



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **329231**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*A61K 9/32 (2006.01)*  
*A61K 9/02 (2006.01)*  
*A61K 9/16 (2006.01)*  
*A61K 9/20 (2006.01)*  
*A61K 9/26 (2006.01)*  
*A61K 9/28 (2006.01)*  
*A61K 9/48 (2006.01)*  
*A61K 9/52 (2006.01)*  
*A61K 31/135 (2006.01)*  
*A61K 31/485 (2006.01)*  
*m flere*

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20013336	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.01.29 PCT/IB99/00180
(22)	Inng.dag	2001.07.05	(85)	Videreføringsdag	2001.07.05
(24)	Løpedag	1999.01.29	(30)	Prioritet	1999.01.29, WO, PCT/IB99/00180
(41)	Alm.tilgj	2001.09.25			
(45)	Meddelt	2010.09.20			
(73)	Innehaver	Disphar International BV, Postbus 100, NL-7255 ZK Hengelo Gld, NL-, Nederland			
(72)	Oppfinner	Gerald Huber, Öhringen, DE-, Tyskland Peter Gruber, Freiburg, DE-, Tyskland			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

---

(54)	Benevnelse	<b>Farmasøytiske preparater med langsom frigivelse og fremgangsmåte for fremstilling derav.</b>
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9118590 A1, EP 220143 A1, WO 9820858 A1, EP 365947 A1
(57)	Sammendrag	

Farmasøytisk preparat for langsom frigivelse av aktiv ingrediens i gastrointestinalkanalen omfattende en pluralitet av aktiv ingrediensinnholdende partikler belagt med et materiale uløselig i mage- og tarmsaft, der partiklene har som kjerne en homogen blanding omfattende en aktiv ingrediens og en polymer uløselig i mage- og tarmsaft, med en gjennomsnittlig indre porediameter som ikke overskrider 35 µm, som frembringer en effektiv pH-uavhengig forsinket frigivelse som er mulig selv med forholdsvis små mengder polymer. Det er videre kjennetegnet ved en lang holdbarhet og er særlig egnet også for ikke-sfæriske partikler.

Oppfinnelsen angår forbedrede formuleringer med forsinket frigivelse, for frigivelse av aktive farmasøytiske ingredienser slik som for eksempel 5-aminosalisylsyre i gastrointestinaltraktus, fortrinnsvis i tarmkanalen eller tykktarmen, og en fremgangsmåte for å fremstille slike formuleringer.

5

5-aminosalisylsyreformuleringer som kan administreres oralt for behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom er blitt beskrevet i WO-A-81/02671. Tablettformuleringen beskrevet der ble oppnådd ved å granulere 250 g 5-aminosalisylsyre med en løsning av 25 g polyvinylpyrrolidon i isopropanol, deretter belegge det tørkede granulat med 45 g etylcellulose, blanding av det belagte granulat med 3 g natriumstearat, 27 g talkum og 10 300 g granulat sammensatt av mikrokrySTALLinsk cellulose, potetstivelse og polyvinylpyrrolidon, og sammenpressing av blandingen til tabletter med en tablettvekt på 650 mg og et innhold av aktiv ingrediens på 250 mg. Slike tabletter er kommersielt tilgjengelige under navnet "Pentasa" (Ferring, Danmark). Ulempene ved denne 15 formulering er imidlertid den relativt høye andel av eksipienser, over 60 vekt-%, og det lave innhold av aktiv ingrediens sammenliknet med den daglige dose på omtrent 1,5-4,5 g som for tiden er vanlig. I tillegg ødelegges granulatpartiklene lett under tabletering og følgelig endres frigivelsesegenskapene til den aktive ingrediens.

20 Ved siden av dette er flere forslag blitt beskrevet i forsøk på å oppnå en mer målrettet eller mer kontrollert frigivelse av aktive ingredienser i intestinaltraktus eller andre fordeler .

For eksempel beskriver WO-A-83/00435 preparater som kan administreres oralt og som 25 kan belegges med en anionisk polymer som er uløselig ved pH lavere enn 7 men er løselig i tykktarmen, der kapslene eller tablettene inneholder 5-aminosalisylsyre, prednisolon eller indometacin og frembringes med et belegg inneholdende Eudragit S100 beskrives. De beskrevne medikamentformer er belagte kapsler eller belagte tabletter, dvs. monolittiske medikamentformer. Frigivelsen finner sted selektivt i colon, 30 i hvilken hensikt beleggingsmembraner, som har en lagtykkelse på 60-150 µm og som foreløpig bare kan produseres ved høye kostnader, er nødvendig.

Muligheten for å belegge 5-aminosalisylsyreformuleringer til å bli resistente mot magesaft er likeledes nevnt i WO-A-92/16206 og DE-A-31 51 196. Den sistnevnte 35 beskrivelse angår enkelt løselige farmasøytiske preparater oppnådd ved å blande 5-aminosalisylsyre med basiske eksipienser og/eller bufferblandinger. I motsetning foreslår WO-A-94/28911 et preparat inneholdende en pH-regulerende, i hovedsak

uløselig alkalisk materiale og, om nødvendig, med et enterisk belegg, og antyder som eksempel en tablettformulering oppnådd fra kalsiumkarbonatgranulat belagt med Eudragit L12.5P ved blanding og tabletering sammen med etylcellulosebelagte 5-aminosalisylsyregranulat.

5

EP-A-0 671 168 beskriver et oralt preparat for kontrollert frigivelse i tarmkanalen, ved produksjon av pressbelagte tabletter med en aktiv, ingrediensinnholdende kjerne. Belegget inneholder polymerpulver som medfører resistens mot magesaft. Imidlertid er produksjonen av pressbelagte tabletter kostbart og krever spesielle tablettpresser. En tilsvarende fremgangsmåte for fremstilling av en monolittisk medikamentform som er motstandsdyktig mot magesaft er også beskrevet i EP-A-0 671 167, men i dette tilfelle anvendes en pH-uavhengig vannløselig polymer for belegging, og deretter belegges også den belagte tablett med en enterisk polymerfilm. I tillegg har kombinasjonen av enteriske og uløselige materialer i et beleggingslag også blitt foreslått tidligere. For eksempel beskriver EP-A-0 040 590 preparater som kan administreres oralt og omfatter en aktiv ingrediensinnholdende kjerne og et belegg, der det sistnevnte inneholder en anionisk akrylpolymer som er løselig bare over pH 5,5 og en vannuløselig kvartærnær ammoniumsubstituert akrylpolymer i forholdet 10-85:90-15 i forhold til vekt og, i tillegg fortrinnsvis en fettalkohol eller en fettsyre som bløtgjøringsmiddel. Selv om WO-A-92/14452 beskriver en kapselformulering for selektiv frigivelse av aktiv ingrediens i tarmen, der både granulatet til stede i kapselen og kapselen selv belegges med et materiale løselig i tarmsaft, er det mulig som nevnt, om nødvendig, for beleggingen av granulatet å inneholde et enterisk materiale blandet med en nøytral, uløselig, men permeabel polymer. Fremstillingen av denne medikamentform er kostbar, og den fører til en enkelt enhetsdoseform der oppholdstiden i magen kan være utsatt for store variasjoner i tid.

I motsetning beskriver GB-A-2 134 785 en langsom frigivelsesformulering av pinacidil som omfatter to typer pelleter, den første type pellet er belagt med et materiale som er uløselig, men permeabelt i gastrointestinalkanalen, og den andre type pellet belegges med et materiale som har lav løselighet ved lav pH, men er løselig ved pH-verdier over 5-7,5. Pelleten fremstilles ved spraying av en aktiv ingredienssuspensjon på "nonpareils" (nøytrale pellet) og vil være uegnede for sammenpressing til en tablettform.

WO-A-92/09270 beskriver en fremgangsmåte som antas å gjøre det mulig å anvende et ekstrudat direkte i fremstillingen av doseformer, og der en fuktig sammensetning av aktiv ingrediens og eksipiens ekstruderes, og ekstrudatet belegges med et vannuløselig

materiale. Ekstrudatet må for dette formål inneholde en relativt stor mengde eksipiens og vil likeledes være utilfredsstillende mekanisk stabilt for sammenpressing til tabletter.

