



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 312577

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 9/52

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19925016	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	1992.12.23	søknadsnummer	
(24) Løpedag	1992.12.23	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	1993.06.25	(30) Prioritet	1991.12.24, US, 814111
(45) Meddelt dato	2002.06.03		
(71) Patenthaver	Euroceltique SA, 122, boulevard de la Petrusse, LU-2330 Luxembourg, LU		
(72) Oppfinner	Benjamin Oshlack, New York, NY 10028, US		
	Mark Chasin, Manalapan, NJ, US		
	Frank Pedi Jr., Yorktown Heights, NY, US		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo		

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av en stabilisert formulering med regulert frigivelse omfattende et substrat belagt med en vandig dispersjon av etylcellulose**

(56) Anførte publikasjoner GB 2170104

(57) Sammendrag

En stabilisert fast doseringsform med regulert frigivelse som har et belegg avledet fra en vandig dispersjon av etylcellulose erholdes ved belegning av et substrat innbefattende et terapeutisk aktivt middel med en vandig dispersjon av etylcellulose, og deretter herding av det belagte substrat ved en temperatur og relativ fuktighet som er forhøyet til et egnet nivå over omgivende betingelser inntil den belagte doseringsform antar en stabilisert oppløsningsprofil som er hovedsakelig upåvirket ved eksponering overfor lagringsbetingelser ved forhøyet temperatur og/eller forhøyet relativ fuktighet.

Et mål med alle preparater med regulert frigivelse er å tilveiebringe en lengre varighet av farmakologisk respons etter administrering av doseringsformen enn den som vanligvis oppleves etter administrering av en doseringsform med umiddelbar frigivelse. Slike forlengede perioder med respons gir mange iboende terapeutiske fordeler som ikke oppnås med hurtigvirkende produkter med umiddelbar frigivelse.

Formuleringer med regulert frigivelse kjent innen faget innbefatter spesielt belagte perler eller pelleter, belagte tabletter og ionebytterharpikser, hvori den langsomme frigivelse av det aktive legemiddel bevirkes via langsom selektiv nedbrytning av, eller permeering gjennom belegget av preparatet eller gjennom formuleringen med spesialmatriks for å bevirke frigivelse av legemidlet.

Et viktig aspekt ved alle former av doseringsformer med regulert frigivelse er relatert til stabiliteten av disse. Stabiliteten av en farmasøytisk doseringsform gjelder opprettholdelse av dens fysikalske, kjemiske, mikrobiologiske, terapeutiske, farmasøytiske og toksikologiske egenskaper når den lagres, dvs. i en bestemt beholder og miljø. Stabilitetsstudiefordringer dekkes f.eks. i Good Manufacturing Practices (GMPs), USP, så vel som i New Drug Applications (NDAs) og Investigational New Drug Applications (INDs).

Bestanddelene anvendt i doseringsformuleringer med forlenget frigivelse medfører ofte spesielle problemer med hensyn til deres fysikalske stabilitet under lagring. Eksempelvis er vokser som er kjent for å bli anvendt i slike formuleringer, kjent for å gjennomgå fysikalske forandringer ved forlenget henstand, slik at forholdsregler må tas for å stabilisere disse ved fremstillingstidspunktet, eller for å forhindre forandringen fra å oppstå. Når fett og voksaktige materialer anvendes i renset tilstand, er de kjent for å krystallisere i ustabile former, som forårsaker uforutsigbare variasjoner i tilgjengelighetsgrader under stabilitetstesting ved fremstillingstidspunktet og under senere lagring.

Det er kjent at visse strategier kan velges for å oppnå stabiliserte formuleringer med regulert frigivelse i mange

tilfeller, slik som å sikre at de individuelle bestanddeler er i en stabil form før de inkorporeres i produktet, og at bearbeidelsen ikke forandrer denne tilstand, nedsettelse av ustabiliteten ved innbefattelse av ytterligere additiver, og bevirke at de individuelle bestanddeler i doseringsformen får nå en stabil tilstand før produktet sluttelig fullføres.

Det er også erkjent at fuktighetsinnholdet av produktet også kan influere på stabiliteten av produktet. Forandringer i porøsitet og/eller hydratiseringsnivå av en polymerfilm, slik som etylcelluloser, kan forandre graden av vanngjennomtrengning og legemiddeltilgjengelighet. Også bindemidler slik som akasie er kjent for å bli mindre løselige når de utsettes for fuktighet og varme. Slike problemer er blitt håndtert ved kontroller i produksjonsmetoden og riktig forpakning av produktet.

Hydrofobe polymerer slik som visse cellulosederivater, zein, akrylharpikser, vokser, høyere alifatiske alkoholer og polymelkesyre og polyglykolsyrer har vært anvendt innen den kjente teknikk for å utvikle doseringsformer med regulert frigivelse. Metoder for anvendelse av disse polymerer for å utvikle doseringsformer med regulert frigivelse, slik som tabletter, kapsler, stikkpiller, sfæroider, perler eller mikrokuler, skal belegge de individuelle doseringsenheter med disse hydrofobe polymerer. Det er kjent innen teknikken at disse hydrofobe belegg kan påføres enten fra en løsning, suspensjon eller påføres tørt. Da mesteparten av disse polymerer har lav løselighet i vann, påføres de vanligvis ved oppløsning av polymeren i et organisk løsningsmiddel, påsprøyting av løsningen på de individuelle legemiddelformer (slik som perler eller tabletter) og fordampning av løsningsmidlet.

Vandige dispersjoner av hydrofobe polymerer har vært anvendt innen den kjente teknikk for å belegge farmasøytiske doseringsformer av estetiske grunner, slik som filmbelegning av tabletter eller perler eller for å maskere smak. Imidlertid anvendes disse doseringsformer for umiddelbar frigivelsesadministrering av det aktive legemiddel inneholdt i doseringsformen.

Anvendelse av organiske løsningsmidler ved en fremstilling av polymerbelegg betraktes som problematisk da for-

muleringene utviser iboende problemer med hensyn til brennbarhet, karsinogenisitet og generell sikkerhet. I tillegg disfavoriseres anvendelse av organiske løsningsmidler på grunn av miljøproblemer.

5 Det er derfor ønskelig å fremstille en formulering med regulert frigivelse fremstilt fra en vandig dispersjon av en hydrofob polymer. Hittil har imidlertid forsøk på å fremstille stabile farmasøytiske formuleringer med regulert frigivelse under anvendelse av vandige dispersjoner av hydrofobe polymerer
10 ikke vært vellykket på grunn av stabilitetsproblemer. Ved belegning av disse farmasøytiske former under anvendelse av vandige polymere dispersjoner for å oppnå en ønsket frigivelsesprofil av det aktive legemiddel/legemidler over flere timer eller lenger, er det kjent innen faget at oppløsningsfrigivelsesprofilen forandres ved aldring. Det er også kjent at dette
15 ustabilitetsproblem ikke eksisterer når polymerene påføres fra en organisk løsningsmiddeloppløsning.

Eksempelvis har Dressman et al., Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 18 (1991), s. 654-655, Controlled
20 Release Society, Inc., rapportert om utførte tester som viste at fenylpropanolamin-HCl-pelleter belagt med en etylcellulosebasert film bare er stabil ved romtemperatur under omgivende fuktighetsbetingelser. I disse forsøk ble fenylpropanolamin-HCl lagt over på sukkerkim til en fylling på 76%, og ble belagt med 10%
25 etylcellulose påført fra en vandig dispersjon. En andre prøve besto av fenylpropanolamin sfæroidformet med mikrokrySTALLINSK cellulose i et forhold på 70:30, og deretter belagt med 15% etylcellulose påført fra en vandig dispersjon. Prøver fra hver sats ble lagret i opptil 4 uker under betingelser på romtemperatur/omgivende fuktighet; romtemperatur/høy fuktighet (75%
30 RH); 37°C/omgivende fuktighet; og 37°C/høy fuktighet. Dataene for oppløsningsprofilene indikerte at forsinkelsestiden og prosentvis frigitt legemiddel etter 8 timer var ustabile ved alle tre betingelser bortsett fra romtemperatur/omgivende fuktighetsbetingelser.
35 betingelser.

Selv om forfatterne betraktet pelletene å være upåvirket av lagringsbetingelser, konkluderte de med at frigivelsesmekanismen fra fenylpropanolamin-HCl-pelletene belagt med

etylcellulosebaserte filmer syntes å være avhengig av pellet-sammensetningen, og at under lagring ved høy relativ fuktighet kan frigivelsesgraden finne sted, spesielt hvis prøvene ble lagret ved forhøyet temperatur.

5 Munday et al., Drug Devel. and Indus. Phar., 17 (15) 2135-2143 (1991), rapporterte at filmbelagte teofyllin-mini-tabletter filmbelagt med etylcellulose med PEG (2:1), og etylcellulose med Eudragit L (2:1) viste seg å ha hemmet oppløsning etter lagring ved stressbetingelser, hvor nedsettelsesgraden av
10 frigivelsen var angitt å være direkte proporsjonal med temperaturen, mens effekten av relativ fuktighet (RH) syntes å være usignifikant.

Forfatterne konkluderte der med at nedsettelsesgraden av frigivelsen skyldtes nedsettelsen i graden av molekylær
15 diffusjon av legemidlet over det polymere belegningsmateriale, og antydnet at forandringen skyldtes signifikante forandringer i permeabiliteten av polymeren som oppsto under forsøkslagringen.

Vandige polymere dispersjoner har vært anvendt for å fremstille stabile doseringsformer med regulert frigivelse, men
20 dette har bare vært mulig ved andre metoder slik som inkorporering av disse i matriksen av doseringsformen, snarere enn via anvendelse av et belegg av den vandige polymere dispersjon for å oppnå forsinkende egenskaper.

Det er derfor et mål med foreliggende oppfinnelse å
25 tilveiebringe en doseringsform med regulert frigivelse for oral administrering, som omfatter et belegg av en vandig dispersjon av en hydrofob polymer som er hovedsakelig stabil til tross for eksponering overfor forhøyede temperaturer og/eller forhøyede fuktighetsnivåer under lagring.

30 Et annet mål ved foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en doseringsform med regulert frigivelse fremstilt med et belegg av en vandig dispersjon av en hydrofob polymer som er hovedsakelig stabil under stressbetingelser, innbefattende til og med lange perioder med høy temperatur og høy fuktighet.

35 Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en stabilisert formulering med regulert frigivelse omfattende et substrat belagt med en vandig dispersjon

av etylcellulose, hvilken fremgangsmåte er kjennetegnet ved at den omfatter:

fremstilling av en vandig dispersjon av myknet etylcellulose,

5 fremstilling av et fast substrat omfattende et terapeutisk aktivt middel,

belegning av angitte substrat med en tilstrekkelig mengde av angitte vandige dispersjon av etylcellulose under anvendelse av en på forhånd bestemt regulert frigivelse av

10 angitte terapeutisk aktive middel når angitte belagte substrat eksponeres for vandige løsninger, slik som magevæske,

herding av angitte belagte substrat under stressbetingelser ved å underkaste angitte belagte substrat en temperatur høyere enn glassomvandlingstemperaturen for den vandige
15 dispersjon av etylcellulose, og en høyere relativ fuktighet enn omgivende, og fortsettelse av herdingen inntil et endepunkt nås ved hvilket angitte substrat antar en forandret oppløsningsprofil som er hovedsakelig upåvirket av ytterligere eksponering overfor lagringsbetingelser ved forhøyet temperatur og/eller
20 fuktighet.

Når den belagte formulering eksponeres for visse forhøyede eller "stressede" betingelser med hensyn til temperatur og fuktighet i en viss tidsperiode, kan et ønsket endepunkt nås hvorved frigivelsesgraden av det terapeutisk aktive middel
25 ikke vesentlig forandres ved aldring under et vidt område av temperatur- og/eller fuktighetsbetingelser. Denne overraskende oppdagelse gjør det mulig å anvende vandige dispersjoner av hydrofobe polymerer for belegning av farmasøytiske doseringsformer for å fremstille stabile farmasøytiske produkter med
30 regulert frigivelse.

