



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **170912**

(13) B

(51) Int Cl⁵ A 61 K 9/30

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	862507	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	23.06.86	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	23.06.86	(30) Prioritet	24.06.85, CH, 2664/85
(41) Alm. tilgj.	29.12.86		
(44) Utlegningsdato	21.09.92		

(71) Patentsøker	Ciba-Geigy AG, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel, CH
(72) Oppfinner	Satish Chandra Khanna, Bottmingen, CH
(74) Fullmektig	Jan Helgerud, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte for fremstilling av en fast, holdbar administreringsform

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Fast, holdbar administreringsform, bestående av et fuktighets- og/eller temperaturfølsomt formlegeme av virksomt stoff resp. virksom stoffblanding og hjelpestoff, og et elastisk filmovertrekk hvor det i vandig oppløsning nedbrytbare elastiske filmovertrekk i det vesentlige inneholder en

a) vannoppløselig del av 20-60 % hydroksypropylcellulose med en midlere molekylvekt 75 000, og en

b) vannuoppløselig del av 5-20 % akrylhar-piks som

b₁) akrylsyreetyler-metakrylsyreetyler-70:30-kopolymerisat med midlere molekylvekt på 80 000, eller

b₂) akrylsyreetyler-metakrylsyreetyler 30:70 til 70:30-kopolymerisat med midlere molekylvekt på 500 000, 20-60 % glidemiddel, 0,5-5 % fuktemiddel, og 0-5 % mykningsmiddel, og eventuelt ekstra hjelpestoffer. Det omtales også fremgangsmåte til deres fremstilling.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en fast, holdbar administreringsform bestående av et fuktighets- og/eller temperaturømfintlig formlegeme av aktiv bestanddel henholdsvis blanding av aktive bestanddeler samt hjelpestoffer og elastisk formovertrekk.

Faste administreringsformer som tabletter, filmdrageer eller pellets kan på grunn av deres sammensetning under innvirkning av forhøyet luftfuktighet og/eller forhøyet omgivelsestemperatur tendere til uanseelige formendringer som for eksempel svelling, skrumping eller rissdannelse, idet administreringsformens aktive prinsipp likevel bibeholdes. Disse endringer kan hos konsumenter henholdsvis pasienter vekke et negativt og ufunderlig inntrykk. For å unngå dannelse av dette inntrykk, er det forsøkt å utstyre slike administreringsformer med filmovertrekk med en viss elastisitet, spesielt med polymere overtrekk. Mange overtrekksstoffer, som imidlertid ikke er elastiske, er kjent og oppnåelig i handel (se for eksempel US-patent nr. 4.140.756).

Det er nå overraskende funnet at ut fra en helt spesifikk blanding av hydroksypropylcellulose og en av to spesifikke alkylharpikser i et bestemt mengdemessig blandingsområde, kan det fremstilles et spesielt elastisk holdbart og i vandig oppløsning nedbrytende filmovertrekk, som også ubeskadiget kan tåle sterke formendringer av det dermed overtrukne formlegemet.

Foreliggende oppfinnelse angår i henhold til dette en fremgangsmåte av den innledningsvis nevnte art og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at formlegemet besprøytes med et i vandig oppløsning nedbrytbart elastisk filmovertrekk, i det vesentlige bestående av:

a) en vannoppløselig andel av

20-60 % hydroksypropylcellulose med midlere molekylvekt 70 000, og

b) en vannuoppløselig andel av

5-20 % akrylharpiks av

b₁) akrylsyreetyler-metakrylsyremetyler-70:30-kopolymerisat med midlere molekylvekt 80 000, eller

b₂) akrylsyremetyler-metakrylsyremetyler-30:70 til
5 70:30-kopolymerisat med midlere molekylvekt 500 000,

20-60 % smøremiddel,

0,5-5 % fuktemiddel og

0-5 % mykner,

og eventuelt ytterligere hjelpestoffer, og at det hele tørkes
10 ved en tørkelufttemperatur på 20-50°C.

Fortrinnsvis består oppløsningen av:

a) vannoppløselig del av 30-50 % hydroksypropylcellulose, og
en

15 b) vannuoppløselig del på 8-18 % akrylharpiks, 30-50 %
glidemiddel, 1-2 % fuktemiddel og 0-3 % mykningsmiddel.

Som formlegeme av virksomt stoff og hjelpestoffer kommer på
tale i farmasien vanlige pressede tabletter og pellets, slik
20 de kan fremstilles efter kjente fremgangsmåter. Som virksomme
stoffer som under fuktighet- og/eller temperaturmykning kan
virke formforandrende, kommer for eksempel på tale kalium-
klorid, for eksempel i form av presslegemer ifølge EP-B1-0052
076 eller diklorfenac i form av resinat-presslegemer ifølge
25 EP-A2-0122 219.