5 WO-A-85/03437 beskriver "multiple enhetsformuleringer" med kontrollert frigivelse, der aktiv ingrediensinnholdende partikler (krystaller eller ekstruderte pellet) belegges med et hovedsakelig vannuløselig, men vanddiffusibelt belegg som kan bestå av et to lag, der det indre eller enkle lag har en homogen kombinasjon av et vanddispergerbart filmdannende stoff og en polymersubstans, fortrinnsvis vannløselig som er tilsiktet å gi plastisk deformeringsevne til belegget (og følgelig, forhindre betydelige endringer i 10 frigivelseegenskapene gjennom sammenpressing til tabletter), og det eventuelt ytre lag inneholder et filmdannende stoff som har til hensikt å forhindre adhesjon mellom partiklene ved forhøyet temperatur og å øke flyteevnen. Imidlertid er de belagte partiklene med et lavt eksipiensinnhold ikke tilstrekkelig mekanisk stabile for sammenpressing til tabletter.

15

I tillegg har ulike farmasøytiske formuleringer med både et enterisk og et uløselig belegg blitt foreslått. For eksempel beskriver EP-A-0 148 811 formuleringer av aktive ingredienser, slik som quinidinsulfat, som sies å gi forbedrede frigivelsesmuligheter, uavhengig av løseligheten av den aktive ingrediens, og der granulatet av aktiv 20 ingrediens i form av en svak syre eller base og eksipienser slik som laktose, mannitol etc. belegges med en diffusjonsmembran sammensatt av etylcellulose og/eller en kopolymer av polyetylmetakrylat-metyl metakrylat-trimetylammoniummetyl metakrylatklorid, og i tillegg, med et ytre lag av minst en anionisk polymer og/eller en fettsyre med en pKa på 4,5 til 7. Det ytre lag har til hensikt å beskytte mot angrep fra 25 magesaften, mens den indre membran har til hensikt å gi langsom, men kontrollert, frigivelse, der hensikten er å frigi 80-90 % av den aktive ingrediens på en konstant pH-uavhengig måte innen 7-10 timer. En formulering med en aktiv ingrediensinnholdende kjerne, et indre belegg som har lav løselighet i tarmkanalen og består av etylcellulose, hydroksypropylcellulose eller karboksymetylcellulose og et ytre enterisk belegg er også 30 beskrevet i EP-A- 0 239 361 for aspirin.

I motsetning beskriver EP-A-0 212 745 aktive ingredienspartikler der kjernen inneholdende et propionsyrederivat som aktiv ingrediens, belegges med et indre belegg av enterisk akrylpolymer eller kopolymer og et ytre belegg av metakrylsyrepolymer 35 eller kopolymer som er uløselig i mage- eller tarmsaft. På denne måten er det tilsiktet å kompensere for reduksjonen i beleggetykkelse ved reduksjon i overflatearealet til partiklene og følgelig oppnå konstant frigivelse.

Ifølge EP-A-0 453 001 beskrives det videre at det oppnås kontrollert frigivelse i tarmen, spesielt i den terminale delen av ileum og colon, ved å belegge partikler av et antiinflammatorisk middel med minst to membraner, en som er løselig ved  $\text{pH} \geq 5,5$  og den andre uløselig ved denne pH, men permeabel for intestinalvæsker.

WO-A-92/00732 velger en annen måte ved at det foreslås å anvende materialer, slik som pektiner, som er selektivt degraderbare med enzymer normalt forekommende i colon for fremstilling av colonselaktive preparater. De beskrevne preparater omfatter en matrikkskjerne der den aktive ingrediens er dispergert, og et belegg, og både matrikkskjernen og belegget er tilsiktet å være enzymatisk nedbrytbare.

WO-A-97/23199 forsøkte på den annen side å oppnå fordelaktige frigivelsesegenskaper for 5-aminosalisylysyre ved å velge visse eksipienser i kombinasjon og en optimal geometrisk form på granulatpartiklene, og for å sikre biotilgjengeligheten av disse både i tyntarm og i tykktarm. De beskrevne granulatpartikler har en kjerne inneholdende 5-aminosalisylysyre og en såkalt sfæroniserende substans, fortrinnsvis mikrokrystallinsk cellulose, og et belegg av en semipermeabel polymer, fortrinnsvis etylcellulose. I tillegg er granulatpartiklene tiltenkt i hovedsak å være sfæriske og ha et såkalt aspektforhold, som er definert som forholdet mellom den lengste og den korteste dimensjon av partiklene på 1,00-1,25. Ikke noe belegg som er uløselig i mage- og tarmsaft er inkorporert i selve matrikspartikkelen og de beskrevne partikler er videre ikke særlig mekanisk stabile.

Fremstillingen av sfæriske partikler er også blitt beskrevet i WO-A-92/06679, men i dette tilfelle ble en smeltegranuleringsprosess foreslått, der en blanding inneholdende den aktive ingrediens i kohesiv form og et bindemiddel med et smeltepunkt mellom 40 °C og 100 °C bearbeides mekanisk ved innføring av energi på en slik måte at bindemiddelet smelter og blandingen granuleres for å danne sfæriske pellet.

Følgelig har det innen tidligere kjent teknikk hovedsakelig vært forsøkt å unngå frigivelse i magen ved anvendelse av et belegg som er resistent mot magesaft, eller å øke den forsinkede frigivelse ved å fremstille sfæriske partikler eller egnede kombinerte beleggingsmaterialer. Imidlertid krever det sistnevnte ytterligere eksipienser og/eller fremgangsmåte-trinn, mens anvendelse av et enterisk belegg ikke sikrer i hvert tilfelle selektiv frigivelse av den aktive ingrediens på det ønskede sted i gastrointestinaltraktus, fordi pH-verdiene i gastrointestinaltraktus i noen tilfeller kan variere betydelig fra

pasient til pasient. I tillegg kan oppholdstiden av tablettene i magen og deres gjennomløpstid gjennom tarmkanalen og colon, slik det er vel kjent, være gjenstand for store variasjoner, som på samme måte gjør målrettet frigivelse vanskelig. Oppfinnelsen baseres derfor på den hensikt å frembringe et farmasøytisk preparat for langsom frigivelse av den aktive ingrediens i gastrointestinaltraktus, som videre unngår de nevnte ulemper og som kan fremstilles ved fornuftige kostnader og med høy reproducerbarhet. En annen hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse er å frembringe et farmasøytisk preparat som muliggjør langsom frigivelse av den aktive ingrediens i tarmkanalen selv når innholdet av den aktive ingrediens er høy og innholdet av eksipiens er lav.

Denne hensikt oppnås ifølge foreliggende oppfinnelse ved et farmasøytisk preparat for langsom frigivelse av den aktive ingrediens i gastrointestinaltraktus, omfattende en pluralitet av belagte aktiv ingrediensinnholdende partikler som har en aktiv ingrediensinnholdende kjerne og et belegg omfattende en polymer uløselig i mage- og tarmsaft, der den aktiv ingrediensinnholdende kjerne av de belagte partikler er en homogen blanding omfattende en aktiv farmasøytisk ingrediens og en polymer uløselig i mage- tarmsaft, og som har en gjennomsnittlig indre porediameter målt ved kvikksølvporosimetri ved 1000 til 4000 bar som ikke overskrider 35 µm.

De belagte aktiv ingrediensinnholdende partikler i preparatet ifølge oppfinnelsen har en kompakt blanding inneholdende den aktive farmasøytiske ingrediens og polymeren uløselig i mage- og tarmsaft som en kjerne. Komprimeringen vises ved redusert gjennomsnittlig indre porediameter og porevolum eller porøsitet og kan derfor best karakteriseres ved gjennomsnittlig indre porediameter og/eller porøsitet.

Den indre porediameter og porøsiteten til de aktiv ingrediensinnholdende kjerner av preparatet ifølge oppfinnelsen kan bestemmes ved anvendelse av en Quantachrom eller Micromeritics kvikksølvporosimeter i et trykkområde fra 1000 til 4000 bar. Verdiene nevnt ifølge foreliggende oppfinnelse angår i hvert tilfelle målinger med en Quantachrome Poremaster (levert fra Quantachrome, Odelzhausen, Tyskland) ved 1000 til 4000 bar. Gjennomsnittlig diameter av porene oppnås i dette tilfelle fra likevektstrykket der kvikksølv penetrerer inn i porene, forholdet er beskrevet ved Washburn –likningen (se Dr. G. Huber, Thesis 1993, Freie Universität Berlin, Faculty of Pharmacy).