Etylcellulose, som er en celluloseeter som dannes ved omsetning av etylklorid med alkalisk cellulose, er fullstendig uløselig i vann og gastrointestinale væsker, og har hittil derfor blitt betraktet som ikke å være egnet i seg selv for
35 tablettbelegning. Den har imidlertid vært vanlig anvendt i kombinasjon med hydroksypropylmetylcellulose og andre filmdannere for å styrke eller influere på oppløsningsgraden av filmen. På grunn av løselighetskarakteristikaene for etylcellulose har

denne polymer hovedsakelig vært påført de ovenfor angitte formuleringer fra organiske løsninger.

Mange polymerer er blitt undersøkt med hensyn til anvendelse i filmbelegning. De fleste filmbelegg fremstilles ved avsetning av én eller flere filmdannende polymerer, resulterende i belegg som vanligvis ikke representerer mer enn ca. 2-5 vekt% av det sluttelige belagte produkt. Filmbelegningen har vært anvendt i forbindelse med fremstilling av tabletter, piller, kapsler, granuler og pulvere. Karakteristikaene for polymeren anvendt ved filmbelegning styres av strukturen, størrelsen og egenskapene av dens makromolekyler. Vanlige filmdannere anvendt i farmasøytiske midler som ikke-enteriske materialer innbefatter hydroksypropylmetylcellulose, metylhydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose og andre.

For å oppnå en formulering med regulert frigivelse er det vanligvis nødvendig å belegge substratet omfattende det terapeutisk aktive middel med en tilstrekkelig mengde av en vandig dispersjon av etylcellulose, for å oppnå et vektøkingsnivå på fra ca. 5 til 15%, selv om belegget kan være mindre eller større avhengig av de fysikalske egenskaper av det terapeutisk aktive middel og den ønskede frigivelsesgrad, innbefattelse av mykner i den vandige dispersjon av etylcellulosen og inkorporeringsmåten for dette.

Et eksempel på en egnet formulering med regulert frigivelse ifølge foreliggende oppfinnelse vil gi en oppløsningsgrad in vitro av doseringsformen, målt ved USP Paddle-metoden ved 100 omdreininger pr. minutt i 900 ml vandig buffer (pH mellom 1,6 og 7,2) ved 37°C, som er mellom 12,5 og 42,5 vekt% terapeutisk aktivt middel frigitt etter 1 time, mellom 25 og 55 vekt% frigitt etter 2 timer, mellom 45 og 75 vekt% frigitt etter 4 timer og mellom 55 og 85 vekt% frigitt etter 6 timer. Dette eksempel er selvsagt ikke beregnet på å være begrensende på noen måte.

De vandige dispersjoner av hydrofobe polymerer anvendt som belegg, kan anvendes i forbindelse med tabletter, sfæroider (eller perler), mikrokuler, kim, pelleter, ionebytterharpikspærlar og andre multi-partikkelformede systemer for å oppnå en

ønsket regulert frigivelse av det terapeutisk aktive middel. Granuler, sfæroider eller pellets etc. fremstilt i henhold til foreliggende oppfinnelse kan presenteres i en kapsel eller en hvilken som helst annen egnet doseringsform.

5 Fordi etylcellulose har en relativt høy glassomvandlingstemperatur og ikke danner fleksible filmer under normale belegningsbetingelser, er det nødvendig å mykne etylcellulosen før anvendelse av denne som et belegningsmateriale.

En kommersielt tilgjengelig vandig dispersjon av
10 etylcellulose er Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, USA). Aquacoat® fremstilles ved oppløsning av etylcellulosen i et vannublandbart organisk løsningsmiddel, hvorefter den emulgeres i vann i nærvær av et overflateaktivt middel og en stabilisator. Etter homogenisering for å danne submikrondråper
15 fordampes det organiske løsningsmiddel under vakuum under dannelse av en pseudolateks. Mykneren er ikke inkorporert i pseudolateksen under fremstillingsfasen. Før anvendelse av dette som et belegg er det således nødvendig å intimt blande Aquacoat® med en egnet mykner før bruk.

20 Med hensyn til håndterings- og lagringsbetingelser angir FMC at Aquacoat® vil gjennomgå en stigning i viskositet etter forlenget eksponering overfor temperaturer under 15°C eller over 35°C, og at viskositeten kan reduseres til mindre enn 100 cps ved påføring av skjærkrefter (f.eks. blander av propell-
25 type). FMC angir enn videre at en kontinuerlig film kan dannes via en prosess kjent som gradvis koalescens hvori de individuelle latekspartikler sammenflyter under dannelse av en kontinuerlig film av myknet etylcellulosepolymer. Etter denne periode er egenskapene angitt å forbli konstante. Høyere belegnings-
30 temperaturer eller et høyt temperaturherdings"trinn er av FMC angitt å akselerere prosessen. Hvis koalescensprosessen ikke er fullført, angir FMC at variasjon i frigivelsesgrader vil finne sted.

Som det vil bli demonstrert ved de her angitte eks-
35 empler, er det imidlertid blitt funnet at herding av filmbelegget ganske enkelt ved anvendelse av en høyere belegningstemperatur eller et høytemperaturherdetrinn ikke effektivt vil stabilisere oppløsningsprofilen av produktet ved lagring.

En annen vandig dispersjon av etylcellulose er kommersielt tilgjengelig som Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, USA). Dette produkt fremstilles ved inkorporering av mykner i dispersjonen under fremstillingsprosessen. En varm smelte av en polymer, mykner (dibutylsebacat) og stabilisator (oljesyre) fremstilles som en homogen blanding, som deretter fortynnes med en alkalisk løsning under dannelsen av en vandig dispersjon som kan påføres direkte på substrater.

Belegningsformuleringene skal være i stand til å danne en sterk, kontinuerlig film som er glatt og elegant, som er i stand til å bære pigmenter og andre belegningsadditiver, være ikke-toksisk, inert og klebefri.

Det foretrekkes at den vandige dispersjon av etylcellulose innbefatter en effektiv mengde av et egnet mykningsmiddel, da det er blitt funnet at anvendelse av en mykner vil ytterligere forbedre de fysikalske egenskaper av filmen. Mykningen av etylcellulosen kan utføres enten ved såkalt "indre mykning" og "ytre mykning".

Indre mykning vedrører vanligvis direkte molekyllære modifikasjoner av polymeren under dens fremstilling, f.eks. ved kopolymerisering, slik som forandring og/eller substituerings av funksjonelle grupper, regulering av antall av sidekjeder, eller regulering av lengden av polymeren. Slike teknikker utføres vanligvis ikke av den person som formulerer belegningsløsningen.

Ytre mykning innbefatter tilsetning av et materiale til en filmløsning slik at de nødvendige forandringer i filmegenskaper for den tørre film kan oppnås.

Egnetheten av en mykner avhenger av dens affinitet eller solvatiserende styrke for polymeren og dens effektivitet til å interferere med polymer-polymer-bindinger. Slik aktivitet bibringer den ønskede fleksibilitet ved å dempe molekylærstivhet. Generelt er mengden av mykner innbefattet i en belegningsløsning basert på konsentrasjonen av filmdanneren, som oftest fra ca. 1 til 50 vekt% av filmdanneren. Konsentrasjonen av mykneren kan imidlertid bare riktig bestemmes etter omhyggelig eksperimentering med den bestemte belegningsløsning og påføringsmetode.

En viktig parameter ved bestemmelse av en egnet mykner for en polymer er relatert til glassomvandlingstemperaturen (T_g) av polymeren. Glassomvandlingstemperaturen angår den temperatur eller det temperaturområde hvor det er en fundamental forandring i de fysikalske egenskaper av polymeren. Denne forandring gjen-
5 speiler ikke en forandring i tilstand, men snarere en forandring i den makromolekylære mobilitet av polymeren.

Under T_g er polymerkjedemobiliteten alvorlig begrenset. Hvis for en gitt polymer dens T_g eksempelvis er over romtemp-
10 eratur, vil polymeren oppføre seg som et glassaktig materiale, være hard, ikke-bøyeelig og snarere skjør, hvilke egenskaper vil kunne være noe begrensende ved filmbelegning da den belagte doseringsform kan underkastes en viss grad av ytre stress.

Inkorporering av egnede myknere i polymermatriksen
15 reduserer effektivt T_g , slik at under omgivende betingelser er filmene mykere, mer bøyeelige og ofte sterkere, og således bedre i stand til å motstå mekanisk stress.

Andre aspekter ved egnede myknere innbefatter myknerens evne til å virke som et godt "svellemiddel" for etylcellulosen,
20 og uløseligheten av mykneren i vann.

Eksempler på egnede myknere innbefatter vannuløselige myknere slik som dibutylsebacat, dietylftalat, trietylsitrat, dibutylsitrat, og triacetin, selv om det er mulig at andre vannuløselige myknere (slik som acetylerede monoglycerider,
25 ftalatestere, kastorolje etc.) kan anvendes. Trietylsitrat er en spesielt foretrukket mykner for de vandige dispersjoner av etylcellulose ifølge oppfinnelsen.

De stabiliserte formuleringer med regulert frigivelse frigir langsomt det terapeutisk aktive middel, eksempelvis når
30 det svelges og utsettes for magesaft og deretter tarmvæsker. Den regulerte frigivelsesprofil av formuleringen ifølge oppfinnelsen kan forandres, eksempelvis ved å variere mengden av overbelegg med den vandige dispersjon av etylcellulose, å forandre måten på hvilken mykneren tilsettes til den vandige dispersjon av etyl-
35 cellulose, ved variering av mengden av mykner i forhold til etylcellulose, ved innbefattelse av ytterligere bestanddeler eller eksipienser, ved forandring av fremstillingsmetodene etc.

Et utall av terapeutisk aktive midler kan anvendes i forbindelse med foreliggende oppfinnelse. De terapeutisk aktive midler (f.eks. farmasøytiske midler) som kan anvendes i preparatene, innbefatter både vannløselige og vannuløselige legemidler. Eksempler på slike terapeutisk aktive midler innbefatter antihistaminer (f.eks. dimenhydrinat, difenylhydramin, klorfeniramin og dexklorfeniraminmaleat, analgetika (f.eks. aspirin, kodein, morfin, dihydromorfon, oksycodon etc.), antiinflammatoriske midler (f.eks. naproxyn, diclofenac, indomethacin, ibuprofen, acetaminofen, aspirin, sulindac), gastrointestinale og antiemetiske midler (f.eks. metoklopramid), antiepileptiske midler (f.eks. fenytoin, meprobamat og nitrezepam), vasodilatorer (f.eks. nifedipin, papaverin, diltiazem og nicardirin), antitussive midler og ekspektoranter (f.eks. kodeinfosfat), antiastmatiske midler (f.eks. teofyllin), antispasmodiske midler (f.eks. atropin, skopolamin), hormoner (f.eks. insulin, leparin), diuretika (f.eks. eltakryminsyre, bendrofluazid), antihypotensive midler (f.eks. propranolol, clonidin), bronkodilatoriske midler (f.eks. albuterol), antiinflammatoriske steroider (f.eks. hydrokortison, triamcinolon, prednison), antibiotika (f.eks. tetrasyklin), antihemorroidale midler, hypnotika, psykotropiske midler, antidiarémidler, mykolytika, sedativa, dekongestanter, laksativer, antacidia, vitaminer, stimuleringsmidler (innbefattende appetittundertrykkende midler slik som fenylpropanolamin). Den ovenfor angitte liste er ikke ment å være eksklusiv.

I visse foretrukne utførelsesformer omfatter det terapeutisk aktive middel hydromorfon, oksycodon, dihydrokodein, kodein, dihydromorfin, morfin, buprenorfin, salter av hvilke som helst av de foregående, og blandinger av hvilke som helst av de foregående og lignende.

