



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 322903

(13) B1

(51) Int Cl.

A61K 9/54 (2006.01)

A61K 31/708 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20005879	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.08.04 PCT/US98/16128
(22)	Inng.dag	2000.11.21	(85)	Videreføringsdag	2000.11.21
(24)	Løpedag	1998.08.04	(30)	Prioritet	1998.05.22, US, 83597
(41)	Alm.tilgj	2001.01.18			
(45)	Meddelt	2006.12.18			
(73)	Innehaver	Bristol-Myers Squibb Co , P O Box 4000, NJ08543-4000 PRINCETON, US			
(72)	Oppfinner	Gary J Wiley, 72 Tuscany Drive, NJ08527 JACKSON, US			
		Ismat Ullah, 2 Mockingbird Court, NJ08152 CRANBURY, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS , Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk blanding av enterisk belagte små kuler og farmasøytisk blanding fremstilt med fremgangsmåten			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 88/02629			
(57)	Sammendrag				

Det beskrives en enterisk overtrukket farmasøytisk blanding med høyt virkestoffinnhold som innbefatter en kjerne omfattende et virkestoff som er ømfintlig for pH lavere enn 3, så som ddl, hvor blandingen fortrinnsvis har form av kuler som har et enterisk overtrekk dannet av metakrylsyre-kopolymer, mykner og et ytterligere overtrekk omfattende et anti-adhererende middel. Disse såkalte kulene har utmerket motstandsdyktighet mot desintegrasjon ved pH lavere enn 3, men har utmerkede medikamentfrigjøringssegenskaper ved høyere pH enn 4,5. En ny fremgangsmåte for fremstilling av nevnte farmasøytiske blanding er også beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk blanding av enterisk belagte små kuler og farmasøytisk blanding fremstilt med fremgangsmåten.

Oppfinnelsen omhandler fremstilling av en enterisk overtrukket farmasøytisk blanding som omfatter et syrelabilt medikament med høyt virkestoffinnhold som er
5 ømfintlig for et pH-miljø på mindre enn 3, ddl, hvor blandingen også er i form av kuler eller tabletter som omfatter et enterisk overtrekk, så som Eudragit L-30-D 55, og en mykner, men som ikke fordrer et underlag, og hvor kulene også har et anti-adhererende overtrekk. De såkalte kulene har utmerket motstand mot nedbrytning
10 ved pH mindre enn 3, men har utmerkede medikament-frigjøringssegenskaper ved høyere pH enn 4,5.

Enteriske overtrekk har i mange år vært benyttet for å stanse frigjøring av medikament fra peroralt inntagbare doseringsformer. Avhengig av sammensetningen og/eller tykkelsen er de enteriske overtrekkene motstandsdyktige mot mavesaft i
15 nødvendige tidsrom før de begynner å desintegreres, og muliggjør langsom frigjøring av medikamentet i den nedre del av mavesekken eller øvre del av tynntarmen. Eksempler på enkelte enteriske overtrekk er omtalt i US-patent 5.225.202, som herved inkorporeres ved referanse. Som angitt i US-patent 5.225.202, er enkelte eksempler på tidligere anvendte overtrekk bivoks og glyceryl-monostearat; bivoks ,
20 skjellakk og cellulose; og cetylalkohol, mastiks og skjellakk, så vel som skjellakk og stearinsyre (US-patent 2.809.918); polyvinylacetat og etylcellulose (US-patent 3.835.221) og nøytrale kopolymerer av polymetakrylsyreestere (Eudragit L30D) (F.W. Goodhart *et al.*, Pharm. Tech., s. 64-71, april 1984); kopolymerer av metakrylsyre og metakrylsyremetylester (Eudragit-typer) eller en nøytral kopolymer av
25 polymetakrylsyreestere som inneholder metallstearater (Metha *et al.*, US-patent 4.728.512 og 4.794.001).

De fleste enteriske overtrekkspolymerer begynner å bli løselige ved pH 5,5 og høyere, med maksimale løsningshastigheter ved pH høyere enn 6,5.

Det er beskrevet en rekke farmasøytiske blandinger med enterisk overtrekk
30 og/eller forlenget frigjøring, og fremgangsmåtene for fremstilling av disse blandinger. Selv om enkelte av disse tidligere beskrevne blandinger formes til små kuler eller pellets, omfatter de ofte en rekke ekstra ingredienser i tillegg til medikamentene, så som fyllstoffer, buffere, bindemidler og fuktemidler, som alle bidrar til blandingens masse og reduserer den virkestoffmengde som kan inngå i

blandingen. Fremgangsmåtene for å fremstille disse ovennevnte farmasøytiske blandinger fordrer flere tidkrevende trinn, herunder trinn for påføring av underlag og ytre overtrekk. Mange av disse farmasøytiske blandinger er dessuten beregnet for avgivelse i den nedre GI-trakt, dvs. i colon, i stedet for den øvre del av tarmen, dvs. duodenum.

US-patent 5.225.202 beskriver enterisk overtrukne farmasøytiske blandinger som gjør bruk av et overtrekk av nøytralisert hydroksypropylmetylcellulose-ftalatpolymer (HPMCP). De omtalte farmasøytiske blandinger omfatter en syrelabil medikamentkjerne, et desintegrasjonsmiddel, ett eller flere buffermidler for å gi øket gastrisk beskyttelse i tillegg til det enteriske overtrekk, så vel som det enteriske overtrekk og en mykner. Den farmasøytiske blanding kan også innbefatte ett eller flere laktose-, sukker- eller stivelses-fyllstoffer. I henhold til oppfinnelsen omtalt i denne referanse, benyttes det når kjernen innbefatter et medikament som er uforlikelig med det enteriske overtrekkslag, et ytterligere underlag som virker som en fysisk barriere mellom kjernen og det ytre enteriske overtrekkslag, for å forhindre interaksjon mellom det syrelabile medikament og det sure enteriske overtrekk. Det HPMCP enteriske overtrekk starter sin løsningsprosess ved pH 5,0. Fremgangsmåten for fremstilling av denne farmasøytiske blanding fordrer en rekke drasjerings-trinn for å påføre underlaget og deretter det enteriske overtrekk.

US-patent 5.026.560 beskriver en farmasøytisk blanding og en fremgangsmåte for fremstilling av en slik farmasøytisk blanding, hvor den farmasøytiske blandingen omfatter en nonpareil kjerne fremstillet ved å belegge sakkarose med maisstivelse, påsprøyte kjernen et vandig bindemiddel i en løsning av vann eller etanol og med et spraypulver som inneholder et medikament og lav-substituert hydroksypropylcellulose, etterfulgt av påføring av det enteriske overtrekk.

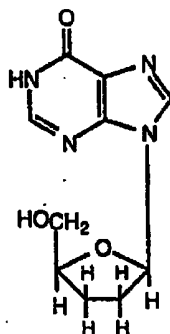
US-patent 4.524.060 omtaler en langsomt frigjørende farmasøytisk blanding med forsinket frigjøring for behandling av hypertensive pasienter, og som omfatter en blanding av mikronisert indoramin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, et vann-kanaliserende middel, et fuktemiddel og et desintegrasjonsmiddel, hvor blandingen har form av en ukomprimert pellet og har et enterisk overtrekk eller et overtrekk med forsinket frigjøring som er permeabelt for gastrointestinale væsker.

US-patent 5.536.507 er rettet mot en farmasøytisk blanding som har et overtrekk med forsinket frigjøring eller enterisk belegg, hvor blandingens virkestoff er

beregnet på frigjøring av en vesentlig mengde av medikamentet nær innløpet til, eller inne i, tykktarmen og ved en pH på ca. 6,4-7,0.