Komprimeringen som foretas ved oppfinnelsen, som er beskrevet nedenfor, av den homogene blanding omfattende den aktive farmasøytiske ingrediens og en polymer uløselig i mage- og tarmsaft reduserer betydelig porøsiteten og den gjennomsnittlige diameter av de indre porene. Mens de gjennomsnittlige indre porediametere med konvensjonelle matriksgranulat vanligvis er opp til ca. 100  $\mu\text{m}$ , har de aktiv ingrediensinnholdende kjerner sammenpresset ifølge oppfinnelsen en gjennomsnittlig indre porediameter som ikke overskrider ca. 35  $\mu\text{m}$  og fortrinnsvis ikke overskrider ca. 20  $\mu\text{m}$ . Porøsiteten reduseres vanligvis med ca. 10 % ved komprimeringen ifølge oppfinnelsen. Prosent porøsitet er avledet fra bulk tettheten  $\rho_b$  (tilsynelatende tetthet bestemt ved kvikksølvporøsimetri) og virkelig tetthet  $\rho_s$  (fast tetthet, bestemt ved helium-pycnometri) ifølge likningen: porøsitet  $P = 100 (1 - \rho_b/\rho_s)$ . De tilsvarende verdier for konvensjonelle matriksgranulat er typisk ca. 30 %, mens de ikke overskrider 27 %, for eksempel ca. 10 til 25 % for de aktiv ingrediensinnholdende kjerner sammenpresset ifølge oppfinnelsen. I tillegg økes fasttettheten av de aktiv ingrediensinnholdende kjerner ved sammenpressingen ifølge oppfinnelsen vanligvis med minst ca. 10 %.

Preparatet ifølge oppfinnelsen er særlig egnet for målrettet aktiv ingrediensfrigivelse i tarmkanalen, og i særdeleshet i tykktarmen. I noen tilfeller er det imidlertid ønskelig for frigivelse av aktiv ingrediens å starte til og med i magen, hvilket på samme måte kan oppnås med preparatet ifølge oppfinnelsen. Det er for eksempel ønskelig i noen tilfeller ved behandling av Chrons sykdom med 5-aminosalisylsyre at den aktive ingrediens frigis i den nedre del av magen for å oppnå en optimal effekt i den korte tolvfingertarmen. Preparatet ifølge oppfinnelsen har den fordel at frigivelsen av aktiv ingrediens finner sted hovedsakelig på pH-uavhengig måte, og følgelig kan effekter av biologiske forskjeller mellom individuelle pasienter omtrent fullstendig unngås. I tillegg kan de belagte ingrediensinnholdende partikler administreres som de er, fortrinnsvis i tablett eller andre doseformer som raskt oppløses i magen og frigir de belagte ingrediensinnholdende partikler. Siden de belagte aktiv ingrediensinnholdende partikler har en partikkelstørrelse (dvs. maksimal dimensjon) på fortrinnsvis 0,1-3,0 mm, i særdeleshet 0,2-2,5 mm og særlig foretrukket 0,3-2,0 mm, sikres det i hvert enkelt tilfelle at de forlater magesekken svært raskt gjennom pylorus. De store variasjoner i oppholdstiden i magen og gjennomgangstiden gjennom tynntarm og tykktarm, som oppstår ved forsinket frigivelsestabletter på grunn av deres egenskaper, unngås derfor ved preparatet ifølge oppfinnelsen. Den farmasøytiske multiple enhetsdoseform ifølge oppfinnelsen unngår følgelig, ganske enkelt på grunn av denne årsak og videre på grunn av dens spesielle type av forsinket frigivelse, muligheten for frigivelse av betydelige mengder aktiv ingrediens i magen, hvilket er grunnen til at et

belegg resistent mot magesaft kan unnværes. Det gjør det derfor mulig at det oppnås, selv uten et enterisk belegg, en målrettet og videre pH-uavhengig kontrollert frigivelse over opp til 8 timer eller om ønskelig over en lengre periode.

- 5 Den forsinkede frigivelse av preparatet ifølge oppfinnelsen finner sted på grunn av en kombinasjon av minst tre årsaker, der hver bidrar til forsinket frigivelse av den aktive ingrediens, nemlig blanding av den aktive ingrediens med en polymer uløselig i mage- og tarmsaft (for eksempel gjennom dannelse av en partikkelmatriks), gjennom den lille porestørrelsen som er forbundet med en tilsvarende sammenpressing av kjernemateriale, 10 og ved belegging med en polymer uløselig i mage- og tarmsaft. Denne fremgangsmåte har blant annet den fordel at den forsinkede frigivelse i hovedsak er uavhengig av fasongen og størrelsen på partiklene og at det derfor også er mulig å anvende ikke-sfæriske partikler og partikler som er forskjellig i størrelse. Det er videre funnet at svært ulike frigivelsesforsinkelser er mulig på denne måten, selv med små mengder av 15 uløselig polymer, og det er derfor mulig å fremstille formuleringer med forsinket frigivelse med et svært høyt innhold opp til ca. 97 vekt-% av aktiv ingrediens. I tillegg er ikke typen forsinket frigivelse som oppnås ifølge oppfinnelsen avhengig av en mulig ekstern fase (for eksempel tabletteksipienser), og den forsinkede frigivelse av partiklene blir, i motsetning til tidligere beskrevne formuleringer, ikke betydelig ødefagt ved 20 sammenpressing til tabletter, fordi de høyt sammenpressede, lakkerte matrikspartiklene anvendt ifølge oppfinnelsen er svært mekanisk stabile. Typen av forsinket frigivelse ifølge oppfinnelsen har videre den fordel at farmasøytiske former som kan oppdeles, for eksempel delelige tabletter med forsinket frigivelse (for eksempel med kjerne) er mulig fordi den forsinkede frigivelse er upåvirket av delingen. Det er videre blitt funnet 25 (lacuna) at preparatene ifølge oppfinnelsen påvirkes mindre ved aldring og temperaturvariasjoner og derfor observeres ingen betydelige endringer i frigivelsesegenskaper etter langvarig lagring.

- Foreliggende oppfinnelse muliggjør derfor fremstilling av forbedrede forsinkede 30 frigivelsesformer som videre kan oppnås ved akseptable kostnader og med høy reproduserbarhet.

- Formuleringene ifølge oppfinnelsen er egnet for administrering i prinsippet av enhver aktiv farmasøytisk ingrediens som fortrinnsvis skal frigis i tynntarm og/eller tykktarm 35 og, i særdeleshet de som fortrinnsvis kan administreres i forsinkede frigivelsesformer, slik som antidiabetiske midler, analgesimidler, antiinflammatoriske midler, antireumatiske midler, antihypotensjonsmidler, psykofarmaka, beroligende midler,

antiemetika, muskelavslappende midler, glukokortikoider, midler for behandling av  
 ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom, anti-allergimidler, antibiotika, anti-epileptika,  
 antikoagulasjonsmidler, antimukotiske midler, hostestillende midler, arteriosklerotiske  
 hjelpemidler, diuretika, enzymer, enzyminhibitorer, gikthjelpemidler, hormoner og  
 5 deres inhibitorer, hjerteglykosider, immunterapeutika og cytokiner, avføringsmidler,  
 lipidsenkende midler, migrenehjelpemidler, mineralpreparater, otologimidler,  
 antiparkinsonmidler, tyreoidterapeutika, spasmolytika, plateaggregeringsinhibitorer,  
 vitaminer, cytostatika og metastaseinhibitorer, phytofarmaka, kjemoterapeutika, og  
 aminosyrer.

10

Eksempler på egnede aktive ingredienser er acarbose, beta-reseptorblokkere, ikke-  
 steroidale antiinflammatoriske medikamenter, hjerteglykosider, acetylsalisylsyre,  
 virustatika, aclarubicin, acyclovir, cisplatin, actinomycin, alfa- og beta-  
 sympatomimetica, omeprazol, allupurinol, alprostadil, prostaglandiner, amantadin,  
 15 ambroxol, amlodipin, metotrexat, 5-aminosalisylysyre, amitriptylin, amoxicillin,  
 anastrozol, atenolol, azathioprin, balsalazid, beclometason, betahistin, bezafibrat,  
 bicalutamid, diazepam og diazepamderivater, budesonid, bufexamac, buprenorfin,  
 metadon, kalsiumsalter, kaliumsalter, magnesiumsalter, candesartan, carbamazepin,  
 captopril, cefalosporiner, cetirizin, chenodeoksykolinisyre, ursodeoksykolinisyre,  
 20 teofyllin og teofyllinderivater, trypsiner, cimetidin, clarithromycin, clavulansyre,  
 clinadamylin, clobutinol, clonidin, cotrimoxazol, kodein, koffein, vitamin D og  
 derivater av vitamin D, colestyramin, chromoglicinsyre, coumarin og  
 coumarinderivater, cystein, cytarabin, syklofosfamid, syklosporin, cyproteron,  
 cytarabin, dapiprazol, desogestrel, desonid, dihydralazin, diltiazem, ergotalkaloider,  
 25 dimenhydrinat, dimetylsulfoksid, dimethicon, dipyridamol, domeridon og  
 domperidonderivater, dopamin, doxazosin, doxorubizin, doksylamin, dapiprazol,  
 benzodiazepiner, diclofenac, glykosidantibiotika, desipramin, enconazol, ACE-  
 inhibitorer, enalapril, efedrin, epinefrin, epotin og epoteinderivater, morfinaner,  
 kalsiumkanalblokkere, irinotecan, modafinil, orlistat, peptidantibiotika, fenytoin,  
 30 riluzoler, risedronat, sildenafil, topiramat, makrolidantibiotika, østrogen og  
 østrogenderivater, gestagen og gestagenderivater, testosteron og testosteronderivater,  
 androgen og androgenderivater, ethenzamid, etofenammat, etofibrat, fenofibrat, etofyllin,  
 etoposid, famciclovir, famotidin, felodipin, fenofibrat, fentanyl, fenticonazol,  
 gyraseinhibitorer, fluconazol, fludarabin, flunarizin, fluorouracil, fluoxetin,  
 35 flurbiprofen, ibuprofen, flutamid, fluvastatin, follitropin, formoterol, fosfomicin,  
 furosemid, fusidinsyre, gallopamil ganciclovir, gemfibrozil, gentamicin, ginkgo, St  
 John's plante, glibenclamid, ureaderivater som orale antidiabetika, glucagon,