Når den vandige dispersjon av etylcellulose anvendes for å belegge inerte farmasøytiske perler, slik som nu-pariel 18/20-perler, kan et flertall av de resulterende faste perler med regulert frigivelse deretter anbringes i en gelatinkapsel i en mengde tilstrekkelig til å tilveiebringe en effektiv dose med regulert frigivelse når den svelges og bringes i kontakt med magevæskan. I denne utførelsesform fremstilles perlene belagt

med et terapeutisk aktivt middel f.eks. ved oppløsning av det terapeutisk aktive middel i vann, og deretter sprøyting av løsningen på et substrat, f.eks. nu-pariel 18/20-perler under anvendelse av et Wurster apparat. Eventuelt tilsettes også
5 ytterligere bestanddeler før belegning av perlene for å med-
hjelpe til å binde hydromorfonet på perlene, og/eller for å
farge løsningen etc. Eksempelvis kan et produkt som innbefatter
hydroksypropylmetylcellulose etc., med eller uten fargestoff
tilsettes til løsningen, og løsningen kan blandes (f.eks. i ca.
10 1 time) før påføring av denne på perlene. Det resulterende
belagte substrat, i dette eksempel perler, kan deretter eventu-
elt overbelegges med et barrieremiddel for å separere det tera-
peutisk aktive middel fra etylcellulosebelegget. Et eksempel på
et egnet barrieremiddel er et som omfatter hydroksypropylmetyl-
15 cellulose. Imidlertid kan en hvilken som helst filmdanner kjent
innen faget anvendes. Det foretrekkes at barrieremidlet ikke
påvirkes oppløsningsgraden av sluttproduktet.

De HPMC-beskyttede (valgfritt) hydromorfonperler kan
deretter overbelegges med en vandig dispersjon av etylcellulose.
20 Den vandige dispersjon av etylcellulose innbefatter fortrinnsvis
ytterligere en effektiv mengde mykner, f.eks. trietylsitrat.
Preformulerte vandige dispersjoner av etylcellulose, slik som
Aquacoat® eller Surelease®, kan anvendes. Hvis Surelease®
anvendes er det ikke nødvendig å separat tilsette en mykner.

25 Belegningsløsningene inneholder fortrinnsvis, i tillegg
til filmdanneren, mykneren og løsningsmiddelsystemet (dvs.
vann), et fargestoff for å tilveiebringe smakfullhet og produkt-
særpreg. Farge kan i stedet tilsettes til løsningen av det tera-
peutisk aktive middel, eller i tillegg til den vandige disper-
30 sjon av etylcellulose. Eksempelvis kan farge tilsettes til
Aquacoat® ved anvendelse av alkohol eller propylenglykol-baserte
fargedispersjoner, malte aluminiumsflak og opakgjørere slik som
titandioksid, ved tilsetning av fargestoff eller skjærkrefter
til vannløselig polymerløsning og deretter anvende lave skjær-
35 krefter på den myknede Aquacoat®. Alternativt kan en hvilken som
helst egnet metode for å farge formuleringene ifølge oppfinn-
elsen anvendes.

Den myknede vandige dispersjon av etylcellulose kan påføres på substratet omfattende det terapeutisk aktive middel ved sprøyting under anvendelse av et hvilket som helst egnet sprøyteutstyr kjent innen faget. En tilstrekkelig mengde av den vandige dispersjon av etylcellulose for å oppnå en på forhånd bestemt regulert frigivelse av det angitte terapeutisk aktive middel påføres fortrinnsvis når angitte belagte substrat eksponeres for vandige løsninger, f.eks. magesaft, idet det tas i betraktning de fysikalske karakteristika for det terapeutisk aktive middel, inkorporeringsmetoden for mykneren etc. Etter belegning med Aquacoat® påføres eventuelt et ytterligere overbelegg av en filmdanner, slik som Opadry®, på perlene. Dette overbelegg tilveiebringes, om dette overhodet anvendes, for å vesentlig redusere agglomerering av perlene.

Deretter herdes de belagte perler for å oppnå en stabilisert frigivelsesgrad av det terapeutisk aktive middel. Herding utføres tradisjonelt, hvis slik anvendes, via en ovn med forsert luftstrøm ved 60°C i 2-24 timer. Denne standardherding stabiliserer ikke oppløsningsprofilen av formuleringen, hvilket vil bli demonstrert i de etterfølgende eksempler.

Herdettrinnet ifølge oppfinnelsen utføres ved å underkaste de belagte perler "stressede betingelser" ved å underkaste angitte belagte substrat temperatur og fuktighet høyere enn normalt, omgivende (dvs. rom), og fortsette herdingen inntil et endepunkt nås ved hvilket de belagte perler antar en oppløsningsprofil som er hovedsakelig upåvirket av ytterligere eksponering overfor lagringsbetingelser ved forhøyet temperatur og/eller fuktighet. Nærmere bestemt skal de belagte substrater ifølge oppfinnelsen herdes ved en temperatur høyere enn glassomvandlingstemperaturen for belegningsløsningen (dvs. etylcellulose) og ved høyere enn omgivende fuktighet.

En mulig mekanisme for forandringen i oppløsningsprofilen for kjente produkter herdet ved standard metoder, dvs. herding i 2 timer eller mer ved 60°C og tørr varme, er at disse produkter fortsetter å herde under lagring, og kan aldri nå et stabilisert endepunkt ved hvilket produktene tilveiebringer en hovedsakelig konstant oppløsningsprofil. Derimot tilveiebringer de herdede produkter en frigivelsesgrad av det terapeutisk

aktive middel som er hovedsakelig upåvirket under lagring ved forhøyet temperatur og fuktighet.

I foretrukne utførelsesformer erholdes det stabiliserte produkt ved å underkaste det belagte substrat ovnsherding ved
5 forhøyede temperatur-/fuktighetsnivåer i den nødvendige tidsperiode, hvor de optimale verdier for temperatur, fuktighet og tid for den bestemte formulering bestemmes eksperimentelt.

I visse utførelsesformer erholdes det stabiliserte produkt via en ovnsherding utført ved en temperatur på ca. 60°C
10 og en relativ fuktighet på fra 60% til 100% i et tidsrom på 48 timer til 72 timer. Dette er tilfellet for hydromorfonperlene beskrevet i de etterfølgende eksempler. Imidlertid vil fagmannen erkjenne at de nødvendige herdebetingelser kan forandres noe, og kan i realiteten være bredere enn de ovenfor angitte tempera-
15 tur-, fuktighets- og tidsområder, avhengig av den bestemte formulering, for å oppnå et stabilisert produkt.

Når belegget med regulert frigivelse skal påføres tabletter, kan tablettkjernen (f.eks. substratet) omfatte det aktive middel sammen med et hvilket som helst farmasøytisk
20 akseptabelt, inert farmasøytisk fyllstoff(fortynnings)materiale, innbefattende, men ikke begrenset til sukrose, dekstrose, laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, xylitol, fruktose, sorbitol, blandinger derav og lignende. Også en effektiv mengde av et hvilket som helst generelt akseptert farmasøytisk smøremiddel,
25 innbefattende kalsium- eller magnesiumsåper, kan tilsettes til de ovenfor nevnte bestanddeler av eksipiensen før pressing av tablettkjernebestanddelene. Mest foretrukket er magnesiumstearat i en mengde på 0,5-3 vekt% av den faste doseringsform.

Tabletter belagt med en tilstrekkelig mengde av vandige
30 dispersjoner av etylcellulose for å oppnå en formulering med regulert frigivelse kan fremstilles og herdes på lik måte som forklart ovenfor med hensyn til fremstilling av perler. Fagmannen vil erkjenne at nødvendige herdebetingelser med hensyn til den bestemte forhøyede temperatur, forhøyede fuktighet og
35 tidsområder som er nødvendige for å oppnå et stabilisert produkt, vil avhenge av den bestemte formulering.

De følgende eksempler illustrerer forskjellige aspekter ved foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1

Hydromorfonperler ble fremstilt ved oppløsning av hydromorfon-HCl i vann, tilsetning av Opadry® Y-5-1442, lyserød (et produkt som er kommersielt tilgjengelig fra Coloron, West Point, Pennsylvania, som inneholder hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, titandioksid, polyetylenglykol og D&C Red No. 30 Aluminum Lake), 20 % w/w, og blanding i ca. 1 time, og deretter sprøyting på nu-pariel 18/20-perler under anvendelse av et Wurster-apparat. De resulterende belagte perler ble deretter overbelagt med Opadry® Y-5-1442, lyserød (15% w/w). Det resulterende preparat hadde den formulering som er angitt i etterfølgende tabell 1:

TABELL 1

Bestanddel	%	Mengde/enhet
Hydromorfon-HCl	4,75%	4 mg
Nu-pariel 18/20	87,9%	74 mg
Opadry® Lt. lyserød Y-5-1442	2,4%	2 mg
Opadry® Lt. (overbelegg)	5,0%	4,2 mg
	100,0%	84,2 mg

De HPMC-beskyttede hydromorfonperler ble deretter overbelagt med 15% w/w Aquacoat® (innbefattende trietylsitrat) og ble deretter overbelagt med Opadry® lyserød 5% w/w etter herding (se tabell 2). Perlene herdet ved høy fuktighet ble tørket i et fluidisert sjikt før den sluttelige overbelegning.

TABELL 2
Sammensetning etter belegning

Bestanddel	%
Hydromorfonperler	80,57%
Aquacoat® ECD 30	12,06%
Trietylsitrat	2,39%
Opadry® Lt. lyserød Y-5-1442 (overbelegg)	4,98%
	100,0%

5 Produktet ble deretter oppdelt i fire porsjoner. I eksempel 1 ble de belagte perler anbragt i en 30 cm³ ravfarget glassampulle og ble herdet i en ovn 72 timer ved 60°C/85% relativ fuktighet. I sammenligningseksempel 1A ble de belagte perler herdet i 24 timer ved 60°C under tørre betingelser. I sammenligningseksempel 1B ble de belagte perler herdet i 72 timer ved 60°C under tørre betingelser. I sammenligningseksempel 1C ble de belagte perler herdet i 24 timer ved 60°C ved 85% relativ fuktighet.

15 Alle produkter herdet ved de ovenfor angitte forskjellige betingelser ble deretter testet med hensyn til stabilitet under følgende betingelser: romtemperatur; 37°C tørt, 37°C/80% relativ fuktighet (RH); 50°C tørt; 60°C tørt; og 60°C/85% RH.

20 Den relative fuktighet i en vannfylt eksikkator i en 60°C ovn ble bestemt som følger. Først ble ca. 500 g rensset vann helt over i en plasteksikkator og metallbeskyttelsesplaten ble innsatt. En hygrometer-/temperaturindikator ble anbrakt på toppen av beskyttelsesplaten og eksikkatoren ble dekket og anbrakt i ovnen ved 60°C i 24 timer. Etter 24 timer var den relative fuktighet i eksikkatoren 85% mens temperaturen fremdeles var 60°C. Ved anbringelse av hygrometeret alene i ovnen ved 60°C i 24 timer var den relative fuktighet 9% ved 60°C.

25 Opplosningstestene ble utført via USP Basket-metoden, 37°C, 100 omdreininger pr. minutt, den første time i 700 ml magesaft ved pH 1,2, deretter forandret til 900 ml ved 7,5. I

hvert tilfelle ble oppløsningen utført ved anbringelse av en åpen kapsel inneholdende den spesifiserte mengde av herdede perler (8 mg hydromorfon-HCl, 209 mg perler $\pm$ 10%) i et kar.