Farmasøytiske blandinger som omfatter et medikament som er ustabilt i et surt miljø, som f.eks. i mavesekken, og som ikke er passende buffret, vil fordre et enterisk beskyttende overtrekk for å forhindre frigjøring av slike medikamenter før de når tarmen.

ddl (også kjent som didanosin eller 2',3'-dideoksyinosin, og markedsført av Bristol-Myers Squibb Co. under handelsbetegnelsen Videx®), er et syrelabilt medikament som har formelen



og som har vist seg å være effektivt ved behandlingen av pasienter med det HIV-virus som forårsaker AIDS. Blandingen og fremgangsmåten for inhibering av HIV-replikasjon med 2',3'-dideoxyinosin har vært rapportert. Se US-patent 4.861.759, 5.254.539 og 5.616.566, som herved inkorporeres ved referanse. Mer nylig har Videx® fått omfattende anvendelse som en komponent av de nye terapeutiske blandinger som benyttes til behandling av AIDS. Det er også et syrelabilt medikament som er følsomt for et lavt pH-miljø og som vil nedbrytes i mavesekken.

Videx® er alminnelig tilgjengelig i en rekke perorale doseringsformer, inklusivt tyggbare, dispergerbare buffrede tabletter i styrker på 25, 50, 100 eller 150 mg didanosin. Alle tabletter er buffret med kalsiumkarbonat og magnesiumhydroksyd. Videx®-tabletter inneholder også aspartam, sorbitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, Polyplasdon®, mandarin/appelsin-aroma og magnesiumstearat. Videx® Buffered Powder for Oral Solution er tilgjengelig for peroral administrering i enhetsdosepakninger inneholdende 100, 167 eller 250 mg didanosin. Pakninger av hver produktstyrke inneholder også en citrat/fosfatbuffer (sammensatt av dibasisk

natriumfosfat, natriumcitrat og sitronsyre) og sakkarose. En Videx® Pediatric Powder for Oral Solution er også tilgjengelig og leveres for peroral administrering i 4- eller 8-ounce glassflasker inneholdende henholdsvis 2 eller 4 gram didanosin, og er til å blande med kommersielt syrenøytraliserende middel før peroralt inntak.

5 Særlig når det gjelder tabletter, enten de inntas for seg eller som del av et kombinasjons- (cocktail) terapiregime, er dagens tyggbare, dispergerbare, buffrede tabletter ikke hensiktsmessige når det gjelder lettvinnt anvendelse for pasienten. Mens de øvrige produktene som er en del av den terapeutiske AIDS-cocktail, er kapsler eller tabletter som lett kan svelges, må Videx® (her omtalt som «ddl») Chewable/-
10 Dispersible Buffred Tablets, tygges grundig, knuses manuelt eller dispergeres jevnt i vann før administrering. Siden ddl nedbrytes hurtig ved sur pH, inneholder ddl, i dens tyggbare/dispergerbare form og i dets bufferede pulver for oral oppløsning, buffermidler, og administreres sammen med syrenøytraliserende midler i pulverform ved pediatrik anvendelse. Tilstedeværelsen av de store mengdene syre-
15 nøytraliserende komponenter i formuleringen, kan imidlertid føre til betydelig GI-ubalanse som gjør seg bemerket ved alvorlig diaré. Mange pasienter klager også over tyggingen av de store ddl-tablettene (dose=2 tabletter á 2,1 g), på smaken av ddl eller over den tid som trengs for å dispergere tablettene og på det væskevolum (4 oz) som fordres for dosen. Alle disse faktorene sammen med det faktum at det
20 markedsføres andre nukleosidanaloge medikamenter i en mer lettvinnt doseringsform (dvs. kapsler eller mindre tabletter), nødvendiggjør utviklingen av en ny doseringsform av ddl som er lett å svelge og som ikke forårsaker ubehagelige bivirkninger.

Någjeldende dose for voksne på 200 mg to ganger per dag eller eventuelt 400 mg daglig, ville fordre kuler eller partikler med meget høyt medikamentinnhold
25 slik at 400 mg dosen kunne la seg innkapsle i en enkelt kapsel. En formulering med lavere medikamentinnhold ville fordre flere kapsler/doser, som fra pasientens synspunkt ville være en mindre hensiktsmessig doseringsform.

Det tilveiebringes derfor et overtrekk som forhindrer frigjøring av medikamentet i mavesekken, men muliggjør frigjøring av medikamentet i tynntarmen,
30 hvorved behovet for et syrenøytraliserende middel som kan forårsake GI-ubalanse ved kronisk anvendelse, elimineres. Farmasøytiske blandinger som innbefatter et medikament som er ustabil i et surt miljø, som f.eks. i mavesekken, vil således

fordre et slikt beskyttende overtrekk for å forhindre frigjøring av virkestoffet før det når tarmen.

Beskrivelse av tegningen

5 FIG. 1 er et flytskjema som illustrerer fremgangsmåten for fremstilling av den enterisk overtrukne farmasøytiske blanding ifølge foreliggende oppfinnelse.

I henhold til foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk blanding, som innbefatter et medikament som kan nedbrytes i et miljø med lav pH, men som beskyttes fra dette av det enteriske over-
10 trekk og en enterisk overtrukket, farmasøytisk blanding med høyt virkestoffinnhold fremstilt med fremgangsmåten. I et første aspekt omfatter foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytisk blanding av enterisk belagte små kuler, kjennetegnet ved at den omfatter:

(a) å blande en tørr blanding av et medikament som er 2',3'-dideoksyinosin,

15 valgfritt en desintegrant, og eventuelt et bindemiddel med et granuleringsløsningsmiddel for å danne en våt masse;

(b) ekstrudering av den våte massen for å danne et ekstrudat,

(c) sfæronisering av ekstrudatet for å danne små kuler, og

(d) under sfæronisering å støve de små kulene med et tørt pulver inneholdende

20 medikament som er 2',3'-dideoksyinosin, valgfri desintegrant og valgfritt bindemiddel, som er i de samme andeler som inneholdt i den våte massen for å danne ikke-agglomeriserende små kuler,

(e) tørking av de ikke-agglomeriserende små kulene for å danne tørre små kuler, og

25 (f) å danne et enterisk belegg på de tørre små kulene, derigjennom dannende en farmasøytisk blanding av enterisk belagte små kuler, hvor det enteriske belegget tilveiebringer beskyttelse av 2',3'-dideoksyinosin ved en pH på mindre enn 3, men vil tillate medikamentfrigjøring ved en pH på 4,5 eller høyere. Foretrukket kjennetegnes fremgangsmåten av at andelene av bestanddeler inneholdt av den våte massen er mellom 50% til 100 vekt% av 2',3'-dideoksyinosin, mellom omtrent 0% til 10 vekt% av
30 desintegrant, og mellom omtrent 0% til 10 vekt% av bindemiddel, derigjennom formende høypotente, små kuler. I et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse omfattes en farmasøytisk blanding av enterisk belagte små kuler, kjennetegnet ved at de er fremstilt ved en fremgangsmåte som omfatter:

- (a) å blande en tørrblanding av et medikament som er 2',3'-dideoksyinosin valgfritt en desintegrant, og valgfritt et bindemiddel med et granuleringsløsningsmiddel, for å danne en våt masse;
- (b) ekstrudering av den våte massen for å danne et ekstrudat,
- 5 (c) sfæronisering av ekstrudatet for å danne små kuler, og
- (d) under sfæronisering å støve de små kulene med et tørt pulver inneholdende medikament som er 2',3'-dideoksyinosin, den valgfrie desintegrant og det valgfrie bindemiddel som, er i de samme andeler som inneholdt i den våte massen for å danne ikke-agglomeriserende kuler,
- 10 (e) tørke de ikke-agglomeriserende små kulene for å danne tørre små kuler, og
- (f) danne et enterisk belegg på de tørre små kulene, for derved å danne en farmasøytisk blanding av enterisk belagte små kuler, hvor det enteriske belegget tilveiebringer beskyttelse av 2',3'-dideoksyinosin ved en pH på mindre enn 3, men vil tillate medikamentfrigjøring ved en pH på 4,5 eller høyere. Den farmasøytiske
- 15 blanding ifølge oppfinnelsen, som med fordel har form av kuler, pellets eller tabletter, innbefatter en kjerne som omfatter et medikament som er følsomt for et miljø med lav pH, ddl, og eventuelt et bindemiddel, et desintegrasjonsmiddel eller svellende middel og et fyllstoff. Kjernen omfatter foretrukket et enterisk overtrekk omkring kjernen som innbefatter en metakrylsyre-kopolymer og en mykner. Den
- 20 farmasøytiske blandingen kan videre omfatte et anti-adhererende overtrekk.

Det nye enterisk overtrukne farmasøytikum ifølge oppfinnelsen vil sørge for beskyttelse av medikamentet ddl, ved pH lavere enn 3 (som forekommende i mavesekken), men vil tillate medikamentfrigjøring ved en pH på 4,5 eller høyere (som forekommende i den øvre del av tarmen).

25 Den farmasøytiske blanding ifølge oppfinnelsen innbefatter medikament som er kjemisk ustabil i sure miljøer. Den farmasøytiske blanding ifølge oppfinnelsen gir utmerket beskyttelse i meget sure miljøer ($\text{pH} < 3$), mens den ikke forsinker den hurtige frigjøring i områder med pH på 4,5 eller høyere, så som i tynntarmen.

De fleste av de enteriske overtrekksmaterialer som er kjent på området, er av 30 sur natur og kan følgelig forårsake kjemisk ustabilitet når de er i kontakt med syrelabile ingredienser. Dette gjelder særlig under høy temperatur og fuktige betingelser som forekommer under en vandig overtrekksprosess. For å minske denne syreforårsakede ustabilitet, påføres vanligvis et beskyttende overtrekk eller underlag mellom partiklene, kulene, pellets, etc. og det enteriske overtrekk. Dette beskyttende

overtrekk adskiller det syrelabile medikament fysisk fra det sure enteriske overtrekk og forbedrer følgelig stabiliteten av formuleringen.

Det beskrives således en fremgangsmåte hvorved tabletter, kuler, pellets og/eller partikler som inneholder syrelabile medikamenter, med hell kan påføres et enterisk overtrekk i vandig tilstand uten påføring av det beskyttende overtrekk eller underlag. Fremgangsmåten innebærer heving av pH av den enteriske overtrekks-suspensjonsløsningen ved å benytte alkaliserende midler. Overtrekkssuspensjonens pH heves til under det punkt hvor den enteriske integritet av polymeren kunne gå tapt. Fremgangsmåten kan også involvere inklusjon av bindemidler, så som natriumkarboksymetylcellulose, fyllstoffer, så som mikrokrySTALLINSK cellulose, desintegrasjonsmidler som natriumstivelsesglykolat, og andre hjelpestoffer, så som magnesiumoksyd, som er av relativt alkalisk natur, i de formuleringer som er beregnet for enterisk drasjering. Disse trinnene gir en mer stabil sammensetning for det syrelabile medikament i kjernen. Resultatet er at det ikke er noen uforlikelighet og intet behov for et beskyttende underlag mellom det syrelabile medikament og det sure enteriske overtrekk. Denne fremgangsmåten eliminerer ikke bare det kostbare ytterligere underlag, men muliggjør hurtigere frigjøring av medikamentet i og med at det ekstra underlag forsinket virkestoff-frigjøring.

Normalt dannes medikamentkuler ved å fremstille en fuktig masse som ekstruderes til tråder eller nudler. Disse spinnes på en høyhastighets-roterende plate som bryter disse opp i mindre stykker og avrunder endene for å danne kuleformede partikler etter en prosess kjent som sfæronisering. Denne sfæronisering utvikler sentrifugalkrefter. Dersom partiklene ikke har nok fuktighets-absorberende middel, vil fuktigheten under disse kreftene trekkes ut av partiklene (trekkes til overflaten), hvilket vil forårsake agglomerering. MikrokrySTALLINSK cellulose er et godt fuktighets-absorberende middel og er derfor et utmerket sfæroniserings-hjelpemiddel. Ofte trengs mer enn 15%, og vanligvis mer enn 30%, for å oppnå gode sfæroniserings-karakteristika.

Det har vært observert at det når fuktighet under sfæronisering trekkes til overflaten, kan bestrøs pulver på partiklene for å stanse fuktigheten og forhindre agglomerering. Oppfinnerne har antatt at denne prosess kunne benyttes til fullstendig å eliminere bruken av fuktighetsabsorberende middel i formulering for å fremstille kuler med høyt medikamentinnhold. Oppfinnerne har videre antatt at medikamentet med det tørre bindemiddel (om nødvendig) og et eventuelt

desintegrasjonsmiddel kunne blandes. En hoveddel av denne tørre blanding kunne fukt-knas og ekstruderes, og den gjenværende tørre blanding benyttes for å stanse fuktigheten som kommer til overflaten under sfæronisering. Denne teknikk tillater meget høye virkestoffinnhold og vil ikke endre sammensetningen av kulen uansett
5 mengden av tørr blanding benyttet for forstøvning.

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse muliggjør dannelse av kuler med meget høyt virkestoffinnhold (opptil 100%) og innebærer i alminnelighet fremstilling av en tørrblanding av pulverisert medikamentsubstans med eller uten en meget liten mengde passende bindemiddel og eventuelt desintegrasjonsmiddel.

10 Selve virkestoffet, virkestoff/tørt bindemiddelblanding eller virkestoff/tørt bindemiddel/desintegrasjonsblandingen bør kunne bli klebrig etter fukting. En vesentlig del (70-95%) av denne blandingen våt-knas, ekstruderes og sfæroniseres slik som det konvensjonelt foretas på området kuledannelse. En mindre andel (5-30%) av blandingen settes tilside for påstrøing. Etter som sfæroniseringsprosessen skrider
15 frem, brekkes ekstrudatstrimler og partiklene avrundes. Under denne prosessen trekkes fuktighet ut av disse partiklene. Den del av tørrblandingen som tidligere er satt tilside, bestrøs på de fuktige partiklene for å stanse overflatefuktigheten. Dette gjør partiklene relativt tørre og i stand til å bevege seg etter et konvensjonelt kjededannende mønster. Følgelig skrider sfæroniseringen av kulene frem uten
20 agglomerering. Ofte fremstilles enterisk overtrukne eller modifiserte frigjørende kuler eller partikler for peroral avgivelse av medikamentene i kapsel-doseringsform. Etter peroralt inntak løses kapselskallet opp slik at innholdet i kapselen kan eksponeres for mavesekkinnholdet. På grunn av nærværet av væsker i mavesekken fuktes eksponerte partikler. Dersom de fuktige partiklene ikke kleber seg sammen, vil de
25 dispergeres i mavesekkinnholdet og kunne begynne å gå over i duodenum på basis av størrelsesfordeling og andre faktorer som styrer den gastriske gjennomgangstid. Dersom imidlertid partiklene blir klebrige etter fukting, kan de klebe sammen til én eller flere klumper. I så fall kan slike klumper oppføre seg som store partikler og deres uttømmingstid fra maven vil variere avhengig av størrelsen og styrken av de
30 dannede klumper. I så fall vil en slik doseringsform ikke oppføre seg som et ekte multipartikkelsystem. For å løse dette problem overtrekkes i henhold til fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse, enterisk overtrukne kuler, pellets, partikler eller tabletter, med et hydrofobt materiale før innkapsling. Mengden av hydrofobt overtrekk holdes på et nivå hvor det er akkurat tilstrekkelig til å forhindre partikkel-