Som hjelpestoffer for formlegemene kommer for eksempel på
tale ioneutbyttere av kationisk eller anionisk art, for
eksempel tverrbundet polyvinylpyrrolidon, stivelse, for
eksempel maisstivelse eller tverrbundet stivelse USP,
30 tverrbundet karboksymetylcellulose USP, polyakrylsyre,
tverrbundet polyetylnglykoler, naturlig gummi som for
eksempel tragant og alginater. Som ytterligere virksomme
stoffer kommer det spesielt slike i betraktning som ved
magefølsomme pasienter kan forårsake magebesvær, for eksempel
35 pirprofen.

Når det gjelder det elastiske filmovertrekk, man som hydroksypropylcellulose med midlere molekylvekt 75 000, spesielt benytte det som markedsføres av Hercules Inc. Wilmington, Del. (USA) "Klucel" L.

5

Som akrylharpikser foretrekkes

10

b₁) som akrylsyreetyler-metakrylsyreetyler 70:30-kopolymerisat det under betegnelsen "Eudragit" E30D (som 30 %-ig vandig dispersjon) av Rohm Pharma GmbH, Darmstadt (BRD) markedsførte produkt,

15

b₂) som akrylsyremetyler-metakrylsyremetyler 30:70-70:30-kopolymerisat, det under betegnelsen "Mammarresin" 100 (som 31 %-ig vandig dispersjon) markedsførte produkt av Rohm og Haas, Mailand, Italia.

20

Som glidemiddel kan det for eksempel anvendes magnesiumstearat, silisiumerogel og spesielt talkum.

25

Som fuktemiddel anvendes for eksempel glycerylpolyetylen-glykoloksytearater (for eksempel "Cremophor" RH 40) eller polyoksyetylen-sorbitanfettsyreester (for eksempel "Tween" 80).

30

Hvis akrylsyremetyler-metakrylsyremetyler-kopolymerisat anvendes som akrylharpiks er også et mykningsmiddel nødvendig. Som sådant egner seg spesielt "Triacetin" (glycerol-triacetat).

35

Som fakultative tilsetninger i filmovertrekk kan det blant annet anvendes pigmenter som farvede jernoksyder eller titandioksyd, og/eller smaksstoffer som søtningsstoffer (for eksempel sakkarin, Na-cyklat eller sukker).

Hver fremgangsmåte og/eller apparatur som egner seg for filmdrageringsfremgangsmåte er egnet for fremstilling av

administreringsformen som kan beskrives, altså spesielt drageringstromler og hvirvelsjikt.

De således fremstilte administreringsformer med elastisk filmovertrekk har den egenskap at filmovertrekket allerede i pasientens mage hurtig oppløser seg, og således kan det igjen frilagte formlegeme med en gang utfølge sin virkning tilsvarende formålet.

Eksempel 1

Sammensetning pr. tablett pr. blanding
(ifølge EP-A1 0 052 076)

A. kjerne

Kaliumklorid	600 mg	6000 g
"Eudragit" E 30D (faststoff)	140 mg	1400 g
"Aquacoat" ECD (etylcellulosefaststoff)	44 mg	440 g
Talkum	12 mg	120 g
"Aerosil" 200 (silisiumdioksyd)	2 mg	20 g
"Avicel" PH 101 (mikrokrystallinsk cellulose)	68 mg	680 g
"Polypasdon" XL (Polyvinylpolypyrrolidon)	50 mg	500 g
Magnesiumstearat	4 mg	40 g
	920 mg	9200 g

B Lakk

"Klucel" L	14,8 mg	140 g
Eudragit E 30D (faststoff)	4,9 mg	49 g
Cremophor RH 40	5 mg	5 g
Talkum	8,8 mg	88 g
Titan-dioksyd	1,5 mg	15 g
	30,5 mg	305 g
Totalt	950,5 mg	9505 g

Fremstilling

A. Kjerne.

Kaliumkloridkrystaller sprøytes med en blanding av "Eudragit" E30D (dispersjon) i hvirvelsjiktgranulater (aeromatikk) ved en matelufttemperatur på 28°C. Etter påsprøyting av den samlede mengde dispersjonsblanding tørkes de omhyllede KCl-krystaller ca. 10 minutter i hvirvelsjikttørker ved 28°C matelufttemperatur. Til de tørkede overtrukne KCl-krystaller tilblendes i løpet av 10 minutter talkum. Blandingen frasiktes over en sikt av 1,5-2 mm indre maskevidde, for å fjerne eventuelle agglomerater. "Avicel" PH 101, "polypladone" XL, "Aerosil" 200 og magnesiumstearat tilsettes, blandes i 10 minutter. Blandingen presses på en handelsvennlig tabletteringsmaskin (Kilian Pharma I) til små stavformede tabletter med dimensjoner på 17,4 mm x 8,6 mm.

B. Lakkovertrekk.

1. "Klucel" L og "Cremophor" RH40 oppløses i 1,2 kg av-mineralisert vann, Talkum tilsettes under omrøring og suspenderes derefter i ca. 45 minutter idet det foreligger en homogen dispersjon. Til slutt tilsettes Eudragit E 30D under omrøring.