Det ble observert at oppløsningen ifølge eksempel 1
s ikke ble forandret under disse akselererte betingelser, bortsett fra at forandringer ble observert med hensyn til de ekstreme betingelser på 60°C/85% RH. Resultatene for eksempel 1 er angitt i tabell 3-8 nedenfor:

TABELL 3 - ROMTEMPERATUR

Tid (uker)	Hydro- morfon- HCl (mengde)	Oppløsning							
		1	2	3	8	12	18	24	
Start	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8	
1	7,95 mg	0	5,1	30,3	55,0	67,4	79,8	88,9	
4	7,80 mg	1,3	8,2	33,5	57,4	70,0	82,8	90,9	
8	7,78 mg	0,7	6,0	30,5	54,0	66,4	78,0	88,2	

TABELL 4 - 37°C tørt

Tid (uker)	Hydro- morfon- HCl (mengde)	Oppløsning							
		1	2	3	8	12	18	24	
Start	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8	
1	7,96 mg	0	6,0	30,8	55,3	68,0	81,6	89,7	
4	7,91 mg	2	8,1	33,2	56,6	70,2	82,0	91,3	
8	7,73 mg	1	5,8	31,3	57,5	64,6	82,7	91,6	

TABELL 5 - 37°C/80% RH

Tid (uker)	Hydro- morfon- HCl (mengde)	1	2	3	Oppløsning 8				12	18	24
Start	8,19 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8			
1	7,85 mg	0	5,6	31,0	55,1	68,5	80,3	89,1			
4	8,16 mg	2,4	7,6	32,3	52,8	64,4	75,4	82,7			
8	8,22 mg	2,9	7,9	33,5	53,3	64,5	73,6	81,3			

18

TABELL 6 - 50°C (tørt)

Tid (uker)	Hydro- morfon- HCl (mengde)	1	2	3	Oppløsning 8				12	18	24
Start	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8			
1	8,14 mg	0	6,3	32,7	56,3	68,3	80,8	89			
4	7,81 mg	2,3	10	37,0	59,6	72,0	84,5	92			
8	7,74 mg	2	10,4	35,8	59,2	71,3	82,3	90,5			

312577

TABELL 7 - 60°C (tørrt)

Tid (uker)	Hydro- morfon- HCl (mengde)	Oppløsning							
		1	2	3	8	12	18	24	
Start	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8	
1	8,13 mg	0	6,7	34,6	57,8	70,3	82,1	90,5	
4	8,30 mg	2,7	10,6	36,6	56,8	68,7	80,4	85,6	
8	7,94 mg	3,6	11,9	37,4	58,4	71,1	80,6	89,3	

TABELL 8 - 60°C/100% RH

Tid (uker)	Hydro- morfon- HCl (mengde)	Oppløsning							
		1	2	3	8	12	18	24	
Start	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8	
1	7,26 mg	6,1	9,9	23,4	42,4	53,3	63,1	72,5	
4	6,64 mg	19	23,7	32,5	41,4	46,7	53,0	51,7	
8	5,38 mg	25,1	28,4	33,2	40,0	44,1	47,7	52,0	

Derimot fortsatte oppløsningsprofilene i sammenligningseksempel 1A, 1B og 1C å gå nedover (f.eks. herde) ved alle akselererte betingelser. Resultatene er angitt i tabell 9, 10 og 11.

5

10

15

20

25

30

35

TABELL 9 - Sammenligningseksempel 1A

Betin- gelser/ tid	Hydro- morfon- HCl (mengde)	Oppløsning							
		1	2	3	8	12	18	24	
Start	9,03 mg	17,8	43,6	63,6	78,8	86,7	94,7	94,2	
Rom- temp. 8 uker	8,79 mg	18,4	35,9	58,2	76,3	88,7	97	*	
37°C/ (tørrt) 8 uker	8,50 mg	14	36,5	59,1	81,1	91,4	99,4	*	
37°C/ 80% RH 8 uker	8,15 mg	6,6	23,6	41,2	60,7	72,3	83,1	*	
50°C/ (tørrt) 8 uker	8,45 mg	17,3	36	56,1	78,1	89,1	97,1	102,6	
60°C/ (tørrt) 8 uker	8,65 mg	7,3	28,5	48,9	64,4	82	92,3	99,1	
60°C/ 100% RH 8 uker	5,81 mg	17,5	22,6	28,8	36,5	41,7	46,5	50,3	

TABELL 10 - Sammenligningseksempel 1B

Betin- gelser/ tid	Hydro- morfon- HCl (mengde)	Oppløsning							
		1	2	3	8	12	18	24	
Start	8,82 mg	4,7	35,5	58,3	75,6	87,3	96,0	98,2	
Rom- temp. 8 uker	8,29 mg	8,7	34,6	59,3	80,8	92,1	99,2	105,7	
37°C/ (tørt) 8 uker	8,34 mg	8,3	36,1	55,9	77,4	87,3	97,8	103,1	
37°C/ 80% RH 8 uker	8,86 mg	4,9	25,4	43,6	61,7	70	80	87,2	
50°C/ (tørt) 8 uker	8,71 mg	10,8	35,4	55,9	77,2	88,9	99,5	103,2	
60°C/ (tørt) 8 uker	8,30 mg	5,3	32	54,1	76,6	87,2	99,8	105,5	
60°C/ 100% RH 8 uker	6,22 mg	16,3	21,2	27,4	35,9	40,5	46,2	49,4	

TABELL 11 - Sammenligningseksempel 1B

Betin- gelser/ tid	Hydro- morfon- HCl (mengde)	Oppløsning							
		1	2	3	8	12	18	24	
Start	8,71 mg	0,7	15,3	41,9	60,7	71,2	82,4	86,7	
Rom- temp. 8 uker	8,40 mg	1	14,2	39,8	58,8	69,1	79,1	87,2	
37°C/ (tørt) 8 uker	8,84 mg	2,7	14,5	40,5	60,4	71	81,3	89,8	
37°C/ 80% RH 8 uker	8,78 mg	2,5	12,4	37,8	54,6	63,8	73,3	*	
50°C (tørt) 8 uker	8,71 mg	3,2	17,5	42,3	61,1	70,8	81	87,9	
60°C (tørt) 8 uker	8,57 mg	2,9	18,2	43,4	62,5	73,6	84,3	*	
60°C/ 100% RH 8 uker	6,10 mg	15,7	20,3	26,4	33,8	38,3	43,1	46,7	

Fig. 1 er en grafisk representasjon av oppløsningsresultatene erholdt i eksempel 1, som sammenligner startoppløsningsprofilen med oppløsningsprofilen etter 8 ukers lagring ved 37°C/80% RH.

5 Fig. 2 er en grafisk representasjon av oppløsningsprofilen for sammenligningseksempel 1A, som sammenligner startoppløsningsprofilen med oppløsningsprofilen etter 8 ukers lagring ved 37°C/80% RH.

10 Fig. 3 er en grafisk representasjon av oppløsningsprofilen for sammenligningseksempel 1B, som sammenligner startoppløsningsprofilen med oppløsningsprofilen etter 8 ukers lagring ved 37°C/80% RH.

15 Fig. 4 er en grafisk representasjon av oppløsningsprofilen for sammenligningseksempel 1C, som sammenligner startoppløsningsprofilen med oppløsningsprofilen etter 8 ukers lagring ved 37°C/80% RH.

Sammenligner man resultatene vist i fig. 1 (eksempel 1) med resultatene vist i fig. 2-4 (sammenligningseksempler), fremgår det klart at bare i eksempel 1 var oppløsningsprofilene ved start og etter 8 uker hovedsakelig identiske under lagringsbetingelser på 37°C/80% RH.

20 Fig. 5 er en grafisk representasjon av oppløsningsprofilene ifølge eksempel 1, som sammenligner startoppløsningsprofilen med oppløsningsprofilene erholdt etter 8 ukers lagring under forskjellige betingelser (romtemperatur; 37°C/80% RH; og 60°C, tørt). Oppløsningsprofilene ifølge eksempel 1 etter 8 uker under disse forskjellige betingelser ses å være hovedsakelig identiske.

30 Sluttelig er fig. 6 en grafisk representasjon av startoppløsningsprofilene erholdt etter forskjellige herdebetingelser (herding på 2 timer ved 60°C tørt (kjent teknikk); 72 timer ved 60°C/85% RH (sammenligningseksempel 1); 24 timer ved 60°C/85% RH (sammenligningseksempel 1); 24 timer ved 60°C tørt (sammenligningseksempel 1B); og 72 timer ved 60°C tørt (sammenligningseksempel 1C)).

Eksempel 2 - Herding ved 60°C, tørr varme - lengre tørking

I eksempel 2 ble hydromorfon-HCl-perler fremstilt i henhold til eksempel 1 for å bestemme hvorvidt den stabili-

serte startoppløsning oppnådd etter herding ved 60°C/85% RH i stedet kunne oppnås ved en lengre tørkeperiode uten fuktighet. Etter belegning med Aquacoat® ble et ytterligere overbelegg av Opadry® Y-5-1442, lyserød, påført perlene. Det belagte produkt
 5 hadde den sammensetning som er angitt i etterfølgende tabell 12:

TABELL 12 - Sammensetning etter belegning

10	Bestanddel	%	Mengde/enhet
	Hydromorfon-HCl	80,57%	84,2 mg
	Aquacoat® ECD 30	12,06%	12,6 mg
	Trietylsitrat	2,39%	2,5 mg
15	Opadry® Lt. lyserød (overbelegg)	4,98%	5,2 mg
		100,0%	99,3 mg

De Aquacoat®-belagte hydromorfon-HCl-perler ble deretter herdet i en tørr ovn ved 60°C og ble lagret ved 60°C og under tørre betingelser. De herdede perler ble anbrakt i åpne gelatinkapsler inneholdende den spesifiserte mengde av herdede perler (ca. 8 mg hydromorfon-HCl), og oppløsningsstudier ble deretter utført på samme måte som angitt i eksempel 1 på tre
 20 prøver ved følgende tidspunkter: start, 1 dag, 2 dager, 7 dager og 21 dager for å bestemme stabiliteten av oppløsningsprofilen. Oppløsningsstudiene ble utført som angitt ovenfor på de tre prøver. De midlere resultater er angitt i etterfølgende tabell 13:

30

35

TABELL 13

Oppløsning (tid)

Tid (dager)	Vekt (mg)	1 time	2 timer	4 timer	8 timer	12 timer	18 timer	24 timer
Start	196,7	15,6	43,8	68,7	89,9	101,0	109,2	113,8
1	196,3	3,7	37,5	63,5	84,9	97,5	107,2	112,3
2	196,3	4,8	37,0	62,9	84,8	95,1	104,7	111,8
7	197,3	13,5	37,8	63,3	84,9	98,9	108,6	115,9
21	197,3	17,4	36,5	58,4	77,9	88,9	98,2	103,1

Av resultatene angitt i tabell 13 fremgår det at en uttalt nedsettelse i frigivelsesgrad av eksemplene ifølge eksempel 2 fant sted, sammenlignet med temperatur-/høyfuktighetsbetingelsene i eksempel 1. Med andre ord ble et endepunkt
5 ikke nådd ved hvilket oppløsningsprofilen går ned til grunnivået ifølge eksempel 1.

Eksempel 3 - Forøket blandetid

I eksempel 3 ble et ytterligere forsøk på å stabilisere Aquacoat®-belagte hydromorfon-HCl-perler utført under den
10 forutsetning at høy temperatur ikke er tilstrekkelig til å sikre fullstendig koalescens av etylcellulosefilmen. Normal blandetid (og binding) av mykner og Aquacoat® er av FMC anbefalt å være 30 minutter. I eksempel 3 ble kontakttiden for
15 mykneren (trietylsitrat) med etylcellulosepolymerdispersjonen (Aquacoat®) øket til 24 timer.

