



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2180882 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.07.29
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.03.27
(86)	Europeisk søknadsnr	08838805.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.09.26
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.05.05
(30)	Prioritet	2007.10.19, JP, 2007272700
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP-Japan
(72)	Oppfinner	SUZUKI, Kai, c/o OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.1-7-1 DoshomachiChuo-ku, Osaka-shiOsaka 541-0045, JP-Japan
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Farmasøytisk preparat med fast matriks
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-03/082204 WO-A-2005/000310 WO-A-2005/079760 WO-A-2006/024881 WO-A-2007/106182

Beskrivelse**Teknisk område**

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et farmasøytisk fast preparat.

5 Teknikkens stand

Der er blitt utført mange forsøk innen det medisinske området for å regulere legemiddelfrigivelse og opprettholde legemiddelkonsentrasjon i blod på et passende nivå i en lang tidsperiode. For å opprettholde legemiddelkonsentrasjon i blodet på et passende nivå i en lang tidsperiode, er det nødvendig for å opprettholde absorpsjonen av legemidlet over lang tid, å anvende farmasøytisk oppfinnsomhet (teknikker med vedvarende frigivelse). Oralt administrerte faste preparater beveger seg fra øvre del av mage/tarmkanalen (magen og øvre del av tynntarm) til den nedre delen (nedre del av tynntarm og tykktarm) ettersom tiden går, idet evnen til legemiddelabsorpsjon ofte er mindre i nedre del av mage/tarmkanalen enn i den øvre del. Det betraktes derfor å være svært viktig å utvikle en strategi hvorved legemidlet kan absorberes kontinuerlig i den nedre del av mage/tarmkanalen, hvor det faste preparatet oppholder seg i lengst tid.

Kjente teknikker med vedvarende frigivelse inkluderer f.eks. en teknikk med vedvarende frigivelse basert på diffusjonskontroll, dvs. membranbelagte preparater hvor kjernesammensetning eller kjernetabletter som inneholder legemidler er belagt med vannuoppløselige polymerfilmer, matrikspreparater fremstilt sammen med vannuoppløselige polymerer, vokser, osv., og liknende. Med disse teknikker, da frigivelseshastigheten for legemidlet avtar ettersom frigivelse skrider frem, er imidlertid legemiddelfrigivelseshastigheten mangelfull i den nedre del av mage/tarmkanalen, som preparatet når flere timer etter administrering. Som et resultat, er det vanskelig å opprettholde legemiddelkonsentrasjonen i blodet.

En annen kjent teknikk med vedvarende frigivelse adopterer den farmasøytiske tilnærming som er utformet for å frigi legemidlet i den nedre del av mage/tarmkanalen (f.eks. enterisk belagte preparater hvor kjernesammensetninger med umiddelbar frigivelse som inneholder legemidler er belagt med enteriske filmer). Denne teknikken regulerer imidlertid legemiddelfrigivelsen med filmer, og krever således en filmbelegningsprosedyre. Som et resultat blir produksjonsprosessen av det farmasøytiske preparat komplisert.

På den annen side er matrikspreparater med vedvarende frigivelse kjent, som fremstilles ved å anvende metakrylsyrebaserte enteriske polymerer. Den enteriske polymer blir en uoppløselig substans ved et lavere pH-område enn den pH hvor den enteriske polymer kan oppløses, og blir en oppløselig substans ved et høyere pH-område enn den pH hvorved den enteriske polymer kan oppløses. Matrikspreparatet som inneholder den enteriske polymer, kan derfor undertrykke legemiddelfrigivelse i den øvre del av mage/tarmkanalen, og raskt frigi legemidlet i den nedre del av mage/tarmkanalen. Med andre ord muliggjør sensitiv pH-respons av den enteriske polymer tilveiebringelsen av preparater med vedvarende frigivelse med nøyaktig regulert legemiddelfrigivelse.

Patentdokumenter 1, 2, 3 og 4 omhandler f.eks. enterisk polymer-inneholdende matrikspreparater oppnådd ved å blande en enterisk polymer og et legemiddel etterfulgt av en kompaktering (tablettkompresjon). Skjønt legemiddelfrigivelse fra matrikspreparater generelt imidlertid betraktes til å være avhengig av overflatearealet til det farmasøytiske preparat, har slike matrikspreparater oppnådd ved tablettkompresjon et lite overflateareal i kontakt med et løsningsmiddel. For tungt oppløselige legemidler med en sen oppløsningshastighet, vil det lille overflatearealet til det farmasøytiske preparat indusere utilstrekkelig legemiddelfrigivelse.

I motsetning omhandler patentdokument 5 preparater oppnådd med våtknaing av et blandet pulver inneholdende metakrylsyre-kopolymer S med etanol, etterfulgt av ekstrudering. Dette preparat dannes til pelleter med vedvarende frigivelse gjennom våtknaing og ekstrudering. Slike preparater (pelleter, granuler og pulver er omtalt som multipl-enhetstype preparater) kan ha et stort overflateareal, og kan også anvendes på legemidler som er tungt oppløselige. Videre, sammenlignet med preparater av typen enkeltenhet, slik som tabletter oppnådd ved tablettkompresjon, blir preparater av typen multipl-enhet, slik som pelleter, moderat dispergert i mage/tarmkanalen. Slike pelleter kan derfor redusere inter-individ varians ved legemiddelabsorpsjon mer enn tablettene.

Patentdokument 6 vedrører multipartikler med egenskaper av regulert frigivelse som er i alt vesentlig uten smøremiddel. Multipartiklene oppnås gjennom en ekstrudering av en blanding som inneholder et farmasøytisk aktivt middel, hvor en plastifiserende eksipiens benyttes i en mengde som er tilstrekkelig til å virke som mykner og også som smøremiddel.

Patentdokument 7 vedrører multipartikler av oksykodon som kan fremstilles ved ekstrudering av en blanding som passende inneholder (a) oksykodon, (b) vannuoppløselig ammoniummetakrylat-kopolymer, (c) mykner, (d) smøremiddel og (e) vannpermeabilitetsmodifiserende middel.

5

Patentdokument 8 angår en nøytral poly(etylakrylat, metylmetakrylat)-kopolymer som benyttes som en bærer for fremstilling av farmasøytiske formuleringer som inneholder en aktiv bestanddel.

10

Patentdokument 9 angår gelbelagte preparater med vedvarende frigivelse, hvor gelbelegget omfatter en farmasøytisk aksepterbar blanding av gelatin og hydrofob polymer.

15

Dessuten omhandler ikke-patentdokument 1 preparater av typen multippelenhet som omfatter en metakrylsyre-kopolymer S, metakrylsyre-kopolymer LD, et legemiddel, polyvinylpyrrolidon, og trietylsitrat, som en mykner. Preparatene oppnås ved våtknaing med vann, etterfulgt av ekstrudering og kuledannelse.

20

Patentdokument 1: japansk gransket patentpublikasjon nr. 1992-43049

Patentdokument 2: japansk ikke-gransket patentpublikasjon nr. 1994-199657

Patentdokument 3: US patent nr. 4 968 508

25

Patentdokument 4: US patentpublikasjon nr. 2006-0159753

Patentdokument 5: japansk ikke-gransket patentpublikasjon nr. 1994-24991

30

Patentdokument 6: WO 2006/024881 A

Patentdokument 7: WO 2005/000310 A

Patentdokument 8: WO 2005/079760 A

35

Patentdokument 9: WO 03/082204 A

Ikke-patentdokument 1: International Journal of Pharmaceutics, 2001, bind 213, s. 7-12.

Oppsummering av oppfinnelsen

5 Som beskrevet nedenfor, er der imidlertid problemer i forbindelse med fremgangsmåten som fremstiller pelleter eller granuler ved å bearbeide en blanding som inneholder den ovenfor angitte enteriske polymer ved ekstrudering og kuledannelse, idet det våtknadd produkt må suppleres med mykner, slik at ekstrudering kan gjennomføres uten problemer.

10

Skjønt mengdeandelen av metakrylsyre-kopolymeren S i det farmasøytiske preparat fremstilt ved teknikken i patentdokument 5 er 5 vekt%, må mengden av metakrylsyre-kopolymer S i preparatet økes for å øke pH-respons av det oppnådde farmasøytiske preparat ytterligere. Den økte mengde av metakrylsyre-kopolymer S i 15 preparatet resulterer imidlertid i utilstrekkelig mykgjøring, som gjør det vanskelig å fremstille matrikspreparater som inneholder metakrylsyrebaserte enteriske polymerer ved metoden med ekstrudering og kuledannelse. Mer spesifikt øker slik utilstrekkelig mykgjøring resistens når det våtknadd produktet ekstruderes. Som et resultat kan ekstrudering ikke gjennomføres.

20

På den annen side inneholder det farmasøytiske preparat fremstilt ved teknikken i ikke-patentdokument 1 77 vekt% av metakrylsyre-kopolymeren og omtrent 11 vekt% trietylsitrat tilsettes som en mykner for å supplere plastisitet som er nødvendig for å ekstrudere et våtknadd produkt. Med denne teknikk vil imidlertid glasstemperaturen til 25 den metakrylsyrebaserte enteriske polymer nedsettes, som skyldes tilsetning av en mykner, resulterende i metamorfose og deformasjon av de metakrylsyrebaserte enteriske polymerer. En film kan følgelig dannes inne i siktdysen av ekstruderen, som eventuelt fører til blokkering eller stans av denne. Metamorfosen og deformasjonen av de metakrylsyrebaserte enteriske polymerer over tid, og oppløsningsforandring av de 30 oppnådde preparater over tid, kan dessuten eventuelt være et resultat som skyldes den gjenværende mykneren i de oppnådde preparater. Teknikken i ikke-patentdokument 1 har videre en bekymring med inkompatibilitet med legemidlet.

En mykner er således nødvendig for å øke mengdeandelen av den 35 metakrylsyrebaserte enteriske polymeren i preparatet oppnådd ved ekstrudering, men tilsetningen av en mykner fører til uunngåelige problemer som beskrevet ovenfor. Med andre ord, er det nokså vanskelig å øke mengdeandelen av den enteriske polymeren i

det preparatet oppnådd ved ekstrudering, mens man løser problemene som resulterer fra tilsetningen av en mykner.

5 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer et farmasøytisk fast preparat som ikke har de ovenfor angitte problemer i forbindelse med de konvensjonelle teknikker, selv om kompounderingsforholdet av den metakrylsyrebaserte enteriske polymeren med god pH-respons økes for å gi preparatet egenskaper med vedvarende frigivelse.

10 Mer spesifikt er det et formål for den foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe matriks type faste preparater som overvinner alle de ovennevnte problemer som er forårsaket av å tilsette en mykner, mens man har forbedret frigivelsesregulerbarhet og er i stand til å undertrykke legemiddelfrigivelse i den øvre del av mage/tarmkanalen og umiddelbart frigi legemidlet i den nedre del av mage/tarmkanalen.

15 Den foreliggende oppfinner gjennomførte omfattende forskning for å løse de ovenfor angitte problemer, og fant at faste preparater av ønsket matriks type kan oppnås ved å kombinere en metakrylsyrebasert enterisk polymer og et sukker og/eller en sukkeralkohol med en spesifikk egenskap. Den foreliggende oppfinnelse er blitt gjennomført på grunnlag av disse funn.

20

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer det farmasøytisk faste preparatet av matriks type som definert i de etterfølgende punkter 1 til 13.