glucosamin og glucosaminderivater, glutathion, glyserol og glyserolderivater,  
 hypotalamushormoner, gloserelin, gyrasinhibitorer, guanethidin, halofantrin,  
 haloperidol, heparin og heparinderivater, hyaluronsyre, hydralazin, hydroklorothiazid  
 og hydroklorothiazidderivater, salisylater, hydrokszin, idarubicin, ifosfamid, imipramin,  
 5 indometacin, indoramin, insulin, interferoner, jod og jodderivater, isoconazol,  
 isoprenalin, glucitol og glucitolderivater, intraconazol, ketoconazol, ketoprofen,  
 ketotifen, lacidipin, lansoprazol, levodopa, levometadon, tyreoidhormoner, liponsyre og  
 liponsyrederivater, lisinopril, lisurid, lofepramin, lomustin, loperamid, loratadin,  
 maprotilin, mebendazol, mebeverin, meclozin, mefenaminyre, mefloquin, meloxicam,  
 10 mepindolol, meprobamat, meropenem, mesaliazin, mesuximid, metamizol, metformin,  
 methotrexat, metylfenidat, metylprednisolon, metixen, metoclopramid, metoprolol,  
 metronidazol, mianserin, miconazol, minosyklin, minoxidil, misoprostol, mitomycin,  
 mizolastin, moexipril, morfin og morfinderivater, kveldsprimula, nalbufin, naloxon,  
 tilidin, naproxen, narcotin, natamycin, neostigmin, nicergolin, nicethamid, nifedipin,  
 15 nifluminsyre, nimodipin, nimorazol, nimustin, nisoldipin, adrenalin og  
 adrenalinderivater, norfloxacin, novaminsulfon, noscapin, nystatin, ofloxacin,  
 olanzapin, olsalazin, omeprazol, omoconazol, ondansetron, oxaceprol, oxacillin,  
 oxiconazol, oxymetazolin, pantoprazol, paracetamol, paroxetin, penciclovir, orale  
 penicilliner, pentazocin, pentifyllin, pentoxifyllin, perfenazin, pethidin, planteekstrakter,  
 20 fenazon, feniramin, barabitusyrederivater, fenybutazon, fenyloin, pimozid, pindolol,  
 piperazin, piracetam, pirenzepin, piribedil, piroxicam, pramipexol, pravastatin, prazosin,  
 procain, promazin, propiverin, propranolol, propyfenazon, prostaglandiner,  
 protionamid, proxyfyllin, quetiapin, quinapril, quinaprilat, ramipril, ranitidin, reproterol,  
 reserpin, ribavirin, rifapicin, risperidon, ritonavir, ropinirol, roxatidin, roxithromycin,  
 25 ruscogenin, rutosid og rutosidderivater, sabadilla, salbutamol, salmeterol, scopolamin,  
 selegilin, sertaconazol, sertindol, sertralion, silikater, simvastatin, sitosterol, sotalol,  
 spagluminsyre, sparfloxacin, spectinomycin, spiramycin, spirapril, spironolacon,  
 stavudin, streptomycin, sucralfat, sufentanil, sulbactam, sulfonamider, sulfasalazin,  
 sulpirid, sultamicillin, sultiam, sumatriptan, suxamethoniumklorid, tacrin, tacrolimus,  
 30 taliolol, tamoxifen, taurolidin, tazaroten, temazepam, teniposid, tenoxicam, terazosin,  
 terbinafin, terbutalin, terfenadin, terlipressin, tertatolol, tetrasykliner, tetryzolin,  
 theobromin, theofyllin, butizin, thiamazol, fenothiaziner, thiotepa, tiagabin, tiaprid,  
 propionsyrederivater, ticlopidin, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanin, tioxonol,  
 tiopramid, tizanidin, tolazolin, tolbutamid, tolcapon, tolnaftat, tolperison, topotecan,  
 35 torasemid, antiøstrogener, tramadol, tramazolin, trandolapril, tranlycypromid, trapidil,  
 trazodon, triamicinolon og triamicinolonderivater, triamteren, trifluperidol, trifluridin,  
 trimetoprim, trimipramin, tripeleennamin, triprolidin, trifosfamid, tromantadin,

trometamol, tropalpin, troxerutin, tulobuterol, tyramin, tyrothricin, urapidil, ursodeoksykolinsyre, chenodeoksykolinsyre, valaciclovir, valproinsyre, vancomysin, vecuroniumklorid, venlafaxin, verapamil, vidarabin, vigabatrin, viloxazin, vinblastin vincamin, vincristin, vindesin, vinorelbin, vinopocetin, viquidil, warfarin,  
 5 xantinolnicotinat, xipamid, zafirlukast, zalcitabin, zidovudin, zolmitriptan, zolpidem, zoplicon, zotepin og lignende.

Eksempler på særlig foretrukne aktive ingredienser er analgesimidler, slik som tramadol eller morfin, midler for behandling av ulcerøs kolitt og Chrons sykdom, slik som 5-  
 10 aminosalisylsyre, kortikosteroider, slik som budesonid, protonpumpeinhibitorer, slik som omeprazol, virusstatika, slik som acyclovir, lipidreduserende midler, slik som simvastatin eller pravastatin, H<sub>2</sub>-blokkere, slik som ranitidin eller framotidin, antibiotika, slik som amoxicillin og/eller clavulaninsyre og ACE-inhibitorer, slik som enalapril eller amlodipin.

15 De aktive ingredienser kan, om nødvendig, også anvendes i form av deres farmasøytisk akseptable salter eller derivater og i tilfelle av kirale aktive ingredienser er det mulig å anvende både optisk aktive isomerer og racemater eller blandinger av diastereoisomerer. Om nødvendig kan preparatene ifølge oppfinnelsen også inneholde to eller flere aktive  
 20 farmasøytiske ingredienser.

Polymeren som blandes med den aktive ingrediens, det vil si som er til stede i kjernen til de belagte partikler, kan i prinsippet være en hvilken som helst polymer som er hovedsakelig uløselig i mage- og tarmsaft og er egnet som matriks ved forsinket  
 25 frigivelse. Det er mulig og foretrukket å anvende en polymer som kan svulle og/eller eroderes i mage- og/eller tarmsaft. Egnede materialer, som for eksempel celluloseetere som etylcellulose, celluloseestere slik som celluloseacetat og, i særdeleshet polymerer og kopolymerer av akryl og/eller metakrylestere, er kjent for fagmannen innen teknikken. Polymerer med tilsvarende lav permeabilitet foretrekkes vanligvis. Særlig  
 30 foretrukne er kopolymerer av akrylsyre- og metakrylsyreestere der esterrestene fortrinnsvis kan være metyl- eller etylgrupper; det er mulig og foretrukket at de har et lite innhold av kvartærnære ammoniumgrupper og opp til ca. 1:20 i molart forhold i forhold til andre nøytrale (met)akrylestere. Eksempler på særlig egnede polymerer er "Eudragit NE" og i særdeleshet "Eudragit RS" (Rohm & Haas, Japan). Om nødvendig  
 35 er det også mulig å anvende en blanding av to eller flere slike polymerer. Om nødvendig kan blandingen av aktiv ingrediens og polymer uløselig i mage- og tarmsaft også inneholde polymerer som er løselige i fortynnede syrer og/eller ved nøytral pH, eller

andre eksipienser for å modifisere frigivelsesegenskapene. Eksempler på egnede tilsetningsstoffer er "Eudragit E", "Eudragit L", "Eudragit S" (Rohm & Haas, Japan) og shellak, polyetylenglykoler, bløtgjøringsmidler og vannløselige polymerer slik som chitosaner. Det foretrekkes vanligvis å anvende ikke mer enn opp til 35 vekt-%, basert på den aktiv ingrediensinnholdende kjerne av slike tilsetningsstoffer, og mengden av slike tilsetningsstoffer dersom det er til stede, kan for eksempel være ca. 1-20 vekt-%. Følgelig kan den aktiv ingrediensinnholdende kjerne inneholde aktiv ingrediens og polymer uløselig i mage- og tarmsaft i en total mengde på fortrinnsvis minst 65 vekt-%, for eksempel 80-99 vekt-% og ellers i særdeleshet bestå utelukkende av aktiv ingrediens og polymer uløselig i mage- og tarmsaft.