klebing etter at kapselskallet er oppløst, men ikke for meget til å forsinke oppløsning. Ved denne enkle fremgangsmåte oppfører partiklene seg som individuelle partikler, og den gastriske gjennomgangstid er nærmere til det forventede for den partikkelstørrelse som doseringsformen ble konstruert for, og resulterer således i en mer forutsigbar og mindre varierende doseringsform.

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse illustrerer fremstillingen av høypotente (opptil 100%) (uovertrukne) kuler for syrelabilt medikament, ddl, ved å benytte en vandig prosess. Det fordres intet spesialutstyr, idet konvensjonelt ekstrusjons- og sfæroniseringsutstyr ble funnet å være tilstrekkelig for kuledannelse.

Bruk av et alkalisk bindemiddel, som f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, og støvpåføring under sfæronisering med en tørrblanding som omfatter medikamentet, og eventuelt bindemiddel og et desintegrasjonsmiddel, sikret kjemisk stabilitet av medikamentet og maksimaliserte virkestoffinnholdet. Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse resulterte i høyt utbytte (>90%) av kuler av en snever partikkelstørrelsesfraksjon.

Oppfinnelsen er tilpasset farmasøytiske blandinger, som f.eks. kuler, pellets eller tabletter, fortrinnsvis kuler, som inneholder ddl som virkestoff. ddl vil forekomme i en mengde på opptil ca. 100% av blandingen i de overtrukne kulene.

De overtrukne kulene passerer først gjennom mavesekken. Gjennomgangstiden i mavesekken er ca. 2 timer, og pH i dette området er ca. 1 til 3. Den enteriske overtrekkskomponent lar medikamentkjernen forbli i det vesentlige intakt og forhindrer således det farmakologiske virkestoff i å frigis i dette området eller syren fra å trenge gjennom til kulekjernen. Kulene passerer deretter gjennom tynntarmen hvor størsteparten av den enteriske overtrekkskomponent vil løses opp og frigis det farmakologiske virkestoff i disse. I normal strømningsretning består tynntarmen av duodenum, jejunum og ileum. Gjennomgangstiden gjennom tynntarmen er ca. 2-4 timer, og pH i disse områdene er ca. 5 til ca. 7,2.

I denne sammenheng er «enterisk overtrekk» et polymermateriale eller materialer som omslutter medikamentkjernen. Det polymere enteriske overtrekksmateriale inneholder intet virkestoff, dvs. terapeutisk aktivt middel. Fortrinnsvis løses en vesentlig mengde eller hele, det polymere overtrekksmaterialet før medikamentet frigis fra doseringsformen, slik at det oppnås forsinket oppløsning av medikamentkjernen. En egnet pH-følsom polymer er en som vil oppløses av intestinale væsker ved de høyere pH-nivåer (pH høyere enn 4,5) så som i tynn-

tarmen, og derfor muliggjøre frigjøring av det farmakologiske virkestoff i tynntarms-områdene og ikke i den øvre del av GI-trakten, som f.eks. mavesekken.

Det polymere overtrekksmaterialet velges slik at det terapeutiske virkestoff vil frigjøres når doseringsformen når tynntarmen eller et område hvor pH er høyere enn 4,5. Foretrukne pH-følsomme overtrekksmaterialer er slike som forblir intakte i de lavere pH-miljøer i mavesekken, men som desintegreres eller løses ved den pH som vanligvis finnes i pasientens tynntarm. Det enteriske polymere overtrekksmaterialet begynner å løses i en vandig løsning ved pH mellom ca. 4,5 og ca. 5,5. pH-løseligheten av de enteriske polymerene benyttet i foreliggende oppfinnelse er slik at det ikke vil inntre vesentlig oppløsning av det enteriske polymerovertrekk før doseringsformen er tømt ut fra mavesekken. pH i tynntarmen øker gradvis fra ca. 4,5 til ca. 6,5 i tolvfingertarmen, til ca. 7,2 i de distale deler av tynntarmen (ileum). For å oppnå forutsigbar oppløsning som tilsvarende den gjennomgangstid av tynntarmen på ca. 3 timer og muliggjøre reproducerbar frigjøring i denne, bør overtrekket begynne å oppløses innenfor pH-området i tolvfingertarmen og fortsette å løses i pH-området i tynntarmen. Mengden av enterisk polymerovertrekk bør derfor være slik at den i det vesentlige er oppløst i løpet av den ca. 3 timers gjennomgangstid i tynntarmen.

Det farmasøytiske medikament som er tilstede i kjernen vil være et syrelabilt medikament, ddl.

Ett eller flere bindemidler kan inngå i kjernen i en mengde innen området fra ca. 0 til ca. 10%, fortrinnsvis ca. 1% av blandingens vekt. Natriumkarboksymetylcellulose er det foretrukne bindemiddel som er best egnet for slik bruk. Eksempler på andre bindemidler som kan benyttes er Avicel™ PH101, Avicel™ RC 591, Avicel™ CL-611, (FMC Corp.), Methocel™ E-5 (Dow Corp.), Stivelse 1500 (Colorcon, Ltd.), hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), polyvinylpyrrolidon, kaliumalginat og natriumalginat.

Kjernen av blandingen ifølge oppfinnelsen kan også innbefatte ett eller flere desintegrasjonsmidler eller svellingsmidler i en mengde innen området fra ca. 1% til ca. 4% av sammensetningens vekt, så som natriumstivelsesglykolat som markedsføres under varemerket EXPLOTAB (Edward Mendell Co.), Ac-Di-Sol (kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose) (FMC Corp.), croscarmellose natrium, maisstivelse eller kryssbundet polyvinylpyrrolidon.

Kjernen benyttet i den farmasøytiske blanding ifølge oppfinnelsen, kan dannes av en kule eller pellet som har en diameter på fra ca. 0,5 til ca. 5 mm, fortrinnsvis fra ca. 1 til ca. 2 mm. Kjernen vil fortrinnsvis ha form av en kule eller en pellet.

Ved dannelse av den enterisk overtrukne farmasøytiske blanding ifølge oppfinnelsen vil det bli benyttet en enterisk overtrekksløsning av Eudragit L-30-D 55. Eudragit L-30-D 55 er en vandig akrylisk harpiks-dispersjon, en anionisk kopolymer avledet fra metakrylsyre og etylakrylat med et forhold mellom frie karboksylgrupper og esteren på ca. 1:1 og en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 250.000, som leveres som en vandig dispersjon inneholdende 30 vekt% tørr lakksubstans og markedsføres av Rohm-Pharma Co., Tyskland. Som et vannbasert overtrekk benyttes ingen farlige eller miljømessig skadelige organiske løsningsmidler.