25 Punkt 1: Farmasøytisk fast preparat av matriks typen som omfatter: (a) en metakrylsyrebasert enterisk polymer; og (b) et sukker og/eller en sukkeralkohol, hvor 1 g av sukret og/eller sukkeralkoholen (b) kan oppløses i høyst 4 g vann ved et bestemt punkt for vanntemperatur mellom 20 til 25°C.

30 Punkt 2: Det farmasøytisk faste preparatet ifølge punkt 1, hvor mengden av sukkeret og/eller sukkeralkoholen er 0,1 til 10 vektdeler basert på 1 vektdel av den metakrylsyrebaserte enteriske polymeren.

Punkt 3: Det farmasøytisk faste preparatet ifølge punkt 1 eller 2, hvor sukkeret og/eller sukkeralkoholen har et smeltepunkt på 140°C eller lavere.

35

Punkt 4: Det farmasøytisk faste preparatet ifølge punkt 1 eller 2, som er uten en mykner.

Punkt 5: Det farmasøytisk faste preparatet ifølge punkt 3, som er uten en mykner.

5 Punkt 6: Det farmasøytisk faste preparatet ifølge punkt 1 eller 2, som fremstilles ved en fremstillingsmetode som inkluderer en ekstruderingsprosess.

Punkt 7: Det farmasøytisk faste preparatet ifølge punkt 3, som fremstilles ved en fremstillingsmetode som inkluderer en ekstruderingsprosess.

10 Punkt 8: Det farmasøytisk faste preparatet ifølge hvilket som helst av punktene 1 til 7, hvor sukkeret og/eller sukkeralkoholen er minst ett medlem valgt fra gruppen som består av erytritol, xylitol, laktitol, sorbitol, trehalose og maltose, dekstrose, fruktose og maltitol.

15 Punkt 9: Det farmasøytisk faste preparat ifølge punkt 1, hvor innholdet av den metakrylsyrebaserte enteriske polymer er fra 6 til 50 vekt%.

Punkt 10: Det farmasøytisk faste preparatet ifølge punkt 1, hvor de metakrylsyrebaserte enteriske polymerer oppløses ved pH 5,5 eller høyere.

20

Punkt 11: Det farmasøytisk faste preparatet ifølge punkt 1, hvor den metakrylsyrebaserte enteriske polymeren har en glasstemperatur på minst 100°C.

25 Punkt 12: Det farmasøytisk faste preparatet ifølge hvilke som helst av punktene 1 til 11, hvor den metakrylsyrebaserte enteriske polymer er minst ett medlem valgt fra gruppen som består av metakrylsyre-kopolymer L, metakrylsyre-kopolymer LD, og metakrylsyre-kopolymer S.

30 Punkt 13: Det farmasøytisk faste preparatet ifølge punkt 1, som omfatter et legemiddel valgt fra gruppen som omfatter silostazol, tolvaptan, fenytoin, aspirin og naproksen.

Farmasøytisk fast preparat

35 Det farmasøytiske faste preparat av matriks typen ifølge oppfinnelsen omfatter (a) en metakrylsyrebasert enterisk polymer og (b) et sukker og/eller en sukkeralkohol.

Sukkeret og/eller sukkeralkoholen (b) har den egenskapen at 1 g av dem kan oppløses i høyst 4 g vann ved et visst punkt for vanntemperatur mellom 20 til 25°C.

5 Det farmasøytisk faste preparatet ifølge oppfinnelsen kan inneholde andre komponenter, foretrukket (c) et legemiddel og (d) et formoppretholdende middel i tillegg til de ovenfor nevnte komponenter (a) og (b). Det farmasøytisk faste preparatet inneholder ikke en mykner.

10 Det farmasøytisk faste preparatet er foretrukket et oralt farmasøytisk fast preparat av matriks type, og med vedvarende frigivelse.

(a) Metakrylsyrebasert enterisk polymer

Ved oppfinnelsen kan det som den metakrylsyrebaserte enteriske polymeren (a) anvendes en rekke kjente metakrylsyrebaserte enteriske polymerer så lenge de er
15 oppløselige i pH-miljøet i nedre del av tynntarm og i tykktarmen. Passende metakrylsyrebaserte enteriske polymerer oppløses ved en pH på 5,5 eller høyere, mer foretrukket 6,0, og ved en pH på 7,5 eller lavere. Når oppløsnings pH-verdien er i dette området, oppløses den enteriske polymeren i tynntarmen og/eller tykktarmen, som tillater hurtig frigivelse av legemidlet fra preparatet i nedre del av
20 mage/tarmkanalen.

Dessuten, ved oppfinnelsen, er glasstemperaturen til den metakrylsyrebaserte enteriske polymeren generelt 100°C eller høyere, foretrukket 105°C eller høyere, mer foretrukket 130°C eller høyere. Glasstemperaturen er foretrukket 200°C eller lavere.
25 Ved glasstemperaturen i dette området, vil deformering og metamorfose ikke forekomme ved romtemperatur, som fører til mindre bekymring vedrørende en oppløsningsforandring for preparatet over tid. En annen fordel er at ekstrudering kan gjennomføres uten å benytte en urimelig belastning på ekstruderen.

30 Passende spesifikke eksempler på den metakrylsyrebaserte enteriske polymeren inkluderer metakrylsyre-kopolymer LD, metakrylsyre-kopolymer L, metakrylsyre-kopolymer S, og liknende. Metakrylsyre-kopolymer LD har foretrukket form av pulvere. Pulverformet metakrylsyre-kopolymer LD indikerer en polymer som verken er i flytende form eller i form av en suspensjon med 30 % faststoffinnhold. Dessuten kan
35 metakrylsyre-kopolymeren LD for anvendelse i oppfinnelsen være i en tørr tilstand eller, selv når noe fuktighet er inneholdt deri, i pulverform. Heretter vil en slik

pulverformet metakrylsyre-kopolymer LD innimellom omtales som en tørr metakrylsyre-kopolymer LD.

5 Som de metakrylsyrebaserte enteriske polymerer er hvilke som helst lett tilgjengelige kommersielle produkter anvendbare. "Eudragit L100D55" (Degussa AG) kan f.eks. henholdsvis anvendes som den tørre metakrylsyre-kopolymeren i LD "Eudragit L100" (Degussa AG) som metakrylsyre-kopolymeren L, og "Eudragit S100" (Degussa AG) som metakrylsyre-kopolymeren S. Disse enteriske polymerer kan anvendes alene eller i kombinasjon av to eller flere.

10

Blanding av to eller flere av disse enteriske polymerer kan skjønnsmessig bestemme en pH i området 5,5 til 7, hvorved preparatet oppløses i den nedre del av tynntarmen og tykktarmen (oppløsnings-pH for den enteriske polymeren). Når oppløsnings-pH for den enteriske polymeren f.eks. bestemmes skjønnsmessig i området fra 5,5 til 6, kan
15 blandeforholdet av metakrylsyre-kopolymer LD og metakrylsyre-kopolymer L være i området fra 1:99 til 99:1. Dessuten, når oppløsnings-pH for den enteriske polymer bestemmes skjønnsmessig i området fra 5,5 til 7, kan blandeforholdet mellom metakrylsyre-kopolymer LD, og metakrylsyre-kopolymer S være i området fra 1:99 til 99:1. Videre, når oppløsnings-pH for den enteriske polymeren bestemmes
20 skjønnsmessig i området fra 6 til 7, kan blandeforholdet mellom metakrylsyre-kopolymer L og metakrylsyre-kopolymer S være i området fra 1:99 til 99:1.

I oppfinnelsen er mengden av den enteriske polymer som skal være inneholdt i preparatet generelt fra 1 til 50 vekt%, foretrukket fra 3-45 vekt%, mer foretrukket fra
25 6-40 vekt%, enda mer foretrukket fra 10 til 35 vekt%. Innholdet av den enteriske polymeren i dette området er foretrukket med hensyn til variasjonen av spor for legemiddelfrigivelse og egnet produksjon (utmerket ekstrudering). Her betyr variasjonen av spor for legemiddelfrigivelse at en designer av preparatet lett kan oppnå et tiltenkt legemiddelfrigivelsesspor.

30

Den metakrylsyrebaserte enteriske polymeren anvendt for det farmasøytisk faste preparatet ifølge oppfinnelsen er foretrukket oppløst ved en pH lik 5,5 eller over. I slike tilfeller er det ønskelig å dempe pH-responsen av det farmasøytisk faste preparatet. Spesifikt blir mengden av den metakrylsyrebaserte enteriske polymeren
35 inneholdt i det farmasøytiske faste preparatet satt mindre.

Når funksjonen til preparatet dessuten økes for å bli kontinuerlig absorbert i nedre del av mage/tarmkanalen, er det ønskelig å skjerpe pH-responsen for det farmasøytiske faste preparatet. Spesifikt blir mengden av den metakrylsyrebaserte enteriske polymeren inneholdt i det farmasøytiske faste preparatet satt større.

5

(b) Sukker og/eller sukkeralkohol

Sukkeret og/eller sukkeralkoholen anvendt ved oppfinnelsen har en spesifikk oppløselighet i vann. Mengden av vann ved et bestemt punkt av vanntemperatur mellom 20 til 25°C nødvendig for å oppløse 1 g sukker og/eller sukkeralkohol er generelt 4 g eller mindre, foretrukket 3,5 g eller mindre. Mengden av vann ved et bestemt punkt av vanntemperatur mellom 20 til 25°C som er nødvendig for å oppløse 1 g sukker og/eller sukkeralkohol er dessuten ønskelig 1 g eller mer. Når mengden av vann som er nødvendig for oppløsning er i dette området, kan rett plastisitet tilveiebringes for den knadde blandingen før fremstillingen av preparatet.

15

Mer foretrukket har sukker og/eller sukkeralkohol et smeltepunkt på 140°C eller lavere, foretrukket 130°C eller lavere, mer foretrukket 125°C eller lavere, og 90°C eller høyere. Med et smeltepunkt i dette området, kan sukkeret og/eller sukkeralkoholen ha en fast form ved romtemperatur, som tilveiebringer enkel håndtering. En annen fordel er at hardheten av sukkeret og/eller sukkeralkoholen har ingen påvirkning på ekstruderingen.

20

Sukkeret og/eller sukkeralkoholen som kan anvendes i oppfinnelsen kan være dem som har slike egenskaper, og kan være i form av ett eller flere hydrater. Eksempler derpå inkluderer minst ett medlem valgt fra gruppen som omfatter erytritol, xylitol, laktitol, sorbitol, trehalose, maltose, dekstrose, fruktose, maltitol. Foretrukne eksempler inkluderer minst ett medlem valgt fra gruppen som omfatter erytritol, xylitol, laktitol, sorbitol, trehalose, maltose, dekstrose, fruktose, maltitol. Mer foretrukne sukkere og/eller sukkeralkoholer kan være minst ett medlem valgt fra gruppen som omfatter erytritol, xylitol, laktitol, sorbitol, trehalose, maltose. Enda mer foretrukne sukkere og/eller sukkeralkoholer kan være minst ett medlem valgt fra gruppen som omfatter erytritol, laktitolmonohydrat, trehalosedihydrat og maltosemonohydrat. Disse enda mer foretrukne sukkere og/eller sukkeralkoholer har rimelig oppløselighet og/eller et passende smeltepunkt, så vel som mindre problemer med hensyn til vannopptaksevne. De kan også ha utmerket langtids lagringsstabilitet.

35

Sukkeret og/eller sukkeralkoholen kan velges fra en rekke kommersielle produkter. Mere spesifikke eksempler er angitt nedenfor.

