(22)	Inng.dag	2000.03.22	(85)	Videreføringsdag	2000.03.22
(24)	Løpedag	1998.09.21	(30)	Prioritet	1997.09.23, EP, 97202908
(41)	Alm.tilgj	2000.03.22			
(45)	Meddelt	2009.09.07			
(73)	Innehaver	NV Organon, Kloosterstraat 6, 5349AB OSS, NL			
(72)	Oppfinner	Gerjan Pieter Hartholt, Uden, NL			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			

(54)	Benevnelse	Belagte doseringsenheter samt fremstilling og anvendelse av slike.
(56)	Anførte publikasjoner	EP 657161, EP 659432 A1
(57)	Sammendrag	

Doseringsenheter, slik som tablettkjerner og granuler, som inneholder en blanding innbefattende et steroid som har to hydrogenatomer i posisjon 3 til steroidskjelettet, er belagt. Mens en konvensjonell sukkerbeleggprosess involverer påføringen av flere lag som inkluderer, som et overflatelag, et sukkerbelegg, ble det funnet at et forseglingsbelegg som vanligvis anvendes i en sukkerbeleggprosess kan bli anvendt som overflatelaget for formålet av å hindre forflyttingen av steroidet ut av blandingen. Fra denne nye anvendelsen av et forseglingsbelegg resulterer nye doseringsenheter. Prosessen er fordelaktig, siden den krever færre trinn enn før.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en doseringsenhet inneholdende en blanding som innbefatter et steroid som har to hydrogenatomer i posisjon 3 i steroidskjelettet, slik som desogestrel, allyløstrenol, etyløstrenol eller lynøstrenol, der doseringsenheten er belagt med et overflatelag som hindrer forflytting av steroidet ut av blandingen.

Slike doseringsenheter er kjent fra EP 0 659 432, der et sukkerbelegg er anvendt som overflatelaget. Et sukkerbelegg er et kjent belegg for å maskere ubehagelige smaker og lukter, for å beskytte en ingrediens fra nedbrytning som et resultat av eksponering for luft, lys eller fuktighet, eller for å bedre tablettutseendet og øke estetisk tiltalenheter. Som beskrevet ble sukkerbelegget funnet å løse et annet problem, dvs. tendensen til ikke-polare, aktive forbindelser slik som de ovenfornevnte steroidene, til å forflytte seg ut av tabletter og granuler som innbefattet dem.

De belagte doseringsenhetene i EP 0 659 432 ble fremstilt med en prosess som innbefatter, etter den konvensjonelle tilveiebringelsen av tablettkjerner og granuler, trinnene for valgfri forsegling, etterfulgt av dannelsen av underbelegg, påføring av sirup, ferdiggjøring og eventuelt polering. Forseglingsstrinnet henviser til påføringen av et forseglingsbelegg direkte over tablettkjernene og granulene. Dette trinnet er en vanlig del av sukkerbeleggprosesser som er beskrevet i **Remingtons** (18. utgave, A. R. Gennaro, redaktør, Mack Publishing Co. Easton, PA, 1990), sidene 1667-1668. I slike prosesser fungerer forseglingsbelegget primært for å separere tabletingrediensene og vann, som er en hovedkomponent i beleggformuleringen som er anvendt deretter. Ytterligere en funksjon er å styrke tablettkjernen.

Det har nå blitt vist at belagte doseringsenheter av den ovenfornevnte typen kan bli fremstilt på en mer økonomisk måte, og fortsatt hindre forflyttingen av steroidet ut av blandingen.

Overraskende fungerer det ovenfornevnte forseglingsbelegget, når det anvendes som et sluttbelegg, dvs. som et overflatelag som dekker doseringsenheten, godt for dette formålet.

Derfor er oppfinnelsen en doseringsenhet av typen ovenfor, der overflatelaget er et forseglingsbelegg som vanligvis anvendes i en sukkerbeleggsprosess, heretter kortfattet henvist til som "forseglingsbelegg." Oppfinnelsen angår derfor et nytt farmasøytisk sluttprodukt som har, som dets ytre overflate, et lag som bare har vært kjent som et intermediært belegg i stedet for et sluttbelegg.