Selv om Eudragit er den foretrukne overtrekkspolymer, er oppfinnelsen ikke begrenset i denne henseende, og andre enteriske overtrekkspolymerer som er kjent på området, så som hydroksypropylmetylcelluloseftalat HP50 (HPMCP-HP50) (USP/NF 220824), HP55 (HPMCP-HP55) (USP/NF type 200731) og HP55S som er tilgjengelig fra Shin Etsu Chemical, Coateric™ (polyvinylacetatftalat) (Colorcon Ltd.), Sureteric™ (polyvinylacetatftalat) (Colorcon, Ltd.) eller Aquateric™ (celluloseacetatftalat) (FMC Corp.) og lignende, kan benyttes.

Det enteriske overtrekk vil fortrinnsvis også inneholde en mykner som fortrinnsvis er dietylftalat, selv om oppfinnelsen ikke er begrenset i så henseende, og andre myknere som trietylcitrat (Citroflex-2), triacetin, tributyl-sebecate eller polyetylenglykol kan benyttes. Eventuelt kan det påføres et anti-adhererende middel (anti-agglomerant) som med fordel er et hydrofobt materiale, så som talk, magnesiumstearat eller «fumed silika», hvorav talk foretrekkes, etter drasjering av kulen eller pelleten.

Det enteriske overtrekk som benyttes er vesentlig lettere å behandle enn tidligere rapporterte drasjeringssystemer, og er spesielt fordelaktig for drasjering av partikler (kuler) med liten diameter og liten masse, med minimale prosesseringsproblemer (agglomerering) uten behov for organiske løsningsmidler.

Ovennevnte enteriske overtrekk vil innbefatte metakrylsyre-kopolymer i en mengde på ca. 5%-30%, fortrinnsvis 10%-20% av vekten av faststoffinnholdet i den enteriske overtrekksløsning, og mykner i en mengde på ca. 1-6 vekt% og fortrinnsvis 2-3 vekt%.

Alle ovennevnte vektangivelser er basert på total konsentrasjon av faststoff i den enteriske overtrekksløsning/suspensjon.

Det enteriske overtrekk vil således inneholde fra ca. 5 til ca. 35 vekt% faststoff og fra ca. 65 til ca. 95 vekt% vann.

5 Når kjernen innbefatter et medikament som er uforlikelig med det enteriske overtrekkslag, vil det i alminnelighet bli benyttet et underlag som kan utgjøres av én eller flere filmdannere eller myknere og som kan virke som en fysisk barriere mellom kjernen og det ytre enteriske overtrekkslag. Til forskjell fra tidligere rapporterte overtrekk, så som det omtalt i US-patent 5.225.202, fordrer imidlertid den nye
10 farmasøytiske blanding ifølge oppfinnelsen, som resultat av den nye prosess benyttet for fremstilling av blandingen ifølge foreliggende oppfinnelse og pH-reguleringen av overtrekket, ikke et underlag, siden behovet for et slikt isolerende lag elimineres gjennom stabilisering av kulene med et alkaliserende middel og med vandig drasjering ved pH 5. Siden overtrekket er utviklet for å nedbrytes ved pH 5,5, muliggjør det enteriske overtrekk påført ved pH 5, relativt hurtig nedbrytning i tarmen
15 ved at det bare fordres en liten mengde ytterligere alkalitet for å bringe pH til 5,5.

Det enteriske overtrekk vil foreligge i en vekt i forhold til kjernen på fra ca. 5% til ca. 30% for frigjøring i tynntarmen, men kan økes til ca. 60% for frigjøring i colon.

En foretrukket enterisk overtrukket kuleformulering er angitt nedenfor.

20

Materiale	Mulig område %	Foretrukket total sammensetning %
KJERNE		
25 Medikament (didanosin)	50-100,0	95,00
NaCMC	0-10,0	1,00
Na stivelsesglykolat	0-10,0	4,00
OVERTREKK		
Eudragit L-30-D 55	5,0-30,0	10-20
30 Dietylfталat	0,5-6,0	1,5-3,0
ANTI-ADHERERENDE MIDDEL		
Talk	0,1-4,0	0,2-0,5

Den enterisk overtrukne farmasøytiske blanding i form av kuler eller pellets, kan fremstilles etter en fremgangsmåte som omfatter de trinn å først fremstille udrasjerte kuler ved å fremstille en tørrblanding bestående av et syrelabilt medikament, et bindemiddel, så som NaCMC og et desintegrasjonsmiddel, så som natriumstivelsesglykolat, ved å benytte en trommel-type blander, en planetblander, en planetblander eller en blander med høy skjærkraft. En andel i en mengde på fra ca. 5%-30%, og fortrinnsvis 10%-20%, av den tørkede blanding settes tilside for senere påstrøing under sfæronisering. Vann tilsettes deretter til de gjenværende 70%-95% av tørrblandingen og granuleres til en passende våtgranuleringsmasse ved å benytte en planetblander eller blander med høy skjærkraft. Våtmassen ekstruderes for eksempel ved å benytte en Nica-ekstruder eller ekstruder av annen type for å danne et ekstrudat som deretter anbringes i et sfæroniseringsapparat, så som Caleva, Nica eller annen type, for å danne fuktige kuler som bestrøs under sfæronisering med de 5%-30% av tørrblandingen som tidligere er satt tilside. Kulene siktes deretter gjennom sikteduk for å oppnå de ønskede kulestørrelser. Kulene kan deretter tørkes ved brett-tørking eller ved fluidiseringstørking. Den generelle fremgangsmåte ifølge foreliggende oppfinnelse, hvor ddl benyttes som det syrelabile medikament, er illustrert på diagrammet i FIG. 1.

De tørkede kulene eller pelletene kan deretter overtrekkes med en enterisk filmdrasjeringsuspensjon som omfatter Eudragit L-30-D og mykner (dietylftalat), ved å benytte en virvelskiktbelegger, så som et Wurster forstøvnings-beleggingssystem eller et annet egnet beleggingssystem, hvorpå de tørkes. Under fremstillingen av filmdrasjeringsuspensjonen tilsettes en NaOH-løsning til suspensjonen inntil det er oppnådd en pH på $5,0 \pm 0,1$. Stabilisering av kulene med et bindemiddel og justering av den enteriske filmdrasjeringsuspensjon til pH 5 eliminerer behovet for et underlag eller isolerende lag. Fordelen ved dette er at et enterisk overtrekk ved pH 5 tillater relativ hurtig nedbrytning i tarmen, siden det bare er en liten mengde alkalitet som fordres for å bringe pH til 5,5.

For å forhindre klumpdannelse av de filmdrasjerte kulene tilsettes deretter et hydrofobt anti-adhererende middel (talk) til de filmdrasjerte kulene og blandes.

De således dannede kulene eller pellets kan deretter fylles over i hårdkapsler, som f.eks. gelatinkapsler av varierende størrelse, avhengig av doseringen av det aktuelle medikament.

Eksemplene representerer foretrukne utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse. De etterfølgende eksempler beskriver ytterligere de materialer og metoder som benyttes for gjennomføring av oppfinnelsen, og er kun ment for illustrative formål. Alle temperaturer er uttrykt i °C om intet annet er angitt og alle mesh-angivelser er ifølge U.S. standard ASTM.

Eksempel 1

En ddl-formulering i form av enterisk overtrukne kuler som har den følgende sammensetning, ble fremstillet som beskrevet nedenfor.