(B-i) Erytritol og hydrater derav

5 Erytritol, dvs. en sukkeralkohol, fremstilles fra glukose ved enzymreaksjonen. Smeltepunktet for erytritol er 119 til 122°C, mengden vann (25°C) som er nødvendig for å oppløse 1 g erytritol er 3,3 g (Nikken Chemicals Co., Ltd., Erythritol Technical Data). Som erytritol kan kommersielle produkter slik som "Erythritol 100M" (Nikken Chemicals, Co., Ltd.) anvendes.

10

(B-ii) Xylitol og hydrater derav

Xylitol, dvs. en sukkeralkohol, fremstilles ved å omdanne forskjellige celluloseråmaterialer til cellulose ved hydrolyse, etterfulgt av hydrogenering. Xylitol har noe vannopptaksevne. Mengden av vann (20°C) som er nødvendig for å oppløse 1 g xylitol er 1,6 g (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan Pharmaceutical Excipients Council). Videre er smeltepunktet til xylitol 93 til 95°C (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan Pharmaceutical Excipients Council). Som xylitol kan kommersielle produkter slik som "xylitol P" (Nikken Fine Chemical Co., Ltd.), "XYLISORB" (Roquette) og "Xylit P" (Towa Chemical Industry Co., Ltd.) anvendes.

20

(B-iii) Laktitol og hydrater derav

Laktitol, dvs. en sukkeralkohol fremstilles ved katalytisk hydrogenering av laktose. Eksempler på laktitol inkluderer anhydrid, monohydrat, dihydrat og trihydrat. Blant dem er ikke-hygroskopisk monohydrat foretrukket. Smeltepunktet for laktitolmonohydrat er 97°C (Merck Index, 12. utgave), og mengden vann (20°C) som er nødvendig for å oppløse 1 g laktitol er 1,8 g (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan Pharmaceutical Excipients Council). Som laktitol monohydrat kan kommersielle produkter slik som "Lactitol LC-1" (Nikken Fine Chemical Co., Ltd.) anvendes.

30

(B-iv) Sorbitol og hydrater derav

Sorbitol, f.eks. en sukkeralkohol, fremstilles ved å underkaste glukose eller maissirup for høytrykkshydrogenering eller elektrolytisk reduksjon. Sorbitol har høy vannopptaksevne. Mengden av vann (25°C) nødvendig for å oppløse 1 g sorbitol er 0,1 ml (g) (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan Pharmaceutical Excipients Council). Videre er smeltepunktet til sorbitol fra 97 til 112°C (Handbook of

35

Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan Pharmaceutical Excipients Council; Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, bind 73, s. 65-621). Som sorbitol kan kommersielle produkter slik som "Sorbitol SP" (Nikken Fine Chemical Co., Ltd.), "NEOSORB Powder" (Roquette), og "Sorbitol DP-10M" (Towa Chemical Industry Co., Ltd.) anvendes.

5

(B-v) Trehalose og hydrater derav

Trehalosedihydrat, dvs. en sukkerkomponent, er et disakkarid hvor to glukoser er bundet, tilsvarende maltose. Trehalose som et farmasøytisk tilsetningsstoff fremstilles fra et delvis stivelsesnedbrytningsprodukt ved en enzymmetode med anvendelse av trehaloseproduserende bakterier. Skjønt trehalosedihydrat ikke er ikke-hygroskopisk, har det lav vannopptaksevne. Smeltepunktet for trehalosedihydrat er 97°C, mengden vann (20°C) som er nødvendig for å oppløse 1 g trehalosedihydrat er 1,2 g (Trehalose Technical Data, Hyashibara Biochemical Labs., Inc.). Som trehalosedihydrat, kan kommersielle produkter slik som "Trehalose P" (Asahi Kasei Chemicals Corp.) og "Treha" (Hayashibara Co., Ltd.) anvendes.

15

(B-vi) Maltose og hydrater derav

Maltosemonohydrat, dvs. en sukkerkomponent, er et disakkaridkarbohydrat som fremstilles ved enzymolyse av stivelse. Når maltoseinnholdet er 90 % eller høyere, kan det også anvendes for farmasøytiske preparater som maltosesirupspulver i et farmasøytisk tilsetningsstoff. Maltose oppdeles i anhydrid og monohydrat, monohydrat har lav vannopptaksevne. Mengden av vann (20°C) nødvendig for å oppløse 1 g maltosemonohydrat er 1,2 g (New Food Industry, bind 31, nr. 4, s. 17-22). Videre er smeltepunktet (spalting) av maltosemonohydrat 102 til 103°C (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan Pharmaceutical Excipients Council). Som maltosemonohydrat, kan kommersielle produkter slik som "Sunmalt-S" (Sanwa Cornstarch Co., Ltd.) og "Nisshoku Crystal Maltose" (Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) anvendes.

20

25

I oppfinnelsen kan blanding av sukkeret og/eller sukkeralkoholen (b) øke plastisiteten av den knadde blanding som inneholder metakrylsyrebaserte enteriske polymerer, uten å anvende en mykner. Da oppfinnelsen er uten mykner, kan forskjellige skadelige innvirkninger som forårsakes av bruk av en mykner unngås. Følgelig kan stabiliteten til preparatet forbedres, og oppløsningsegenskapene til legemidlet kan lett reguleres.

35

I oppfinnelsen, når det gjelder innholdsforholdet mellom metakrylsyrebasert enterisk polymer og sukker og/eller sukkeralkohol, er innholdet av sukker og/eller sukkeralkohol vanligvis fra 0,01 til 20 vektdeeler, foretrukket fra 0,1 til 10 vektdeeler, mer foretrukket fra 0,2 til 5 vektdeeler, basert på 1 vektdel av metakrylsyrebasert enterisk polymer. Mengden av sukker og/eller sukkeralkohol i dette området er foretrukket fordi fremstillingen er lettere å håndtere og gjennomføre, plastisiteten av den knadde blandingen økes, og produksjonsegnethet (produksjonsenkelhet) oppnås.

Med hensyn til det andre sukkeret og/eller sukkeralkoholen som spesifikt er beskrevet ovenfor, er smeltepunktet derav, og mengden av vann som er nødvendig for å oppløse 1 g sukker og/eller sukkeralkohol fra 160 til 186°C, og 0,5 g for sukrose, 83°C og 1 g for dekstrose, 102 til 105°C og 0,3 g for fruktose, og 148 til 151°C og lett oppløselig for maltitol (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2001, Japan Pharmaceutical Excipients Council).

(C) Legemidler

Hvilke som helst legemidler er anvendbare så lenge som de tjener som en medisinsk aktiv bestanddel for å behandle eller forebygge sykdommer. Slike legemidler kan anvendes i formene av en fri forbindelse, et salt derav, et solvat (hydrat, etanolsolvat, osv.), eller en krystallpolymorfisme. Passende legemidler for anvendelse i oppfinnelsen er slik at forekomst av bivirkninger reduseres ved teknikken med vedvarende frigivelse ifølge oppfinnelsen, for å øke terapeutisk effektivitet. Videre er passende legemidler slik at umiddelbar frigivelse av legemiddel fører til økt terapeutisk effektivitet for Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, irritable kolitt, koloncancer og liknende sykdommer som skader nedre del av mage/tarmkanalen.

Legemidlene kan være krystallinske eller ikke-krystallinske. Legemidlene kan være vannoppløselige eller lipidoppløselige, og kan likeledes være tungt oppløselige i vann. Legemidlene er foretrukket svakt basiske, nøytrale eller sure.

Når det anvendes tungt oppløselige legemidler, kan nanomisering, mikronisering, amorfisering og liknende farmasøytiske teknikker anvendes for å forbedre oppløseligheten av de tungt oppløselige legemidler. Med teknikken med våtknaing med etanol, som beskrevet i den kjente teknikk for patentdokument 5, vil imidlertid etanol eventuelt kunne utløse problemer slik som krystallisering eller krystallvekst i legemidlet.

Eksempler på legemidler anvendt i oppfinnelsen inkluderer 5-aminosalisylsyre, asyklovir, aspirin, acetylsalisylsyre, acetaminofen, aripirazol, ampicillin, isoniazid, ibuprofen, indometacin, etenzamid, enalapril, erytromycin, omeprazol, ketokonazol, salbutamol, salazousulfapyridin, salazopyridin, diazepam, diklofenak, diklofenaknatrium, dipyridamol, cimetidin, cilostazol, simvastatin, sukralfat, sulpirid, sulfasalazin, celecoxib, takrolimus, teofyllin, tegafur, deksametason, dektrometorfan, tetomilast, terfenadin, dokosorubicin, triamcinolon, tolvaptan, nadifloksacin, naproksen, nifedipin, urea, natriumvalproat, haloperidol, valasiklovir, paliperidon, hydrokortison, famotidin, fenacetin, fenytoin, fenyylpropanolamin, budesonid, pravastatin, pravastatinnatrium, fluoruracil, prednisolon, prednison, furosemid, probukol, vesnarinon, penicillin, perfenazin, klorfeniraminmaleat, midazolam, doksazosinmesilat, metotreksat, morfin, ranitidin, lansoprazol, lisinopril, risperidon, lidokain, rebamipid, levodopa, rotigotin, lovastatin, lorazepam, warfarin, ambroksolhydroklorid, karteololhydroklorid, difenhydraminhydroklorid, tamsulosinhydroklorid, nikardipinhydroklorid, hydralazinhydroklorid, buprenorfinhydroklorid, prokaterolhydroklorid, mozavaptanhydroklorid, ranitidinhydroklorid, levokarnitinhydroklorid, kortisonacetat, salbutamolsulfat, og liknende.

Foretrukne legemidler er 5-aminosalisylsyre, acyklovir, aspirin, acetylsalisylsyre, acetaminofen, aripirazol, ibuprofen, indometacin, etenzamid, omeprazol, salazosulfapyridin, salazopyrin, diazepam, diklofenak, diklofenaknatrium, dipyridamol, cilostazol, simvastatin, takrolimus, teofyllin, tegafur, tetomilast, dokosorubicin, tolvaptan, haloperidol, paliperidon, hydrokortison, fenytoin, budesonid, pravastatin, fluoruracil, prednisolon, prednison, furosemid, probukol, vesnarinon, lansoprazol, risperidon, rebamipid, levodopa, rotigotin, lovastatin, karteololhydroklorid, nikardipinhydroklorid, prokaterolhydroklorid, mozavaptanhydroklorid, kortisonacetat, salbutamolsulfat, og liknende. Mer foretrukket er cilostazol, tolvaptan, fenytoin, aspirin og naproksen.

Mengden av disse legemidler inneholdt i det farmasøytiske preparat er generelt fra 1 til 90 vekt%, foretrukket fra 5 til 80 vekt%, mer foretrukket fra 10 til 70 vekt%. Disse legemidler kan anvendes alene eller i en kombinasjon av to eller flere i det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen.