De belagte perler ble fremstilt i henhold til eksempel 1 og ble deretter anbrakt i en 30 cm³ ravfarget glassampulle og herdet i en tørr ovn ved 60°C. Oppløsningsstudier
20 ble deretter utført på tre prøver ved følgende tidspunkter: 1 dag, 2 dager, 7 dager og 11 dager. Midlere resultater er angitt i etterfølgende tabell 14:

25

30

35

TABELL 14

Oppløsning (tid)

Tid (dager)	Vekt (mg)	1 time	2 timer	4 timer	8 timer	12 timer	18 timer	24 timer
1	210,7	27,7	53,3	77,3	95,7	103,4	108,2	110,4
2	209,7	25,9	50,3	74,3	94,2	101,9	106,4	110,2
7	209,7	24,8	48,3	73,1	95,2	102,7	108,5	112,6
11	210,3	24,0	45,4	70,5	94,9	103,9	113,3	115,9

Av resultatene angitt i tabell 14 fremgår det at en uttalt nedsettelse i frigivelsesgrad for prøvene ifølge eksempel 2 fant sted, sammenlignet med høytemperatur-/høyfuktighetsbetingelsene ifølge eksempel 1. Med andre ord ble et endepunkt ikke nådd ved hvilket oppløsningsprofilen går ned til grunnnivå ifølge eksempel 1.

Eksempel 4 - Anbefalt herding (kjent teknikk)

Hydromorfonperler ble fremstilt ved oppløsning av hydromorfon-HCl i vann, tilsetning av Opadry® og blanding i ca. 1 time, og deretter sprøyting på nu-pariel 18/20-perler under anvendelse av et Wurster-apparat. De resulterende belagte perler ble deretter overbelagt med Opadry® Y-5-1442, lyserød (15% w/w). Perlene ble deretter overbelagt med en vanlig dispersjon av Aquacoat® til en 15% vektøkning i henhold til tabell 15 nedenfor:

TABELL 15

Bestanddel	Vekt%	Mengde/enhet
Hydromorfonperler	84,7	80 mg
Aquacoat® CD 30	12,7	12 mg
Citroflex® 2A (trietylsitrat)	2,5	2,4 mg
	99,9%	94,4 mg

Etter at harpiksen var påført perlene ble perlene herdet i fluidisert sjikt i ca. 2 timer ved 60°C, som antydnet i litteraturen og som anbefalt av FMC, da dette er over Tg for Aquacoat® myknet med trietylsitrat til 20% faststoffnivå.

De herdete perler ble deretter lagret ved romtemperatur, og hvor oppløsningsstudier ble utført i starten og etter 3 måneder. Prøvene ble også lagret ved 37°C/80% RH. De midlere resultater er angitt i tabell 16:

TABELL 16

Tid	Midlere vekt	1 time	2 timer	4 timer	8 timer	12 timer	18 timer	24 timer
Start	283,2	30,4	44	70,2	89,1	97,0	101,3	102,1
3 måneder	282,3	36,2	57,8	76,9	89,0	93,4	96,6	98,5
37°C/80% RH								
1 måned	288,4	0,5	26,7	50,5	69,6	80,7	90,7	97,0
2 måneder	287,3	0,6	25,1	50,7	70,3	81,6	92,2	98,8
3 måneder	293,7	1,2	23,7	48,6	65,6	74,5	80,2	83,5

Av resultatene angitt i tabell 16 kan det ses at oppløsningsprofilen for prøvene lagret ved romtemperatur var akseptable. Imidlertid sank oppløsningen for prøvene dramatisk når de ble lagret ved 37°C/80% RH.

5 Prøver fra satsen ifølge eksempel 4 ble forpakket på nytt, lagret og deretter underkastet varme under tørre betingelser ved 37°C og fuktighet (37°C/80% RH). Oppløsningsresultatene er angitt i etterfølgende tabell 17:

10

15

20

25

30

35

TABELL 17

Tid	Midlere vekt	1 time	2 timer	4 timer	8 timer	12 timer	18 timer	24 timer
Start	283,2	30,4	49,0	70,3	89,1	97,0	101,3	102,1
<u>37°C/tørrt</u>								
2 uker	283,2	25,0	44,4	65,0	84,5	92,9	100,7	104,4
4 uker	280,7	21,5	28,0	63,5	84,3	95,6	-	-
<u>37°C/80% RH</u>								
2 uker	283,2	16,6	39,1	60,5	80,1	89,8	99,8	103,4
4 uker	281,3	4,6	26,6	53,7	71,4	82,1	-	-

Av de ovenfor angitte resultater fremgår det at under tørre betingelser ved 37°C kom oppløsningen ifølge eksempel 4 ikke til samme endepunkt som ved 37°C/80% RH. Kombinasjonen av både fuktighet og varme var således nødvendig for å fullføre herdingen.

Eksempler 5 - 7

For å teste effektiviteten av høy temperatur (60°C), herding ved høy fuktighet som en effektiv prosess for stabilisering av myknede etylcellulosefilmer med regulert frigivelse, ble eksempler 5-7 fremstilt til forskjellige nivåer av tilsatt Aquacoat®.

I hvert av eksemplene 5-7 ble hydromorfonperler fremstilt i henhold til eksempel 1. Deretter ble overbelegg på 5% w/w, 10% w/w og 15% w/w påført prøvene ifølge eksempler 5-7, i henhold til de formuleringer som er angitt i tabeller 18-20.

TABELL 18 - Sammensetning av eks. 5 etter belegning

Bestanddel	%	Mengde/enhet
Hydromorfonperler	84,2	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	4,7	4,2 mg
Trietylsitrat	0,9	0,84 mg
	100,0%	89,24 mg

TABELL 19 - Sammensetning av eks. 6 etter belegning

Bestanddel	%	Mengde/enhet
Hydromorfonperler	89,3%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	8,9%	8,4 mg
Trietylsitrat	1,8%	1,7 mg
	100,0%	94,3 mg

TABELL 20 - Sammensetning av eks. 7 etter belegning

Bestanddel	%	Mengde/enhet
Hydromorfonperler	84,8%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	12,7%	12,6 mg
Trietylsitrat	0,9%	2,5 mg
	100,0%	99,3 mg

Alle tre satser ble herdet i vannfylte eksikkatorer i en ovn ved 60°C. Disse satser ble anbrakt på siktetrau i disse eksikkatorer etter at Aquacoat®-filmen var påført de HPMC-overbelagte hydromorfon-HCl-perler. Eksikkatorene inneholdende de Aquacoat®-belagte perler ble deretter anbrakt i en ovn ved 60°C i 72 timer. Satsene ble deretter fjernet fra ovnen. Perlene viste seg å være fuktige og ble derfor tørket i en laborietørker med fluidisert sjikt i 1 time. De ble deretter overbelagt med 5% w/w Opadry® Y-5-1442, lyserød, i et Wurster-apparat.

Stabilitetsstudier på eksempler 5-7 viser at startoppløsningene var de samme som oppløsningene foretatt på prøver anbrakt ved betingelser på 37°C/80% RH. Resultatene er angitt i etterfølgende tabeller 21-23:

TABELL 21

Oppløsning (tid) - 5% Aquacoat®

Tid (dager)	Vekt (mg)	1 time	2 timer	4 timer	8 timer	12 timer	18 timer	24 timer
Start	190	39,8	57,4	73,0	88,0	93,8	98,0	95,6
28	191	33,4	54,6	71,9	84,2	89,8	94,6	96,4

TABELL 22

Oppløsning (tid) - 10% Aquacoat®

Tid (dager)	Vekt (mg)	1 time	2 timer	4 timer	8 timer	12 timer	18 timer	24 timer
Start	200,3	7,5	27,9	48,5	68,1	76,2	90,3	88,9
28	210	9,9	32,4	52,6	67,8	77,9	85,9	90,9

TABELL 23

Oppløsning (tid) - 15% Aquacoat®

Tid (dager)	Vekt (mg)	1 time	2 timer	4 timer	8 timer	12 timer	18 timer	24 timer
Start	210	5,4	13,9	38,0	57,8	68,4	78,6	81,3
28	207,3	9,5	23,8	43,4	58,8	67,8	77,0	81,3

Eksempel 8

I eksempel 8 ble hydromorfonperlene belagt med 10% Aquacoat® fremstilt i henhold til eksempel 6. Hydromorfonperlene ifølge eksempel 8 har følgende formulering som angitt i etterfølgende tabell 24:

TABELL 24

Bestanddel	%	Mengde/enhet
Hydromorfonperler	89,3%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	8,9%	8,4 mg
Trietylsitrat	1,8%	1,7 mg
	100,0%	94,3 mg

For å teste effektiviteten av herding ved en lavere relativ fuktighet sammenlignet med eksempel 6 ble de ovenfor angitte perler herdet i 72 timer ved 60°C og 60% relativ fuktighet (snarere enn 85% RH). Lignende startresultater ble beholdt for eksempel 8 som for eksempel 6, hvilket indikerer at herdetidene også kan fullføres ved en lavere relativ fuktighet. Resultatene er angitt i etterfølgende tabell 25:

TABELL 25

Oppløsnings (tid) - 10% Aquacoat®

Eksempel	1 time	2 timer	4 timer	8 timer	12 timer	18 timer	24 timer
Eks. 8	7,5	27,9	48,5	68,1	76,2	90,3	88,9
Eks. 6	1,1	18,9	45,0	65,0	76,0	85,8	91,5

Eksempler 9 - 10

Hydromorfon-HCl-perler ble fremstilt ved sprøyting av en suspensjon av hydromorfon-HCl og Opadry® Y-5-1442, lyserød (20% w/w) på nu-pariel 18/20-perler i henhold til metoden

angitt i eksempel 1. Disse perler ble deretter ytterligere belagt med Opadry® Y-5-1442, lyserød (15% w/w). Disse perler ble deretter ytterligere belagt med Surelease® til et nivå på 10% vektøkning. Formuleringen for de belagte perler er angitt i etterfølgende tabell 26:

TABELL 26

Bestanddel	mg/dose	%
Hydromorfon-HCl	4,0 mg	4,32%
Nu-pariel-perler 18/20	74,0 mg	79,91%
Opadry, lyserød	6,2 mg	6,70%
Surelease	8,4 mg	9,07%
	92,6 mg	100%

Satsen ble deretter oppdelt i to porsjoner. Eksempel 9 ble herdet ved 60°C/85% RH i 3 dager (72 timer), og ble deretter tørket i en tørker med fluidisert sjikt i 30 minutter ved 60°C for å tørke av overskudd av fuktighet. Disse perler ble deretter overbelagt med 5% Opadry®, lyserød. Eksempel 10 forble uherdet.

Både eksempel 9 og 10 ble deretter fylt i harde gelatinkapsler til en styrke på 4 mg hydromorfon pr. kapsel, og ble lagret i 3 måneder ved 37°C/80% RH. Oppløsningsstudier ble utført (i henhold til metoden angitt i eksempel 1), først for både eksempel 9 og 10, og igjen etter 3 måneders lagring ved 37°C/85% RH. Resultatene er angitt i etterfølgende tabell 27 og 28:

TABELL 27 - Eksempel 9

Tid	Start	3 måneder ved 37°C/80% RH
1	4,7	6,5
4	42,3	56,0
8	64,9	75,0
12	77,2	83,19

TABELL 28 - Eksempel 10

Tid	Start	3 måneder ved 37°C/80% RH
1	1,6	4,5
4	12,0	61,9
8	47,8	79,0
12	66,7	87,7

Resultatene indikerer at til tross for de forventede forskjeller i startfrigivelsesgrader forårsaket ved anvendelse av en forskjellig vandig dispersjon av etylcellulose (Surelease® sammenlignet med Aquacoat®), stabiliserte herdetrinnet som beskrevet ovenfor for eksempel 9 fremdeles signifikant produktet sammenlignet med det uherdede produkt ifølge eksempel 10. Den relativt hurtigere regulerte frigivelsesgrad for eksemplene under anvendelse Aquacoat® sammenlignet med Surelease® kan skyldes den mindre grad av mykning under fremstilling av belegningsformuleringen. Imidlertid kan produktene under anvendelse av den ene eller andre belegning modifiseres for å oppnå tilfredsstillende resultater.