Mengden uløselig polymer i mage- og tarmsaft i kjernen av de belagte partikler kan variere avhengig av den nødvendige forsinkelse av frigivelse og avhengig av den anvendte polymer og aktive ingrediens. Den optimale mengde kan lett etableres av fagpersoner innen teknikken i hvert tilfelle på bakgrunn av hans egne eksperimenter. Imidlertid er mengden polymer som vanligvis er tilstrekkelig bare 2-30 vekt-%, fortrinnsvis 4-15 vekt-% basert på den aktive ingrediens, eller 2-18 vekt-%, fortrinnsvis 4-14 vekt-% basert på de belagte partikler, selv om større mengder også er mulig.

Polymeren til stede i belegget av de belagte partikler kan i prinsippet være enhver polymer som hovedsakelig er uløselig i mage- og tarmsaft og er egnet som et beleggingsmateriale for forsinket frigivelse. Det er mulig og foretrukket å anvende en polymer som er i stand til å svulle og/eller eroderes i mage- og/eller tarmsaft. Egnede materialer, for eksempel celluloseetere slik som metylcellulose, celluloseestyrene slik som celluloseacetat og i særdeleshet polymerer og kopolymerer av akryl- og/eller metakrylestere er kjent for fagpersonen innen teknikken. Polymerer med tilsvarende lav permeabilitet foretrekkes vanligvis. Særlig foretrukket er kopolymerer av akrylsyre- og metakrylsyreestere der esterrestene fortrinnsvis kan være metyl- og etylgrupper; det er mulig om nødvendig at de har en liten mengde kvartærnære ammoniumgrupper på opp til 1:20 i molart forhold i forhold til andre nøytrale (met)akrylestere, selv om polymerer som ikke inneholder ammoniumgrupper foretrekkes i de fleste tilfeller. Eksempler på særlig egnede polymerer er "Eudragit RS" og i særdeleshet "Eudragit NE" (Rohm & Haas, Japan). Om nødvendig er det også mulig å anvende to eller flere slike polymerer i samme eller atskilte belegg. Om nødvendig kan belegget, ved siden av å inneholde polymer uløselig i mage- og tarmsaft, også inneholde materialer løselige i magesaft og/eller løselige i tarmsaft, for eksempel shellakk, polyetylenglykoler, chitosaner eller fortrinnsvis enteriske polymerer slik som "Eudragit L" eller "Eudragit S" (Rohm og

Haas, Japan), for å modifisere frigivelsesegenskapene. Imidlertid foretrekkes det vanligvis å ikke anvende mer enn opp til 35 vekt-% basert på den totale mengde av beleggingsmateriale av slike materialer, og mengden av slike materialer, dersom de er til stede, kan for eksempel være 1-20 vekt-%. Følgelig kan belegget inneholde polymer uløselig i mage- og tarmsaft i en mengde av fortrinnsvis minst 65 vekt-%, for eksempel ca. 80-99 vekt-% og ellers i særdeleshet utelukkende bestå av en eller flere polymerer uløselig i mage- og tarmsaft.

Mengden av polymer uløselig i mage- og tarmsaft i belegget av de belagte partikler kan variere avhengig av den ønskede forsinkelse i frigivelse og avhengig av polymeren og den aktive ingrediens som anvendes. Den optimale mengde kan lett etableres av fagpersoner innen teknikken i hvert tilfelle på bakgrunn av hans egen eksperimentering. Imidlertid er mengden polymer som vanligvis er tilstrekkelig bare 2-30 vekt-%, fortrinnsvis 4-15 vekt-% basert på den aktive ingrediens, eller 2-18 vekt-%, fortrinnsvis 4-14 vekt-%, basert på de belagte partikler, selv om større mengder også er mulig.

Om nødvendig kan kjernen og/eller belegget til de belagte partikler inneholde konvensjonelle eksipienser som tilsetningsstoffer, for eksempel bløtgjøringsmidler, slik som trietylsitrat og/eller smøremidler, slik som talkum og/eller glyserolmonostearat. Det er mulig og foretrukket i disse tilfeller at kjernen av de belagte partikler inneholder et bløtgjøringsmiddel, slik som trietylsitrat, i en mengde på for eksempel 0,1 til 3 vekt-% basert på de belagte partikler, og/eller for belegget å inneholde et smøremiddel slik som talkum i en mengde på for eksempel 0,1 til 5 vekt-% basert på de belagte partikler.

Ytterligere foretrukne aspekter av preparatet ifølge oppfinnelsen fremgår ved den følgende beskrivelse av fremstillingen av disse. Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for fremstilling av nye preparater som omtalt ovenfor, som omfatter at den aktive farmasøytiske ingrediens blandes med en polymer uløselig i mage- og tarmsaft og sammenpresses til en blanding på en slik måte at den sammenpressede blanding har en gjennomsnittlig indre porediameter som ikke overskrider 35  $\mu\text{m}$ , fortrinnsvis ikke overskrider 20  $\mu\text{m}$ , og som omfatter at den sammenpressede blanding pulveriseres til partikler, og at partiklene belegges med en polymer uløselig i mage- og tarmsaft, og som omfatter, om nødvendig, at de belagte partikler konverteres til en egnet doseform.

- De enkelte fremgangsmåte-trinn kan utføres ved fremgangsmåter kjent i seg selv. Det er imidlertid mulig og foretrukket ved blandingen av aktiv ingrediens og polymeren som er uløselig i mage- og tarmsaft at denne finner sted ved granulering ved å fukte den aktive ingrediens, som for eksempel kan være i form av et pulver, med en dispersjon eller løsning av polymeren (for eksempel en 30 % sterk vandig dispersjon av "Eudragit RS"), og granulering og tørking av blandingen på en måte som er kjent i seg selv.
- Egnede polymerdispersjoner eller løsninger er dispersjoner og løsninger i vann og/eller organiske løsningsmidler. Ytterligere mulige tilsetningsstoffer eller eksipienser kan, avhengig av egenskapene til materialene, enten fuktes sammen med den aktive ingrediens eller tilsettes som løsning eller dispersjon. Det er mulig og foretrukket at granuleringen finner sted med høy tilførsel av energi, for eksempel ved omrøring ved høy hastighet for å øke bulk tettheten, det vil si å sammenpresse den aktive ingrediens/polymerblandingen. Hensiktsmessig for dette formål er for eksempel den kjente vakuumpulveriserer levert fra Colette (Storbritannia), Zanchetta (Italia) og Bohle (Tyskland). Energitilførselen er dermed fortrinnsvis så høy at granulatet oppvarmes med minst en 1 °C, for eksempel ca. 1-5 °C under fuktingen som varer for eksempel ca. 10-20 minutter. Den følgende tørking kan finne sted på en måte kjent i seg selv, for eksempel i vakuum eller ved konveksjonstørking.
- Den følgende sammenpressing av blandingen (for eksempel granulatet) sammensatt av aktiv ingrediens, polymer uløselig i mage- og tarmsaft og ethvert annet tilsetningsstoff kan også finne sted på en i og for seg kjent i måte, for eksempel ved en rullende komprimator slik som for eksempel en "Pharmapaktor L200/50P" fra Bepex Hosokawa (Japan) eller en rullende presse av typen 250/100/3 fra Gerteis (Sveits). Mellomrommet mellom rullene kan for eksempel være mellom 0,2 og 3,5 mm. Det er mulig, og foretrukket, at det påførte trykket ved sammenpressingen er minst 5 kN, for eksempel 5-30 kN per cm lengde av pressen. I tillegg er det vanligvis foretrukket å anvende et høyere trykk ved sammenpressingen enn ved en mulig senere tabletering. På denne måten er det mulig å eliminere omtrent alle porer med en indre porestørrelse høyere enn 35 µm, og å sammenpresse den aktive ingrediens/polymerblanding så sterkt at dens tetthet er minst 10 %, oftest 50 % eller mer høyere enn bulk tettheten på utgangsmaterialet.