SAMMENSETNING	VEKT % AV KOMPONENT	VEKT % AV SLUTT- FORMULERING
A: PELLETKJERNE		
ddl	95	77,744
Na CMC	1	0,818
Na stivelsesglykolat	4	3,273
B: OVERTREKK		
Eudragit L-30-D 55 (tørrbasis)	87	15,621
Dietylfталат	13	2,343
(pH justert til 5,0 ± 0,1)		
C: ANTI-ADHERERENDE MIDDEL		
Talk	100	0,200
D: KAPSEL		
Størrelse 0 klar kropp og løkk		

Fremstillingen av ddl-kuler begynte med sikting og blanding av en blanding av ddl, natriumstivelsesglykolat og natriumkarboksymetylcellulose. Den resulterende blanding ble deretter siktet på nytt og blandet om igjen. Ca. 10-20% av den andre blandingen ble deretter uttatt og satt tilside for påstrøing under sfæronisering. Den gjenværende blanding ble deretter granulert til et passende våtmasse-sluttpunkt ved å benytte en planetblandemaskin eller mikser med høy skjærkraft. Ca. 200-360 g

vann per 1 kg tørr blanding ble tilsatt under blanding inntil det ble oppnådd en passende våt masse for ekstrudering. Våtmassen ble ekstrudert gjennom en egnet sikt ved bruk av en ekstruder (Nica Model E140, Feeder Speed 1, Agitator Speed 1), som førte til kuler av fraksjonen ca. 10/18 mesh etter sfæronisering. Ekstrudatet ble
5 overført til en passende «sfæronizer» (Caleva Model 15 ved 500 rpm, eller Q-400 Marumerizer™ ved 700 rpm) og sfæronisert ved middels hastighet under bruk av en middels «cross-hatch plate» eller en «radial design plate» i ca. 1-5 minutter. De 10-20% av den tidligere fremstilte tørrblanding som var satt tilside, ble deretter benyttet til å bestrø kulene for å forhindre agglomerering. Etter passende
10 sfæroniseringstid ble produktet tømt over i en passende beholder.

De sfæroniserte fuktige kulene ble deretter forsiktig sendt gjennom sikter nr. 10 og nr. 18 for oppsamling av 10/18 mesh produktfraksjonen. Fraksjoner på mer enn 10 og mindre enn 18 ble sendt tilbake til ekstruderen for re-ekstrudering og re-sfæronisering. Denne prosess ble fortsatt inntil minst 90% av produktfraksjonen var
15 oppnådd. Produktfraksjonen 10/18 mesh ble deretter tørket ved å benytte en varmlufts brett-tørker eller en virvelskikktørker til et forutbestemt fuktighetsinnhold. De tørkede kulene ble siktet gjennom nr. 10 og nr. 20 mesh sikter for å fjerne eventuelle klumper eller underdimensjonerte kuler. Tørkede kuler av produktfraksjonen 10/20 mesh ble overført til en passende beholder føret med to polyetylenposer.
20 Nettovekten ble bestemt og % utbytte og tilregnelighet av kulefremstillingsprosessen ble beregnet.

For å fremstille tilstrekkelige mengder filmovertrekkssuspensjon for å dekke produksjonssatsen av kuler, ble Eudragit L-30-D 55 filtrert gjennom en sikt nr. 60 mesh for å fjerne eventuelle klumper i denne. Det filtrerte Eudragit ble veid og
25 deretter under omrøring tilsatt til en tarert beholder inneholdende halvparten av den nødvendige mengde vann. Blandingen ble omrørt kontinuerlig i 5 minutter eller inntil en jevn blanding var klart synlig. Under kontinuerlig omrøring ble beholderen tilsatt dietylftalat og omrøringen fortsatt i 20 minutter eller inntil en jevn blanding var klart synlig. Et pH-meter ble deretter standardisert ved å benytte pH 4 og pH 7 buffere.
30 Under kontinuerlig omrøring ble beholderen tilsatt en NaOH-løsning inntil det ble oppnådd en pH på $5,0 \pm 0,1$. Formelvekten av overtrekkssuspensjonen ble justert ved å benytte vann, og omrøringen ble fortsatt i ytterligere 10 minutter.

For kuledrasjeringen ble en virvelseng innrettet for et Wurster forstøvningsdrasjeringsystem eller et annet egnet drasjeringsystem. Ideelle parametere for forstøvningsdrasjeringsystemet omfattet et Aeromatic STREA-1, 300 g sats, 0,8 mm munnstykke, 8 g/min. sprøytehastighet, 1,0 bar sprøytetrykk, innløpstemperatur 64°C, utløpstemperatur 42°C; Glatt GPCG-5 med Wurster-kolonne, 1500 g, 1,2 mm munnstykke, 20 g/min. sprøytehastighet, 1,0 bar sprøytetrykk, innløpstemperatur 65°C, produkttemperatur 48°C, utløpstemperatur 42°C.

Før påføring av filmdrasjeringsuspensjonen påbegynnes, kan kulene eventuelt forvarmes til ca. 50°C i ca. 5 min. En 16 -20 vekt% filmdrasjering ble påført ved å benytte de ovenfor omtalte drasjeringsparametere. Etter fullført filmdrasjering ble innløpstemperaturen redusert for å opprettholde en produkttemperatur på ca. 50°C, hvorpå kulene ble tørket i 25 ± 10 minutter. Nettovekten av de filmdrasjerte kulene ble bestemt. Prosentandelen av filmovertrekk i forhold til kulene ble beregnet. Vekten av talktilsetning basert på nettovekten av kulene ble bestemt. Den faktiske prosentuelle økning som følge av filmovertrekket avhenger av effektiviteten av drasjeringsoperasjonen. Overtrekksmengden som påføres kan reguleres for å oppnå den tilsktede vektøkning som følge av overtrekket. Den beregnede vekt av talk ble deretter innveid. De filmdrasjerte kulene ble anbragt i en passende trommelblander sammen med talken og blandet i 15 ± 5 minutter. Kulene ble deretter overført til en egnet beholder føret med to polyetylenposer, og nettovekten ble bestemt.

De derved formede kuler ble deretter fylt over i kapsler eller hylstere, så som gelatinkapsler, for lett å kunne svelges.

Det derved dannede enterisk drasjerte ddl-produkt viste seg å gi utmerket beskyttelse mot mavesaft (ved pH 3), men ga utmerket frigjøring av ddl ved pH-verdier over 5.

EKSEMPEL 2

En foretrukket ddl-formulering i form av enterisk overtrukne kuler, ble fremstillet som følger. ddl (0,7774 kg), natriumstivelsesglykolat (0,0327 kg) og NaCMC (0,0082 kg) ble anbragt i en egnet blander/mikser. Dersom en blander av trommeltype ble benyttet, ble blandingen blandet i 10 ± 2 min. Dersom en planetblandemaskin ble benyttet, ble blandingen blandet i 10 ± 2 min. Dersom en blander med høy skjærkraft ble benyttet, ble blandingen blandet i 5 ± 2 min. Dersom

det ble benyttet en blander av trommeltype eller en planetblandemaskin, ble blandingen malt gjennom en Fitz-mølle utstyrt med hammere forover, nr. 1 plate og innstillet på middels hastighet. Dette oppmalte materialet ble deretter anbragt i en blander av trommeltype eller en planetblandemaskin og blandet i 10 ± 2 min. Før
5 blandingen ble de enkelte ingredienser dersom fjerning av klumper var nødvendig, sendt gjennom en 20 mesh rustfri stålsikt.