Eksempel 11

Det etterfølgende eksempel illustrerer stabilisering av morfinperler i henhold til oppfinnelsen.

En suspensjon av morfinsulfat og HPMC (Opadry® Clear Y-5-7095) ble påført på 18/20 mesh nu-pariel-perler i en granulator med fluidisert sjikt med et Wurster-kolonneapparat ved 60°C. En HPMC-fiolettffarget suspensjon (Opadry® Lavender YS-1-

4729) ble deretter påført som et overbelegg ved samme temperatur. Perlene ble deretter overbelagt til 5% vektøkning med Aquacoat® og trietylsitrat som en mykner ved 60°C innløps-temperatur. Perlene ble deretter herdet i en ovn ved 60°C/100%
 5 relativ fuktighet i 3 dager. Perlene ble deretter tørket i granulatoren med fluidisert sjikt ved 60°C, og et overbelegg av HPMC med en fiolett farge ble deretter påført under anvendelse av Wurster-kolonnen.

Perlene ble deretter fylt i harde gelatinkapsler til
 10 en styrke på 30 mg morfinsulfat pr. kapsel. Den sluttelige formulering, angitt i tabell 29, ble som følger:

TABELL 29

15	<u>Bestanddel</u>	<u>mg/kapsel</u>	<u>%</u>
	Morfinsulfat 5H ₂ O	30,0	8,51%
	Nu-pariel-perler 18/20	255,0	72,36%
	Opadry® Clear Y-5-7095	15,0	4,26%
20	Opadry® Lavender YS-1-4729	15,8	4,48%
	Aquacoat® ECD30 (tørrstoff)	15,8	4,48%
	Trietylsitrat	3,2	0,91%
	Opadry® Lavender Y-S-1-4729	17,6	4,99%
25		352,4	100%

En startoppløsning av kapslene ble utført under anvendelse av USP-Paddle-metoden ved 100 omdreininger pr. minutt
 30 i 900 ml vann, og igjen etter lagring ved 37°C/80% relativ fuktighet, og ved 60°C, tørt, i én måned. Det ble observert at et stabilt produkt var blitt fremstilt. Resultatene er angitt i tabell 30:

TABELL 30
Prosent oppløst morfin

Tid timer	Start	37°C/80% RH etter 1 måned	60°C etter 1 måned
1	15,7	16,6	15,3
4	53,0	51,4	54,9
8	84,4	83,3	90,4
12	96,5	94,4	96,9

Eksempel 12

Et andre forsøk ble utført med morfin som beskrevet i eksempel 11; imidlertid ble det forsinkende Aquacoat®-lag påført til en 15% vektøkning for å utvikle et produkt med lang-

sommere frigivelse av morfin. Den sluttelige formulering er angitt i tabell 31:

TABELL 31

<u>Bestanddel</u>	<u>mg/kapsel</u>	<u>%</u>
Morfinsulfat 5H ₂ O	30,0	7,65%
Nu-pariel-perler 18/20	255,0	65,0%
Opadry® Clear Y-5-7095	15,0	3,82%
Opadry® Lavender YS-1-4729	15,8	4,03%
Aquacoat® ECD30 (tørr-stoff)	47,4	12,08%
Trietylsitrat	9,5	2,42%
Opadry® Lavender Y-S-1-4729	19,6	5,00%
	392,3	100%

En startoppløsning av kapslene inneholdende 30 mg morfinsulfat ble utført som beskrevet i eksempel 10, og igjen etter lagring ved 37°C/100% relativ fuktighet og 60°C tørt i én måned. Det ble igjen observert at et stabilt produkt ble fremstilt. Resultatene er angitt i etterfølgende tabell 32:

TABELL 32

Prosent oppløst morfin

Tid timer	Start	37°C/80% RH etter 1 måned	60°C etter 1 måned
1	0	3,1	0
4	18,1	19,4	17,8
8	49,2	49,4	45,7
12	66,3	68,2	65,9

Eksempler 13 - 14

I eksempel 13 ble anvendeligheten av et annet medikament, teofyllin, med meget forskjellige fysiske egenskaper sammenlignet med hydromorfon, demonstrert.

Vannholdig teofyllin og kolloidalt silisiumdioksid ble først blandet sammen i en blander med høy skjærkraft, ble deretter siktet under anvendelse av en jetsikt for å øke strømbareheten. Under anvendelse av en granulator med fluidisert sjikt utstyrt med en rotorprosessor ble sukkerkuler belagt med teofyllin-/kolloidalt silisiumdioksiddblandingen under anvendelse av en PVP(C-30)-løsning. Belegningen ble fortsatt inntil en tilnærmet 78% oppfylling var erholdt.

Formuleringen for 400 mg teofyllinperler fylt i kapsler er angitt i etterfølgende tabell 33:

TABELL 33

	<u>Mg/enhetkapsler</u>
Teofyllin, vannholdig (ekvivalent med 400 mg vannfritt teofyllin)	440,0
Kolloidalt silisiumdioksid	0,4
Sukkerkuler 30/35 mesh	110,0
PVP (C-30)	13,5
	563,9

Disse kuler ble deretter belagt med et dibutylsebecatmyknet Aquacoat® ECD 30 forsinkende materiale til en 5% vektøkning i Wurster-kolonnen i en granulator med fluidisert

sjikt. En del av kulene ble ikke herdet, og en annen del ble lagret ved 60°C og 100% relativ fuktighet i 72 timer. Følgende resultater angitt i tabell 34 ble erholdt:

TABELL 34

	1 t	2 t	3 t	4 t	6 t	8 t	24 t
Start (uherdet)	9,0	92,8	94,6	95,4	97,8	98,0	100,0
72 timer ved 60°C/ 85% RH	3,2	5,3	7,0	7,9	11,0	14,1	35,8

Fra det ovenfor angitte ble det bestemt at teofyllin-linkuler belagt med Aquacoat® heller ikke er stabile og må herdes. Etter lagring i 72 timer ved 60°C og 85% relativ fuktighet fant det sted et dramatisk fall i oppløsningsgrad, men slike tilstander kan imidlertid i enkelte tilfeller representere "ideelle" herdebetingelser for å danne et stabilt produkt. I lys av dette mål gir oppløsningsdataene etter 72 timer ved 60°C/85% RH en for langsom oppløsningsprofil for teofyllin.

Derfor ble eksempel 14 utført for å forsøke å forbedre oppløsningsprofilen av formuleringen via inkorporering av dette nye herdetrinn, og belegningen ble forandret for å øke oppløsningsgraden til 100% teofyllin oppløst i løpet av 12 timer.

Eksempel 14 ble fremstilt som følger. Teofyllinpulverbelagte perler ble fremstilt som beskrevet i eksempel 13 og ble deretter overbelagt med et myknet Aquacoat® ECD 30 forsinkende materiale, som i dette eksempel innbefattet 10% HPMC (hydroksypropylmetylcellulose). Dette ble foretatt slik at frigivelsen av teofyllin ville bli hurtigere enn i eksempel 13. Innbefattelsen av HPMC for å fremskynde oppløsning er kjent innen teknikken. Det forsinkende lag ble også belagt til 6% vektøkning i Wurster-kolonnen i granulatoren med fluidisert sjikt.

De belagte perler ble deretter herdet i 72 timer ved 60°C/85% relativ fuktighet. En oppløsningsstudie ble utført med en gang, og ytterligere en gang etter at perlene var lagret ved 37°C/80% relativ fuktighet i tre måneder. Det ble observert at stabiliteten av oppløsningen av teofyllinet fra formuleringen ifølge eksempel 14 var forbedret dramatisk sammenlignet med eksempel 13. Det ble ytterligere observert at oppløsningsgraden av formuleringen ble øket til 100% teofyllinoppløsning i løpet av 12 timer ved innbefattelse av HPMC i det forsinkende lag i proporsjoner på Aquacoat® ECD 30 (tørrestoff):HPMC på 9:1, belagt til 6% vektøkning. Resultatene er angitt i detalj i etterfølgende tabell 35:

TABELL 35

	1 time	2 timer	4 timer	8 timer	12 timer
Herdet først	17	38	68	97	100
Lagring ved 37°C/ 80% RH i 3 måneder	13	31	60	94	100

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en stabilisert formulering med regulert frigivelse omfattende et substrat belagt med en vandig dispersjon av etylcellulose, karakterisert ved at den omfatter:

fremstilling av en vandig dispersjon av myknet etylcellulose,

fremstilling av et fast substrat omfattende et terapeutisk aktivt middel,

belegning av angitte substrat med en tilstrekkelig mengde av angitte vandige dispersjon av etylcellulose under anvendelse av en på forhånd bestemt regulert frigivelse av angitte terapeutisk aktive middel når angitte belagte substrat eksponeres for vandige løsninger, slik som magevæske,

herding av angitte belagte substrat under stressbetingelser ved å underkaste angitte belagte substrat en temperatur høyere enn glassomvandlingstemperaturen for den vandige dispersjon av etylcellulose, og en høyere relativ fuktighet enn omgivende, og fortsettelse av herdingen inntil et endepunkt nås ved hvilket angitte substrat antar en forandret oppløsningsprofil som er hovedsakelig upåvirket av ytterligere eksponering overfor lagringsbetingelser ved høy temperatur og/eller fuktighet.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at den ytterligere omfatter bestemmelse av endepunktet for formuleringen ved eksponering av formuleringen, som er uherdet eller hovedsakelig uherdet, overfor stresslagringsbetingelser, og erholdelse av oppløsningsprofiler for formuleringen inntil oppløsningsprofilene av formuleringen er hovedsakelig stabilisert.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at den ytterligere omfatter modifisering av formuleringen for å oppnå en ønsket oppløsningsprofil av angitte terapeutisk aktive middel basert på angitte endepunkt.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 til 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den ytterligere omfatter fremstilling av angitte substrat for oral administrering ved belegning av angitte terapeutisk aktive middel på overflaten av farmasøytisk akseptable perler, og fremstilling av en oral doseringsform ved anbringelse av en tilstrekkelig mengde av de herdede belagte perler i en kapsel.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 til 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den ytterligere omfatter fremstilling av angitte substrat for oral administrering ved inkorporering av angitte terapeutisk aktive middel i en tablett.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 til 5,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den ytterligere omfatter overbelegning av angitte substrat omfattende angitte terapeutisk aktive middel med et barrieremiddel før overbelegning med angitte vandige dispersjon av etylcellulose.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 1 til 6,
k a r a k t e r i s e r t v e d at angitte barrieremiddel omfatter hydroksypropylmetylcellulose.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 1 til 7,
k a r a k t e r i s e r t v e d at angitte belagte partikler herdes i fra 60% til 100% relativ fuktighet ved en forhøyet temperatur over glassomvandlingstemperaturen for belegget i fra 48 til 72 timer inntil endepunktet nås.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 1 til 8,
k a r a k t e r i s e r t v e d at angitte terapeutisk aktive middel er valgt fra gruppen bestående av anti-histaminer, analgetika, antiinflammatoriske midler, gastro-intestinale midler, antiemetiske midler, antiepileptiske midler, vasodilatorer, antitussive midler, ekspektoranter, antiastmatiske midler, antispasmodiske midler, hormoner, diuretika, antihypotensive midler, bronkodilatorer, antiinflammatoriske steroider, antibiotika, antihemoroidale mid-

ler, hypnotika, psykotropiske midler, antidiarémidler, mukolytika, sedativa, dekonjestanter, laksativer, antacidia, vitaminer og stimulerende midler.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 1 til 9,
k a r a k t e r i s e r t v e d at angitte terapeutisk aktive middel er valgt fra gruppen bestående av hydromorfon, oksykodon, dihydrokodein, kodein, dihydromorfin, morfin, buprenorfin, salter av hvilke som helst av de foregående og blandinger av hvilke som helst av de foregående.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 1 til 10,
k a r a k t e r i s e r t v e d at angitte terapeutisk aktive middel er teofyllin.