- Det dannede kompakte produkt, det vil si den sammenpressede ingrediens/polymerblanding, kan deretter pulveriseres ved en i og for seg kjent fremgangsmåte til den ønskede partikkelstørrelse, som mulig, og fortrinnsvis, er i området fra 0,1 til 3,0 mm. I en foretrukket variant kan dette finne sted ved å knuse

dette kompakte produkt på en egnet sil, for eksempel en roterende sil, og justere de kompakte partiklene til en ønsket partikkelstørrelse. Dette resulterer vanligvis i uregelmessige ikke-sfæriske partikler. Som allerede nevnt ovenfor har imidlertid fasongen og størrelsen til partiklene i preparatet ifølge oppfinnelsen i praksis ingen effekt på deres frigivelsesegenskaper, slik at ingen ytterligere forholdsregler er nødvendig for å forme partiklene til sfæriske partikler. Tallene som vanligvis anvendes for å beskrive karakteristiske fasongfaktorer til partiklene er sfærisitet ifølge Wadell, hvilket representerer forholdet mellom overflatearealet til sfæren av samme volum med det virkelige målte overflateareal. Mens ideelt sfæriske partikler har en sfærisitet på 1, er det mulig og rett fram i motsetning til tidligere beskrevne formuleringer – også ifølge foreliggende oppfinnelse å anvende partikler med en sfærisitet for eksempel mindre enn 0,9, eller også mindre enn 0,8. En høyere sfærisitet er selvfølgelig ikke noen ulempe. Ikke desto mindre kan det sies at en høy sfærisitet ikke nødvendigvis er i henhold til oppfinnelsen, og at i de fleste tilfeller kan majoriteten (det vil si mer enn 50 % av partiklene) av de belagte partiklene anvendt ifølge oppfinnelsen ha en sfærisitet mindre enn 0,9 eller også mindre enn 0,8.

Beleggingen av de kompakte partiklene med en polymer uløselig i mage- og tarmsaft kan finne sted på en i og for seg kjent måte, for eksempel ved trommelbelegging eller fortrinnsvis ved belegging ved fluidisert sjikt. Det er mulig, og foretrukket, for dette å anvende en vandig dispersjon av polymeren, for eksempel en 40 % vandig dispersjon av "Eudragit NE". Om nødvendig kan andre substanser tilsettes beleggingsmaterialet, for eksempel chitosan, en enterisk polymer, et smøremiddel, slik som talkum eller et skumhindrende middel. Tørkingen av de belagte partiklene kan finne sted ved vanlige temperaturer og dersom det er hensiktsmessig i vakuum.

De dannede belagte partikler kan, om nødvendig, bearbeides til tabletter på en i og for seg kjent måte og med anvendelse av konvensjonelle tabletteksipienser, slik som bindemidler, desintegrasjonsmidler, smøremidler og liknende. Disse tabletter desintegreres blant annet ved det faktum at frigivelseshastigheten hovedsakelig er uavhengig av det anvendte trykket ved tabletering og hardheten av tablettene, og de kan oppdeles uten betydelig endring i frigivelsesegenskapene. Det er mulig og foretrukket å anvende en elastisk, trykkabsorberende ytre tablettfase som raskt desintegrerer i magen ved tabletering. Tabletter med forsinket frigivelse som raskt desintegrerer i magen, for eksempel innen mindre enn 30 minutter, er særlig ønsket når oppholdstiden i magen skal være så kort som mulig. Særlig egnede tabletteksipienser har vist seg å være en kombinasjon av mikrokrySTALLINSK cellulose, vannløselig polyvinylpyrrolidon og

kryssbundet vannløselig polyvinylpyrrolidon. Det er mulig, og foretrukket, i dette tilfelle at den mikrokrystallinske cellulose og den vannløselige polyvinylpyrrolidon initialt bearbeides til et hjelpegranulat og deretter sammenpresses sammen med de belagte partikler og den kryssbundne polyvinylpyrrolidon for å danne tabletter.

- 5 Hjelpegranulatet kan fremstilles for eksempel i en WSG fluidisert sjiktgranulator fra Glatt (Sveits) eller en HKC fluidisert sjikt granulator fra BWI (Tyskland). Mengden av tabletteksipiens basert på den endelige formulering kan for eksempel være 3 til 90 vekt-% eller mer i særdeleshet ca. 20 til 60 vekt-%. Om nødvendig kan mengden av tabletteksipiens holdes svært lav, hvilket er en fordel i særdeleshet ved høydose aktiv ingrediens, mens større mengder eksipiens, opp til 90 vekt-% eller mer, normalt anvendes ved lavdose aktive ingredienser for å oppnå en hensiktsmessig tablettstørrelse. Om nødvendig er det mulig ifølge oppfinnelsen å oppnå tabletter med et høyt innhold av aktiv ingrediens på mer enn 90 % og også mer enn 95 vekt-%, med god forsinkelse av frigivelsen. Ifølge et annet foretrukket aspekt kan de belagte aktiv ingrediensinnholdende partikler som oppnås ifølge oppfinnelsen også sammenpresses til tabletter i særdeleshet med mindre enn 3 vekt-% av tabletteksipienser basert på den endelige tablettformulering eller også fullstendig uten tabletteksipienser. I dette tilfelle oppstår av og til en mild forringelse av den forsinkede frigivelse som kan kompenseres enkelt ved en litt høyere mengde av belegg på de aktiv ingrediensinnholdende partikler.

- De belagte partiklene kan, om nødvendig, også administreres oralt som sådan eller bearbeides på en i og for seg kjent måte til andre administrasjonsformer slik som sukkerbelagte tabletter, kapsler, filmbelagte tabletter, disperse tabletter, linguale disperse tabletter, brusetabletter, pulverholdige kapsler, pulver for rekonstituering, stikkpiller og liknende.

- Oppfinnelsen illustreres ytterligere ved de følgende eksempler. Den skumhindrende emulsjon som anvendes i hvert tilfelle var simethiconemulsjon ESP, inneholdende 28,5 vekt-% av dimeticon (en silikonolje), 1,5 vekt-% silika, 3 vekt-% metylcellulose, 0,1 vekt-% sorbinsyre og 66,9 vekt-% vann (data tilhørende sammensetningen av den endelige formulering henviser i hvert tilfelle bare til faststoffinnhold). "Eudragit RS30D" er en 30 % vandig dispersjon av "Eudragit RS" og "Eudragit NE40D" er en 40 % vandig dispersjon av "Eudragit NE" (Rohm & Haas, Japan). "Eudragit E 12,5" er en 12,5 % løsning av "Eudragit E" i isopropanol/acetone (60:40), og "Eudragit S 12,5" er en 12,5 % løsning av "Eudragit S" i isopropanol (Rohm & Haas, Japan). Kollidon K90

(Hoechst, Tyskland) er en polyvinylpyrrolidin med en molekylvekt på ca. 90000.

Kollidon CL (Hoechst, Tyskland) er en kryssbundet vannuløselig polyvinylpyrrolidon.

#### Eksempel 1

5 5-aminosalisylsyretablettformulering inneholdende per tablett:

5-aminosalisylsyre	500,00 mg
Eudragit RS	25,00 mg
Trietylsitrat	<u>5,00 mg</u>
Kompakt partikkel, totalt	530,00 mg
Eudragit NE	23,85 mg
Talkum	12,67 mg
Simethiconemulsjon USP	<u>0,48 mg</u>
Belagte partikler totalt	567,00 mg
Mikrokrystallincellulose	144,06 mg
Kollidon K90	8,94 mg
Kollidon CL	<u>40,00 mg</u>
Tabletter totalt	760,00 mg

For å fremstille 350,000 tabletter fuktes 175 kg 5-aminosalisylsyre i en Roto P/F 400 i vakuumbgranulator fra Zanchetta (Italia) med en vandig dispersjon av 29,167 kg Eudragit RS30D (inneholdende 8,750 kg Eudragit RS), 1,750 kg trietylsitrat og 7,65 g vann i 10-20 minutter og sammenpresses med høy energitilførsel (ved omrøring ved høy hastighet, under hvilket blandingen oppvarmes ved 4 °C). De resulterende granuler tørkes deretter ved konveksjonstørking ved 50-90 °C inntil det gjenværende vanninnhold er mindre enn 1 vekt-%. Det tørkede granulat sammenpresses deretter ytterligere ved hjelp av en type 25/100/3 rullepresse fra Gerteis (Sveits) ved å påføre et trykk på 15-20 kN per cm lengde med trykk og med et gap mellom rullene på  $2,0 \pm 0,5$  mm. Båndene som dannes ved sammenpressingen brytes i en roterende sil, og det resulterende sammenpressede produktet justeres til en partikkelstørrelse på 0,6-1,25 mm.