Det ble funnet at et forseglingsbelegg nesten fullstendig hindrer steroidet av typen ovenfor fra å forflytte seg ut av doseringsenheten.

I et annet henseende angår oppfinnelsen en mer økonomisk fremstillingsprosess av en belagt doseringsenhet, som innbefatter å lage en doseringsenhet inneholdende en blanding som innbefatter et steroid som har to hydrogenatomer i posisjon 3 i steroidskjelettet og utsette doseringsenheten for beleggtrinn innbefattende påføringen av et forseglingsbelegg. Fordi en slik prosess er kjent, er ethvert videre beleggtrinn etter påføringen av forseglingsbelegget utelatt fra oppfinnelsen. Derfor angår oppfinnelsen en prosess av en kjent type, der et trinn, som i faget er betraktet å være kritisk, overraskende kan bli utelatt.

I ytterligere et annet henseende angår oppfinnelsen den uventede nye anvendelsen av et forseglingsbelegg som er kjent i seg selv. Derfor anvendes forseglingsbelegget, benyttet på en doseringsenhet som inneholder en blanding innbefattende et steroid som har to hydrogenatomer i posisjon 3 til steroidskjelettet, med formålet å hindre forflytting av steroidet ut av blandingen.

Forflyttingstendensen til den ikke-polare, aktive forbindelsen ut av blandingen er av spesiell betydning når tablettkjernene eller granulene inneholder veldig lave doseringer av nevnte ikke-polare, aktive forbindelser. Dette er tilfellet i tabletter og granuler som innbefatter progestagenet desogestrel, allyløstrenol, etyløstrenol eller lynøstrenol. Tabletter som har desogestrel som aktiv ingrediens inneholder vanligvis 25-150 mg, og vanligvis 25, 50, 75, 100 eller 150 mg av desogestrel. Tabletter som har allyløstrenol som aktiv ingrediens inneholder vanligvis 10-75 mg, og vanligvis 25 mg, av allyløstrenol, og tabletter som har etyløstrenol eller lynøstrenol som aktiv ingrediens inneholder vanligvis 0,5-10 mg, og vanligvis 2,0 eller 2,5 mg av etyløstrenol eller lynøstrenol. For desogestrel, allyløstrenol,

etyløstrenol eller lynøstrenol, som anvendes som aktiv ingrediens i prevensjon eller HRT (hormonutbyttingsterapi) -legemidler, er ikke dette godkjent i lys av deres sikkerhet og pålitelighet. Et tap på for eksempel 10 % av den aktive substansen innen holdbarhetsdatoen har derfor en dramatisk effekt på mengden av aktiv ingrediens i tablett, og kan føre til at en tablett har mindre enn terskelmengden av aktiv ingrediens for å utøve full aktivitet. Det er nå funnet at sukkerbelegg kan bli anvendt for andre formål enn å hindre at fuktighet kommer inn i tablett eller granulen; det kan også bli anvendt til å hindre forflyttingen av et steroid som har to hydrogenatomer i posisjon 3 til steroidskjelettet, slik som desogestrel, allyløstrenol, etyløstrenol eller lynøstrenol, fra tablett eller granulen til omgivelsene. Den sukkerbelagte doseringsenheten, bortsett fra steroidet som har to hydrogenatomer i posisjon 3 til steroidskjelettet, slik som desogestrel, allyløstrenol, etyløstrenol eller lynøstrenol, kan videre inneholde et østrogen.

Eksempler på østrogen innbefatter etinyløstradiol, β -østradiol, mestranol (17- α -etinyløstradiol 3-metyleter), østron, østradiol, østradiolvalerat og andre østradiolestere, og andre forbindelser med østrogenaktivitet. Etinyløstradiol og β -østradiol er de foretrukne østrogenene.

