



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) **320358**

A 61 K 9/28

(13) **B1**

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20033653	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.12.18 PCT/GB02/05739
(22)	Inng.dag	2003.08.18	(85)	Videreføringsdag	2003.08.18
(24)	Løpedag	2002.12.18	(30)	Prioritet	2001.12.19, SE, 0104327 2001.12.19, SE, 0104328
(41)	Alm.tilgj	2003.10.10			
(45)	Meddelt	2005.11.28			
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB , 15185 SÖDERTÄLJE, SE Jan-Erik Löfroth, c/o AstraZeneca AB R & D Mölndal, 43183 MÖLNDAL, SE Staffan Schantz, c/o AstraZeneca AB R & D Mölndal, 43183 MÖLNDAL, SE Lars Johan Pontus de Hjærtstam, Verdier, S-431 83 Mölndal, SE Anders Welin, c/o AstraZeneca AB R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE Zacco Norway AS , Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, NO			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Filmcoatingsammensetning, filmbelegg og modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering, samt fremgangsmåter for fremstilling derav			
(56)	Anførte publikasjoner	US 4.871.546			
(57)	Sammendrag				

En filmcoatingsammensetning som er egnet for anvendelse ved coating (belegging) av farmasøytiske formuleringer for å frembringe modifisert frigivelse som omfatter en dispersjon som inkluderer: a) en akrylpolymer, b) en vinylacetatpolymer og c) en vannholdig væske. Filmbelegget er nyttig ved oppnåelse av modifisert frigivelse fra farmasøytiske formuleringer slik som tabletter, pellets etc.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en ny Filmcoatingsammensetning og filmcoating (filmbelegg). Mer spesifikt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en ny filmcoating for å oppnå en modifisert frigivelse fra farmasøytiske formuleringer slik som tabletter, pellets etc. der filmcoatingen kan påføres i et i det alt vesentlige vandig miljø. Videre tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte til fremstilling av en slik filmcoatingsammensetning, filmbelegg og formuleringer.

Oral administrering av et legemiddel er det mest komfortable for pasienten. Egnede formuleringer må også tilfredsstille kravene til sikkerhet og enkelhet. Avhengig av egenskapene av et legemiddel, og de terapeutiske kravene, må forskjellige tilnærminger foretas ved formuleringsarbeidet for å oppnå den nødvendige tilførselsprofilen av legemiddelet. Således krever legemidler som er dårlig oppløselige og som skal gis én gang per dag andre typer formuleringer enn lett løselige legemidler som skal tas flere ganger per dag. Dette anliggende er grundig diskutert i litteraturen og omfattende oversiktsartikler kan finnes, for eksempel Langer og Wise (Redaktører) "Medical applications of controlled release", bind I og II, CRC Press Inc., Boca Raton 1984; Robinson og Lee (redaktører) "Controlled drug delivery – fundamentals and applications", Marcel Dekker, NY 1987; Bogentoft og Sjögren i "Towards better safety of drugs and pharmaceutical products" (Redaktør: Braimer), Elsevier, 1980; Sandberg "Extended-release metoprolol", Thesis, Universitetet i Uppsala, 1994.

Forskjellige formuleringer har forskjellige mekanismer for å kontrollere frigivelsen av den aktive substansen. I avhandlingen til Sandberg, 1994, er det gitt en oversikt over utvidede frigivelses- (ER) formuleringer av forskjellige typer legemidler. Det er konkludert med at det i prinsippet finnes to typer ER-doseringsformer: matrikssystemet der legemiddelet blandes med matriksmaterialet (ofte en polymer eller en voks); og legemiddelreservoarsystemet der legemiddelet formuleres i en kjerne (tablett eller pellets) omgitt av en polymerfilm. Filmen er således en frigivelseshastighetskontrollerende barriere som bestemmes for eksempel av dets permeabilitet, løseligheten av substansen etc.

Fra et fleksibilitetssynspunkt har formuleringen av et legemiddel til små atskilte enheter som er belagt med en film fått mye oppmerksomhet. Slike formuleringer viser flere interessante trekk, for eksempel fleksibilitet ved dosering og modifikasjon av frigivelsesegenskaper, forskjellige doseringsformer kan utvikles, dosestørrelse tilpasses til sammensatte kombinasjoner, tabletter kan gjøres delelige etc. I et antall studier er det vist at sikker, enkel og komfortabel terapi kan oppnås ved å benytte dette prinsippet for legemiddelet metoprolol, og dets salter (Ragnarsson m.fl., *Drug Develop Ind Pharmacy* 13,

1495 (1987); Sandberg m.fl., *Eur J Clin Pharmacol* 33, S3 (1988) og S9 (1988); Ragnarsson m.fl., *Int J Pharmaceutics* 79, 223 (1992); Sandberg m.fl., *Ibid* 68, 167 (1991); Sandberg m.fl., *Pharmaceutical Res* 10, 28 (1993); Sandberg m.fl., *Drug Invest* 6, 320 (1993); Sandberg, *Thesis*, Universitetet i Uppsala, 1994). Imidlertid må pelletsene ha god mekanisk styrke. Disse pelletsene blandes med tablettdannende eksipienter (Ragnarsson m.fl., *Drug Dev Ind Pharmacy* 13, 1495 (1987)) og presses sammen til tabletter. Filmbelegget på en pellet vil således utsettes for ytre krefter ved fremstillingen av tabletten. Dersom den mekaniske styrken for filmbelegget er for lav, kan det resultere i at kjernematerialet ødelegges under sammenpressingsprosessen. Ødeleggelse kan resultere i en hurtig og uønsket økning i frigivelsen av legemiddelet.

Formuleringen av metoprolol til pellets ifølge den ovennevnte referansen anvender en filmcoating som sprayes fra en løsning av etylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose i et organisk løsningsmiddel. Imidlertid vil det av miljømessige årsaker være nødvendig å benytte vannbaserte filmdannende systemer for dette og andre legemidler som skal behandles som pelletsystemer i nær fremtid. Tablettcoatinger generelt som anvender organiske løsningsmidler må også av de samme årsakene byttes ut med vannbaserte filmdannende materialer. Således er store anstrengelser rettet mot å finne egnede vannbaserte systemer for filmbelegg (coatinger) for legemiddeltilførselsystemer (drug delivery systems). Latekspartikler i vann som dispersjonsmediet har vært kjent i nesten et halvt århundre. Disse partiklene er polymeriske kolloidale partikler i 10 til 1000 nm-området og har blitt benyttet som filmdannere, for eksempel i maling, i gulvbelegg, trykkfarger, klebemidler (adhesiver) etc. Dersom partikkelpolymeren har en tilstrekkelig lav glassomvandlingstemperatur (T_g) når vannet er fordampet, kan partiklene koalesere til å danne en film.

Vannbaserte filmdannende polymerlatekser til den farmasøytiske industrien har vært kjent siden tidlig på 80-tallet da kommersielle dispersjoner oftere var å se på markedet (for eksempel Aquacoat[®], FMC Corp.; Eudragit[®] NE30D, Röhm Pharma; Kollicoat[®] EMM30D, BASF AG). Videre utvikling har gitt flere andre produkter som er blitt testet og rapportert i et antall publikasjoner (Petereit og Weisbrod, *Eur J Pharmaceutics and Biopharm* 47, 15 (1999); Petereit m.fl., *Ibid*, 41, 219 (1995); Amighi og Moës, *STP Pharma Sci* 7, 141 (1997); Bodmeier og Paeratakul, *Pharm Res* 11, 882 (1994); Ozturk m.fl., *J. Controlled Release* 14, 203 (1990). Goodhart m.fl., *Pharmaceutical Tech* April, 64 (1984); Bodmeier og Paeratakul *Int J Pharmaceutics* 152, 17 (1997); Bodmeier og Paratakul *Drug Develop Ind Pharmacy* 20, 1517 (1994)).