312577

FIG. 1

EKSEMPEL 1
Hydromorfon-HCl-oppløsning
Herding i 72 timer, 60°C/85% RH

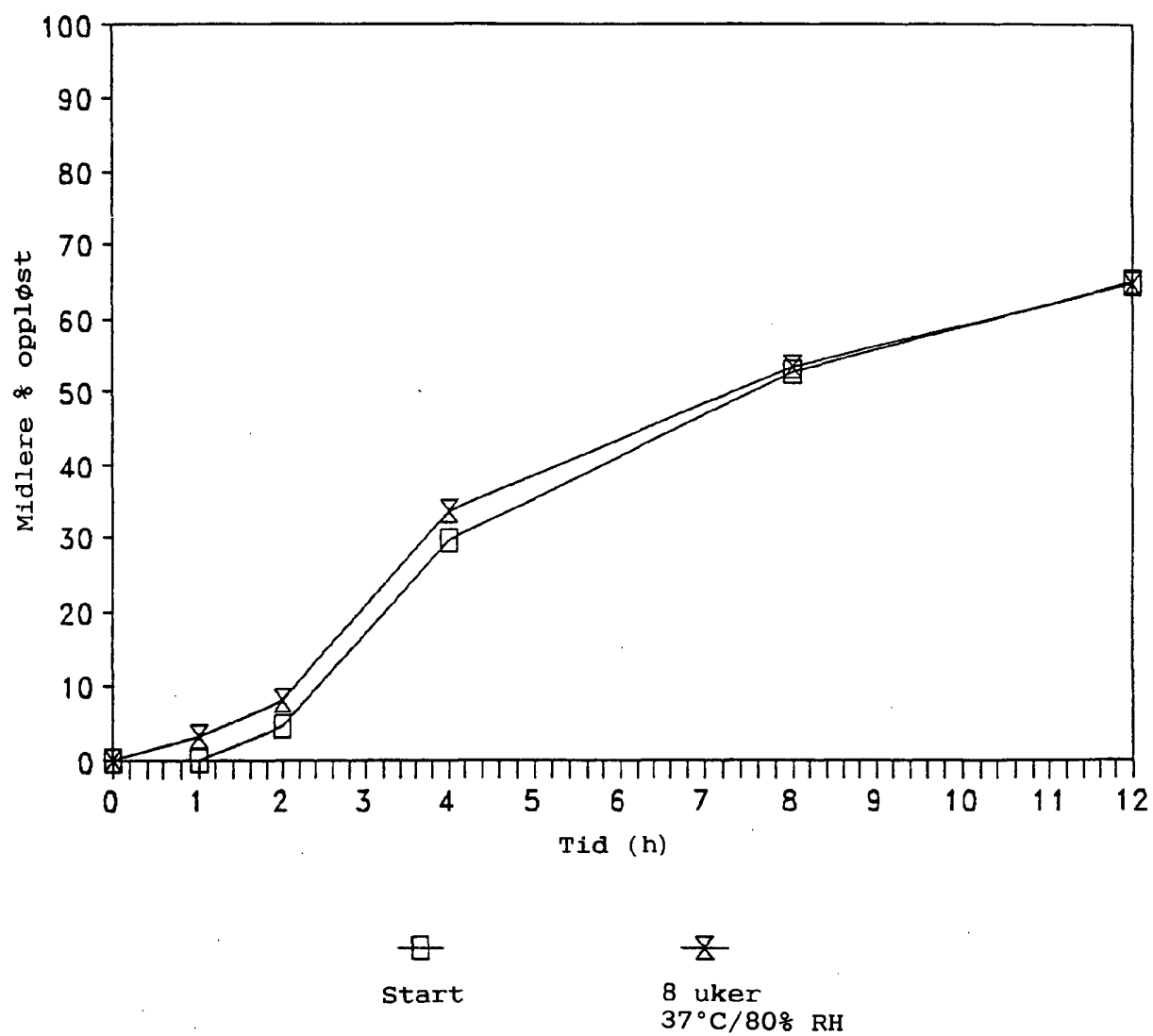


FIG. 2

EKSEMPEL 1 A
Hydromorfon-HCl-oppløsning
Herding i 24 timer, 60°C tørt

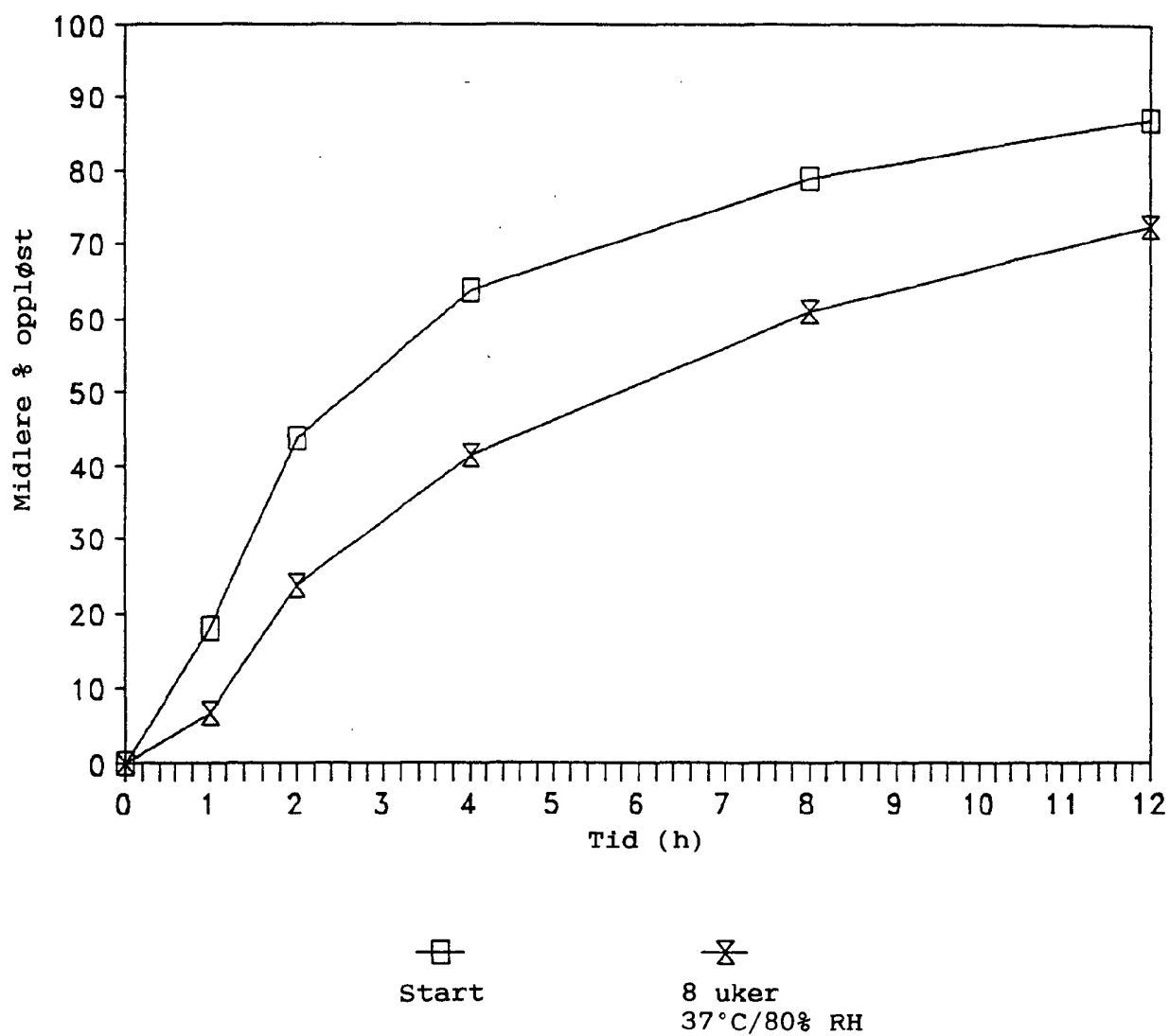


FIG. 3

EKSEMPEL 1 B
Hydromorfon-HCl-oppløsning
Herding i 72 timer, 60°C tørt

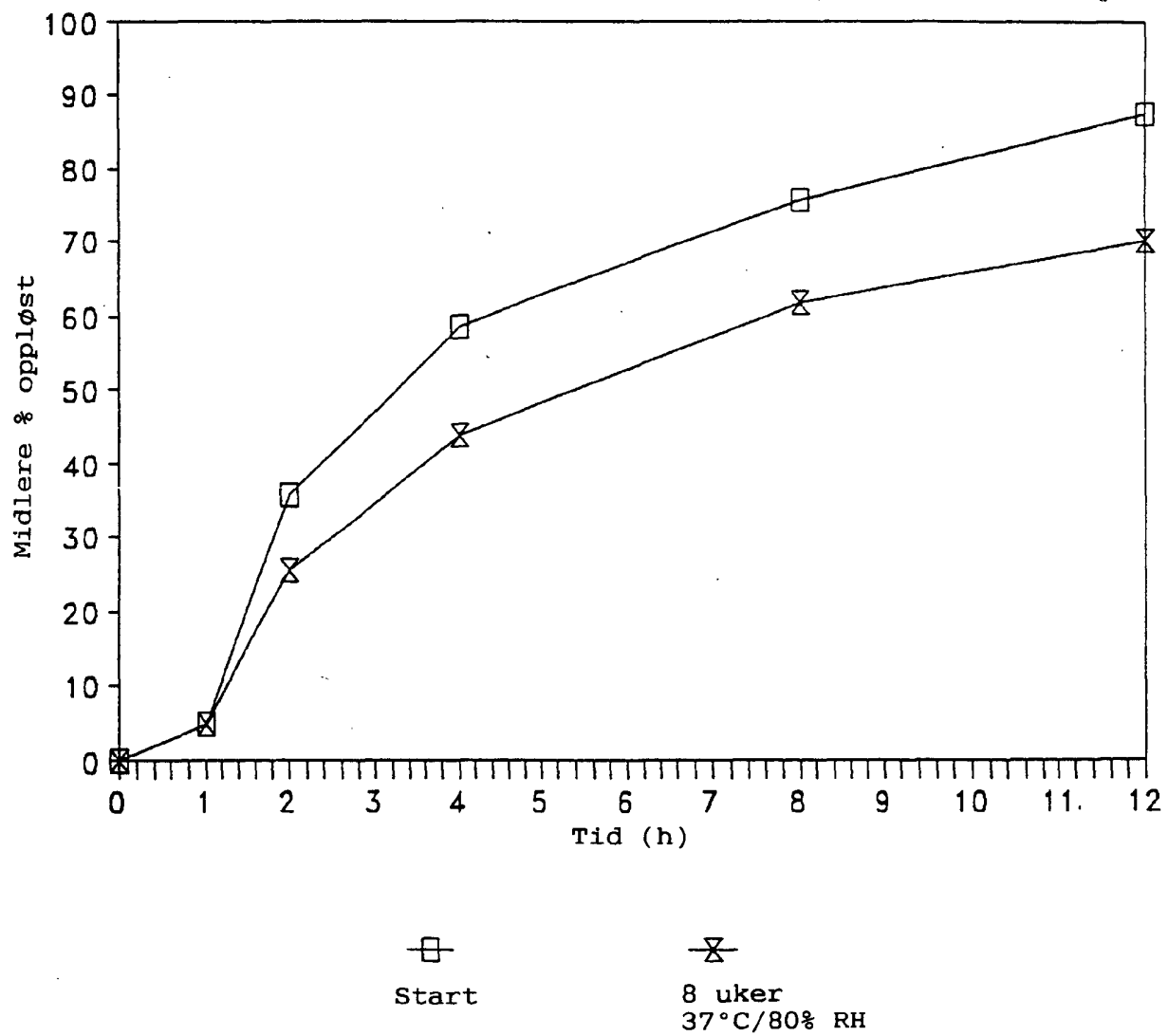


FIG. 4

EKSEMPEL 1 C
Hydromorfon-HCl-oppløsning
Herding i 24 timer, 60°C/85% RH