Slik det er anvendt heri innbefatter "forflytting" enhver prosess der steroidet, som har to hydrogenatomer i posisjon 3 til steroidskjelettet, forlater doseringsenheten for tidlig.

Begrepet "doseringsenhet" henviser generelt til fysisk atskilte enheter egnet som enkelt doseringer for mennesker eller dyr, der hver inneholder en forhåndsbestemt mengde med aktivt materiale (f.eks. østrogen og/eller desogestrel) som er beregnet for å produsere den ønskede effekten. Eksempler på slike doseringsenheter er tabletter, granulater, pulver og piller.

Fremgangsmåter og blandinger for å lage ulike doseringsenhetsbindemidler og granuler er kjent for fagfolk. For eksempel er fremgangsmåter og blandinger for å lage tabletter og piller beskrevet i Remingtons (18. utgave, A. R. Gennaro redaktør, Mack Publishing Co. Easton, PA, 1990), på sidene 1633 til 1665.

Konsentrasjonen av steroid eller steroider innbefattet i tablettblandingen, og eventuelt doseringsenheten, vil selvfølgelig være avhengig av det bestemte steroidets styrke, dets tiltenkte anvendelse og den eventuelle massen til doseringsenheten. Mengden av et steroid eller steroider som er anvendt i en doseringsenhet vil være velkjent for fagfolk.

En tablettkjerne eller granule i henhold til oppfinnelsen inneholder vanligvis et tilsetningsstoff og eventuelt et bindemiddel. Fortrinnsvis vil tablettkjernen eller granulatet også innbefatte en desintegrerende agens.

Tilsetningsstoffer eller "fyllmassebindemidler" er agenser som settes til doseringsenheter for å øke hovedmassen til granulene og resulterende doseringsenheter. Det foretrukne tilsetningsstoffet til anvendelse i dette henseende er laktose. Andre tilsetningsstoffer innbefatter mannitol, sorbitol, cellulose, xylitol, dekstrose, fruktose, kalsiumfosfat, NaCaPO_4 , sukrose og blandinger derav. Tilsetningsstoffet vil vanligvis utgjøre fra 70 til 95 % av vekten til de resulterende steroid-ladete granulene.

Bindemidler er agenser som blir anvendt for å tildele kohesive egenskaper til granulene, som resulterer i mer fysisk stabile doseringsenheter, og innbefatter hydroksypropylcellulose, amylopektin, stivelse, povidon (polyvinylpyrrolidon), hydroksypropylmetylcellulose, gelatin og stivelsesbaserte bindemidler. Det foretrukne bindemiddelet til anvendelse i oppfinnelsen er amylopektin. Bindemiddelet vil vanligvis utgjøre fra 0,5 til 5 % av vekten til de resulterende steroid-ladete tablettkjernene eller granulene.

Desintegrerende agenser eller "desintegratorer" er substanser eller blandinger av substanser satt til en tablett for å lette dens oppløsning eller desintegrering etter administrering. Normalt er slike agenser modifiserte eller ikke-modifiserte stivelser, leire, kryss-koblet PVP, modifiserte eller ikke-modifiserte celluloser, gummier eller alginer. De nåværende mest foretrukne agensene er maisstivelse, potetstivelse og hvetestivelse. Desintegratorer vil vanligvis utgjøre fra 5 til 50 %, fortrinnsvis 5 til 15 %, av vekten til den resulterende tablettblandingen.

Tablettblandingen kan bli fremstilt i en mikser. Imidlertid kan tablettblandingen også bli laget i en flytende senggranulator, og deretter senere satt til mikseren for senere lading med steroid.

- 5 Miksere som kan anvendes i oppfinnelsen er enkelt kommersielt tilgjengelig og kan mikse eller blande de tørre ingrediensene med et løsningsmiddel inneholdende steroidet eller steroider. Vakuummiksere som er stengt for omgivelsene utenfor er foretrukket for arbeidernes sikkerhet og av miljøårsaker, siden løsningsmiddelet ikke frigjøres inn i atmosfæren, kan bli samlet og anvendt
10 på nytt.