- Fra disse og andre studier kan det konkluderes med at én av de mer interessante dispersjonene, på grunn av den lave Tg for latekspolymeren, er Eudragit® NED30D, som inneholder tilnærmet 28,5 % vekt/vekt partikler av kopolymeren poly(etylakrylat)-co-metylmetakrylat), og tilnærmet 1,5 % vekt/vekt av det ikke-ioniske tensidet Nonoxynol 100 (et polyoksyetylert nonylfenol) som stabilisatoren. En lignende dispersjon som Eudragit® NE30D er Kollicoat® EMM30D (BASF AG, Ludwigshafen, Tyskland). For å oppnå de beste sprayebetingelser og teknisk fremtoning av de filmbelagte pelletsene, må imidlertid et anti-klebemiddel tilsettes til slike dispersjoner som rapportert av Petereit og Weisbrod 1995. Et slikt middel er et glycerylmonostearat (GMS). Flere patenter og patentsøknader som anvender disse prinsippene finnes: Wolff m.fl., WO 00/13687; Wolff m.fl., WO 00/13686; Nagy m.fl., WO 99/42087; Lee m.fl., WO 99/30685; Eichel m.fl., US 5,529,790; Eichel US 5,478,573; Chen, US 5,260,068; Petereit m.fl., EP 403,959; beskriver anvendelsen av Eudragiter for (kontrollert) frigivelse av forskjellige typer legemidler. I disse søknadene er kombinasjoner av overflateaktive molekyler og talkum eller stearater mest vanlige når anti-klebemidler må benyttes. For våre formål er imidlertid disse tilnærmingene ikke attraktive siden flere problemer kan oppstå på grunn av for eksempel kombinasjonen av ikke-forenelige materialer, store mengder av ekstra dispersjonsadditiver, ikke-reproduserbarhet ved fremstilling etc.
- En annen dispersjon som er kjent innenfor fagområdet er den nye latekspolymerdispersjonen fra BASF, Kollicoat® SR30D. Kollicoat® SR30D er en dispersjon som inneholder tilnærmet 20 % vekt/vekt polyvinylacetat, og tilnærmet 2,7 % vekt/vekt polyvinylpyrrolidon og 0,3 % vekt/vekt SDS (natriumdodecylsulfat) som stabilisatorer. For å være anvendbar for beleggingsapplikasjon og filmdannelse behøver imidlertid polymerdispersjonen en mykner slik som trietylsitrat (TEC) (Kolter, K m.fl., *Proc. Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater.*, 27, 425 (2000)). Anvendelsen av mykneren i en filmcoating kan ha en stabiliserende effekt på filmen, antagelig forårsaket av migreringen av små molekyler, som kan resultere i at filmcoatingen gir en endring i sine egenskaper over tid.
- Således gir tilgjengelige latekspolymerer to hovedproblemer når de anvendes som coatingmaterialer: (a) klebrige pellets kan oppnås på grunn av en lav Tg, som da vil behøve ekstra anti-klebemidler, og (b) filmen kan muligens ikke bli sterk nok til å motstå harde kompresjonskrefter under tablettfremstilling på grunn av en høy Tg, hvilket så vil kreve ekstra myknere.

US 4,871,546 beskriver tablettcoatinger som innbefatter polymetylmetakrylat, dietylftalat, polyetylenglykol og polyvinylacetat som avsettes fra en løsning i en organisk væske, for eksempel metanol eller metylenklorid. Polyetylenglykolet virker som en mykner. Dette dokumentet beskriver ikke coatinger som påføres ved å benytte
5 vandige betingelser.

EP 431 877 beskriver enteriske coatinger og coatinger som er uløselige ved lav (gastrisk) pH, men løselige ved høy (intestinal) pH. Denne søknaden beskriver ikke anvendelsen av polymerer som er vannuløselig ved både gastrisk og intestinal pH.

10 US 4,975,283 beskriver enterisk belagt aspirin. Dette dokumentet beskriver ikke anvendelsen av polymerer som er vannuløselige ved lav pH, men løselig ved høy pH.

US 4,800,087 beskriver kombinasjonen av Eudragit® L30D og Eudragit® NE30D som
15 en coating for å frembringe en umiddelbar frigivelsestablettformulering som har smaks-kamuflerende egenskaper og som kan tygges. Dette dokumentet beskriver ikke de modifiserte frigivelsesformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

Formålet med den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe et nytt filmcoating-system som ikke har de ovennevnte problemene. Forbedrede egenskaper ved det nye filmcoatingsystemet er for eksempel ikke-klebrighet, høy mekanisk styrke og
20 reproduserbarhet ved fremstilling og en minimal tilsetning av ekstra additiver til dispersjonen før filmdannelsesprosessen. Et annet aspekt ved oppfinnelsen er å tilveiebringe en fremgangsmåte til fremstilling av belagte formuleringer, for eksempel
25 pellets eller tabletter, ved å benytte dette nye filmdannelsessystemet.

Vi har nå overraskende funnet en ny filmcoatingsammensetning som tilveiebringer en lateksdispersjon som er egnet for belegging av farmasøytiske formuleringer der filmen som er fremstilt tjener som en barriere som gir bortimot konstant frigivelse (nullorden)
30 fra formuleringen.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en filmcoatingsammensetning som er egnet for anvendelse ved belegging av farmasøytiske formuleringer for å frembringe modifisert frigivelse som omfatter en dispersjon som innbefatter:

- 35
- a) en vandig dispersjon som omfatter tilnærmet 28,5 % vekt/vekt partikler av en etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymer,

- b) en vandig dispersjon av en vinylacetatpolymer som omfatter tilnærmet 27 % vekt/vekt polyvinylacetat, og
- c) en vannholdig væske.

5 Filmcoatingsammensetningen kan videre innbefatte

- d) en stabilisator

som kan oppnås ved å fjerne væsken fra en sammensetning som definert over.

10

Oppfinnelsen tilveiebringer også et filmbelegg som dekker en farmasøytisk kjerne for å tilveiebringe modifisert frigivelse, der kjernen omfatter en farmakologisk aktiv ingrediens og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter der filmbelegget innbefatter:

15

- a) en etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymer der vektforholdet er tilnærmet 2/1, og
- b) en vinylacetatpolymer.

20 der filmbelegget er blitt avsatt fra en vannholdig væske.

Filmbelegget (coatingen) kan inneholde én eller flere stabilisatorer. Stabilisatoren kan inkludere én eller flere små stabilisatorer (molekylvekt mindre enn 15 kD) og/eller én eller flere store stabilisatorer (molekylvekt over 15 kD). Ved en annen utførelsesform
25 inneholder coatingen en stabilisator som har en molekulvekt som er lavere enn 15 kD og er i en total mengde på minst 4 % vekt/vekt av akrylpolymeren og/eller i en totalvekt på minst 0,5 % vekt/vekt av vinylacetatpolymeren.

De fysikalske egenskapene ved filmen som er fremstilt medfører ingen bearbeidings-
30 problemer, slik som aggregering av partikler, og filmen fremviser høy mekanisk styrke. Videre kan filmen fremstilles reproducerbart.

Videre er det overraskende funnet at dersom mengden av stabilisator i filmcoatingen reduseres eller elimineres, forbedrer filmcoatingen de fysikalske egenskapene over tid.
35 For eksempel dersom stabilisatoren har en molekulvekt som er lavere enn 15 kD, og er i en total mengde på mindre enn 4 % vekt/vekt av akrylpolymeren og/eller i en totalvekt på mindre enn 0,5 % vekt/vekt av vinylacetatpolymeren.

Den farmakologisk aktive ingrediensen kan frembringes i et mangfold av små kuler, som eventuelt inneholder én eller flere farmakologisk akseptable eksipienter, der hver av de små kulene er belagt med et filmbelegg som definert over. Slike filmbelagte små kuler kan frembringes i poser eller formuleres som en kapsel, for eksempel en hard gelatinkapsel, eller presses sammen til å danne tabletter ved å benytte kjente metoder med eventuell tilsetning av andre farmakologisk akseptable additiver. Belagte små kuler som presses sammen til en tablett oppnås ved konvensjonelle teknikker som er kjent for en fagmann på området. Under denne prosessen kan også andre egnede midler tilsettes. For eksempel kan egnede fyllstoffer, for eksempel mikrokrySTALLINSK cellulose, talkum, natriumstearylfumarat etc., benyttes til å gi akseptable kompresjonskarakteristika i formuleringen, for eksempel hardheten av tablett, under tableletteringstrinnet.