I oppfinnelsen vil de farmasøytisk faste preparater med vedvarende frigivelse som fremstilt ved å anvende disse legemidler tillate omtrent én eller to administreringer pr.

dag. Tolvapan har f.eks. de etterfølgende effekter slik som en vasopressin antagonistisk aktivitet: vasodilaterende aktivitet, hypotensiv aktivitet, aktivitet for å inhibere sakkaridfrigivelse i lever, aktivitet for å inhibere vekst av mesangiumceller, vanndiuretisk aktivitet, plateagglutinerende aktivitet, inhiberende aktivitet, inhiberende aktivitet for brekning/oppkast, aktivitet for å fremme ureautskillelse, inhibering av aktivitet for sekresjon av faktor VIII, aktivitet for å fremme hjertefunksjon, aktivitet for å inhibere konstruksjon av mesangiumceller, inhibering av aktivitet for produksjon av sakkarid i lever, inhiberende aktivitet for aldosteronsekresjon, inhiberende aktivitet for produksjon av endotelin, regulerende aktivitet på reninsekresjon, minneregulerende aktivitet, termoregulerende aktivitet, aktivitet for å regulere produksjon av prostaglandin, osv. Tolvaptan tjener fordelaktig som vasodilatorer, hypotensive midler, vanndiuretika, plateagglutineringsinhibitorer, promotere for ureautskillelse, middel for hjertesvikt, middel for renal svikt, osv., og det er effektivt for å forebygge og/eller behandle hypertensjon, ødem, askites, hjertesvikt, renal funksjonslidelse, vasopressinparasekresjonssyndrom (SIADH), hepatocirrhose, hyponatremi, hypokalemi, diabetes, sirkulasjonslidelse, reisesyke, vannmetabolismelidelse, renal svikt, forskjellige sykdommer forbundet med ischæmi, osv. Tolvapan har dessuten de etterfølgende effekter på oksytosin-antagonistiske aktiviteter: inhiberende effekt på uterin glatt muskulatur konstriksjon, inhiberende effekt på melkesekresjon, inhiberende effekt på syntese og sekresjon av prostaglandin, og vasodilasjonsaktivitet; det er i tillegg effektivt for å forebygge og/eller behandle oksytocinassosierte sykdommer, særlig for tidlig fødsel, dysmenoré, eller for å stanse fødselsprosess for å forberede keisersnitt, osv. Tolvaptan er også effektiv for å forebygge og/eller behandle polycystiske nyresykdommer. Ved anvendelse av disse legemidler kan teknikken med vedvarende frigivelse ifølge oppfinnelsen produsere preparater som administreres én gang pr. dag.

(d) Formopprettholdende materialer

Ved oppfinnelsen kan de formopprettholdende materialer (d) være dem som opprettholder ønskede former av preparatet under fremstillingen i de forskjellige fremstillingsprosesser. Foretrukne materialer er dem som opprettholder formen av de farmasøytiske preparater fremstilt ved ekstrudering og kuledannelse.

Ved oppfinnelsen er ønskede materialer for det formopprettholdende material (d) vannbeholdende, svellbare og plastiske. Eksempler på formopprettholdende materialer som anvendes inkluderer hydroksypropylcellulose, hypromellose, metylcellulose, hydroksyetylcellulose, og liknende vannoppløselig cellulose; krystallinsk cellulose,

hydroksypropylcellulose med liten grad av substitusjon, karmellose, karmellosekalsium, karmellosenatrium, krysskarmellosenatrium, karboksymetyletylcellulose, etylcellulose, hypromelloseftalat, hydroksypropylmetylcelluloseacetatftalat, celluloseacetat, celluloseacetatftalat, og
 5 liknende vannuoppløselig cellulose; polyvinylpyrrolidon, polyetylenoksid, karboksyvinylpolymer, polyvinylalkohol (delvis eller fullstendig forsåpet), og liknende vannoppløselige syntetiske polymerer; krysspovidon, polykarbofil, polykarbofil-kalsium, aminoalkylmetakrylat-kopolymer E, aminoalkylmetakrylat-kopolymer RS, metakrylsyre-kopolymer L, metakrylsyre-kopolymer S, metakrylsyre-kopolymer LD,
 10 tørr metakrylsyre-kopolymer LD, polyvinylacetatdiethylaminoacetat, og liknende vannuoppløselige syntetiske polymerer; hvetestivelse, risstivelse, maisstivelse, potetstivelse, delvis pregelatinert stivelse, pregelatinert stivelse, dekstrin, α -syklodekstrin, β -syklodekstrin, maltodekstrin, isomalt, hydroksypropylstivelse, natriumkarboksymetylstivelse, pullulan, og liknende stivelser; gummi arabikum,
 15 gummi arabikumpulver, agar, agarpulver, gelatin, rensset gelatin, chitosan, xantangummi, pektin, natriumalginat, johannesbrøggummi, guar gummi, og liknende naturlige polymerforbindelser; stearinsyre, monogylserylstearat, karnaubavoks, stearylalkohol, cetanol, makrogol 1500, makrogol 4000, makrogol 6000, og liknende substanser med lavt smeltepunkt; og liknende Disse formbibeholdende materialer kan
 20 anvendes alene eller i en kombinasjon av to eller flere.

Foretrukne formbibeholdende materialer er vannuoppløselige og har mindre desintegrerende virkning. Eksempler på slike formbibeholdende materialer inkluderer krystallinsk cellulose, chitosan, natriumalginat, polykarbofil, polykarbofil-kalsium, osv.
 25 Krystallinsk cellulose er mest foretrukket.

Som krystallinsk cellulose kan kommersielle produkter slik som "Ceolus PH-101", "Ceolus PH-102", "Ceolus PH-301", Ceolus PH-302, og "Ceolus KG-802" (Asahi Kasei Chemicals Corp.), "Avicel PH-200" (FMC Corporation), "VIVAPUR 12" (JRS), osv.
 30 anvendes.

Mengden av disse formoppretholdende materialer inneholdt i det farmasøytiske preparat er generelt fra 1 til 90 vekt%, foretrukket fra 3 til 80 vekt%, mer foretrukket fra 5 til 50 vekt%.

35

Andre komponenter

Det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen kan f.eks. inneholde eksipienser, bindemidler, pH-justerende midler, absorpsjonsøkende midler, smøremidler, fargestoffer, korrigenter, smaksstoffer, kapsler og lignende forskjellige tilsetningsmidler som kan blandes med det faste farmasøytiske preparatet. Disse
5 komponenter kan blandes i det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen i en mengde som ikke svekker effekten av oppfinnelsen.

Det farmasøytisk faste preparatet ifølge oppfinnelsen fremstilles foretrukket gjennom ekstruderingsmetoden, og metoden for kuledannelse. Doseringsformen derav er
10 foretrukket pulvere, pelleter og kapsler. Dessuten kan det farmasøytiske faste preparat ifølge oppfinnelsen dannes på en slik måte at de ovenfor nevnte pulvere eller pelleter er inneholdt i tabletter, lik "space tab-type" tabletter (pelletinneholdende tabletter) som beskrevet i Advancing Medication, Forefront of DDS, 2002, Yoshiharu Kaneo, s. 22, Hirokawa Publishing Co. Mer foretrukne doseringsformer av det
15 farmasøytisk faste preparatet er pelleter, kapsler eller pelletinneholdende tabletter. Doseringsformer av kapsler eller pelletinneholdende tabletter er fordelaktig fordi det farmasøytisk faste preparat er lettere å håndtere og innta. I tillegg, sett ut fra standpunktet med å forbedre tablettstyrke og fuktighetsmålinger, kan den pelletinneholdende tablett være belagt med en film uten å svekke effekten av
20 oppfinnelsen.

Når det farmasøytisk faste preparatet ifølge oppfinnelsen er i form av pulvere eller pelleter, er kornstørrelsen for pulverne og pelletene foretrukket fra 0,3 til 3 mm, sett ut fra produksjonsegnethet for ekstrudering.
25

Når det farmasøytisk faste preparatet ifølge oppfinnelsen er i form av kapsler, er størrelsen på kapslene foretrukket nr. 5 til 00, sett ut fra enkel håndtering og inntak av preparatet.

30 Når det farmasøytisk faste preparatet ifølge oppfinnelsen er i form av en pelletinneholdende tablett, har tablettens foretrukket form av en rund eller koplekt, og diameteren eller hovedaksen for tablettens foretrukket i området fra 6 til 30 mm, sett på bakgrunn av produktivitet og enkelhet med hensyn til håndtering og inntak av preparatet.

35

Fremgangsmåte for fremstilling av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen

Fremgangsmåten for fremstilling av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen, særlig fremgangsmåten for å fremstille pulvere, pelleter og kapsler, er beskrevet nedenfor, men er ikke begrenset dertil.

- 5 Det farmasøytisk faste preparatet ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved forskjellige fremgangsmåter for fremstilling. Når det fremstilles pulvere, pelleter og kapsler, som er foretrukne doseringsformer i oppfinnelsen, inkluderer fremgangsmåten for fremstilling foretrukket minst én ekstruderingsprosess. I tillegg til ekstruderingsproessen, inkluderer fremgangsmåten for fremstilling foretrukket en våtknaingsprosess, og en prosess for å danne kuler.

- 15 Det farmasøytisk faste preparatet ifølge oppfinnelsen fremstilles foretrukket gjennom en våtknaingsprosess, en ekstruderingsprosess, en kuledannelsesprosess, en tørkeprosess, og eventuelt en sikteprosess. I oppfinnelsen gjennomføres disse prosesser foretrukket i rekkefølgen våtknaing, ekstrudering, kuledannelse og tørking.

- Når det farmasøytiske faste preparat ifølge oppfinnelsen er i form av en kapsel, er sikteprosessen videre etterfulgt av en glidemiddelblande-prosess og en kapselfylleprosess.

20

Når det farmasøytiske faste preparat ifølge oppfinnelsen er i form av en pelletinneholdende tablett, etterfølges sikteprosessen av prosesser med blanding av pelletene med passende tilsetningsstoffer, smøremiddel og tableettering. Dessuten kan filmbelegging gjennomføres etter tableettering, om nødvendig.

25

Våtknaingsprosess

- Våtknaingsprosessen er prosessen med våtknaing av de ovenfor nevnte komponenter med andre komponenter slik som et bindemiddel for å tillate at vann fukter hver komponent. På dette tidspunkt kan sukkeret og/eller sukkeralkoholen i komponent (b) anvendes i pulverform, eller i form av en oppløsning, hvori de på forhånd er oppløst i vann.

30

- Våtknaing gjennomføres hovedsakelig basert på en våtgranuleringsmetode med høy skjærkraft. Eksempler på maskiner som anvendes i våtknaingsprosessen inkluderer "New Speed Kneader" (Okada Seiko Co., Ltd.), "Vertical Granulator" (Powrex Corp.), "High Speed Mixer" (Fukae Powtec Co., Ltd.), "High Speed Mixing-Type

35

Mixer/Granulator NMG" (Nara Machinery Co., Ltd.), "Diosna Mixer Granulator" (Mutual Corporation), "Aeromatic-Fielder" (Spectrum), osv.

Ekstruderingsprosess

5 Ekstruderingsprosessen er prosessen å ekstrudere den våtknadede blandingen oppnådd ved våtknaingsprosessen mot en sikt for å fremstille sylindriske fibre. Maskiner for ekstrudering er ikke begrenset, og kan være av en hvilken som helst type, slik som f.eks. en skruetilførselstype, en gravitasjonstilførselstype, eller en stempertilførselstype. Eksempler på skruetype ekstruderen inkluderer "Dome Gran
10 DG-L1", "Twin-Dome Gran TDG-80" og "Twin Dome Gran TDG-110", (Fuji Paudal Co., Ltd.), osv. Eksempler på gravitasjonstilførselstype ekstruderen inkluderer tannhjulsetypen "Gir Pelletizer GCS" (Hosokawa Micron Corp.), strålingstypen "FG type Cylindrical Extruder" (Fukae Powtec Co., Ltd.), osv.

15 Når det fremstilles pulvere, kan siktens porestørrelse innstilles ved 0,3 til 0,5 mm. Når det fremstilles pelleter og kapsler, kan porestørrelsen for sikten innstilles ved 0,3 til 3 mm.

