



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **176232**

(13) B

(51) Int Cl⁵ A 61 K 9/22, 31/52

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	892229	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	01.06.89	(85) Videreføringdag	
(24) Løpedag	01.06.89	(30) Prioritet	02.06.88, GB, 8813064
(41) Alm. tilgj.	04.12.89		
(44) Utlegningsdato	21.11.94		

(71) Patentsøker	Euroceltique SA, 122, boulevard de la Petrusse, Luxembourg, LU
(72) Oppfinner	Joanne Heafield, St. Ives, Cambridge, England, GB Stewart Thomas Leslie, Cambridge, England, GB Sandra Therese Antoinette Malkowska, Ely, Cambs, England, GB Philip John Neale, Harston, Cambridge, England, GB
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** **Frengangsmåte for fremstilling av en fast, oral doseringsform med regulert frigivelse av medikament**

(56) **Anførte publikasjoner** EP A3 97523, EP A3 251459

(57) **Sammendrag** Fast, oral doseringsform med regulert frigivelse av medikament inneholdende et 3-alkylxanthin, fortrinnsvis theofyllin, minst én hydrofil eller hydrofob polymer, minst én voks med et smeltepunkt mellom 25°C og 90°C og mellom 3 vekt% og 10 vekt% vann.

Fortrinnsvis er doseringsformen en tablett, og vanninnholdet er mellom 4 vekt% og 9 vekt%. Mengde vann til stede i doseringsformen bestemmer frigivelseshastigheten av 3-alkylxanthinet.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en fast, oral doseringsform med regulert frigivelse av medikament.

Et av foreliggende oppfinnelses formål er å tilveiebringe en 3-alkylxanthin-inneholdende doseringsform med kontrollert frigivelse av medikament med et snevert oppløsningsgradområde *in vitro* over et bredt pH-område (pH 1,6-7,2).

Oppfinnelsen angår således en fremgangsmåte for fremstilling av en fast, oral doseringsform med regulert frigivelse av medikament omfattende

(a) våtgranulering av minst én hydrofil eller hydrofob polymer og et 3-alkylxanthin med vann under dannelse av granuler,

(b) tørking av granulene,

(c) blanding av granulene med minst én voks med et smeltepunkt mellom 25°C og 90°C, og

(d) valgfri sammenpressing og forming av granulene, hvilken fremgangsmåte er kjennetegnet ved at granulene tørkes i en slik grad at den faste, orale doseringsform med regulert frigivelse av medikament inneholder mellom 3 vekt% og 10 vekt%, fortrinnsvis mellom 4 vekt% og 9 vekt%, vann.

Ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en fast, oral doseringsform med kontrollert frigivelse av medikament omfattende et 3-alkylxanthin, minst én hydrofil eller hydrofob polymer, minst én voks med et smeltepunkt mellom 25 °C og 90 °C og inneholdende mellom 3 vekt% og 10 vekt% vann.

Orale doseringsformer fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis tabletter, men fortrinnsvis ikke sferoid-inneholdende kapsler.

I foreliggende beskrivelse henviser "vekt% vann" til vanninnholdet av den orale doseringsform som er målt ved anvendelse av en titreringsfremgangsmåte ifølge Karl Fischer.

Fortrinnsvis utgjør vanninnholdet av den orale doseringsform mellom 4 vekt% og 9 vekt%, helst mellom 4 vekt% og 8 vekt%, spesielt mellom 5 vekt% og 7 vekt%. En spesielt foretrukket oral doseringsform har et vanninnhold på tilnærmet 6 vekt%.

Foreliggende oppfinnere har overraskende funnet at vanninnholdet av de foreliggende doseringsformer har en dramatisk effekt på *in vitro*-frigivelseshastigheten av den aktive bestanddel. Når vanninnholdet av doseringsformene er under 3 vekt%, er frigivelseshastigheten for sakte. Når vanninnholdet av doseringsformene er over 10 vekt%, er frigivelseshastigheten for hurtig.

Videre, når doseringsformene har et vanninnhold mellom 3 vekt% og 10 vekt%, er de (doseringsformene) mer stabile over en 1-2 års periode (med henblikk på frigivelseshastighet av den aktive bestanddel) enn andre ekvivalente doseringsformer med vanninnhold utenfor dette område.