Eventuelt kan de små kulene inneholde en uløselig kjerne hvorpå den aktive ingrediensen er blitt avsatt, for eksempel ved spraying. Egnede materialer for den inerte kjernen er silikondioksid, glass eller platharpikspartikler. Egnede typer av plastmateriale er farmasøytisk akseptable plaster slik som polypropylen eller polyetylen, fortrinnsvis polypropylen. Slike uløselige kjerner har en diameterstørrelse i området fra 0,01 til 2 mm, fortrinnsvis i området fra 0,05 til 0,5 mm, og mer foretrukket i området fra 0,1 til 0,3 mm.

Ved én utførelsesform kan duktiliteten (strekbarheten) av filmen være i et område fra 500 til 20000 kJ/m³. I en annen utførelsesform er duktiliteten i området fra 2500 til 20000 kJ/m³. Ved ytterligere en annen utførelsesform er duktiliteten i området fra 10000 til 20000 kJ/m³.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering som inkluderer

- a) en farmasøytisk kjerne som omfatter en farmakologisk aktiv ingrediens og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter, og
- b) et filmbelegg som omfatter
 - i) et etylakrylat-/metylmetakrylkopolymer der vektforholdet er tilnærmet 2/1, og
 - ii) en vinylacetatpolymer,
 der filmbelegget har blitt avsatt fra en vannholdig væske.

Ved én utførelsesform inneholder formuleringen én eller flere stabilisatorer.

Stabilisatoren kan inkludere én eller flere små stabilisatorer (molekylvekt mindre enn 15 kD) og/eller én eller flere store stabilisatorer (molekylvekt over 15 kD). Ved en annen utførelsesform inneholder coatingen en stabilisator som har en molekylvekt som er
 5 lavere enn 15 kD og som er i en total mengde på minst 4 % vekt/vekt av akrylpolymeren og/eller i en total mengde på minst 0,5 % vekt/vekt av vinylacetatpolymeren.

Den farmakologisk aktive ingrediensen kan frembringes i et mangfold av små kuler,
 10 som eventuelt inneholder én eller flere farmakologisk akseptable eksipienter, der hver av de små kulene er belagt med et filmbelegg som definert over. Ved et ytterligere aspekt tilveiebringer således oppfinnelsen en modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering som inkluderer:

- a) en farmakologisk aktiv ingrediens som er frembrakt av et mangfold av små
 15 kuler som eventuelt inneholder én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter; og
- b) et filmbelegg på hver kule, der filmbelegget omfatter:
 - i) en etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymer der vektforholdet er tilnærmet 2/1, og
 - 20 ii) polyvinylacetat.

Slike filmbelagte små kuler kan tilveiebringes i poser eller formuleres som en kapsel, for eksempel en hard gelatinkapsel, eller presses sammen til å danne tabletter ved å benytte kjente metoder med valgfri tilsetning av andre farmasøytisk akseptable
 25 additiver. Belagte små kuler som presses sammen til tabletter oppnås ved konvensjonelle teknikker som er kjent for en fagmann på området. Ved denne prosessen kan også andre egnede midler tilsettes. For eksempel kan egnede fyllstoffer, for eksempel mikrokrySTALLINSK cellulose, talkum, natriumstearylfulmarat etc., benyttes til å gi akseptable kompresjonskarakteristika for formuleringen, for eksempel hardheten av
 30 tabletten, under tableteringstrinnet. De små kulene har passende en diameter i området fra 0,01 til 2 mm, fortrinnsvis i området fra 0,05 til 1,0 mm og mer foretrukket i området fra 0,1 til 0,7 mm.

Eventuelt kan de små kulene inneholde en uløselig kjerne hvorpå den aktive ingrediensen har blitt avsatt, for eksempel ved spraying. Egnede materialer for den inerte kjerne er silikondioksid, glass eller plastharpikspartikler. Egnede typer av plastmateriale er farmasøytisk akseptable plaster slik som polypropylen eller polyetylen, fortrinnsvis

polypropylen. Slike uløselige kjerner har en diameterstørrelse i området på fra 0,01 til 2 mm, fortrinnsvis i området fra 0,05 til 0,5 mm, og mer foretrukket i området fra 0,1 til 0,3 mm.

- 5 Ved én utførelsesform kan duktiliteten av filmen være i et området på fra 500 til 20000 kJ/m³. Ved en annen utførelsesform er duktiliteten i området fra 2500 til 20000 kJ/m³. Ved ytterligere en annen utførelsesform er duktiliteten i området fra 10000 til 20000 kJ/m³.
- 10 Ved et annet foretrukket aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes en modifisert frigivelsesformulering der den farmakologisk aktive ingrediensen frigis over en lang tidsperiode, for eksempel lenger enn 3 timer til sammenligning med en umiddelbar frigivelsestablett. Fortrinnsvis frigis den farmakologisk aktive ingrediensen fra formuleringen i løpet av 10 til 24 timer, for eksempel i løpet av 18 til 22 timer.
- 15 Fortrinnsvis har den farmakologisk aktive ingrediensen aktivitet ved behandling av kardiovaskulære sykdommer. I særdeleshet er den farmakologisk aktive ingrediensen en adrenergisk betablokker. De adrenergiske betablokkerne som det refereres til i denne søknaden inkluderer, men er ikke begrenset til, forbindelsene valgt fra gruppen
- 20 bestående av acebutolol, alprenolol, amosulolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, buprandolol, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nipradilol,
- 25 oxprenolol, perbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol, sufinalol, talindol, tertalolo, tilisolol, timolol, toliprolol og xibenolol, og stereoisomerer derav og farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav, eller solvater av slike salter. En foretrukken adrenergisk betablokker er metoprolol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 30 Ved et foretrukket aspekt inkluderer kjernen som omfatter metoprolol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav et mangfold av små kuler som omfatter metoprolol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter, der hver av de små kulene er belagt med et filmbelegg som definert over.
- 35 Fortrinnsvis har de små kulene en inert kerne som tidligere beskrevet.

Egnede farmasøytisk akseptable salter av metoprolol inkluderer tartrat-, suksinat-, fumarat- eller benzoatsaltene og spesielt suksinatsaltet. S-enantiomeren av metoprolol eller et salt derav, særlig benzoatsaltet eller sorbatsaltet, kan også benyttes.

- 5 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering som innbefatter:

- a) metoprololsuksinat som er frembrakt i et mangfold av små kuler som eventuelt inneholder én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter; og
- 10 b) et filmbelegg på hver kule, der filmbelegget omfatter:
 - i) en etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymer der vektforholdet er tilnærmet 2/1, og
 - ii) polyvinylacetat,

- 15 og en modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering som innbefatter:

- a) en farmasøytisk kjerne som omfatter metoprololsuksinat som den farmakologisk aktive ingrediensen og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter, og
- 20 b) et filmbelegg som omfatter:
 - i) en akrylpolymer, der akrylpolymeren er en etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymer og der vektforholdet er tilnærmet 2/1, og
 - ii) vinylacetatpolymer, der vinylacetatpolymeren er polyvinylacetat, der filmbelegget er blitt avsatt fra vann.

25

Oppfinnelsen tilveiebringer også tabletter som omfatter slike filmbelagte kuler som nevnt over og eventuelt andre farmasøytisk akseptable tilsetningsstoffer som er sammenpresset.

- 30 Filmcoatingen ifølge oppfinnelsen inkluderer en blanding av en spesifisert akrylpolymer, en vinylacetatpolymer og eventuelt én eller flere stabilisatorer. Filmcoatingen ifølge oppfinnelsen inkluderer en blanding av akrylpolymerer med Tg mindre enn romtemperatur og vinylacetatpolymerer med en Tg større enn romtemperatur.