2. Kjernene has i perforert lakkeringsstommel (Acela-Cota 24 tommer) og lakkeres under følgende forsøksbetingelser:

- mateluftsmengde	300 m ³ /t
- avluftsmengde	500 m ³ /t
- mateluftstemperatur	35-50°C
- trommel-omdreiningshastighet	12 omdr./min.
- pumpe:	slangepressepumpe
- dyse:	1-7
- luftklaff	170 G.
- forstøvningstrykk	2 bar
- kjernens temperatur:	25-40°C.

Stabilitetsprøve:

De under fuktige betingelser lagrede tabletter (30°C, 80 % relativ fuktighet, 1 uke), øker sitt volum inntil 30 %. Filmovertrekket viser seg som elastisk, og således viser
5 lakken på disse tabletter ingen riss eller sprekker.

Eksempel 2

Sammensetning

10 A. Kjerne (for 1000 tabletter)
(ifølge EP-A2 0 122 219)

Diklofenac-natrium	100 g
Cholestyramin USP	200 g
"Avicel" PH 101	37 g
15 "Aerosil" 200	3,4 g
Magnesiumstearat	2,6 g
	343,0 g

B. Lakk (for 1000 tabletter).

20 Metylakrylatmetylmetakrylat- kopolymerisat (faststoff)	5,5 g
"Triacetin"	0,7 g
"Klucel" L	5,7 g
"Cremophor" RH 40	0,6 g
25 Talkum	11,0 g

Fremstilling

A. Kjerne.

100 g diklofenac-natrium oppløses i 5 liter avionisert vann
30 og derefter fordeles 200 g cholestyramin (80 µm kornstørrelse
langsomt i denne oppløsning. Blandingen omrøres ca. 12 timer
ved 50°C. Det inneholdte virksomme stoffresinat frafiltreres
og tørkes til vektkonstans ved 50°C i vakuum.

35 De øvrige faste ingredienser drives først gjennom en sikt av
0,6 mm maskevidde, og blandes derefter i ca. 10 minutter.
Denne blanding presses ved hjelp av en Exzentertabletterings-

maskin (Kilian EK0) til på begge sider buede kjerner med vekt ca. 343 mg og diameter 10 mm. Hver tablett inneholder virksomt stoff tilsvarende 100 mg diklofenacnatrium.

5 B. Lakkovertrekk.

1) "Klucel" L og "Cremophor" RH 40 oppløses i 110 g av-mineralisert vann. Talkum tilsettes under omrøring og blandes ca. 15 minutter til alt er homogent fordelt. Til slutt tilsettes metylakrylat-metylmetakrylat (som 30 %-ig dispersjon) og "Triacetin" under omrøring.

10 2) Kjernene sprøytes i hvirvelsjiktcoater (Aeromatic Strea L) ved en mateluftstemperatur på 20°C med lakken. Etter påsprøyting av den samlede mengde av dispersjonsblanding tørkes de omhyllede kjerner ca. 10 minutter i hvirvel-sjikttørker ved 30°C matelufttemperatur.

Stabilitetsprøve:

Forløper som ved eksempel 1.

P a t e n t k r a v

1.

5 Fremgangsmåte for fremstilling av en fast, holdbar administreringsform bestående av et fuktighets- og/eller temperaturømfintlig formlegeme av aktiv bestanddel henholdsvis blanding av aktive bestanddeler samt hjelpestoffer og elastisk filmovertrekk, k a r a k t e r i s e r t v e d
10 at formlegemet besprøytes med et i vandig oppløsning nedbrytbart elastisk filmovertrekk, i det vesentlige bestående av:

a) en vannoppløselig andel av

20-60 % hydroksypropylcellulose med midlere molekylvekt
70 000, og

15 b) en vannuoppløselig andel av

5-20 % akrylharpiks av

b₁) akrylsyreetyler-estere-metakrylsyreetyler-70:30-
kopolymerisat med midlere molekylvekt 80 000, ellerb₂) akrylsyreetyler-estere-metakrylsyreetyler-30:70 til
20 70:30-kopolymerisat med midlere molekylvekt 500 000,

20-60 % smøremiddel,

0,5-5 % fuktemiddel og

0-5 % mykner,

og eventuelt ytterligere hjelpestoffer, og at det hele tørkes
25 ved en tørkelufttemperatur på 20-50°C.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at formlegemet besprøytes med et i vandig oppløsning
30 nedbrytbart elastisk filmovertrekk, i det vesentlige bestående av

a) en vannoppløselig andel av 30 til 50 % hydroksypropyl-
cellulose, og

b) en vannuoppløselig andel av

8-18 % akrylharpiks,

30-50 % smøremiddel,

1-2 % fuktemiddel og

5 0-3 % mykner,

og derefter tørkes ved en tørkeluft-temperatur på 20-50°C.

10

15

20

25

30

35