20 Dette fraksjonerte sammenpressede materiale belegges deretter med en vandig suspensjon av 20,869 kg Eudragit NE40D (inneholdende 8,348 kg Eudragit NE), 4,435 kg talkum, 509,0 g av en 33 % skumhindrende emulsjon (Simethiconemulsjon USP) og 20,867 kg vann. For å minimalisere den elektrostatiske ladningen under denne prosessen, tilsettes ytterligere talkum (totalt 2,765 kg) periodisk til det sammenpressede materiale.

I en type HKC-fluidisert sjiktgranulator fra BWI (Tyskland) granuleres 50,421 kg mikrokrystallinsk cellulose med en løsning av 3,129 kg Kollidon K90 i 35,000 kg vann. Det belagte og fraksjonerte kompakte materialet (198,450 kg) blandes deretter med det resulterende granulat (53,550 kg) og 14,000 kg Kollidon CL og komprimeres under et trykk på 25-45 kN til sirkulære tabletter med en diameter på 13,5 mm, og en høyde på 4,5 mm og en masse på 760 mg. De resulterende tabletter har en hardhet høyere enn 0,8 N per mm<sup>2</sup> brekkasjeareal.

10 Eksempel 2

For å undersøke frigivelsesegenskapene til tablettene fremstilt på en måte tilsvarende eksempel 1 fra 5-aminosalisylysyre, ble eksperimentene beskrevet nedenfor utført. Frigivelse av den aktive ingrediens ble målt i hvert tilfelle ved Sotax AT7 (skovlemetode) fra Sotax (Sveits) i henhold til den europeiske farmakope og US farmakope.

a) Tabletter oppnådd fra to produksjonsserier med en maksimum partikkelstørrelse av de belagte aktive ingredienspartiklene på henholdsvis 1000 µm (produksjonsserie I) og 700 µm (produksjonsserie II) ble undersøkt for deres frigivelseshastighet ved pH 1,2 (0,1 N saltsyre). Resultatene satt sammen i tabell I viser at partikkelstørrelsen hadde omtrent ingen effekt på frigivelsesverdiene fra formuleringen ifølge oppfinnelsen, mens frigivelsen fra konvensjonelt belagt granulat vanligvis avhenger av overflatearealet og partikkelstørrelsen.

Tabell 1

Tid [min]	Frigivelse [%]	
	Produksjonsserie I (1000 $\mu$ )	Produksjonsserie II (700 $\mu$ m)
30	24,9	25,3
60	38,8	38,9
90	49,7	49,7
120	58,8	58,3
150	66,5	65,7
180	72,9	72,0
210	78,2	77,4
240	82,5	81,7

- b) Tabletter fra produksjonsserie I fra avsnitt a) ble oppbevart ved 50 °C i 24 timer eller 60 °C i 65 timer, og deretter ble frigivelse av den aktive ingrediens undersøkt, sammenliknet med ikke varmebehandlede tabletter, i ICH-fosfatbuffer pH 6,8. Som resultatene i tabell II viser er frigivelsen av aktiv ingrediens også her i hovedsak upåvirket av egenskapene og betingelsene for varmebehandlingen.

Tabell 2

Tid [min.]	Frigivelse [%]		
	Ikke varmebehandlet	24 t/50 °C	65 t/60 °C
30	19,2	18,7	19,0
60	34,5	33,4	34,0
90	47,2	45,6	46,4
120	57,6	55,7	56,7
150	66,2	64,2	65,2
180	73,0	71,1	72,1
210	78,6	76,9	77,8
240	82,8	81,2	82,1

10

- c) Tabletter fra produksjonsserie I fra avsnitt a) ble halvert og deretter ble deres frigivelse av aktiv ingrediens undersøkt, sammenliknet med hele tabletter, ved pH 1,2 (0,1 N saltsyre). Resultatene oppstilt i tabell 3 viser at den forsinkede frigivelse ikke er svekket ved å halvere tablettene.

15

Tabell 3

Tid [min]	Frigivelse [%]	
	Hel tablett	Halv tablett
30	24,9	24,0
60	38,8	38,2
90	49,7	49,0
120	58,8	58,1
150	66,5	65,7
180	72,9	71,8
210	78,2	77,4
240	82,5	81,4

- d) 3 produksjonsserier av 5-aminosalisylsyretabletter med en tablethardhet på henholdsvis 80 N, 120 N og 170 N (ifølge hardhetstestene fra Kraemer, Tyskland) ble fremstilt på en måte tilsvarende eksempel 1. Som frigivelsesverdiene i ICH-fosfatbuffer pH 6,8 som er sammenstilt i tabell 4 viser, er frigivelseshastigheten nesten ikke påvirket av tablethardheten.

Tabell 4

Tid [min.]	Frigivelse [%]		
	80 N	120 N	170 N
30	17,5	18,7	19,4
60	32,5	33,4	34,0
90	46,2	45,6	47,4
120	55,6	55,7	57,7
150	65,2	64,2	65,2
180	71,0	71,1	72,1
210	75,5	76,9	76,8
240	81,8	81,2	82,0

10

- e) 2 produksjonsserier av 5-aminosalisylsyretabletter ble fremstilt på en måte tilsvarende eksempel 1, men ved anvendelse av henholdsvis 25 vekt-% og 50 vekt-% av eksterne tabletteksienser basert på den endelige tablettformulering. Frigivelsesverdier ved pH 1,2 (0,1 N saltsyre) sammenstilt i tabell 5 viser at frigivelsen av aktiv ingrediens nesten ikke er påvirket av mengden tabletteksiens.

15

Tabell 5

Tid [min.]	Frigivelse [%]	
	25 % tablettekspienser	50 % tablettekspienser
30	24,9	23,8
60	38,8	37,2
90	49,7	48,1
120	58,8	57,5
150	66,5	66,0
180	72,9	71,9
210	78,2	77,4
240	82,5	82,4

Eksempel 3

Tramadolhydrokloridtablettformulering inneholdende per tablett:

Tramadolhydroklorid	100,00 mg
Eudragit RS	10,00 mg
Trietylsitrat	<u>2,00 mg</u>
Kompakte partikler totalt	112,00 mg
Eudragit NE	5,60 mg
Talkum	2,00 mg
Simethiconemulsjon USP	<u>0,66 mg</u>
Belagte partikler totalt	120,26 mg
Mikrokrystallincellulose	170,00 mg
Kollidon K90	14,74 mg
Kollidon CL	<u>15,00 mg</u>
Tabletter totalt	320,00 mg

5

For å fremstille 350,000 tabletter, på en måte tilsvarende eksempel 1, ble 35,0 kg tramadolhydroklorid fuktet med en analog dispersjon av 11,67 kg Eudragit RS30D (inneholdende 3,5 kg Eudragit RS), 700 g trietylsitrat og ca. 2,0 kg vann, granulert, tørket ved 80 °C, sammenpresset og fraksjonert (trykk 15-35 kN/cm, partikkelstørrelse 10 0,6-1,25 mm). Et belegg påføres dette kompakte materialet på en måte tilsvarende eksempel 1 ved anvendelse av 4,9 kg Eudragit NE40D (inneholdende 1,96 kg Eudragit NE), 700 g talkum, 700 g 33 % simethiconemulsjon USP og 4,4 kg vann. Dette belagte kompakte materiale blandes deretter på en måte tilsvarende eksempel 1 med 5,250 kg Kollidon CL og granulat sammensatt av 59,5 kg mikrokrystallinsk cellulose og 5,166 kg 15 Kollidon K90, og sammenpresses til tabletter med en masse på 320 mg.

- Det er mulig på en tilsvarende måte å frembringe 420 mg tabletter med større innhold av, for eksempel 200 mg, tramadolhydroklorid ved anvendelse av en tilsvarende mindre mengde av granulat sammensatt av mikrokrystallinsk cellulose og Kollidon K90 ved  
5 tabletering.