- 35 Ved én utførelsesform er vektforholdet av akrylpolymeren (AP) og vinylacetatpolymeren (VP) i filmcoatingen fra 0,1/99,9 til 99,9/0,1. Fortrinnsvis er vektforholdet av AP og VP i filmcoatingen fra 5/95 til 95/5. Mer foretrukket er vektforholdet av AP og VP i

filmcoatingen fra 20/80 til 80/20. Helst er vektforholdet av AP og VP i filmcoatingen fra 30/70 til 70/30.

Betegnelsen akrylpolymer slik den her er benyttet betyr en vannuløselig kopolymer (dvs. en kopolymer som er uløselig både ved gastrisk og intestinal pH) eller en blanding som omfatter to eller flere av de følgende monomerene: akrylat- og metakrylatestere derav, særlig metyl-, etyl-, propyl- og butylestere, og vannuløselige derivater av akryl- og metakrylsyre. Vannuløselige hydroksylerte akryl- og metakrylestere er også inkludert.

En gruppe akrylpolymerer for dette bruk omfatter en etylakrylat/metylakrylatkopolymer, for eksempel frembrakt ved dispersjonen Eudragit® NE30D og/eller Kollicoat® EMM30D. Ved denne gruppen er vektforholdet av etylakrylat-/metylmakrylat tilnærmet 2/1.

Betegnelsen vinylacetatpolymer kan inkludere kopolymerer eller blandinger derav, med poly(etylen), poly(vinylnitrat), poly(vinylklorid), poly(vinylalkohol), poly(vinylpyrrolidon) eller poly(vinylidenfluorid). Vinylacetatpolymeren kan også inkludere kopolymerer med de dialkylmaleat, vinylstearat og alkylfumarat. En foretrukken vinylacetatpolymer frembringes ved dispersjonen Kollicoat® SR30D (BASF AG, Ludwigshafen, Tyskland).

Ved en foretrukken utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringes akrylpolymeren og vinylacetatpolymeren ved Eudragit® NE30D og/eller Kollicoat® EMM30D, og Kollicoat® SR30D i sammensetninger, som filmbelegg eller formuleringer som tidligere definert. Stabilisatorene som frembringes blir da Nonoxynol 100 og/eller natriumdodecylsulfat (SDS) og polyvinylpyrrolidon.

Betegnelsen stabilisator inkluderer ethvert molekyl som kan sikre og opprettholde egenskapene i lateksdispersjonene. Konsentrasjonen av de små stabilisatorene med molekylvekter lavere enn 15 kD mengder til totalt mindre enn 4 % vekt/vekt av akrylpolymeren og/eller til totalt mindre enn 0,5 % vekt/vekt av vinylacetatpolymeren, mens konsentrasjonen av stabilisatorer med molekylvekter høyere enn 15 kD kan ha enhver egnet utvalgt konsentrasjon fra 0 % vekt/vekt og oppover.

Eksempler på egnede stabilisatorer inkluderer, men er ikke begrenset til:

Ikke-ioniske surfaktanter så som sorbitanestere (Span-serien); polysorbater (Tween-serien); polyoksyetylerter glykolmonoetere (slik som Brij-serien); polyoksyetylerter alkylfenoler (slik som Triton-serien eller Igepal-serien, for eksempel Nonoxynol); alkylglukosider (for eksempel dodecylmaltosid); sukkerfettsyreestere (for eksempel sukkroselaurat); saponiner; etc.: eller blandinger derav;

amfolytiske surfaktanter, så som betainer;

anioniske surfaktanter, så som sulfatholdige fettalkoholer, for eksempel natriumdodecylsulfat SDS; sulfatholdige polyoksyetylerter alkoholer; andre så som dioktylsulfosukinat; gallsalter (for eksempel dihydroksygallsalter så som natriumdeoksykholat, trihydroksygallsalter så som natriumglykolykholat, etc.); fusidater (for eksempel natriumdihydrofusidat); etc.

kationiske surfaktanter slik som ammoniumforbindelser;

såper, fettsyrer og lipider og deres salter, så som alkansyrer; (for eksempel oktansyre, oljesyre); monoglycerider (for eksempel monolein), fosfolipider som er nøytrale eller positivt eller negativt ladede (for eksempel dialkylfosfatidylkolin, dialkylfosfatidylserin, etc.); monoglycerider; fosfolipider; glukosederivater; polysakkarider; andre naturlige polymerer; syntetiske polymerer (for eksempel polyvinylpyrrolidon); andre substanser så som skjellakk; voks; nylon; stearater; lipider; parafin; etc.

Kombinasjoner av disse materialene er også mulig.

Reduksjon av konsentrasjonen eller eliminasjon av stabilisatorene som kan ha blitt tilveiebrakt ved dispersjonene utføres ved teknikker som er kjent innenfor fagområdet. Disse inkluderer (M C Wilkinson m.fl. *Advances in Colloid and Interface Science* 81, 77 (1999)), men er ikke begrenset til dialyse, mikrofiltrering, serumbytting, ultrafiltrering, diafiltrering, krysstrøm-mikrofiltrering, sentrifugeringsdekantering, ionbytting, bytting med harpikser, aktivt kull-påføring, dampstripping, gelfiltrering og spesielle polymerisasjonsteknikker. Reduksjonen av konsentrasjonen av stabilisatorer kan utføres enten ved å benytte en renseprosedyre for hver dispersjon separat før blanding, eller ved å benytte en renseprosedyre for den blandede dispersjonen før spraying av filmen.

Betegnelsen mykner slik det her er benyttet betyr én eller flere av de følgende som er opplistet: benzylbenzoat, klorbutanol, dibutylsebasat, dietylftalat, glycerin, mineralolje

og lanolinalkoholer, petrolatum og lanolinalkoholer, polyetylenglykol, propylenglykol, sorbitol, triacetin, trietylцитrat (fra Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2. utgave, Redaktører A. Wade og P.J. Weller, The Pharmaceutical Press, London 1994). Det er en særlig fordel ved den foreliggende oppfinnelsen at anvendelsen av myknere holdes på et minimum eller elimineres fullstendig siden anvendelsen av en mykner i en filmcoating kan ha en destabiliserende effekt på filmen, sannsynligvis forårsaket av migreringen av små molekyler, som kan føre til at filmcoatingen fremviser en endring i dens egenskaper over tid. Ved ytterligere et annet aspekt omfatter den foreliggende oppfinnelsen en filmcoatingsammensetning, et filmbelegg eller en formulering som beskrevet i en hvilken som helst tidligere utførelsesform karakterisert ved at ingen mykner, som definert over, er tilstede eller er tilstede i svært lave mengder, for eksempel 0,005 til 0,5 %, særlig 0,01 til 0,1 vektprosent.

Den vannholdige væsken omfatter passende vann og en vannblandbar organisk væske, for eksempel lavere alkanoler, for eksempel etanol, propanol eller isopropanol. Fra et sikkerhetsmessig synspunkt er det foretrukket at forholdet av de organiske stoffene holdes på et minimum, men små mengder kan tolereres for eksempel i området fra 0 til 20 volumprosent. Fortrinnsvis er væsken vann.

Filmcoatingsammensetningen er særdeles egnet for anvendelse som en vandig filmcoatingsammensetning der filmbelegget påføres ved å benytte vann som væsken. Når væsken er vann er lateksen fortrinnsvis en poly(etylakrylat-ko-metyletakrylat)kopolymer og en vinylacetatpolymer, for eksempel frembrakt av henholdsvis Eudragit®NE30D (Röhm Pharma) og/eller Kollicoat®EMM30D (BASF), og Kollicoat®SR30D (BASF). Denne fremgangsmåten er særlig fordelaktig da den avviser behovet for bruk av miljømessig uakseptable organiske løsningsmidler, hvor noen av disse også gir driftsproblemer på grunn av deres antenningelighet/brennbarhet, mens den også eliminerer mange av problemene som er erfart med vandige coatinger beskrevet over.