Omtrent 10-20% av den andre blandingen ble deretter tatt og satt tilside for påstrøing under sfæronisering. Den gjenværende blanding ble deretter granulert til et passende våtmasse-sluttpunkt ved å benytte en planetblandemaskin eller mikser
10 med høy skjærkraft. Ca. 200-360 g vann per 1 kg tørr blanding ble tilsatt under blanding inntil det ble oppnådd en passende våt masse for ekstrudering. Våtmassen ble ekstrudert gjennom en egnet sikt ved bruk av en Nica Model E140, Feeder Speed 1, Agitator Speed 1 ekstruder, som førte til kuler av fraksjonen ca. 10/18 mesh etter sfæronisering. Ekstrudatet ble overført til en passende
15 «sfæronizer», enten en Caleva Model 15 ved 500 rpm, eller en Q-400 Marumerizer™ ved 700 rpm, og sfæronisert ved middels hastighet under bruk av en middels «cross-hatch plate» (0,3 mm-0,4 mm) eller en «radial design plate» i ca. 1-3 minutter. De 10-20% av den tidligere fremstilte tørre blanding som var satt tilside, ble deretter benyttet til å påstrø kulene for å forhindre agglomerering. Etter passende
20 sfæroniseringstid ble produktet tømt over i en passende beholder.

De sfæroniserte fuktige kulene ble deretter forsiktig sendt gjennom sikter nr. 10 og nr. 18 mesh for oppsamling av 10/18 mesh produktfraksjonen. Fraksjoner på mer enn 10 og mindre enn 18 ble sendt tilbake til ekstruderen for re-ekstrudering og sfæronisering. Denne prosess ble fortsatt inntil minst 90% av produktfraksjonen var
25 oppnådd. Produktfraksjonen 10/18 mesh ble deretter tørket ved å benytte en varmlufts brett-tørker eller en virvelskikttørker innstillet på 55°C til 60°C (f.eks. Glatt GPC-5, innløpstemperatur 60°C, produkttemperatur 50°C, utløpstemperatur 42°C, for å oppnå et forutbestemt fuktighetsinnhold. De tørkede kulene ble siktet gjennom nr. 10 og nr. 20 mesh sikter for å fjerne eventuelle klumper eller underdimensjonerte
30 kuler. Tørkede kuler av produktfraksjonen 10/20 mesh ble overført til en passende beholder føret med to polyetylenposer. Nettovekten ble bestemt og % utbytte og tilregnelighet av kulefremstillingsprosessen ble beregnet.

For å fremstille tilstrekkelige mengder filmovertrekk for å dekke 1 kg av kulesatsen, utgjorde faststoffmengdene av Eudragit avsatt på 1 kg kuler, 0,1562 kg. Mengdene av dietylftalat avsatt på 1 kg kuler, var 0,0234 kg. Eudragit L-30-D 55 ble filtrert gjennom en sikt nr. 60 mesh for å fjerne eventuelle klumper i denne. Det
5 filtrerte Eudragit (0,1562 kg, tørrvekt) ble deretter under omrøring tilsatt til en tarert beholder inneholdende halvparten av den nødvendige mengde vann. Blandingen ble omrørt kontinuerlig i 5 minutter eller inntil en jevn blanding var klart synlig. Under kontinuerlig omrøring ble beholderen tilsatt dietylftalat (0,0234 kg) og omrøringen fortsatt i 20 minutter eller inntil en jevn blanding var klart synlig. Et pH-meter ble
10 deretter standardisert ved å benytte pH 4 og pH 7 buffere. Under kontinuerlig omrøring ble beholderen tilsatt en NaOH-løsning inntil det ble oppnådd en pH på $5,0 \pm 0,1$. Formelvekten av overtrekkssuspensjonen justeres ved å benytte vann, og omrøringen fortsettes i ytterligere 10 minutter.

Kulene ble deretter overtrukket ved å benytte et Wurster sprøytetdrasjerings-
15 system. Ideelle parametere for sprøytetdrasjeringsystemet omfattet et Aeromatic STREA-1, 300 g sats, 0,8 mm munnstykke, 8 g/min. sprøyte hastighet, 1,0 bar sprøytetrykk, innløpstemperatur 64°C , utløpstemperatur 42°C ; Glatt GPCG-5 med Wurster-kolonne, 1500 g, 1,2 mm munnstykke, 20 g/min. sprøyte hastighet, 1,0 bar sprøytetrykk, innløpstemperatur 65°C , produkttemperatur 48°C , utløpstemperatur
20 42°C .

Før påføring av filmdrasjeringsuspensjonen påbegynnes, kan kulene eventuelt forvarmes til ca. 50°C i ca. 5 min. og tørkes i 25 ± 10 minutter. En 16 -20 vekt% filmdrasjering ble påført ved å benytte de ovenfor omtalte drasjeringsparametere. Etter fullført filmdrasjering ble innløpstemperaturen redusert for å
25 opprettholde en produkttemperatur på ca. 50°C , hvorpå kulene ble tørket i 25 ± 10 minutter. Nettovekten av de filmdrasjerte kulene ble bestemt. Prosentandelen av filmovertrekk i forhold til kulene ble beregnet.

Vekten av den talk (på 0,2% nivå) som skulle tilsettes basert på nettovekten av kulene, ble bestemt. Den bestemte talkmengde ble deretter innveid. De film-
30 drasjerte kulene ble anbragt i en passende trommelblander sammen med talken og blandet i 15 ± 5 minutter. Kulene ble deretter overført til en egnet beholder føret med to polyetylenposer, og nettovekten ble bestemt.

De derved formede kuler ble deretter fylt over i kapsler eller hylstere, så som gelatinkapsler, for lett å kunne svelges.

Det derved dannede enterisk drasjerte ddl-produkt viste seg å gi utmerket beskyttelse mot mavesaft (ved pH 3), men ga utmerket frigjøring av ddl ved pH-verdier over 4,5.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytisk blanding av enterisk belagte små kuler, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- 5 (a) å blande en tørr blanding av et medikament som er 2',3'-dideoksyinosin, valgfritt en desintegrant, og eventuelt et bindemiddel med et granuleringsløsningsmiddel for å danne en våt masse;
- (b) ekstrudering av den våte massen for å danne et ekstrudat,
- (c) sfæronisering av ekstrudatet for å danne små kuler, og
- 10 (d) under sfæronisering å støve de små kulene med et tørt pulver inneholdende medikament som er 2',3'-dideoksyinosin, valgfri desintegrant og valgfritt bindemiddel, som er i de samme andeler som inneholdt i den våte massen for å danne ikke-agglomeriserende små kuler,
- (e) tørking av de ikke-agglomeriserende små kulene for å danne tørre små kuler,
- 15 og
- (f) å danne et enterisk belegg på de tørre små kulene, derigjennom dannende en farmasøytisk blanding av enterisk belagte små kuler, hvor det enteriske belegget tilveiebringer beskyttelse av 2',3'-dideoksyinosin ved en pH på mindre enn 3, men vil tillate medikamentfrigjøring ved en pH på 4,5 eller høyere.

20 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at andelene av bestanddeler inneholdt av den våte massen er mellom 50% til 100 vekt% av 2',3'-dideoksyinosin, mellom omtrent 0% til 10 vekt% av desintegrant, og mellom omtrent 0% til 10 vekt% av bindemiddel, derigjennom formende høypotente, små kuler.

25 3. Fremgangsmåte ifølge kravene 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at desintegranten er valgt fra gruppen bestående av natriumstivelseglykolat, kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose, croscarmellosenatrium, maisstivelse og kryssbundet polyvinylpyrrolidon.