Prosess for kuledannelse

20 Kuledannelsesprosessen er prosessen med å kutte de sylindriske fibrene som er oppnådd i ekstruderingsprosessen til biter av passende størrelse, og sfæronisere dem for å fastsette formen. Eksempler på maskiner anvendt i denne sfæroniseringsprosessen inkluderer "New Speed Kneader" (Okada Seiko Co., Ltd.), "Marumerizer QJ" (Fuji Paudal. Co., Ltd.), "CF Granulator" og "Granurex GX" (Freund
25 Co., Ltd.), osv.

Tørkeprosess

Tørkeprosessen er prosessen med tørking av partiklene prosessert i sfæroniseringsprosessen for å fjerne fuktighet. Tørking kan gjennomføres ved direkte oppvarming
30 eller indirekte oppvarming. Som direkte oppvarming kan f.eks. en skuffeovn, en tørke med fluidisert sjikt, osv. anvendes. Som indirekte oppvarming kan f.eks. en vakuum--tørker, en mikrobølgetørker, en "far-infrared" tørker, osv. benyttes. Spesifikke eksempler på maskiner anvendt i tørkeprosessen inkluderer "the Glatt Fluid Bed Granulator WST" og "the Multiplex" (Powrex Corporation, "the Box Aeration Parallel
35 Flow Dryer" og "the Midget Dryer" (Fuji Paudal Co., Ltd.), "the Slit Flow FBS" (Okawara Mfg. Co., Ltd.), "the Flow Dryer NFOD" (Freund Corporation), "the Vibration Dryer" (Chuo Kakohki Co., Ltd.), "the SPHH-200" (Tabai Espec Corp.), osv.

Sikteprosess

Sikteprosessen er prosessen med å ta ut partikler med en fast kornstørrelse fra de tørre partiklene. F.eks. kan en siktemetode anvendes i denne prosess.

5

Glidemiddelblandeprosess

Glidemiddelblandeprosessen er prosessen med å tilsette glidemiddel til partiklene etter sikteprosessen, og blande partiklene og glidemidlet homogent. En diffusjonsblandemetode (en beholder-rotasjonsmetode) er f.eks. passende for glidemiddelblandeprosessen.

10

Kapselfylleprosess

Kapselfylleprosessen er prosessen med å fylle kapsler med partiklene inneholdende et glidemiddel. Eksempler på maskinene anvendt i kapselfylleprosessen inkluderer "LIQFIL super" serien (Qualicaps Co., Ltd.), "GFK" serien (Bosch Packaging Technology), "Zanasi" og "MATIC" seriene (IMA), osv.

15

Effekt av oppfinnelsen

I den foreliggende oppfinnelse kan anvendelsen av sukker og/eller sukkeralkohol som har en spesifikk egenskap tilveiebringe passende plastisitet til en knadd blanding med et høyt innhold av metakrylsyrebasert enterisk polymer. Det er derfor ikke nødvendig å tilsette mykner til det farmasøytisk faste preparat ifølge oppfinnelsen, og det er således uten de etterfølgende ulemper som bevirket ved tilsetning av en mykner: kombinasjonen av en mykner fremmer metamorfose og deformasjon av den metakrylsyrebaserte enteriske polymer som gjør det lettere å danne filmer sammensatt av den enteriske polymer på innsiden av sikten. Slike filmer kan føre til tetting av sikten og ekstruderstans. Videre vil mykneren som blir i det faste preparatet fremme metamorfosen og deformasjonen av den metakrylsyrebaserte enteriske polymeren over tid. Som et resultat er endring av oppløselighet for legemidlet over tid uunngåelig.

20

25

30

Da det farmasøytisk faste preparatet ifølge oppfinnelsen kan inneholde en stor mengde metakrylsyrebasert enterisk polymer uten anvendelse av en mykner, har preparatet høy-nivå frigivelsesregulerbarhet som undertrykker legemiddelfrigivelse i den øvre del av mage/tarmkanalen, og som raskt frigir legemidlet i nedre del av mage/tarmkanalen.

35

Det farmasøytisk faste preparat ifølge oppfinnelsen inneholder metakrylsyrebaserte enteriske polymerer med god pH-respons, og har derved høy-nivå frigivelsesregulerbarhet. Følgelig er det ikke behov for en belegningsprosess som gjennomføres ved produksjon av enteriske preparater, tidsavhengig type preparater, preparater av typen kolonspesifikk frigivelse eller liknende. På grunn av dette, og ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan farmasøytisk faste preparater med ønskede egenskaper med vedvarende frigivelse fremstilles billig og svært produktivt.

Kort beskrivelse av tegningene

Fig. 1 er oppløsningstest for ytterligere eksempler som viser oppløsningstestresultater for eksempler 24, 25 og 26.

Fig. 2 er forandring i blodnivå etter administrering under faste betingelser, som viser tolvaptan-plasmakonsentrasjon etter administrering under betingelser med faste.

Fig. 3 er forandringer i blodnivå etter administrering etter måltider, som nedsetter tolvaptan-plasmakonsentrasjon etter administrering etter måltider.

Fig. 4 er in vitro-in vivo korrelasjon (nivå B) for ytterligere eksempler som i diagramform viser sammenhengen mellom gjennomsnittlig residenstid (MRT) og 50 % oppløsningstid (T_{50}) for eksempler 24-26 (in vitro-in vivo korrelasjon).

Særlig utførelse av oppfinnelsen

Eksempler

Den foreliggende oppfinnelse vil forklares mer detaljert nedenfor under henvisning til eksempler og sammenligningseksempler.

Eksempel 1

Cilostazol (100 g), 15 g Sunmalt-S (maltosemonohydrat; Sanwa Cornstarch Co., Ltd.), 30 g Eudragit S100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 10 g Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp.) ble innført i en "Speed Kneader" NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co., Ltd.). Deretter ble 20 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig oppløsning (hydroksypropylcellulose; Nippon Soda Co., Ltd.) og 10 g rensset vann tilsatt som bindemiddelopløsninger, og ble underkastet våtknaing i 180 sekunder. Det våtknadde produktet ble gradvis innført i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder; Fuji Paudal Co., Ltd.) utstyrt med en kuppelformet dyse med en porestørrelse på 0,6 mm, og et åpningsforhold på 22,6 %. Ekstrudering ble

- gjentatt tre ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-liknende ekstrudater med lengde omtrent 2 til 3 cm. Ved å anvende en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co., Ltd.) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd ved intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene
- 5 prosessert i 20 sekunder ved en rotasjonshastighet på omtrent 1000 rpm med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70°C i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.
- 10 De fine noodle-liknende ekstrudater som er oppnådd i den foregående ekstruderingsprosess vil i stor grad påvirke kvaliteten og produktiviteten for det farmasøytisk faste preparatet ifølge oppfinnelsen. På en liten-mengde skala, da mengden av knadd produkt som er passert gjennom en sikt er liten, er trykket som er påført det knadde produkt lavt gjennom én passering, og produktivitet er vanskelig å
- 15 estimere. Følgelig, når produktivitet estimeres basert på en liten mengde av knadd produkt, blir ett knadd produkt gjentatte ganger ført gjennom en sikt og tilstanden for de faste sammensetninger akkumulert i gapet mellom skruer og sikt stabiliseres. Ved en slik tilstand anerkjennes foretrukket produktivitet. I de etterfølgende eksempler ble ett knadd produkt underkastet ekstrudering tre ganger og temperaturen til det knadde
- 20 produktet ble målt etter hver ekstrudering. Plastisiteten for det knadde produkt ble undersøkt fra disse temperaturer.

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen for det knadde produkt målt etter våtknaing, og temperaturen for

25 det våtknadde produktet ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i den etterfølgende tabell.

Tabell 1

Våtknadd produkt	Målt temperatur
Etter våtknaing	24,2 °C
Etter 1. ekstrudering	31,3 °C
Etter 2. ekstrudering	33,0 °C
Etter 3. ekstrudering	33,0 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 7,1 °C

Disse resultater viser at blanding av maltosemonohydrat kan gi moderat plastisitet til et våtknadd produkt inneholdende en stor mengde metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 2

5 Cilostazol (100 g), 15 g av Erytritol 100M (erytritol; Nikken Chemicals Co, Ltd), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 20 g av 5 vekt/-volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 8,5
10 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 160 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 19,3%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruerhastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med
15 omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 15 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.
20

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen
25 nedenfor.

[Tabell 2]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	24,3 °C
Etter 1. ekstrudering	31,2 °C
Etter 2. ekstrudering	33,6 °C
Etter 3. ekstrudering	34,6 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 6,9 °C

Disse resultatene viser at blanding av erytritol kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 3

5 Cilostazol (100 g), 15 g av Sorbitol SP (sorbitol; Nikken Fine Chemicals Co, Ltd), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 20 g av 5 vekt/-volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 8 g
10 av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 90 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 22,6%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruerhastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med
15 omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 20 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.
20

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (TECHNOLINE Ltd), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen
25 nedenfor.

[Tabell 3]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	24,4 °C
Etter 1. ekstrudering	30,3 °C
Etter 2. ekstrudering	34,6 °C
Etter 3. ekstrudering	38,0 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 5,9 °C

Disse resultatene viser at blanding av sorbitol kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 4

5 Cilostazol (100 g), 15 g av Laktitol LC-1 (laktitol-monohydrat; Nikken Fine Chemicals Co, Ltd), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 20 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 8,5 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 170 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 19,3%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruerhastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved å anvende en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 15 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

20 Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadd produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

25 [Tabell 4]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	23,6 °C
Etter 1. ekstrudering	31,6 °C
Etter 2. ekstrudering	34,6 °C
Etter 3. ekstrudering	38,2 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 8,0 °C

Disse resultatene viser at blanding av laktitol-monohydrat kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 5

5 Cilostazol (100 g), 15 g av Trehalose P (trehalosedihydrat; Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 20 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 8,5 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og 10 våt-knadd i 140 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 19,3%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruerhastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved å anvende en Marumerizer QJ-400 (en 15 sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 30 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

20

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

25

[Tabell 5]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	23,1 °C
Etter 1. ekstrudering	32,8 °C
Etter 2. ekstrudering	37,8 °C
Etter 3. ekstrudering	43,2 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 9,7 °C

Disse resultatene viser at blanding av trehalosedihydrat kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 6

5 Cilostazol (100 g), 15 g av xylitol P (xylitol; Nikken Chemicals Co, Ltd), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 20 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 8,5 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 115 10 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 19,3%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 15 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 25 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

20

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd), ble temperaturen i det knadde produkt ble målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

25

[Tabell 6]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	23,1 °C
Etter 1. ekstrudering	31,3 °C
Etter 2. ekstrudering	33,3 °C
Etter 3. ekstrudering	37,6 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 8,2 °C

Disse resultatene viser at blanding av xylitol kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Sammenlikningseksempel 1

5 Cilostazol (100 g), 15 g av Laktose Wyndale 200M (laktosemonohydrat; The Lactose Company of New Zealand Limited), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 20 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 10 g av rensset vann tilsatt som
10 bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 240 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 22,6%. Ekstrudering ble gjentatt to ganger med en skru hastighet på 40 rpm, men den tredje ekstrudering ble imidlertid stanset fordi en stor belastning ble lagt på DG-L1, og den aktuelle verdi for motoren endret seg vesentlig.
15

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen
20 nedenfor.