En spesiell fordel ved de foreliggende doseringsformer er at *in vitro*-oppløsningsgraden er vesentlig uavhengig av pH over et bredt område (1,6-7,2).

EP-A-97523 og EP-A-251 459 beskriver farmasøytiske preparater med regulert frigivelse omfattende en kombinasjon av blant annet en høyere alifatisk alkohol og en hydroxyalkylcellulose. Det finnes imidlertid ingen angivelse om hvilket restfuktighetsinnhold som skal foreligge, om overhodet noe, i sluttproduktet, og selvsagt heller ingen beskrivelse av preparater med regulert frigivelse inneholdende det vanninnhold som forutsettes ifølge oppfinnelsen.

I tillegg finnes det ingen antydning om at ved å regulere vanninnholdet til et område på 3 til 10 vekt% kan en dramatisk effekt på *in vitro* oppløsningsgraden og stabiliteten oppnås.

De foreliggende doseringsformer med kontrollert frigivelse av medikament inneholder et 3-alkylxanthin. Betegnelsen "3-alkylxanthin" i foreliggende beskrivelse innbefatter:

(i) ethvert xanthin substituert ved 3-nitrogenet av en alkylgruppe, og

(ii) ethvert salt eller derivat av et slikt 3-alkylsubstituert xanthin.

Således kan 3-alkylxanthinet f.eks. være enprofyllin eller theobromin. Imidlertid er fortrinnsvis 3-alkylxanthinet et 1,3-dimethylxanthin som acepifyllin, bamifyllin, bufyllin, diprofyllin, etamifyllin, etofyllin, proxyfyllin eller theo-

fyllin. Av disse 1,3-dimethylxanthiner foretrekkes spesielt theofyllin (vannfritt eller hydrat) eller et salt eller et derivat av theofyllin, slik som aminofyllin, cholin-theofyllinat, theofyllin-monoethanolamin, theofyllin-natriumglycinat eller theofyllin-kalsiumsalisylat. Theofyllin (vannfritt eller hydrat) er mest foretrukket.

Når 3-alkylxanthinet er theofyllin, er oppløsningsgraden *in vitro* av theofyllinet fra den orale doseringsform fortrinnsvis, når målt ved hjelp av USP Paddle-fremgangsmåten ved 100 rpm i 900 ml vandig buffer (pH 6,5) ved 37 °C:

mellom 5 vekt% og 30 vekt%	frigivelse etter 2 timer
mellom 15 vekt% og 40 vekt%	frigivelse etter 4 timer
mellom 20 vekt% og 55 vekt%	frigivelse etter 6 timer
mellom 25 vekt% og 65 vekt%	frigivelse etter 8 timer
mellom 40 vekt% og 90 vekt%	frigivelse etter 12 timer.

Foretrukne doseringer av 3-alkylxanthinene i en doseringsform med kontrollert frigivelse, er som følger:

Acepifyllin	125-1000 mg
Aminofyllin	50- 450 mg
Bamifyllin-HCl	150- 600 mg
Buifyllin	30- 120 mg
Cholin-theofyllinat	50- 400 mg
Diprofyllin	50- 400 mg
Enprofyllin	50- 600 mg
Etamifyllin-camsylat	50- 600 mg
Etofyllin	100- 600 mg
Proxyfyllin	100- 600 mg
Theobromin	50- 600 mg
Theofyllin	50- 600 mg
Theofyllin-monoethanolamin	50- 400 mg
Theofyllin-Na-glycinat	50- 600 mg

Konsentrasjonen av 3-alkylxanthin i doseringsformene vil avhenge av, blant andre faktorer, mengden xanthin som skal administreres. I tilfelle av theofyllin inneholder doserings-

formene fortrinnsvis mellom 40 vekt% og 85 vekt%, spesielt mellom 50 vekt% og 80 vekt%, av den aktive bestanddel.