#### Eksempel 4

Morfinhydrokloridtablettformulering inneholdende per tablett:

Morfinhydroklorid	20,00 mg
Eudragit RS	5,00 mg
Eudragit E	0,50 mg
Trietylsitrat	<u>1,00 mg</u>
Kompakte partikler totalt	26,50 mg
Eudragit NE	5,00 mg
Talkum	1,00 mg
Simethiconemulsjon USP	0,33 mg
Eudragit S	<u>1,00 mg</u>
Belagte partikler totalt	33,83 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	51,50 mg
Kollidon K90	5,67 mg
Kollidon CL	<u>9,00 mg</u>
Tabletter totalt	100,00 mg

- 10 Fremstillingen finner sted på en måte tilsvarende eksempel 1 og 2, selv om Eudragit E 12,5 også tilsettes blandingen av morfinhydroklorid, Eudragit RS og trietylsitrat for granulering og, etter belegging med Eudragit NE, talkum og simethiconemulsjon, sprayes også de belagte aktive ingrediens-inneholdende partikler med Eudragit R 12,5.

Eksempel 5

5-aminosalisylsyre tablettformulering inneholdende per tablett:

5-aminosalisylsyre	750,00 mg
Eudragit RS	37,50 mg
Trietylsitrat	<u>7,50 mg</u>
Kompakte partikler totalt	795,00 mg
Eudragit NE	31,80 mg
Talkum	15,56 mg
Simethiconemulsjon USP	<u>0,64 mg</u>
Belagte partikler totalt	843,00 mg
Kollidon CL	<u>50,00 mg</u>
Tabletter totalt	893,00

- Fremstillingen finner sted på en måte tilsvarende eksempel 1. Det er mulig på
- 5 tilsvarende måte å fremstille tabletter uten tabletteksipienser, det vil si uten anvendelse av Kollidon CL ved tabletering.

P a t e n t k r a v

1.

Farmasøytisk preparat for langsom frigivelse av aktiv ingrediens i  
5 gastrointestinaltraktus, k a r a k t e r i s e r t v e d at det  
omfatter en pluralitet av belagte aktiv ingrediensinnholdende partikler som har en aktiv  
ingrediensinnholdende kjerne og et belegg omfattende en polymer uløselig i mage- og  
tarmsaft, der den aktiv ingrediensinnholdende kjerne av de belagte partikler er en  
10 homogen blanding omfattende en aktiv farmasøytisk ingrediens og en polymer uløselig  
i mage- og tarmsaft, og har en gjennomsnittlig indre porediameter målt ved  
kvikksølvporøsitet ved 1000 til 4000 bar, som ikke overskrider 35 µm.

2.

Farmasøytisk preparat for langsom frigivelse av aktiv ingrediens i  
15 gastrointestinaltraktus, k a r a k t e r i s e r t v e d at det  
omfatter en pluralitet av belagte aktiv ingrediensinnholdende partikler som har en aktiv  
ingrediensinnholdende kjerne og et belegg omfattende en polymer uløselig i mage- og  
tarmsaft, der den aktiv ingrediensinnholdende kjerne av de belagte partikler er en  
homogen blanding omfattende en aktiv farmasøytisk ingrediens og en polymer uløselig  
20 i mage- og tarmsaft, og som har en prosent porøsitet som ikke overskrider 27 %.

3.

Preparat ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
polymeren til stede i kjernen av de belagte aktiv ingrediensinnholdende partikler  
25 og/eller polymeren til stede i belegget til de belagte aktiv ingrediensinnholdende  
partikler er en polymer som er i stand til å svulle og/eller eroderes i mage- og/eller  
tarmsaft.

4.

30 Preparat ifølge krav 1 eller 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
polymeren til stede i kjernen av de belagte aktiv ingrediensinnholdende partikler  
og/eller polymeren til stede i belegget til de aktiv ingrediensinnholdende partikler er en  
celluloseeter, en cellulosester eller en polymer eller kopolymer av akrylsyre og/eller  
metakrylsyreestere, fortrinnsvis en kopolymer av akrylsyre- og/eller metakrylsyreestere.

5.

Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, k a r a k t e r i -  
s e r t v e d at kjernen til de belagte aktiv ingrediensinnholdende partikler  
inneholder 2-30 vekt-% av en polymer uløselig i mage- og tarmsaft, basert på den aktive  
5 ingrediensen, og/eller belegget av de belagte aktiv ingrediensinnholdende partikler  
inneholder 2-30 vekt-% av en polymer uløselig i mage- og tarmsaft, basert på den aktive  
ingrediensen.

6.

10 Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i -  
s e r t v e d at de belagte aktiv ingrediensinnholdende partikler har en  
partikkelstørrelse fra 0,1 til 3,0 mm, fortrinnsvis 0,2 til 2,5 mm.

7.

15 Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, k a r a k t e r i -  
s e r t v e d at hoveddelen av de belagte partikler har en sfærisitet ifølge  
Wadell på mindre enn 0,9.

8.

20 Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, k a r a k t e r i -  
s e r t v e d at den aktive farmasøytiske ingrediens er en aktiv ingrediens fra  
gruppen bestående av antidiabetiske midler, analgesimidler, antiinflammatoriske midler,  
antireumatiske midler, antihypotensjonsmidler, antihypertensjonsmidler, psykofarmaka,  
beroligende midler, antiemetika, muskelavslappende midler, glukokortikoider, midler  
25 for behandling av ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom, antiallergi midler, antibiotika,  
antiepileptika, antikoagulasjonsmidler, antimukotiske midler, hostestillende midler,  
arteriosklerotiske hjelpemidler, diuretika, enzymer, enzyminhibitorer, gikthjelpemidler,  
hormoner og deres inhibitorer, hjerteglykosider, immunterapeutika og cytokiner,  
avføringsmidler, lipidsenkende midler, migrønehjelpemidler, mineralpreparater,  
30 otologimidler, antiparkinsonmidler, tyroidterapeutika, spasmolytika,  
plateaggregeringsinhibitorer, vitaminer, cytostatika og metastaseinhibitorer,  
phytofarmaka, kjemoterapeutika, og aminosyrer.

9.

35 Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, k a r a k t e r i -  
s e r t v e d at den aktive farmasøytiske ingrediens er en aktiv ingrediens fra  
gruppen analgesimidler, midler for å behandle ulcerøs kolitt eller Chrons sykdom,

corticosteroider, protonpumpeinhibitorer, virusstatika, lipidreducerende midler, H2-blokkere, antibiotika og ACE-inhibitorer.

10.

- 5 Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, k a r a k t e r i - s e r t v e d at den aktive farmasøytiske ingrediens er tramadol, morfin, 5-aminosalisylsyre, budesonid, omeprazol, acyclovir, simvastatin, pravastatin, ranitidin, famotidin, amoxicillin, clavulansyre, enalapril, amlodipin eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat av disse.

10

11.

Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, i form av tabletter, sukkerbelagte tabletter, kapsler, filmbelagte tabletter, disperse tabletter, linguale disperse tabletter, brusetabletter, pulverholdige kapsler, pulver for rekonstituering eller stikkpiller.

15

12.

Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, i form av tabletter som inneholder mikrokrySTALLinsk cellulose, vannløselig polyvinylpyrrolidon og kryssbundet vannuløselig polyvinylpyrrolidon som tabletteksipienser.

20

13.

Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 i form av en delelig forsinket frigivelsestablett.

25

14.

- Fremgangsmåte for å fremstille et farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 3 til 13, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter at den aktive farmasøytiske ingrediens blandes med en polymer uløselig i mage- og tarmsaft og sammenpresses til en blanding på en slik måte at den sammenpressede blanding har en gjennomsnittlig indre porediameter målt ved kvikksølvporøsitet ved 1000 til 4000 bar, som ikke overskrider 35 µm, og som omfatter at den sammenpressede blanding pulveriseres til partikler, og partiklene belegges med en polymer uløselig i mage- og tarmsaft, og som omfatter, om nødvendig, at de belagte partikler konverteres til en egnet doseform.

35

15.

5 Fremgangsmåte for å fremstille et farmasøytisk preparat ifølge ethvert av kravene 2 til 13, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter at den aktive ingrediens blandes med en polymer uløselig i mage- og tarmsaft og sammenpresses til en blanding på en slik måte at den sammenpressede blanding har en prosent porøsitet som ikke overskrider 27 %, og omfatter at den sammenpressede blanding pulveriseres til partikler og at partiklene belegges med en polymer uløselig i mage- og tarmsaft, og omfatter, om nødvendig, at de belagte partikler konverteres til en egnet doseform.

10 16.

Fremgangsmåte ifølge krav 14 eller 15, k a r a k t e r i s e r t v e d at for blanding av den aktive farmasøytiske ingrediens med polymeren som er uløselig i mage- og tarmsaft, fuktes den aktive ingrediens med en vandig og/eller organisk dispersjon eller løsning av polymeren, og blandingen granuleres og tørkes.

15

17.

Fremgangsmåte ifølge krav 14 til 16, der sammenpressingen finner sted under et trykk på minst 5 kN per cm lengde av presset.