Den "våte" delen som er satt til bæreren vil fortrinnsvis bestå av steroidet eller steroidene, en antioksidant og et smøremiddel, der alle er oppløst eller blandet i et løsningsmiddel.

- 15 Smøremidler er agenser som forbedrer gjennomstrømningshastigheten av tablettgranuleringen, hindrer adhesjon av tablettmaterialet til overflaten av tablettstempler og puncher, reduserer interpartikkelfriksjon og letter utstøtingen av tablettene fra stempelhulrommet. Vanlige anvendte smøremidler er talk,
20 langkjedede fettsyrer, magnesiumstearat, stearinsyre, kalsiumstearat, polyetylenglykol, palmitinsyre og hydrogenerte vegetabilske oljer. Smøremiddelet vil vanligvis utgjøre fra 0,25 til 3 % av vekten til de resulterende granulene.

- Løsningsmidler til anvendelse i oppfinnelsen er fortrinnsvis de som har et
25 tilstrekkelig lavt kokepunkt ved trykkene som er oppnåelig i vakuummikseren for inndampning i løpet av prosessen. Disse innbefatter aceton, diklormetan, etanol, metanol, isopropanol og blandinger derav. Når de er blandbare kan disse organiske løsningsmidlene bli blandet med vann. Bindemiddelet trenger ikke å være veldig løselig i løsningsmiddelet.

- 30 En tilstrekkelig løsningsmiddelmengde vil bli anvendt for å oppløse steroidet eller steroidene og, når de foreligger, smøremiddelet og antioksidanten, og for å fukte bæreren uten å svekke strømmingsegenskapene. Derfor vil mengden av løsningsmiddel som blir anvendt i prosessen være avhengig av styrke- og

løselighetskarakteristika til det spesielle steroidet eller steroidene i det bestemte løsningsmiddelet, løseligheten av de andre komponentene i løsningsmiddelet, og størrelsen på batchen av bæreren som skal bli fuktet. Løsningsmidler vil vanligvis utgjøre fra 5 til 20 % av vekten til blandingen av løsning og bærer.

5

Etter fjerning av løsningsmiddelet, blandes en gjennomstrømningsenhanser fortrinnsvis med den legemiddel-ladete tablettblanding.

Gjennomstrømningsenhanseren (f.eks. talk eller kolloidalt silikondioksid) hindrer tablettblanding fra å klumpe seg. Gjennomstrømningsenhansere vil vanligvis utgjøre fra 0,1 til 3 % av vekten til den resulterende blandingen.

10

Anvendelsen av andre konvensjonelle additiver eller "ytterligere bindemidler," f.eks. fargestoffer, stabilisatorer eller antioksidanter, er kontemplert. Stabilisatorer, slik som EDTA, polyetylenglykol (PEG) og butylert hydroksytoluen (BHT), kan også bli innbefattet hvis ønsket, selv om det ikke er nødvendig. Den nåværende mest foretrukne antioksidanten til anvendelse i oppfinnelsen er dl- α -tokoferol. Andre medisinasjoner (f.eks. α -østradiol) kan også bli inkludert i formuleringen.

15

Tablettblanding kan også bli fremskaffet med en løsningsmiddelfri prosess. De aktive ingrediensene kan bli blandet tørt, for eksempel med spray-tørket laktose, for å oppnå en tablettblanding fri for spormengder av løsningsmiddel. Egnede prosesser for tørrblanding av desogestrel er bl.a. beskrevet i USP 3.432.507 og EP-A-503.521, som er inkludert med referanse.

20

Tablettblanding kan deretter bli anvendt til å lage tabletter med fremgangsmåter som er velkjent for fagfolk.

25

For belegglaget i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan de substansene og blandingene som vanligvis benyttes som et forseglingsbelegg bli anvendt.