Ved et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter til fremstilling av filmcoatingsammensetningen. Derfor tilveiebringes en fremgangsmåte til fremstilling av en filmcoatingsammensetning som kun omfatter å blande sammen akrylpolymerdispersjonen og vinylacetatpolymerdispersjonen ved en temperatur i området fra 0 til 100 °C, for eksempel 10 til 100 °C, etter eller før reduksjon av konsentrasjonen av stabilisatorer som kan ha blitt frembrakt ved dispersjonene.

Ved en annen utførelsesform av fremgangsmåten blandes akrylpolymerdispersjonen og vinylacetatpolymerdispersjonen ved romtemperatur etter eller før reduksjon av konsentrasjonen av stabilisatorer som kan ha blitt frembrakt ved dispersjonene.

- 5 Ved ytterligere en annen utførelsesform av fremgangsmåten blandes akrylpolymeren, vinylacetatpolymeren, væsken og én eller flere stabilisatorer sammen ved en temperatur som er definert over, etter eller før reduksjon av konsentrasjonen av stabilisatorer som kan ha blitt frembrakt ved dispersjonen.
- 10 Passende blanding oppnås ved fremgangsmåter slik som røring eller risting, men andre homogeniseringsmetoder som er kjent for en fagmann på området kan også benyttes.

Ved et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for filmcoating av en farmasøytisk kjerne der en filmcoatingsammensetning som definert
15 over påføres en kjerne. Fortrinnsvis påføres filmcoatingsammensetningen ved spraying, for eksempel i et fluidisert skikt med toppspray- eller bunnssprayteknikker. Andre coatingmetoder som benyttes er coating i standard coatingpanner med perforerte panner, Accela-cota, nedsenkingsverd, Glatt, eller nedsenkingsrør som beskrevet i "Theory and Practice in Industrial Pharmacy" utgitt av Lachman, publisert av Lea og Feabiger 1986,
20 3. utgave.

Ved et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å fremstille et filmbelegg som definert over som omfatter å fjerne væsken fra en filmcoating-sammensetning som definert over. Væsken fjernes passende ved fordamping for
25 eksempel ved spraytørking, for eksempel i et fluidisert sjikt.

Ved ytterligere et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å fremstille en formulering som definert over som omfatter å belegge en farmasøytisk kjerne som definert over med en filmcoatingsammensetning som definert over.

30

Ved et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte til fremstilling av en formulering der den farmakologisk aktive ingrediensen frembringes som et mangfold av små kuler som definert over, som omfatter å belegge mangfoldet av små kuler med en filmcoatingsammensetning som definert over.

35

Eksempler

De følgende eksemplene ikke-begrensede og er kun gitt som illustrasjon. Det vil forstås av en fagmann på området at eksemplene skal ses på som retningslinjer, og oppfinnelsen er ikke begrenset til de eksemplifiserte sammensetningene. Et bredt område av sammensetninger er mulig for å gi filmcoatinger med de nødvendige egenskapene som er påkrevd for hver spesifikk applikasjon.

Eksempel 1: Fremstilling av film fra Eudragit®NE30D og Kollicoat®SR30D.

Filmer av Kollicoat®SR30D/ og Eudragit®NE30D ble fremstilt ved å blande de to dispersjonene og røre forsiktig i 2 timer ved romtemperatur. Vektfraksjonen av Eudragit®NE30D i de forskjellige løsningene var: løsning A: 20 %, løsning B: 30 %, løsning C: 50 % og løsning D: 70 %. Frie filmer (10 x 10 cm²) av dispersjonene ble oppnådd ved å helle tilnærmet 10 ml av hver dispersjon i teflonstøpeformer, støpeformene ble deretter plassert i et kontrollert klimakammer ved 25 °C/60 % relativ fuktighet for tørking og filmdannelse i løpet av 19 timer.

Sammenligningseksempel 1: Fremstilling av filmer fra GMS/PS80/Eudragit®NE30D.

Tre blandinger av GMS, PS80 og Eudragit®NE30D ble fremstilt. Forskjellige blandebe- tingelser for GMS og PS80 ble benyttet for å undersøke påvirkningen av røre- hastighe- ten. Således ble først GMS og PS80 blandet i henhold til E, F eller G nedenfor. Deretter ble passende mengder av denne dispersjonen tilsatt til Eudragit®NE30D for å gi de til- tenkte sammensetningene. De samme mengdene av GMS, PS80 og NE30D® ble benyt- tet for å fremstille løsning E, F og G, nemlig 0,225 g GMS, 0,090 g PS80 og 15,0 g NE30D® som ga dispersjoner med 1,5 % vekt/vekt GMS (GMS/partikkelforhold = 5 %). Denne sammensetningen ble tatt fra et vitenskapelig tidsskrift av Petereit og Weisbrod 1995.

E: 1 time; homogenisert ved 6000 omdreininger per minutt; 65 °C

F: 20 min; homogenisert ved 3000 omdreininger per minutt; 65 °C

G: 4 timer; magnetrøring; 65 °C

Frie filmer (10 x 10 cm²) av de tre dispersjonene ble fremstilt ved å helle tilnærmet 10 ml av hver dispersjon i teflonstøpeformer, som ble satt til side ved 25 °C, 60 % relativ fuktighet for tørking og filmdannelse i løpet av 18 timer.

Eksempel 2: Mekaniske egenskaper

For å evaluere de mekaniske egenskapene ble duktilitetstester utført på en Hounsfield H5K-S, en materialtestingsmaskin utstyrt med en 250 N belastningscelle. Stykker av film B, C og G ble fremstilt i henhold til eksempel 1 (B og C) og sammenligningseks-
 5 sempel 1 (G) og ble montert mellom de to festene. Lengden av prøvene var 40 mm, med en bredde på 10 mm og en typisk tykkelse, målt med et mikrometer, på 250 μm . Forlengelseseksperimentet var 4 mm/min og alle eksperimentene ble utført ved 23 til 24 °C og relativ fuktighet på 28 til 30 %. Tre eller flere parallelle målinger ble utført på hver film
 10 og duktiliteten ble registrert.

Resultater:

Duktilitetsstudien er presentert i tabell 1

15

Film	B	C	G
Duktilitet (kJ/m^3)	10693	20335	6550
SD (%)	27,6	10,2	28,6

Tabell 1. Duktilitet av frie filmer

Resultatene viser at ved å blande de to dispersjonene ble filmer med høyere duktilitet
 20 oppnådd.

Eksempel 3: Permeabilitet av frie filmer.

Deler av filmene A – G fremstilt ifølge eksempel 1 (film A, B, C og D) og sammenlig-
 25 ningseksempel 1 (film E, F og G) ble montert i diffusjonskammere bestående av to kammere, adskilt ved det aktuelle filmsegmentet (Hjærtstam, Thesis, Chalmers University of Technology, Göteborg, 1998). En liten mengde av tritiert vann ble tilsatt til donorrommet og ved spesifikke tidsintervaller ble et lite vannvolum tatt fra mottaker-
 cellen og analysert i en scintillasjonsteller. Vannpermeabiliteten av filmen ble beregnet
 30 fra fallet av dataene av transport mengde merket vann versus tid.

Resultater:

Vannpermeabilitetsstudien er presentert i tabell 2.

Film	A	B	C	D	E	F	G
Permeabilitet ($10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$)	22,3	19,6	5,4	2,3	30,1	40,5	51,0

Tabell 2. Permeabilitet av frie filmer

Det ses at økt mengde av NE30D (A → D) reduserte permeabiliteten, mens mer omfattende blanding reduserte permeabiliteten av sammenligningseksemplene (G → E).

Eksempel 4: Fremstilling av belagte metoprololsuksinatpellets.