[Tabell 7]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	23,5 °C
Etter 1. ekstrudering	51,7 °C
Etter 2. ekstrudering	56,0 °C
Etter 3. ekstrudering	Ikke ekstrudert
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 28,2 °C

Disse resultatene viser at blanding av laktosemonohydrat unnlater å gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.
25

Sammenlikningseksempel 2

Cilostazol (100 g), 15 g av Pearlitol 50C (D-mannitol, Roquette), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 20 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 10 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 300 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 19,3%. Ekstrudering ble gjentatt to ganger med en skruerastighet på 40 rpm, men den tredje ekstrudering ble imidlertid stanset fordi en stor belastning ble lagt på DG-L1, og den aktuelle verdi for motoren endret seg vesentlig.

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadd produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

[Tabell 8]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	24,3 °C
Etter 1. ekstrudering	42,7 °C
Etter 2. ekstrudering	53,2 °C
Etter 3. ekstrudering	Ikke ekstrudert
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 18,4 °C

Disse resultatene viser at blanding av D-mannitol mislykkes i å gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 7

Cilostazol (100 g), 25 g av Sunmalt-S (maltose-monohydrat; Sanwa Cornstarch Co, Ltd), 60 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 20 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter ble 30 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 18 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 320 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en

ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 22,6%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruerhastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 20 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

10

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

15

[Tabell 9]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	25,6 °C
Etter 1. ekstrudering	30,3 °C
Etter 2. ekstrudering	32,5 °C
Etter 3. ekstrudering	34,7 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 4,7 °C

Disse resultatene viser at blanding av maltose-monohydrat kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

20

Eksempel 8

25

Cilostazol (100 g), 25 g av Erytritol 100M (erytritol; Nikken Chemicals Co, Ltd), 60 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 20 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 30 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 15 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 100 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en

ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 19,3%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruerhastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 30 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

10

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

15

[Tabell 10]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	22,9 °C
Etter 1. ekstrudering	32,6 °C
Etter 2. ekstrudering	34,3 °C
Etter 3. ekstrudering	38,7 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 9,7 °C

Disse resultatene viser at blanding av erytritol kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 9

Cilostazol (100 g), 25 g av Laktitol LC-1 (laktitol-monohydrat; Nikken Fine Chemicals Co, Ltd), 60 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 20 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 30 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 16,5 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 140 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en

25

porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 19,3%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruerhastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 30 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

[Tabell 11]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	25,0 °C
Etter 1. ekstrudering	31,0 °C
Etter 2. ekstrudering	36,5 °C
Etter 3. ekstrudering	39,5 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 6,0 °C

Disse resultatene viser at blanding av laktitol-monohydrat kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 10

Cilostazol (100 g), 25 g av sorbitol SP (sorbitol; Nikken Fine Chemicals Co, Ltd), 60 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 20 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter ble 30 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 15 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 50 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 22,6%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en

skruerhastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skraver plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 25 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

[Tabell 12]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	22,5 °C
Etter 1. ekstrudering	33,0 °C
Etter 2. ekstrudering	33,5 °C
Etter 3. ekstrudering	35,0 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 10,5 °C

15

Disse resultatene viser at blanding av sorbitol kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 11

Cilostazol (100 g), 25 g av Trehalose P (trehalosedihydrat; Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.), 60 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 20 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 30 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 16,5 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 110 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 19,3%. Ekstrudering ble

25

gjentatt tre ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble

5 ekstrudatene behandlet i 30 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produsering av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble

10 temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

[Tabell 13]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	23,8 °C
Etter 1. ekstrudering	32,5 °C
Etter 2. ekstrudering	34,8 °C
Etter 3. ekstrudering	36,8 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 8,7 °C

15 Disse resultatene viser at blanding av trehalosedihydrat kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 12

Cilostazol (100 g), 25 g av xylitol P (xylitol; Nikken Fine Chemicals Co, Ltd), 60 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 20 g av Ceolus PH-301

20 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 30 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 15 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 50 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji

25 Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 22,6%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med

omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 20 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produsering av våte

5 pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen

10 nedenfor.

[Tabell 14]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	22,2 °C
Etter 1. ekstrudering	29,3 °C
Etter 2. ekstrudering	30,5 °C
Etter 3. ekstrudering	31,6 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 7,3 °C

Disse resultatene viser at blanding av xylitol kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

15

Sammenlikningseksempel 3

Cilostazol (100 g), 25 g av sukrose mikronisert med en hammer-mølle (granulert sukker CH; Ensui Sugar Refining Co, Ltd), 60 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 20 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi

20 Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 30 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksy-propylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 17 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 90 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co,

25 Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 19,3%. Ekstrudering ble gjentatt to ganger med en skruehastighet på

40 rpm, men den tredje ekstrudering ble imidlertid stanset fordi en stor belastning ble lagt på DG-L1, og den aktuelle verdi for motoren endret seg vesentlig.

- 5 Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

[Tabell 15]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	23,6 °C
Etter 1. ekstrudering	42,7 °C
Etter 2. ekstrudering	50,3 °C
Etter 3. ekstrudering	55,2 °C (Suspendert)
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 19,1 °C

- 10 Disse resultatene viser at blanding av sukrose unnlater å gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Referanseeksempel 1

- 15 Amorf tolvaptan ble fremstilt på følgende måte: 7-klor-5-hydroksy-1-[2-metyl-4-(2-metyl benzoylamino) benzoyl] -2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoazepin (100 g) og 50 g av hydroksypropylcellulose (HPC-SL, hydroksypropoksygruppe-innhold: 53-78 vekt%, Nippon Soda Co, Ltd.) ble oppløst i en blandet oppløsning av diklormetan (1390 g) og etanol (350 g). Løsningen ble behandlet med en forstøvningstørker (Type ODT-8; Ohkawara Kakohki Co, Ltd.) og deretter tørket umiddelbart med en vakuum-tørker (LCV-232; Tabai Espec Corp.) for å fremstille et amorft pulver (amorf tolvaptan).

20 Eksempel 13

- Det amorfe tolvaptan (90 g; tolvaptanmengde: 60 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 15 g av Sunmalt-S (maltose-monohydrat; Sanwa Cornstarch Co, Ltd), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG) og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en 25 blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 20 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 15 g av rensset vann

tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 110 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 22,6%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 25 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadd produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

[Tabell 16]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	23,2 °C
Etter 1. ekstrudering	28,0 °C
Etter 2. ekstrudering	27,7 °C
Etter 3. ekstrudering	29,5 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 4,8 °C

Disse resultatene viser at blanding av maltose-monohydrat kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 14

Det amorfe tolvaptan (90 g; tolvaptanmengde: 60 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 15 g av Erytritol 100M (erytritol; Nikken Fine Chemicals Co, Ltd.), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG) og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en

blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 20 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 13 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 90 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd)

5 utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 19,3%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i

10 intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 20 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produsering av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C, i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble

15 temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadd produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

[Tabell 17]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	23,1 °C
Etter 1. ekstrudering	29,5 °C
Etter 2. ekstrudering	30,4 °C
Etter 3. ekstrudering	31,8 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 6,4 °C

20

Disse resultatene viser at blanding av erytritol kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 15

Det amorfe tolvaptan (90 g; tolvaptanmengde: 60 g) fremstilt i referanseeksempel 1,

25 15 g av Laktitol LC-1 (laktitol-monohydrat; Nikken Fine Chemicals Co, Ltd.), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG) og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader

NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 20 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 13 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 120 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en 5 ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 22,6%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor 10 merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 30 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble 15 temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadd produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

[Tabell 18]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	29,2 °C
Etter 1. ekstrudering	30,3 °C
Etter 2. ekstrudering	31,2 °C
Etter 3. ekstrudering	36,5 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 6,1 °C

20

Disse resultatene viser at blanding av laktitol-monohydrat kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 16

Det amorfe tolvaptan (90 g; tolvaptanmengde: 60 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 25 15 g av Trehalose P (trehalosedihydrat; Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG) og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed

Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 20 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 14,5 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 130 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 22,6%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 20 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C i 2 til 3 timer for å oppnå tørre pelleter.

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadd produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

[Tabell 19]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	22,9 °C
Etter 1. ekstrudering	28,1 °C
Etter 2. ekstrudering	29,1 °C
Etter 3. ekstrudering	31,5 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 5,2 °C

20

Disse resultatene viser at blanding av trehalosedihydrat kan gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Sammenlikningseksempel 4

Det amorfe tolvaptan (90 g; tolvaptanmengde: 60 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 15 g Laktose Wyndale 200M (laktosemonohydrat; The Lactose Company of New Zealand Limited), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet

25

inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd).

Deretter, ble 20 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksy-propylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 17,5 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 140 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 22,6%. Ekstrudering ble gjentatt to ganger med en skruehastighet på 40 rpm, men den tredje ekstrudering ble imidlertid stanset fordi en stor belastning ble lagt på DG-L1, og den aktuelle verdi for motoren endret seg vesentlig.

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen i det knadde produkt målt etter våt-knaing, og temperaturen av det våt-knadd produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

[Tabell 20]

Våt-knadd produkt	Målt temperatur
Etter våt-knaing	23,6 °C
Etter 1. ekstrudering	42,6 °C
Etter 2. ekstrudering	49,2 °C
Etter 3. ekstrudering	56,5 °C (Suspendert)
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 19,0 °C

Disse resultatene viser at blanding av laktosemonohydrat unnlater å gi moderat plastisitet til et våt-knadd produkt som inneholder en stor mengde av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 17

Det amorfe tolvaptan (180 g; tolvaptanmengde: 120 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 25,8 g av Sunmalt-S (maltose-monohydrat; Sanwa Cornstarch Co, Ltd), 54 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG) og 18 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp.) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter ble 60 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd.) og 11 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 180 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en

ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,8 mm og en åpningsandel på 22,5%. Ekstrudering ble gjentatt seks ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-4 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 30 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C i 2 timer for å oppnå matriks-pelletene. Matriks-pelletene ble sikket til en størrelse på 600-1000 µm.

1. Måling av partikkelstørrelsesfordeling

Partikkelstørrelsen av matriks-pelletene (ca. 5 g) ble målt med en Robot Shifter RPS-95 (Seishin Enterprise Co, Ltd.) basert på partikkelstørrelse-målemetoden (tørresiktingsmetode) definert i generelle tester i "the Japanese Pharmacopoeia". Den gjennomsnittlige partikkelstørrelsen av matriks-pelletene var 770 µm.

2. Måling av nedbrytning

Matriks-pelletene (140,4 g) oppnådd i eksempel 17 ble blandet godt med 0,6 g lys vannfri kiseltsyre (Adsolider-101; YKF Inc.). Blandingen ble deretter fylt i en størrelse nr. 3 hypromellosekapsel (QUALI-V kapsel; Qualicaps Co, Ltd) i en mengde tilsvarende 60 mg tolvaptan. De matriks-pellet-inneholdende kapsler ble plassert i en plastbeholder og lagret ved 60 °C i to uker.

Matriks-pelletene som nevnt ovenfor ble pulverisert i en morter og mengden ekvivalent med 30 mg tolvaptan ble tatt ut. Deretter ble metanol tilsatt til dette, og ultralydbølger ble anvendt for å fullstendig ødelegge pelletene. Metanol ble ytterligere tilsatt dertil, og blandingen ble filtrert gjennom et membranfilter med en porestørrelse på omtrent 0,5 µm. Det resulterende filtrat ble påført på et LC-2010 CT-system (væskeskromatografi med høy hastighet, Shimadzu Corp) med en målebølgelengde på 254 nm og en mobil fase (acetonitril, vann og fosforsyre i et volumforhold på 500/500 /1) strømningshastighet på omtrent 1 ml, for å se etter tilstedeværelsen av et bestemt nedbrytningsprodukt, som er omtalt som nedbrytningsproduktet A i det følgende. Konsentrasjonen av nedbrytningsproduktet A ble beregnet ved arealprosent-

andelmetoden (forholdet mellom topparealet av nedbrytningsproduktet A og topparealet av tolvaptan).