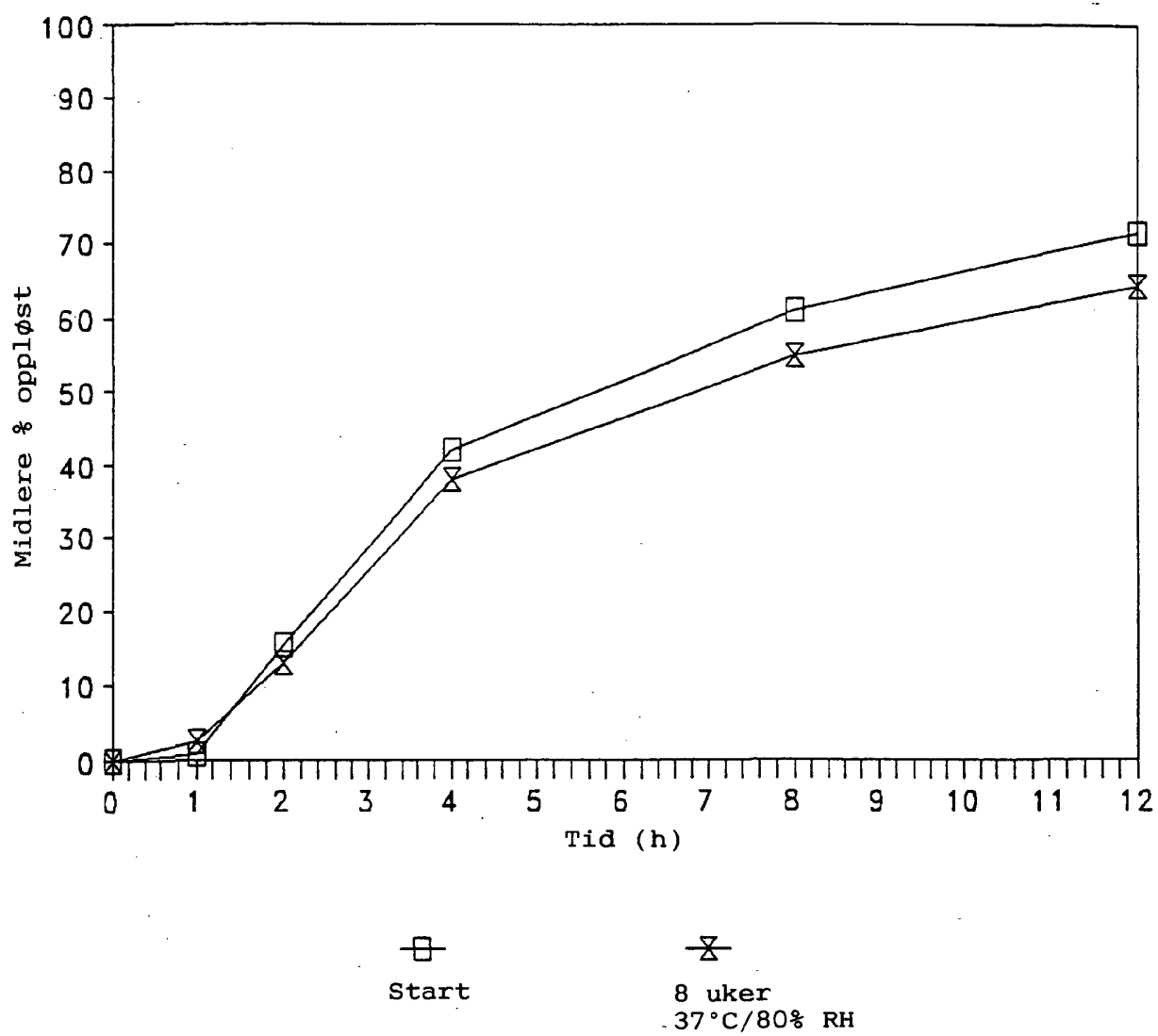


FIG. 5

EKSEMPEL 1
Hydromorfon-HCl-oppløsning
etter 8 ukers lagring ved forskjellige
betingelser.

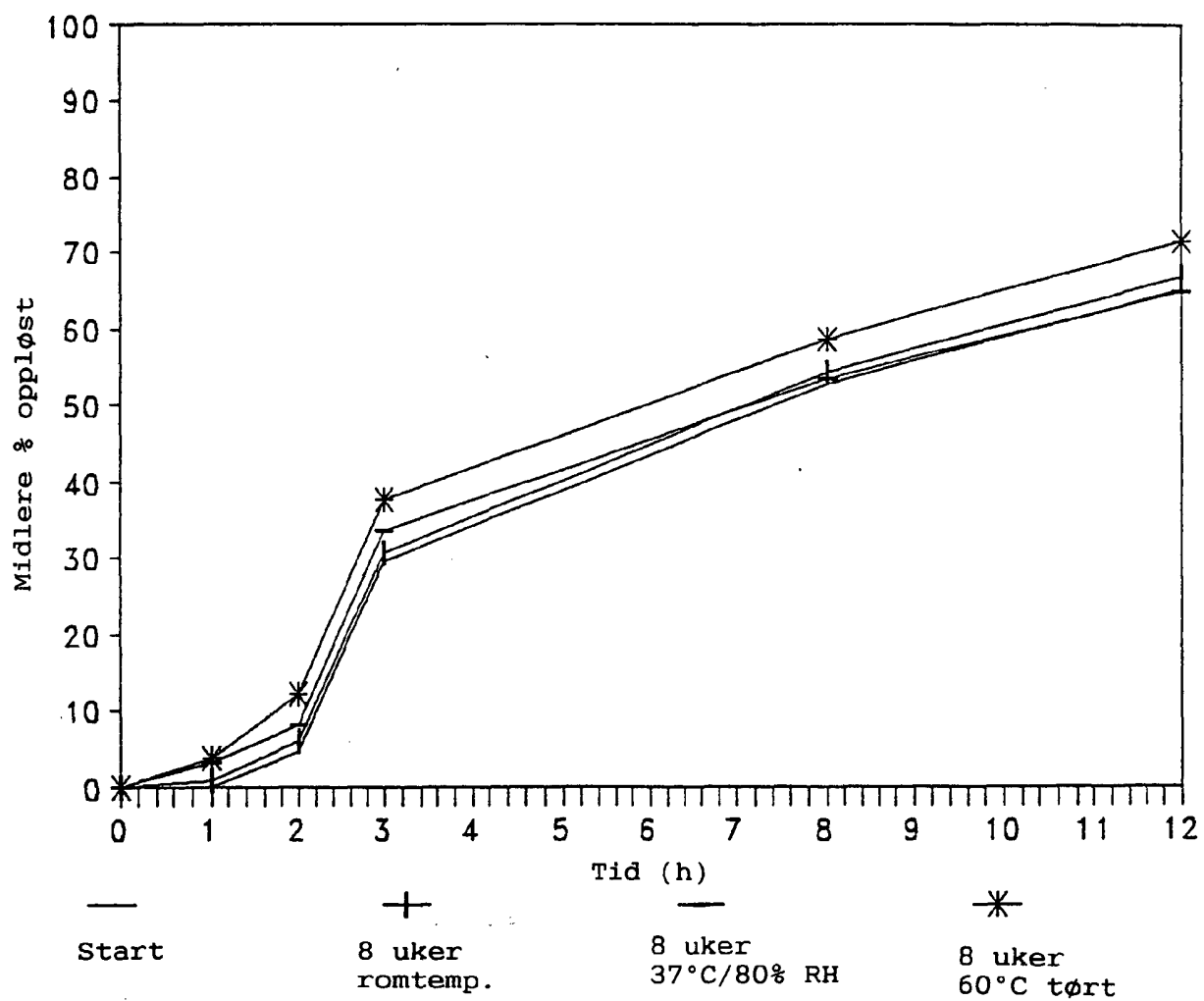
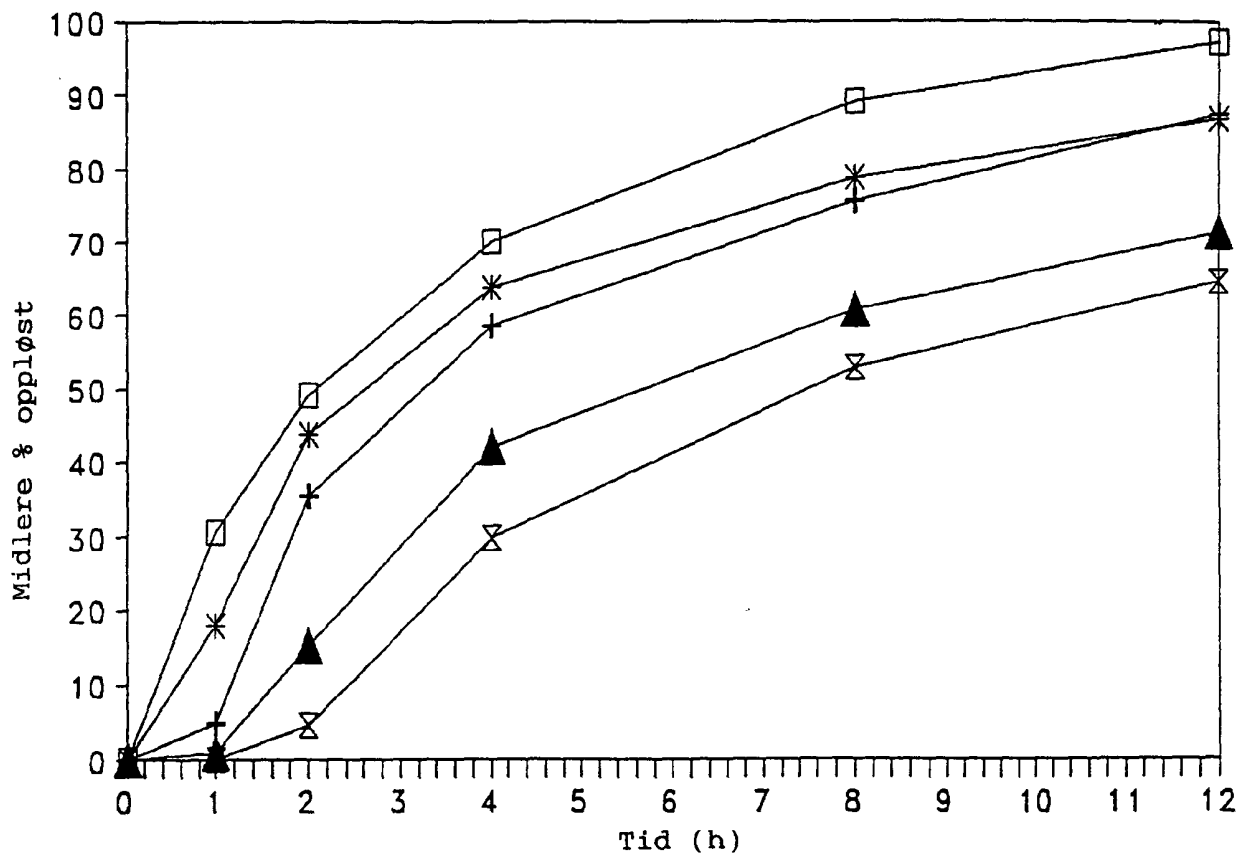


FIG. 6

EKSEMPEL 1
Start-hydromorfon-HCl-oppløsning
etter forskjellige herdebetingelser.



□ Kjent teknikk
2 timer, 60°C, tørt

⊗ Eksempel 1
72 timer, 60°C/85% RH

* Eksempel 1A
24 timer, 60°C/85% RH

+ Eksempel 1B
24 timer, 60°C, tørt

▲ Eksempel 1C
72 timer, 60°C, tørt