Små metoprololsuksinatkuler (størrelsesfraksjon 0,40 til 0,63 mm) ble belagt med film-dispersjonene A, B, C og D. Dispersjonene ble sprayet på de små kulene i et laboratorieskala, fluidisert skikt Wurster-apparat. Coatingbetingelsene var som følger:

Sjiktvekt	200 g
Coatingløsning	~ 170 g
Sprayhastighet	4,6 g/min
Forstøvningslufttrykk	2,5 bar
Fluidiserende luftstrømningshastighet	35 m ³ /t
Innløpsluft-temperatur	30 °C
Utløpsluft-temperatur	20 °C

Coatingpelletsene ble deretter tørket i fluidsiktet, 40 °C (tilnærmet 20 minutter). Under dette trinnet ble den fluidiserende luftstrømningshastigheten holdt ved tilnærmet 20 m³/t og forstøvningslufttrykket ved 1 bar.

Resultater: Ingen problemer, for eksempel klebing av pellets, ble støtt på under fremgangsmåten.

Eksempel 5: Frigivelse av metoprolol fra belagte pellets.

Frigivelsen av metoprolol fra omtrent 100 mg pellets i henhold til eksempel 4 ble evaluert i et USP oppløsningsapparat nr. 2 (roterende blad) ved en hastighet på 100 omdreininger per minutt. Testmediet var 500 ml fosfatbuffer med en pH på 6,8 og ionisk styrke

lik med 0,1 M. Temperaturen i badet var satt til 37 °C. Prøvene ble trukket tilbake for analyse (absorbans av metoprolol ved 274 nm i en 1 cm celle). Mengder av frigitt metoprolol ble bestemt fra målinger av absorbansen av en standard metoprololløsning basert på det samme mediet som ble benyttet i frigivelseseksperimentene.

5

Resultater:

Tid/timer	1	2	4	6	8	10	12	16	20
(A) % frigitt	2,2	4,4	12,2	29,4	55,8	75,1	85,9	---	99,9
SD (%)	0	0	0	0	0	0	0	--	0
(B) % fritt	20,0	24,0	33,7	52,0	72,3	86,0	93,0	96,3	99,3
SD %	2,4	2,4	1,8	2,0	2,1	1,0	1,0	0,58	0,73
(C) % frigitt	2,0	4,0	16,0	41,0	66,0	83,0	91,0	97,0	99,0
SD (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(D) % frigitt	13,0	19,3	31,3	48,0	63,3	76,3	85,0	90,3	95,3
SD %	1,0	0,58	0,58	0	0,58	0,58	1,0	0,58	0,58

Tabell 3. Fraksjon frigitt fra pellets

10

Resultatene fra tabell 3 viser at bortimot konstante frigivelsesprofiler med en modifisert frigivelse på opptil 20 timer kan oppnås.

Eksempel 6: Fremstilling av tabletter fra belagte metoprololpellets.

15

Pellets belagt med filmdispersjons C ifølge eksempel 4 ble blandet med like mengder mikrokrySTALLinsk cellulose, Avicel PH102 i en Turbula-blander T2C (Willy A. Bachofen, Sveits) i tilnærmet 4 minutter. Etter tilsetning av 0,15 % natriumstearylformiat ble pulvermassen blandet i ytterligere 2 minutter. Etter blandingen var avsluttet ble massen presset sammen til tabletter på en eksenterpresse (Kilian SP300, Tyskland) ved å benytte et trykk på tilnærmet 8 kN. Tablettvektene var omtrent 200 mg.

20

Resultater: Ingen problemer ble møtt under fremgangsmåten.

Eksempel 7: Frigivelse av metoprolol fra tabletter av belagte pellets.

25

Frigivelsen av metoprolol fra tabletter fremstilt ifølge eksempel 6 ble studert ved 37 °C ved å benytte USP oppløsningsapparat nr. 2 (roterende blad) med rørehastighet = 100 omdreininger per minutt. Frigivelsesmediet besto av fosfatbuffer med den ioniske styr-

ken = 0,1 M og pH = 6,8. Prøver ble tatt ut for analyse (absorbans av metoprolol ved 274 nm i en 1 cm celle). Mengder av frigitt metoprolol ble bestemt fra målinger av absorbansen av en standard metoprololløsning basert på det samme mediet som ble benyttet i frigivelseseksperimentene.

5

Resultater:

Resultatene er presentert i tabell 4. Når resultatene sammenlignes med resultatene fra pelletsfrigivelse, tabell 3 (løsning C), kan det ses at det er en svært god overensstemmelse mellom to frigivelsesprofiler og derav kan det konkluderes med at det er mulig å
10 presse sammen pelletsen til en tablett uten å miste den modifiserte frigivelsesprofilen.

Tid/timer	1	2	4	6	8	10	12	16	20
% frigitt	0	18	31	47	66	79	88	95	98

Tabell 4. Fraksjon frigitt fra tabletter

15 *Eksempel 8:* Rensing av en blandet dispersjon med dialyse.

Blandinger av dispersjonene Eudragit®NE30D (Röhm Pharma) og Kollicoat®SR30D (BASF) med 30 % vekt/vekt av Eudragit®NE30D og 70 % vekt/vekt av Kollicoat®SR30D ble dialysert med Spectra/Por® dialysemembraner mot vann (ELGA-
20 kvalitet). På grunn av forskjellige dimensjoner av membranene ved bruk av forskjellige molekylvektsavskjæringer, var dialysetidene, mengdene av blandet dispersjon som ble dialysert, og vannvolumet noe forskjellig ved de forskjellige eksperimentene. De gjeldende betingelsene er angitt i resultatene nedenfor. Det totale faststoffinnholdet av en blanding ble bestemt ved å tørke en kjent mengde av den dialyserte dispersjonsblandin-
25 gen og veiing. Konsentrasjonen av NF100 frembrakt ved NE30D-dispersjonen ble bestemt ved UV-spektroskopi ved 276 nm. Konsentrasjonene av SDS og PVP frembrakt ved Kollicoat-dispersjonen ble bestemt ved elementanalyse (med hensyn på svovel = 11,1 % vekt/vekt av SDS og nitrogen = 12,6 % vekt/vekt av PVD) og/eller LC-MS (væskekromatografi-massespektrometri).

30

Resultater:

Tabell I: Analyse av de dialyserte dispersjonene

Dialysetall	D1 – 4,7 ^{a)}	D2 – 4,4 ^{a)}
Molekylavskjæring	14 000 D	100 000 D
Totalinnhold	21,2 % vekt/vekt ^{b)} (29,8 % vekt/vekt) ^{c)}	17,3 % vekt/vekt ^{d)} (29,8 % vekt/vekt) ^{c)}
NF100-konsentrasjon	0,24 % vekt/vekt ^{d)} (0,45 % vekt/vekt) ^{c)}	0,28 % vekt/vekt ^{d)} (0,45 % vekt/vekt) ^{c)}
SDS-konsentrasjon	0,04 % vekt/vekt ^{d)} (0,14 % vekt/vekt) ^{c)}	0,007 % vekt/vekt ^{d)} (0,14 % vekt/vekt) ^{c)}
PVP-konsentrasjon	2,0 % vekt/vekt ^{d)} (2,2 % vekt/vekt) ^{c)}	1,3 % vekt/vekt ^{d)} (2,2 % vekt/vekt) ^{c)}

5

^{a)} Tallene indikerer antall endringer av vannet, og antall dager med dialyse

^{b)} Totalt faststoffinnhold etter dialyse

^{c)} Forventet i en ikke-dialysert blanding av de to dispersjonene som er benyttet

^{d)} Resultater av elementanalyse eller UV, eller LC-MS; korrigert for fortynningseffekten fra henholdsvis 29,8 % til 21,2 og 17,3 %.

10

Det ses at mengden av stabilisatorer frembrakt av de kommersielle dispersjonene Eudragit®NE30D og Kollicoat®SR30D ble redusert i sluttdispersjonen ved dialysen.

15 *Eksempel 9:* Fremstilling av frie filmer fra dialyserte dispersjoner.