Ved undersøkelse av konsentrasjonen av nedbrytningsproduktet A før og etter lagring, var konsentrasjonen av nedbrytningsproduktet A 0,01% umiddelbart etter produksjon og 0,02% etter å ha blitt lagret ved 60 °C i to uker. Dette viste at produksjonen av nedbrytningsprodukter ble undertrykket.

3. Oppløsningstest

Ved anvendelse av et oppløsningstestsystem DT-610 (Jasco Corp), ble evalueringen av tolvaptanoppløsning fra den matrikspellet-inneholdende kapsel utført i henhold til den andre fremgangsmåten for oppløsningstesten (skovl-metoden) i "the Japanese Pharmacopoeia". Polysorbat 80 ble tilsatt til en fortynnet McIlvaine-buffer pH 7,4 i en konsentrasjon på 1 vekt/volum%. Denne løsning (900 ml) ble anvendt som en oppløsningstestløsning. Rotasjonshastigheten for skovlen var 50 rpm, og to bølgelengder på 268 nm og 350 nm ble brukt som målte bølgelengder.

Den følgende tabell viser oppløsningsraten, og forskjellen i oppløsningsraten før og etter lagring ved 60 °C i to uker ("Δ oppløsningsraten" beregnes ved å subtrahere verdien etter 60 °C/to-ukers lagring fra verdien umiddelbart etter produksjon).

[Tabell 21]

Prøve-uttak tid	Umiddelbart etter produksjon	Etter 60 °C/2-ukers lagring	Δ oppløsnings-raten
0,5 time	20,9%	20,4%	0,5%
1 time	58,4%	58,6%	-0,2%
2 timer	88,3%	92,6%	-4,3%

Tabell 21 viser at det var liten endring i oppløsningsraten for tolvaptan fra den matrikspellet-inneholdende kapsel oppnådd i eksempel 17 umiddelbart etter produksjon og etter 60 °C/to-ukers lagring. Den viser at stabiliteten av det faste preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse er klart utmerket.

Sammenlikningseksempel 5

Det amorfe tolvaptan (45 g; tolvaptanmengde: 30 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 45 g Pearlitol 50C (D-mannitol, Roquette), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 10 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en NMG-1L (Nara Model High Shear Mixer Granulator; Nara Machinery Co, Ltd). Deretter ble 40 g blanding (vektforhold 1:1) av 4 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd) og 4 vekt/vol% vandig løsning av polysorbat 80 (polysorbat 80 (HM); NOF Corporation) tilsatt som bindemiddelløsninger og våt-knadd i 30 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,6 mm og en åpningsandel på 22,6%. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med lengde på omtrent 2-4 cm. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 60 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelletter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C i 2 timer for å oppnå matriks-pelletter. Matriks-pelletene ble siktet til en størrelse på 355-850 µm.

Partikkelstørrelsesfordelingen ble målt på samme måte som i eksempel 17, og den gjennomsnittlige partikkelstørrelsen av matriks-pelletene var 690 µm.

Etter måling og oppløsningstesten av nedbrytningsproduktet A var utført på matriks-pelletene umiddelbart etter produksjon, ble matriks-pelletene plassert i en lufttett glassbeholder og lagret i ett år ved romtemperatur. Måling og oppløsningstesten for nedbrytningsproduktet A ble foretatt på disse pelletter etter å ha blitt lagret i ett år ved romtemperatur. Matriks-pelletene etter ett års lagring ved romtemperatur ble plassert på nytt i en lufttett glassbeholder og ble ytterligere lagret ved 60 °C i to uker. Deretter ble måling og oppløsningstesten for nedbrytningsproduktet A utført på matriks-pelletene etter to ukers lagring ved 60 °C. Målingen av nedbrytningsproduktet A ble utført på samme måte som i eksempel 17. Oppløsningstesten ble utført på følgende måte.

Oppløsningstest

Ved anvendelse av et oppløsningstestsystem DT-610 (Jasco Corp), ble evalueringen av tolvaptanoppløsning fra matriks-pelletene utført i henhold til den andre fremgangsmåten for oppløsningstesten (skovl-metoden) i "the Japanese

Pharmacopoeia". Polysorbat 80 ble tilsatt til en fortynnet McIlvaine-buffer pH 7,0 til en konsentrasjon på 1 vekt/volum%. Denne løsning (900 ml) ble anvendt som en oppløsningstestløsning. Rotasjonshastigheten for skovlen var 100 rpm, og to bølgelengder på 268 nm og 350 nm ble brukt som målte bølgelengder.

- 5 Tabell 22 viser måleresultatet for nedbrytningsproduktet A.

[Tabell 22]

Prøve	Mengde produsert nedbrytningsprodukt A
Umiddelbart etter produksjonen	0,01%
Etter 1-års lagring ved romtemperatur	0,13%
Etter 2 ukers lagring ved 60 °C	0,48%

- 10 Tabell 23 viser oppløsningstestresultatet. I tabellen er " Δ oppløsningsraten" beregnet ved å subtrahere oppløsningsraten etter to ukers lagring ved 60 °C fra oppløsningsraten etter ett års lagring ved romtemperatur.

[Tabell 23]

Prøve-uttak tid	Umiddelbart etter produksjonen	Etter 1 år/ romtemperatur lagring	Etter 2- uker/60 °C lagring	Δ Oppløsningsrate
0,5 time	53,4%	56,2%	34,2%	22,0%
1 time	98,0%	81,4%	52,9%	28,5%
2 timer	99,7%	92,7%	67,7%	25,0%

- 15 Når matriks-pelletene inneholdt en mykner (polysorbat 80), økte mengden av produsert nedbrytningsprodukt bemerkelsesverdig, mens oppløsningsraten ble redusert betraktelig. I tillegg, under ett-års lagring ved romtemperatur, er mengden av produsert nedbrytningsprodukt økt, og oppløsningen viste retardasjon. Disse resultatene viser at matriks-pelletene oppnådd i sammenligningseksempel 5 var
- 20 bemerkelsesverdig dårligere med hensyn til oppløsningsstabilitet over tid.

Eksempel 18

Det amorfe tolvaptan (180 g; tolvaptanmengde: 120 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 25,8 g av Sunmalt-S (maltose-monohydrat; Sanwa Cornstarch Co, Ltd), 18 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG) og 18 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp.) ble matet inn i en Speed Kneader

5 NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter ble 60 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd.) og 15 g av rensset vann tilsatt som bindemiddelopløsninger og våt-knadd i 250 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en

10 porestørrelse på 0,8 mm og en åpningsandel på 22,5%. Ekstrudering ble gjentatt fem ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 2-3 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 50

15 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelletter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C i 2 timer for å oppnå tørre pelletter. De tørre pelletene ble siktet til en størrelse på 600-1000 µm. De tørre pelletene inneholdt 7,4 vekt% av metakrylsyre-kopolymer S.

20 **Eksempel 19**

Det amorfe tolvaptan (180 g; tolvaptanmengde: 120 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 25,8 g av Sunmalt-S (maltose-monohydrat; Sanwa Cornstarch Co, Ltd), 30 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG) og 18 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp.) ble matet inn i en Speed Kneader

25 NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter ble 60 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd.) og 8 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 160 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en

30 porestørrelse på 0,8 mm og en åpningsandel på 22,5%. Ekstrudering ble gjentatt seks ganger med en skruehastighet på 60 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 10 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 25

35 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte pelletter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec

Corp.) innstilt ved 70 °C i 2 timer for å oppnå tørre pelleter. De tørre pelletene ble siktet til en størrelse på 600-1000 µm. De tørre pelletene inneholdt 11,7 vekt% av metakrylsyre-kopolymer S.

Eksempel 20

5 Det amorfe tolvaptan (180 g; tolvaptanmengde: 120 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 25,8 g av Sunmalt-S (maltose-monohydrat; Sanwa Cornstarch Co, Ltd), 54 g Eudragit S 100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG) og 18 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp.) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter, ble 60 g av 5
10 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda Co, Ltd.) og 11 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 180 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,8 mm og en åpningsandel på 22,5%. Ekstrudering ble gjentatt seks
15 ganger med en skruehastighet på 60 rpm for å produsere fine noodle-lignende ekstrudater med omtrent 3-5 cm i lengde. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 30 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produksjon av våte
20 pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C i 2 timer for å oppnå tørre pelleter. De tørre pelletene ble siktet til en størrelse på 600-1000 µm. De tørre pelletene inneholdt 19,2 vekt% av metakrylsyre-kopolymer S.

Sammenlikningseksempel 6

25 Det amorfe tolvaptan (90 g; tolvaptanmengde: 60 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 12,9 g av Sunmalt-S (maltose-monohydrat; Sanwa Cornstarch Co, Ltd), og 18 g av Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co, Ltd). Deretter ble 30 g av en 5 vekt/volum% HPC-L vandig løsning (hydroksypropylcellulose, Nippon Soda
30 Co, Ltd) og 6 g av rensset vann tilsatt som bindemiddel-oppløsninger og våt-knadd i 210 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder, Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med et kuppel-formet dyse som har en porestørrelse på 0,8 mm og en åpningsandel på 22,5%. Ekstrudering ble gjentatt fem ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å produsere fine noodle-lignende

ekstrudater med lengde på omtrent 1-2 cm. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co, Ltd) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 60 sekunder ved en rotasjonshastighet på ca 1000 rpm, med produsering av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70 °C i 2 timer for å oppnå tørre pelleter. De tørre pelletene ble siktet til en størrelse på 600-1000 µm. De tørre pelletene inneholder ikke metakrylsyre-kopolymer S.

10 Oppløsningstest

Ved å anvende et oppløsningstestsystem DT-610 (Jasco Corp.), ble evalueringen av tolvaptanoppløsning fra matrikspelleten gjennomført i overensstemmelse med den andre oppløsningstestmetoden (skovlmetoden) ifølge "the Japanese Pharmacopoeia". De etterfølgende testløsninger 1 og 2 ble anvendt.

Testløsning 1: 900 ml oppløsning hvor polysorbat 80 ble tilsatt til en første oppløsning (pH 1,2) som oppløsningstestløsningen ifølge "the Japanese Pharmacopoeia" 15. utgave, i en konsentrasjon på 1 vekt/volum%.

20

Testoppløsning 2: 900 ml løsning hvor polysorbat 80 ble tilsatt til en fortynnet McIlvaine-buffer (pH 7,4), i en konsentrasjon på 1 vekt/volum%.

Rotasjonshastigheten for skovlen for begge løsninger var 50 rpm og to bølgelengder på 268 nm og 350 nm ble anvendt som målebølgelengdene.

25

Tabell 24 viser oppløsningstestresultatene for testløsning 1. Tallverdien i tabellen indikerer en gjennomsnittlig verdi av tre tester.