30 4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte desintegrant er natriumstivelseglykolat.

5. Fremgangsmåte ifølge kravene 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at

bindemiddelet er valgt fra gruppen bestående av natriumkarboksymetylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, kaliumalginat og natriumalginat.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, karakterisert ved at nevnte bindemiddel er natriumkarboksymetylcellulose.

7. Fremgangsmåte ifølge kravene 1 eller 2, karakterisert ved at nevnte granuleringsløsningsmiddel er vann.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at den ytterligere omfatter trinnene å separere nevnte tørre små kuler ved anvendelse av et #10 (2mm) og et #20 (0,841mm) størrelse mesh-nett for å danne #10/#20 mesh-produktfraksjonsstørrelses-småkuler.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at det enteriske belegg er dannet fra en polymer og et mykgjørende middel.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, karakterisert ved at det mykgjørende middel er valgt fra gruppen bestående av dietylftalat, trietylcitrat, triacetin, tributylsebecate og polyetylen glykol.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, karakterisert ved at nevnte mykgjørende middel er dietylftalat.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 9, karakterisert ved at polymeren er valgt fra gruppen bestående av metakrylsyrekopolymer, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, polyvinylacetatftalat og celluloseacetatftalat.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, karakterisert ved at nevnte enteriske belegg inkluderer metakrylsyrekopolymer og dietylftalat.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 9, karakterisert ved at den ytterligere omfatter trinnet å belegge de enterisk belagte små kulene med et anti-adherent stoff for å danne anti-adherentbelagte små kuler.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, karakterisert ved at det anti-adherente middelet er valgt fra gruppen bestående av talk, magnesiumstearat eller dampet silika.

5

16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, karakterisert ved at nevnte anti-adherente stoff er talk.

17. Fremgangsmåte ifølge kravene 1 og 14, karakterisert ved at den
10 ytterligere omfatter trinnet å innkapsle de belagte små kulene i en kapsel.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at:

- (a) medikamentet er 2',3'-dideoksynosin,
- (b) desintegranten er natriumstivelsesglykolat, og
- 15 (c) bindemiddelet er natriumkarboksymetylcellulose.

19. Farmasøytisk blanding oppnåelig ved fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1-18.

20 20. Farmasøytisk blanding oppnåelig ved fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1-18, karakterisert
ved at en pluralitet av nevnte små kuler er innkapslet i en kapsel for oral administrering.

25 21. Farmasøytisk blanding av enterisk belagte små kuler, karakterisert ved at de er fremstilt ved en fremgangsmåte som omfatter:

- (a) å blande en tørrblanding av et medikament som er 2',3'-dideoksynosin valgfritt en desintegrant, og valgfritt et bindemiddel med et granuleringsløsningsmiddel, for å danne en våt masse;
- 30 (b) ekstrudering av den våte massen for å danne et ekstrudat,
- (c) sfæronisering av ekstrudatet for å danne små kuler, og
- (d) under sfæronisering å støve de små kulene med et tørt pulver inneholdende medikament som er 2',3'-dideoksynosin, den valgfrie desintegrant og det valgfrie

bindemiddel som, er i de samme andeler som inneholdt i den våte massen for å danne ikke-agglomeriserende kuler,

(e) tørke de ikke-agglomeriserende små kulene for å danne tørre små kuler, og

(f) danne et enterisk belegg på de tørre små kulene, for derved å danne en

- 5 farmasøytisk blanding av enterisk belagte små kuler, hvor det enteriske belegget tilveiebringer beskyttelse av 2',3'-dideoksyinosin ved en pH på mindre enn 3, men vil tillate medikamentfrigjøring ved en pH på 4,5 eller høyere.

22. Farmasøytisk blanding ifølge krav 21, k a r a k t e r i s e r t v e d at andelene
10 av bestanddeler inneholdt i den våte massen er mellom omtrent 50% til omtrent 100 vekt% av 2',3'-dideoksyinosin, mellom omtrent 0% til omtrent 10 vekt% av desintegrant, og mellom omtrent 0% til omtrent 10 vekt% av bindemiddel, derigjennom formende høypotente små kuler.

- 15 23. Farmasøytisk blanding ifølge krav 21 eller 22, k a r a k t e r i s e r t v e d at desintegranten er valgt fra gruppen bestående av natriumstivelseglykolat, kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose, croscarmellosenatrium, maisstivelse og kryssbundet polyvinylpyrrolidon.

- 20 24. Farmasøytisk blanding ifølge krav 23, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte desintegrant er natriumstivelseglykolat.

- 25 25. Farmasøytisk blanding ifølge kravene 21 eller 22, k a r a k t e r i s e r t v e d at bindemiddelet er valgt fra gruppen bestående av natriumkarboksymetylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, kaliumalginat og natriumalginat.

26. Farmasøytisk blanding ifølge krav 25, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte bindemiddel er natriumkarboksymetylcellulose.

- 30 27. Farmasøytisk blanding ifølge kravene 21 eller 22, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte granuleringsløsningsmiddel er vann.

28. Farmasøytisk blanding ifølge krav 22, k a r a k t e r i s e r t v e d at fremgangsmåten for fremstilling ytterligere omfatter trinnene å separere nevnte tørre

små kuler ved anvendelse av et #10 (2 mm) og et #20 (0,841 mm) størrelse mesh-nett for å danne #10/#20 (2mm/0,841mm) mesh-produktfraksjonsstørrelses-småkuler.

- 5 29. Farmasøytisk blanding ifølge krav 21, k a r a k t e r i s e r t v e d at det enteriske belegg er dannet fra en polymer og et mykgjørende middel.
30. Farmasøytisk blanding ifølge krav 29, k a r a k t e r i s e r t v e d at det mykgjørende middel er valgt fra gruppen bestående av dietylftalat, trietylcitrat,
10 triacetin, tributylsebecate og polyetylenglycol.
31. Farmasøytisk blanding ifølge krav 30, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte mykgjørende middel er dietylftalat.
- 15 32. Farmasøytisk blanding ifølge krav 29, k a r a k t e r i s e r t v e d at polymeren er valgt fra gruppen bestående av metakrylsyrekopolymer, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, polyvinylacetatftalat og celluloseacetatftalat.
33. Farmasøytisk blanding ifølge krav 32, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte
20 enteriske belegget inkluderer metakrylsyrekopolymer og dietylftalat.
34. Farmasøytisk blanding ifølge krav 29, k a r a k t e r i s e r t v e d at fremgangsmåten for fremstilling ytterligere omfatter trinnet å belegge de enterisk belagte små kulene med et anti-adherent stoff for å danne anti-adherentbelagte små
25 kuler.
35. Farmasøytisk blanding ifølge krav 34, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anti-adherente middelet er valgt fra gruppen bestående av talk, magnesiumstearat eller dampet silika.
30
36. Farmasøytisk blanding ifølge krav 35, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte anti-adherente stoff er talk.

37. Farmasøytisk blanding ifølge kravene 21 og 34, k a r a k t e r i s e r t v e d a t fremgangsmåten for fremstilling ytterligere omfatter trinnet å innkapsle de belagte små kulene i en kapsel.

- s 38. Farmasøytisk blanding ifølge krav 22, k a r a k t e r i s e r t v e d a t:
- (a) medikamentet er 2',3'-dideoksyinosin,
 - (b) desintegranten er natriumstivelsesglykolat, og
 - (c) bindemiddelet er natriumkarboksymetylcellulose.

FIG. 1