Frie filmer (10 x 10cm²) av dispersjonene D1 og D2 fra eksempel 8 ble oppnådd ved å helle tilnærmet 10 ml av hver dispersjon i teflonstøpeformer. Støpeformene ble så plassert i et kontrollert klimakammer ved 25 °C/60 % relativ fuktighet for tørking og filmdannelse i løpet av 19 timer. En fri film ble også fremstilt av en ikke-dialysert dispersjon (D0) til sammenligning. Sammensetningen av filmene F0, F1 og F2 fremstilt fra henholdsvis dispersjonene D0, D1 og D2 ble beregnet fra de kjente konsentrasjonene av stabilisatorer og det totale faststoffinnholdet av dispersjonene som presentert over i tabell I. Resultatene er presentert i tabell II. Resultatene av elementanalysen av frie filmer med hensyn på SDS og PVP er også inkludert i tabell II.

25

Resultater:

Tabell II: Innhold av filmer for permeabilitetseksperimenter.

Film	F0	F1	F2
NF100	1,5 % vekt/vekt ^{a)}	0,80 % vekt/vekt ^{a)}	0,94 % vekt/vekt ^{a)}
SDS	0,47 % vekt/vekt ^{a)} 1,7 % vekt/vekt ^{b)}	0,13 % vekt/vekt ^{a)} <0,45 % vekt/vekt ^{b)}	0,02 % vekt/vekt ^{a)} <0,45 % vekt/vekt ^{b)}
PVP	8,1 % vekt/vekt ^{a)} 6,2 % vekt/vekt ^{b)}	6,7 % vekt/vekt ^{a)} 5,8 % vekt/vekt ^{b)}	4,4 % vekt/vekt ^{a)} 3,4 % vekt/vekt ^{b)}

5

^{a)} Forventet fra analyse av dispersjonene som benyttes (se tabell I)^{b)} Fra elementanalyse

Det ses at mengden av de små molekylvektsstabilisatorene NF100 ($M_w \sim 4000$ D) og SDS ($M_w \sim 300$ D) ble vesentlig redusert sammenlignet med filmen fremstilt fra film F0 oppnådd med en ikke-dialysert blandet dispersjon. (SDS-elementanalysen ble fordelt ved nærværet av svovel mest sannsynlig foreliggende i form av initiatorer i polymerisasjonsprosessen).

15 *Eksempel 10: Permeabilitet av filmer*

Stykker av filmene F0, F1 og F2 fremstilt i henhold til eksempel 9 ble montert i diffusjonsceller bestående av to kammere, atskilt med det aktuelle filmsegmentet (Hjærtstam Thesis, Chalmers University of Technology, Göteborg 1998). En liten mengde tritert vann ble tilsatt til donorrommet, og ved spesifikke tidsintervaller ble et lite vannvolum tatt fra mottakercellen og analysert i en scintillasjonsteller. Vannpermeabiliteten av filmen ble beregnet fra fallet av dataene av transportert mengde merket vann versus tid. For å evaluere stabiliteten av filmen ble stykker av membranene også holdt i en dessikator ved romtemperatur/60 % luftfuktighet i to uker før målingene ble utført.

25

Resultater:

Tabell III: Vannpermeabilitet av filmer umiddelbart etter fremstilling og etter 2 uker.

Film	F0	F1	F2
P ($\text{m}^{-12} \text{m}^2/\text{s}$): Ny film	19,6	9,8	2,6
P ($\text{m}^{-12} \text{m}^2/\text{s}$): Etter to uker	10,4 (-47 %)	7,0 8-29 %)	2,4 (-7 %)

5

Det ses at den mer effektive dialysen (høyere molekylæravskjæringer av dialysemembranene) resulterte i en lavere permeabilitet av filmen. Reduksjonen i permeabilitet av filmen over tid var også mindre uttalt med filmer fremstilt fra de dialyserte dispersjonene.

10

Eksempel 11: Fremstilling av belagte metoprololsuksinatpellets.

Små metoprololsuksinatkuler (størrelsesfraksjon 0,40 – 0,63 mm) ble belagt med film-dispersjon D2. Før beleggingsprosessen ble dispersjonen fortynnet med vann til tilnærmet 14 % vekt/vekt med hensyn på totalt faststoffinnhold. Dispersjonen ble sprayet på de små kulene i et laboratorieskala, fluidsikt Wurster-apparat. Coatingbetingelsene var som følger:

Sjiktvekt	200 g
20 Coatingløsning	~ 340 g
Sprayhastighet	4,6 g/min
Forstøvningslufttrykk	2,5 bar
Fluidiserende luftstrømningshastighet	35 m^3/t
Innløpsluft-temperatur	50 °C
25 Utløpsluft-temperatur	28 °C

Resultater: Ingen problemer, for eksempel klebing av pelletsene, ble støtt på under prosessen.

30 *Eksempel 12: Frigivelse av metoprolol fra belagte pellets.*

Frigivelse av metoprolol fra omtrent 100 mg pellets oppnådd ifølge eksempel 11 ble evaluert i et USP oppløsningsapparat nr. 2 (roterende blad) ved en hastighet på 100 omdreininger per minutt. Testmediet var 500 ml fosfatbuffer med en pH på 6,8 og en

- ionisk styrke = 0,1 M. Temperaturen i badet ble satt til 37 °C. Prøver ble tatt ut for analyse (absorbans av metoprolol ved 274 nm i en 1 cm celle). Mengder av frigitt metoprolol ble bestemt fra målinger av absorbansen av en standard metoprololløsning basert på det samme mediet som benyttet i frigivelseseksperimentene. Eksperimentene ble utført på friske pellets (0 uker) og på pellets lagret i en dessikator ved romtemperatur/60 % luftfuktighet i 2 uker før frigivelsesstudiet.

Resultater:

- 10 Tabell IV: Frigivelse av metoprolol fra belagte pellets.

Tid (timer)	1	2	4	6	8	10	12	16	20
% frigitt – 0 uker	12	18	26	34	41	48	54	70	84
% frigitt – 2 uker	9	14	22	31	37	44	51	66	80

- Det ses at frigivelsen av metoprolol var bortimot konstant i løpet av tidsintervallet som ble studert (0 til 20 timer). Kun en liten reduksjon i de frigitte mengdene kunne detekteres mellom pellets studert umiddelbart og 2 uker etter fremstilling, hvilket var i samsvar med den lille reduksjonen i permeabilitet som er rapportert i eksempel 10. Også frigivelseshastigheten var den samme ved tid "0 uker" og ved "2 uker".

P a t e n t k r a v

1.

Filmcoatingsammensetning for anvendelse ved coating (belegging) av farmasøytiske
5 formuleringer for å frembringe modifisert frigivelse som innbefatter:

- e) en vandig dispersjon som omfatter tilnærmet 28,5 % vekt/vekt partikler av en etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymer,
- f) en vandig dispersjon av en vinylacetatpolymer som omfatter tilnærmet 27 %
10 vekt/vekt polyvinylacetat, og
- g) en vannholdig væske.

2.

Filmcoatingsammensetning ifølge krav 1, som videre innbefatter d) en stabilisator.

15

3.

Filmcoatingsammensetning ifølge krav 2, der stabilisatoren er Nonoxynol 100 eller
natriumdodecylsulfat (SDS) og/eller polyvinylpyrrolidon.

20 4.

Filmcoatingsammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene der
vektforholdet i etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymeren er tilnærmet 2/1.

5.

25 Filmbelegg som kan oppnås ved å fjerne væsken fra en sammensetning ifølge et hvilket
som helst av kravene 1, 2, 3 eller 4.

6.

Filmbelegg som dekker en farmasøytisk kjerne for å tilveiebringe modifisert frigivelse,
30 der kjernen omfatter en farmakologisk aktiv ingrediens og eventuelt én eller flere
farmasøytisk akseptable eksipienter der filmbelegget innbefatter:

- c) en etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymer der vektforholdet er tilnærmet
2/1, og
- 35 d) en vinylacetatpolymer,

der filmbelegget er blitt avsatt fra en vannholdig væske.

7.

Filmbelegg ifølge krav 6, som videre innbefatter c) en stabilisator.

5 8.