Den minst ene hydrofile eller hydrofobe polymer kan utvelges fra slike materialer som gummiarter, celluloseethere, 5 akrylharpikser og proteinavlede materialer. Av disse polymerer foretrekkes celluloseethere, spesielt hydroxyalkylcelluloser og carboxyalkylcelluloser. Den orale doseringsform kan inneholde mellom 1 vekt% og 20 vekt%, spesielt mellom 2 vekt% og 12 vekt%, av den minst ene hydrofile eller hydro- 10 fobe polymer.

Den minst ene voks må ha et smeltepunkt mellom 25 °C og 90 °C, fortrinnsvis mellom 40 °C og 70 °C. Den minst ene voks kan f.eks. være en polyalkylenglycol, en fettsyre (alifatisk), en fettsyreester (alifatisk) eller, som er fore- 15 trukket, en fettalkohol (alifatisk), nærmere bestemt en C₁₂-C₃₆-fettalkohol, spesielt en C₁₄-C₂₂-fettalkohol som myristylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol eller cetostearylalkohol. De foreliggende doseringsformer inneholder fortrinnsvis mellom 4 vekt% og 40 vekt%, spesielt mellom 8 vekt% 20 og 36 vekt%, av den minst ene voks.

En spesielt egnet doseringsform omfatter et 3-alkylxanthin, en vannoppløselig hydroxyalkylcellulose, minst én C₁₂-C₃₆-, fortrinnsvis C₁₄-C₂₂-fettalkohol, og valgfritt minst én polyalkylenglycol.

25 Den minst ene hydroxyalkylcellulose er fortrinnsvis en hydroxy (C₁-C₆)-alkylcellulose, slik som hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose og spesielt hydroxyethylcellulose. Mengden av den minst ene hydroxyalkylcellulose i foreliggende doseringsform vil bl.a. bli bestemt ved den 30 nøyaktig påkrevde medikamentfrigivelseshastighet. Imidlertid inneholder doseringsformen fortrinnsvis mellom 1 vekt% og 20 vekt%, spesielt mellom 2 vekt% og 12 vekt%, av den minst ene hydroxyalkylcellulose.

Den minst ene fettalkohol kan f.eks. være laurylalko- 35 hol, myristylalkohol eller stearylalkohol. I spesielt foretrukne utførelsesformer er imidlertid den minst ene fettalkohol cetylalkohol eller cetostearylalkohol. Mengden av den minst ene fettalkohol i foreliggende doseringsform vil bestemmes, som beskrevet ovenfor, ved den nøyaktig påkrevde

medikamentfrigivelseshastighet. Mengden vil også avhenge av hvorvidt minst én polyalkylenglycol er til stede eller fraværende fra doseringsformen. Ved fravær av minst én polyalkylenglycol inneholder doseringsformen fortrinnsvis mellom 4 vekt% og 40 vekt%, spesielt mellom 8 vekt% og 36 vekt%, av den minst ene fettalkohol. Når minst én polyalkylenglycol er til stede i doseringsformen, utgjør den sammenlagte vekt av den minst ene fettalkohol og den minst ene polyalkylenglycol fortrinnsvis mellom 4 vekt% og 40 vekt%, spesielt mellom 8 vekt% og 36 vekt%, av den totale doseringsform.

I den foretrukne doseringsform bestemmer forholdet mellom den minst ene hydroxyalkylcellulose og den minst ene fettalkohol/polyalkylenglycol til en vesentlig grad frigivelseshastigheten av medikament fra formuleringen. Et forhold mellom den minst ene hydroxyalkylcellulose og den minst ene fettalkohol/polyalkylenglycol på mellom 1:2 og 1:4 er foretrukket, med et forhold på mellom 1:3 og 1:4 spesielt foretrukket.

Den minst ene polyalkylenglycol kan f.eks. være propylenglycol eller, som er foretrukket, polyethylenglycol. Den gjennomsnittlige molekylvekt av den minst ene polyalkylenglycol er fortrinnsvis mellom 1000 og 15000, spesielt mellom 1500 og 12000.

En annen egnet oral doseringsform med kontrollert frigivelse av medikament ville omfatte et 3-alkylxanthin, en alkylcellulose (spesielt ethylcellulose), en C₁₂-C₃₆-fettalkohol og valgfritt en polyalkylenglycol.