30

Forseglingsbelegg som er anvendt i sukkerbeleggprosesser består vanligvis av alkoholløsninger (ca. 10-30 % faste stoffer) av resiner slik som skjellakk, zein, celluloseacetatftalat eller polyvinylacetatftalat. Skjellakk er fortrinnsvis anvendt i form av en skjellakk-basert formulering inneholdende polyvinylpyrrolidon. Andre egnede polymerløsninger kan bli anvendt som et forseglingsbelegg, slik som en

kopolymer av dimetylaminoetylmetakrylat og metakrylsyreester (Eudragit®). Forseglingsbelegget er fortrinnsvis Eudragit® E12,5 eller Sepifilm® SN. Den sistnevnte er en blanding som bl.a. innbefatter skjellakk.

- 5 I henhold til oppfinnelsen anvendes et slikt forseglingsbelegg, påført på en doseringsenhet inneholdende en blanding som innbefatter et steroid som er beskrevet tidligere heri, for formålet av å hindre forflytting av steroidet ut av blandingen. Selv om de beste resultatene ble fremskaffet når Eudragit® ble anvendt, som derfor er det mest foretrukne forseglingsbelegget anvendt som et
- 10 belegglag, angår oppfinnelsen i prinsippet funnet av at forseglingsbelegg generelt kan bli anvendt for nevnte formål.

Belegglaget kan bli påført ved å anvende det samme utstyret som i en sukkerbeleggprosess. Som beskrevet i EP 659 432 bør dette være en fasilitet der

15 temperatur, fuktighet og støv kan bli nøye kontrollert. Store beleggryter, fortrinnsvis av rustfritt stål og vanligvis ca. 1 m i diameter og 75 cm dype, anvendes. Mange andre variasjoner og størrelser er også anvendelige. Spesielt står Accela-Cota- og Pellegrini-gryter, som er kjent i faget, for en passende grytedesign.

20 Derfor kan prosessen i den foreliggende oppfinnelsen bli utført som en sukkerbeleggprosess som avsluttes på et tidlig stadium, dvs. etter påføringen av et forseglingsbelegg. Minst to forseglingsbelegg er vanligvis nødvendig, men så mange som seks eller flere forseglingsbelegg kan bli påført. Støvforbindelser som

25 asbestfri talk og terra alba kan bli tilsatt for å hindre at tablettkjernene og granulene adhererer til hverandre og til gryten i løpet av forseglingsbelegget.

Oppfinnelsen er videre illustrert med referanse til de følgende eksemplene.

Eksempel 1

Belagte tabletter ble produsert med amylopektinkjerner på 80 mg som har en diameter på 6 mm og en krumningsradius på 9 mm. Sammensetningen av kjernene er gitt i Tabellen. Belegglaget var Eudragit® E12,5 : 12,5 % dimetylaminoetylmetakrylat og metakrylsyreester-kopolymer, 87,5 % 2-propanol.

Det amylopektinaktive granulatet ble produsert på en 50 kg skala ved å anvende fremgangsmåten beskrevet i EP 659 432. Ett 3 % overskudd av de aktive ingrediensene ble anvendt for å korrigere for tapene på 50 kg skalaen. Granulatet ble sammenpresset til tabletter som har de ovenfornevnte dimensjonene.

Tabell: Sammensetning av kjernene

15	Ingredienser	mg/kjerne
	desogestrel	0,150
	etinyløstradiol	0,030
	dl- α - tokoferol	0,080
	magnesiumstearat	0,40
20	potetstivelse	8,08
	amylopektin	1,43
	laktose til:	80,00

En mengde på 3 kg av tablettkjernene ble ladet i en sukkerbeleggryte. Til den roterende tablettsegen ble det tilsatt, i mengder på ca. 90 g, 360 g av en løsning på 45 g av kopolymeren av dimetylaminoetylmetakrylat og metakrylsyreester i 2-propanol. Talk ble tilsatt tørt for å hindre klistring av tablettkjernene. Deretter ble tablettkjernene tatt av og tørket ved 30 °C natten over. Sammensetningen av belegglaget ble beregnet til å være 1,20 mg av dimetylaminoetylmetakrylat og metakrylsyreester-kopolymer og 4,80 mg talk.