Filmbelegg ifølge krav 7, der stabilisatoren er Nonoxynon 100 eller natriumdodecylsulfat (SDS) og/eller polyvinylpyrrolidon.

9.

10 Filmbelegg enten ifølge krav 7 eller 8 eller en coatingsammensetning ifølge krav 2, 3 eller 4, der stabilisatoren har en molekylvekt som er lavere enn 15 kD og som fines i en total mengde på mindre enn 4 % vekt/vekt av akrylpolymeren og/eller i en total mengde som er mindre enn 0,5 % vekt/vekt av vinylacetatpolymeren.

15 10.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering som omfatter:

a) en farmasøytisk kjerne som omfatter en farmakologisk aktiv ingrediens og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter, og

20 b) et filmbelegg som innbefatter:

i) en etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymer der vektforholdet er tilnærmet 2/1, og

ii) en vinylacetatpolymer,

der filmbelegget har blitt avsatt fra en vannholdig væske.

25

11.

Formulering ifølge krav 10, som videre omfatter iii) en stabilisator.

12.

30 Formulering ifølge krav 11, der stabilisatoren er Nonoxynon 100 eller natriumdodecylsulfat (SDS) og/eller polyvinylpyrrolidon.

13.

35 Formulering ifølge krav 11 eller 12, der stabilisatoren har en molekylvekt som er lavere enn 15 kD og som finnes i en total mengde på mindre enn 4 % vekt/vekt av akrylpolymeren og/eller i en total mengde på mindre enn 0,5 % vekt/vekt av vinylacetatpolymeren.

14.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering som omfatter en farmakologisk aktiv ingrediens som er fremskaffet i et flertall av små kuler som eventuelt inneholder én eller
5 flere farmasøytisk akseptable eksipienter der hver av de små kulene er belagt med et filmbelegg som er definert i et hvilket som helst av kravene 5, 6, 7, 9 eller 9.

15.

Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 10, 11, 12, 13 eller 14, der den
10 farmakologisk aktive ingrediensen har aktivitet ved behandling av kardiovaskulære sykdommer.

16.

Formulering ifølge krav 15, der den farmakologisk aktive ingrediensen er en
15 adrenergisk betablokker.

17.

Formulering ifølge krav 16, der den farmakologisk aktive ingrediensen er metoprolol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

18.

Formulering ifølge krav 17, der metoprololsaltet er tartrat-, suksinat-, fumarat- eller benzoatsaltet.

25 19.

Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 3 eller 4, der væsken er vann.

20.

30 Sammensetning, filmbelegg eller formulering ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymeren er frembragt av Eudragit® NE30D og/eller Kollicoat® EMM30D.

21.

35 Sammensetning, filmbelegg eller formulering ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, vinylacetatpolymeren er frembrakt av Kollicoat®SR30D.

22.

Sammensetning, filmbelegg eller formulering ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der vektforholdet av akrylpolymeren og vinylacetatpolymeren i filmcoatingen (belegget) er fra 20/80 til 80/20.

5

23.

Fremgangsmåte til fremstilling av en filmcoatingsammenstning ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 3 eller 4, eller et hvilket som helst av kravene 19, 20, 21 eller 22, som omfatter å blande sammen akrylpolymerdispersjonen og vinylacetatpolymerdispersjonen i området fra 0 til 100 °C og eventuelt den vannholdige væsken.

10

24.

Fremgangsmåte til fremstilling av et filmbelegg ifølge et hvilket som helst av kravene 5, 6, 7, 8 eller 9 eller et hvilket som helst av kravene 20, 21 eller 22, som omfatter å fjerne væsken fra sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 3 eller 4 eller et hvilket som helst av kravene 19, 20, 21 eller 22.

15

25.

Fremgangsmåte til fremstilling av en formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 18 eller kravene 15 til 18 eller kravene 20 til 22, som omfatter å belegge den farmasøytiske kjernen med en filmcoatingsammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 1, 2, 3 eller 4 eller et hvilket som helst av kravene 19, 20, 21 eller 22.

20

26.

Fremgangsmåte til fremstilling av en formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 18 eller 20 til 22, som omfatter å belegge mangfoldet av små kuler med en filmcoatingsammensetning som definert i et hvilket som helst av kravene 1, 2, 3 eller 4 eller et hvilket som helst av kravene 19, 20, 21 eller 22.

25

27.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering som innbefatter:

- 5 c) en farmakologisk aktiv ingrediens som er frembrakt av et mangfold av små kuler som eventuelt inneholder én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter; og
- d) et filmbelegg på hver kule, der filmbelegget omfatter:
 - i. en etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymer der vektforholdet er tilnærmet 2/1, og
 - 10 ii. polyvinylacetat.

28.

En modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering ifølge krav 27, der vektforholdet av akrylpolymeren og vinylacetatpolymeren i filmcoatingen (belegget) er fra 20/80 til
15 80/20.

29.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering enten ifølge krav 27 eller krav 28, der filmbelegget er blitt avsatt fra en vannholdig væske.

20

30.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 27 til 29, der filmbelegget ytterligere omfatter Nonoxynon 100.

25 31.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 27 til 30, der filmbelegget videre omfatter natriumdodecylsulfat (SDS) og/eller polyvinylpyrrolidon.

30 32.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 27 til 31, der den farmakologisk aktive ingrediensen er metoprolol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

35 33.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering ifølge krav 32, der den farmakologisk aktive ingrediensen er metoprololsuksinat.

34.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering som innbefatter:

- 5 c) metoprololsuksinat som er frembrakt i et mangfold av små kuler som
 eventuelt inneholder én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter; og
- d) et filmbelegg på hver kule, der filmbelegget omfatter:
 - i) en etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymer der vektforholdet er tilnærmet
 - 2/1, og
 - 10 ii) polyvinylacetat.

35.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering ifølge krav 34, der vektforholdet av
akrylpolymeren og vinylacetatpolymeren i filmcoatingen (belegget) er fra 20/80 til
15 80/20.

36.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering enten ifølge krav 34 eller krav 35, der
filmbelegget er blitt avsatt fra en vannholdig væske.

20

37.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 34
til 36, der filmbelegget ytterligere omfatter Nonoxynol 100.

25 38.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 34
til 37, der filmbelegget ytterligere omfatter natriumdodecylsulfat (SDS) og/eller poly-
vinylpyrrolidon.

39.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering som innbefatter:

- 5 c) en farmasøytisk kjerne som omfatter metoprololsuksinat som den farmakologisk aktive ingrediensen og eventuelt én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter, og
- d) et filmbelegg som omfatter:
 - 10 i. en akrylpolymer, der akrylpolymeren er en etylakrylat-/metylmetakrylatkopolymer og der vektforholdet er tilnærmet 2/1, og
 - ii. vinylacetatpolymer, der vinylacetatpolymeren er polyvinylacetat, der filmbelegget er blitt avsatt fra vann.

40.

15 Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering ifølge krav 39, der vektforholdet av akrylpolymeren og vinylacetatpolymeren i filmcoatingen (belegget) er fra 20/80 til 80/20.

41.

20 Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering enten ifølge krav 39 eller 40, der filmbelegget ytterligere omfatter Nonoxynol 100.

42.

25 Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 38 til 41, der filmbelegget ytterligere omfatter natriumdodecylsulfat (SDS) og/eller polyvinylpyrrolidon.

43.

30 Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 18 eller et hvilket som helst av kravene 27 til 42, der den farmasøytisk aktive ingrediensen frigis fra formuleringen i løpet av 10 til 24 timer.

44.

Modifisert frigivelsesfarmasøytisk formulering ifølge krav 43, der den farmasøytisk aktive ingrediensen frigis fra formuleringen i løpet av 18 til 22 timer.

45.

Tablett som omfatter filmbelagte små kuler ifølge et hvilket som helst av kravene 27 til 38 og eventuelt andre farmasøytisk akseptable tilsetningsstoffer som er sammenpresset.

5 46.

Modifisert frigivelsesformulering ifølge et hvilket som helst av kravene 39 til 42, på formen av en tablett.