I tillegg til de ovenfor beskrevne bestanddeler kan en oral doseringsform med kontrollert frigivelse av medikament ifølge foreliggende oppfinnelse også inneholde egnede mengder av andre materialer, f.eks. fortynningsmidler, smøremidler, bindemidler, granuleringshjelpemidler, fargetilsetninger, smakstilsetninger og glidemidler som er vanlig i den farmasøytiske teknikk.

I en foretrukket utførelsesform av foreliggende fremgangsmåte er mengden av tilsatt vann (innbefattet krystallvann) under våtgranuleringstrinnet fortrinnsvis mellom 2 og 30 ganger, spesielt mellom 4 og 20 ganger, tørrvekten av den hydrofile eller hydrofobe polymer.

Fremgangsmåter for fremstilling av doseringsformer med kontrollert frigivelse av medikament vil i det følgende beskrives kun ved hjelp av eksempler:

Bestemmelse av vanninnhold ved hjelp av fremgangsmåten ifølge Karl Fischer

1. En autotitreringsenhet ifølge Karl Fischer (Baird and Tatlock) ble oppstilt ifølge fabrikantens instruksjoner.

2. Et prøvevolum av Karl Fischer-reagens (Fisons) ble standardisert.

3. En på forhånd bestemt mengde tabletter ble malt til et fint pulver i en morter.

4. Tilnærmet 0,5 g av de pulveriserte tabletter ble innveid i prøvebeholderen.

5. Karl Fischer-reagenset ble nøytralisert i reaksjonsbeholderen og prøven ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 3 min.

6. Prøvebeholderen ble veid på nytt for å bestemme vekten av anvendt prøve.

7. Titrering ifølge Karl Fischer ble deretter utført i reaksjonsbeholderen, mengde tilsatt titreringsmiddel ble notert. Testen ble utført i to paralleller.

Eksempel 1

Theofyllin-monohydrat (330 g) og hydroxyethylcellulose (18,5 g) ble tørrblandet. Povidon (3,75 g) ble deretter oppløst i vann (40 ml), og oppløsningen ble tilsatt theofyllinblandingen sammen med ytterligere 60 ml vann. Hele blandingen ble deretter granulert, etterfulgt av tørking i en fluidisert sjikttørker (fluid bed drier, FBD) og deretter siktet gjennom en sil med maskeåpning 2,1 mm (12 mesh). Etter sikting ble granulene på nytt tørket og siktet, denne gang gjennom en sil med maskeåpning 1,6 mm (16 mesh). Granulene ble deretter avkjølt.

Cetostearylalkohol (30 g) og polyethylenglycol (PEG) 6000 (37,5 g) ble blandet og oppvarmet for å gi en smeltet blanding. Voks-/PEG 6000-blandingen ble deretter tilsatt granulene og granulert. De voksovertrukne granuler ble avkjølt og siktet gjennom en sil med maskeåpning 1,6 mm (16 mesh). Til

slutt ble de voksovertrukne granuler blandet med magnesiumstearat (7,5 g) og talkum (7,5 g) og sammenpresset for å gi 1000 tabletter, hver med den følgende formulering:

	<u>mg/tablett</u>
5	
Theofyllin-monohydrat	330,0
Hydroxyethylcellulose	18,5
Povidon	3,75
Cetostearylalkohol	30,0
10 Polyethylenglycol 6000	37,5
Magnesiumstearat	7,5
Talkum	7,5

Vanninnholdet av disse tabletter (etter Karl Fischer)
15 var 5,5 vekt% (av den totale tablettvekt).

Eksempel 2

Fremgangsmåten ifølge eksempel 1 ble fulgt for å gi 1000 tabletter, hver med den følgende formulering:

	<u>mg/tablett</u>
20	
Theofyllin-monohydrat	220,0
Hydroxyethylcellulose	12,5
Povidon	2,5
25 Cetostearylalkohol	20,0
Polyethylenglycol 6000	10,0
Magnesiumstearat	5,0
Talkum	5,0

30 Vanninnholdet av disse tabletter (etter Karl Fischer)
var 5,9 vekt% (av den totale tablettvekt).

Eksempel 3

Fremgangsmåten ifølge eksempel 1 ble fulgt for å gi
35 1000 tabletter, hver med den følgende formulering:

	<u>mg/tablett</u>
Theofyllin-monohydrat	440,0
Hydroxyethylcellulose	25,0
Povidon	5,0
5 Cetostearylalkohol	40,0
Polyethylenglycol 6000	50,0
Magnesiumstearat	10,0
Talkum	10,0

10 Vanninnholdet av disse tabletter (etter Karl Fischer)
var 6,5 vekt% (av den totale tablettvekt).

Eksempel 4

15 Fremgangsmåten ifølge eksempel 2 ble fulgt med unntak
av at tablettene hadde et vanninnhold (etter Karl Fischer) på
8,1 vekt% (av den totale tablettvekt).

Eksempel 5

20 Fremgangsmåten ifølge eksempel 2 ble fulgt med unntak
av at tablettene hadde et vanninnhold (etter Karl Fischer) på
9,7 vekt% (av den totale tablettvekt).

25 Oppløsningen av tabletter fremstilt ifølge eksempler
2, 4 og 5 ble målt ved 37 °C ved hjelp av USP Paddle-frem-
gangsmåten i USP-buffer (900 ml, pH 6,5) ved 100 rpm. Resul-
tatene er gitt i tabell 1.

Tabell 1

<u>Eksempel</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
1 time	14,4	16,5	18,4
2 timer	22,6	26,6	29,1
4 timer	36,3	42,9	45,2
35 6 timer	47,0	55,0	59,4
8 timer	57,4	66,2	71,3
10 timer	66,9	76,5	81,6
12 timer	76,2	86,2	91,3
14 timer	85,0	94,0	97,5

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en fast, oral doseringsform med regulert frigivelse av medikament omfattende
 - 5 (a) våtgranulering av minst én hydrofil eller hydrofob polymer og et 3-alkylxanthin med vann under dannelse av granuler,
 - (b) tørking av granulene,
 - (c) blanding av granulene med minst én voks med et
10 smeltepunkt mellom 25°C og 90°C, og
 - (d) valgfri sammenpressing og forming av granulene, k a r a k t e r i s e r t v e d at granulene tørkes i en slik grad at den faste, orale doseringsform med regulert frigivelse av medikament inneholder mellom 3 vekt% og 10 vekt%,
15 fortrinnsvis mellom 4 vekt% og 9 vekt%, vann.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d et vanninnhold mellom 4 vekt% og 8 vekt%, fortrinnsvis mellom 5 vekt% og 7 vekt%, av
20 den orale doseringsform.

3. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at 3-alkylxanthinet omfatter et 1,3-dimethylxanthin, fortrinnsvis theofyllin.
25

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at doseringsformen inneholder mellom 40 vekt% og 85 vekt%, fortrinnsvis mellom 50
30 vekt% og 80 vekt%, theofyllin.

5. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-4, k a r a k t e r i s e r t v e d at doseringsformen inneholder mellom 1 vekt% og 20 vekt%, fortrinnsvis mellom 2 vekt%
35 og 12 vekt%, av den minst ene hydrofile eller hydrofobe polymer.

6. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-5, karakterisert ved at den minst ene hydrofile eller hydrofobe polymer omfatter en celluloseether, fortrinnsvis en hydroxyalkylcellulose eller en carboxyalkylcellulose.

5

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, karakterisert ved at celluloseetheren omfatter hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose eller hydroxyethylcellulose, fortrinnsvis hydroxyethylcellulose.

10

8. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-7, karakterisert ved at doseringsformen inneholder mellom 4 vekt% og 40 vekt%, fortrinnsvis mellom 8 vekt% og 36 vekt%, av den minst ene voks.

15

9. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-8, karakterisert ved at den minst ene voks omfatter en polyalkylenglycol, en fettsyre, en fettsyreester eller en fettalkohol, fortrinnsvis en C₁₂-C₃₆-fettalkohol.

20

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, karakterisert ved at fettalkoholen omfatter C₁₄-C₂₂-fettalkohol, fortrinnsvis myristylalkohol, stearylalkohol, cetylalkohol eller cetostearylalkohol, spesielt cetylalkohol eller cetostearylalkohol.

25

30

35