Mengden av desogestrelforflytting ut av tablettene ble bestemt med en sublimeringstest. I denne testen ble tablettene lagret i 72 timer ved et trykk på 150

mbar, ved en temperatur på 70 °C, og forflyttingen av desogestrel fra tablettene ble målt.

Den målte prosenten av desogestrel som ble forflyttet fra tablettene var 0,3 %.

5

Eksempel 2

Belagte tabletter ble produsert med de samme amylopektinkjernene som i Eksempel 1 og har den samme sammensetningen. Belegglaget var Sepifilm®*

10 SN: skjellakk 20-26 %, acetylerede monoglyserider 7-11 %, polyvinylpyrrolidon K30 <5 %, etylalkohol 60-70 %.

En mengde på 3 kg av tablettkjernene ble ladet i en sukkerbeleggryte. Til den roterende tablettseongen ble 260 g Sepifilm SN tilsatt i mengder på ca. 90 g. Talk
15 ble satt til tørt for å hindre klistring av tablettkjernene. Deretter ble tablettkjernene lesset av og tørket ved 30 °C natten over. Sammensetningen av belegglaget ble beregnet til å være 2,40 mg av skjellakk, acetylerede monoglyserider og polyvinylpyrrolidon K30, og 4,80 mg talk.

20 Mengden av desogestrelforflytting ut av tablettene ble bestemt som ovenfor.

Den målte prosenten av desogestrel som ble forflyttet fra tablettene var 0,7 %.

Eksempel 3 (komparativ)

25

Tabletter ble produsert som hadde den samme sammensetningen og dimensjonene som i de foregående eksemplene. Beleggprosessen ble utelatt for å produsere ikke-belagte tabletter.

30 Mengden av desogestrelforflytting ut av tablettene ble bestemt som ovenfor.

Den målte prosenten av desogestrel som ble forflyttet fra tablettene var 13,9 %.

PATENTKRAV

1. Doseringsenhet som inneholder en blanding innbefattende et steroid som har to hydrogenatomer i posisjon 3 til steroidskjelettet, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
5 doseringsenheten er belagt med et ytre overflatelag som hindrer forflytting av steroidet ut av blandingen, ved at det ytre overflatelaget er et forseglingsbelegg av typen som vanligvis er anvendt i sukkerbeleggprosesser, som er et annet resin enn HPMC eller en kopolymer av dimetylaminoetylmetakrylat og metakrylsyreester, der forseglingsbelegget påføres direkte over doseringsenheten.
10
2. Doseringsenhet i henhold til krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forseglingsbelegget er en blanding innbefattende skjellakk.
3. Doseringsenhet i henhold til krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
15 steroidet er desogestrel, allyløstrenol, etyløstrenol eller lynøstrenol.
4. Doseringsenhet i henhold til ethvert av de foregående kravene, k a r a k t e r i s e r t v e d a t blandingen videre innbefatter et østrogen.
- 20 5. Doseringsenhet i henhold til ethvert av de foregående kravene, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den er en tablettkjerne eller granule.
6. Fremstillingsprosess for en belagt doseringsenhet i henhold til krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den innbefatter fremstilling av en doseringsenhet
25 inneholdende en blanding som innbefatter et steroid som har to hydrogenatomer i posisjon 3 til steroidskjelettet, og utsette doseringsenheten for beleggtrinn innbefattende påføringen av et forseglingsbelegg, ved at ethvert videre beleggtrinn etter påføringen av forseglingsbelegget er utelatt.
- 30 7. Anvendelsen av et forseglingsbelegg av typen vanligvis anvendt i sukkerbeleggprosesser, som er et annet resin enn HPMC eller en kopolymer av dimetylaminoetylmetakrylat og metakrylsyreester, anvendt på en doseringsenhet i henhold til krav 1 inneholdende en blanding som innbefatter et steroid som har to hydrogenatomer i posisjon 3 til steroidskjelettet, for formålet av å hindre forflytting

av steroidet ut av blandingen.