30 Tabell 24

Prøveuttakstid	Sammenlignings- eksempel 6	Eksempel 18	Eksempel 19	Eksempel 20
0,5 time	6,5 %	6,1 %	6,8 %	6,9 %
1 time	11,8 %	10,8 %	11,9 %	11,6 %
2 timer	19,3 %	17,3 %	19,8 %	18,7 %

Under sure betingelser med pH 1,2, var det ingen forskjell i oppløsningen av legemidlet fra pelletene, og en eventuell forskjell i innholdsforholdet for metakrylsyrepolymeren ble ikke sett.

- 5 Tabell 25 viser oppløsningstestresultatene for testløsning 2. Verdien i tabellen indikerer den gjennomsnittlige verdi av tre tester.

Tabell 25

Prøveuttakstid	Sammenlignings- eksempel 6	Eksempel 18	Eksempel 19	Eksempel 20
0,5 time	6,3 %	9,8 %	12,7 %	31,9 %
1 time	11,5 %	18,5 %	30,1 %	72,1 %
2 timer	18,8 %	30,2 %	54,3 %	97,6 %

- 10 I pH-områdene hvor metakrylsyrepolymerer ble oppløst, akselererte oppløsning i henhold til mengden derav; men sammenligningseksempel 6 viste imidlertid den nøyaktig samme oppløsningstendens som ved den sure betingelsen.

Eksempel 21

- 15 Fenytoin (100 g, Sigma-Aldrich), 60 g Erythritol 100 M (erythritol; Nikken Fine Chemicals Co., Ltd.), 15 g Eudragit L100 (metakrylsyre-kopolymer L, Degussa AG) og 20 g Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp.) ble matet inn en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co., Ltd.). Deretter ble 40 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig oppløsning (hydroksypropylcellulose; Nippon
- 20 Soda Co., Ltd.) og 9,5 g rensset vann tilsatt som bindemiddelløsninger, og våtknadd i 150 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder; Fuji Paudal Co., Ltd.) utstyrt med en kuppelformet dyse med en porestørrelse på 0,6 mm, og en åpningsandel på 22,6 %. Ekstrudering ble gjentatt tre
- 25 ganger ved en skruerastighet på 40 rpm for å fremstille fine noodle-liknende ekstrudater med lengde omtrent 2 til 3 cm. Ved å anvende en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co., Ltd.) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene behandlet i 10
- 30 sekunder ved en rotasjonshastighet på omtrent 1000 rpm, med produksjon av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70°C i 2 timer for å oppnå tørre pelleter.

Ved å anvende et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen for det knadde produkt målt etter våtknaing, og temperaturen for det våtknadde produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i den etterfølgende tabell.

5

Tabell 26

Våtknadd produkt	Målt temperatur
Etter våtknaing	24,9 °C
Etter 1. ekstrudering	26,8 °C
Etter 2. ekstrudering	27,1 °C
Etter 3. ekstrudering	27,0 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 1,9 °C

Eksempel 22

10 Aspirin (acetylsalisylsyre, 100 g, Wako Pure Chemical industries, Ltd.), 10 g Lactitol LC-1 (laktitol; Nikken Fine Chemicals Co., Ltd.), 40 g Eudragit L100D55 (tørr metakrylsyre-kopolymer LD; Degussa AG), og 20 g Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp.) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co., Ltd.). Deretter ble 40 g av 50 vekt/volum% HPC-L

15 vandig oppløsning (hydroksypropylcellulose; Nippon Soda Co., Ltd.) og 9 g rensset vann tilsatt som bindemiddelopløsninger, og våtknadd i 130 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder; Fuji Paudal Co., Ltd.) utstyrt med en kuppelformet dyse med en porestørrelse på 0,6 mm, og en

20 åpningsandel på 19,3 %. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger ved en skruehastighet på 40 rpm, for å fremstille fine noodle-liknende ekstrudater med lengde omtrent 2 til 3 cm. Ved å anvende et Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsinnretning; Fuji Paudal Co., Ltd.) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene prosessert i 30 sekunder ved en

25 rotasjonshastighet på omtrent 1000 rpm, med fremstilling av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.), innstilt ved 70°C i 2 timer for å oppnå tørre pelleter.

Ved å anvende et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen for det knadde produkt målt etter våtknaing, og temperaturen for det

våtknadd produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i den etterfølgende tabell.

Tabell 27

Våtknadd produkt	Målt temperatur
Etter våtknaing	25,0 °C
Etter 1. ekstrudering	32,6 °C
Etter 2. ekstrudering	34,6 °C
Etter 3. ekstrudering	34,6 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 7,6 °C

5

Eksempel 23

Naproxen (15 g, Sigma-Aldrich), 30 g Trehalose P (trehalosedihydrat; Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc.), 40 g Eudragit L100D55 (tørr metakrylsyre-kopolymer LD; Degussa AG), og 30 g Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp.) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co., Ltd.). Deretter ble 20 g 5 vekt/volum% HPC-L vandig oppløsning (hydroksypropylcellulose; Nippon Soda Co., Ltd.) og 4,5 g rensset vann tilsatt som bindemiddelopløsninger, og våtknadd i 140 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder; Fuji Paudal Co., Ltd.) utstyrt med en kuppelformet dyse med en porestørrelse på 0,6 mm, og en åpningsandel på 22,6 %. Ekstrudering ble gjentatt tre ganger med en skruehastighet på 40 rpm for å fremstille fine noodle-liknende ekstrudater med en lengde på omtrent 4 til 5 cm. Ved å anvende en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co., Ltd.) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd ved intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene prosessert i 30 sekunder ved en rotasjonshastighet på omtrent 1000 rpm, med fremstilling av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70°C i 2 timer for å oppnå tørre pelleter.

25

Ved anvendelse av et ikke-kontakt infrarødt termometer IR-101 (Technoline Ltd.), ble temperaturen for det knadde produkt målt etter våtknaing, og temperaturen for det våtknadd produkt ble målt etter hver ekstrudering. Resultatene er vist i den etterfølgende tabell.

30

Tabell 28

Våtknadd produkt	Målt temperatur
Etter våtknaing	25,0 °C
Etter 1. ekstrudering	34,5 °C
Etter 2. ekstrudering	35,9 °C
Etter 3. ekstrudering	36,4 °C
Temperaturforskjell før og etter 1. ekstrudering	Δ 9,5 °C

Eksempel 24

De tørre pelletene (196 g) oppnådd i eksempel 20 ble blandet med 0,8 g Adsolider-101 (silisiumdioksid; Y.K.F. Inc.), og 141 mg av de oppnådde pelleter ble fylt i en størrelse nr. 3 hypromellosekapsel. Kapselen inneholdt 60 mg tolvaptan.

Eksempel 25

Det amorge tolvaptan (180 g; tolvaptanmengde: 120 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 25,8 g Sunmalt-S (maltosemonohydrat); Sanwa Cornstarch Co., Ltd.), 30 g Eudragit S100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 18 g Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahi Kasei Chemicals Corp.) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blanding av granulater; Okada Sieko Co., Ltd.). Deretter ble 60 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig oppløsning (hydroksypropylcellulose; Nippon Soda Co., Ltd.) og 3 g rensset vann tilsatt som bindemiddelopløsninger, og våtknadd i 180 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder; Fuji Paudal Co., Ltd.) utstyrt med en kuppelformet dyse med en porestørrelse på 0,8 mm og en åpningsandel på 22,5 %. Ekstrudering ble gjentatt fire ganger ved en skruerhastighet på 60 rpm, for å fremstille fine noodle-liknende ekstrudater med lengde omtrent 2 cm. Ved å anvende en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co., Ltd.) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatet prosessert i 60 sekunder ved en rotasjonshastighet på omtrent 1000 rpm, med fremstilling av våte pelleter. De våte pelletene ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70°C i 4 timer. De tørre pelletene ble siktet for å fremstille pelleter med en størrelse på 780 µm. Pelletene (179 g) ble blandet med 0,8 g Adsolider-101 (silisiumdioksid; Y.K.F Inc.), og 129 mg av de oppnådde pelletene ble fylt i en størrelse nr. 3 hypromellosekapsel. Kapselen inneholder 60 mg tolvaptan.

Eksempel 26

Det amorfe tolvaptan (180 g; tolvaptanmengde: 120 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 25,8 g Sunmalt-S (maltosemonohydrat; Sanwa Cornstarch Co., Ltd.), 54 g Eudragit S100 (metakrylsyre-kopolymer S; Degussa AG), og 30 g Ceolus PH-301 (krystallinsk cellulose; Asahai Kasei Chemicals Corp.) ble matet inn i en Speed Kneader NSK-150 (en blandegranulator; Okada Seiko Co., Ltd.). Deretter ble 60 g av 5 vekt/volum% HPC-L vandig oppløsning (hydroksypropylcellulose; Nippon Soda Co., Ltd.) og 16 g rensset vann tilsatt som bindemiddelopløsninger, og våtknadd i 180 sekunder. Det knadde produkt ble gradvis matet inn i en Dome Gran DG-L1 (en ekstruder; Fuji Paudal Co., Ltd.) utstyrt med en kuppelformet dyse med en porestørrelse på 0,8 mm, og en åpningsandel på 22,5 %. Ekstrudering ble gjentatt fire ganger med en skruehastighet på 60 rpm, for å fremstille fine noodle-liknende ekstrudater med lengde på omtrent 2 cm. Ved anvendelse av en Marumerizer QJ-400 (en sfæroniseringsanordning; Fuji Paudal Co., Ltd.) utstyrt med en skravert plate hvor merker ("pitches") er oppnådd i intervaller på 3 mm, ble ekstrudatene prosessert i 60 sekunder ved en rotasjonshastighet på omtrent 1000 rpm, ved fremstilling av våte pelleter. De våte pelleter ble tørket med en SPHH-200 (en skuffeovn; Tabai Espec Corp.) innstilt ved 70°C i 4 timer. De tørre pelletene ble siktet for å fremstille pelleter med en størrelse på 780 µm. Pelletene (217 g) ble blandet med 0,9 g Adsolider-101 (silisiumdioksid; Y.K.F Inc.), og 147 mg av de oppnådde pelletene ble fylt i en størrelse nr. 3 hypromellosekapsel. Kapselen inneholder 60 mg tolvaptan.

Oppløsningstest

Ved å anvende et oppløsningstestsystem NTR-6200A (Toyama Sangyo Co., Ltd.), ble evalueringen av tolvaptanoppløsning fra kapselen oppnådd i eksempler 24, 25 og 26 gjennomført i overenstemmelse med den andre metoden i oppløsningstesten (skovlmetoden) ifølge "the Japanese Pharmacopoeia". Den etterfølgende testoppløsning ble anvendt.

Testoppløsning: 900 ml oppløsning hvor polysorbat 80 ble tilsatt til en andre oppløsning (pH 6,8) som oppløsningstestløsning ifølge "the Japanese Pharmacopoeia" 15. utgave, i en konsentrasjon på 1 vekt/volum%.

Målt bølgelengde: λ_1 , 268 nm; λ_2 , 350 nm

Rotasjonshastighet for skovl: 100 rpm

Antall prøver: n=6

Prøveuttakstid: 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 og 12 timer.

Beregning av tid for 50 % oppløsning (T_{50})

Tiden som er nødvendig for å oppløse 50 % tolvaptan ble estimert fra fig. 1.

Tabell 29**50 % oppløsningstid for eksempler 24, 25 og 26 (T_{50})**

	Eksempel 24	Eksempel 25	Eksempel 26
T_{50}	3,72 t	4,28 t	7,03 t

Oral administreringstest

For å bekrefte effekten med vedvarende frigivelse av det farmasøytisk faste preparatet ifølge oppfinnelsen, ble en oral administreringstest gjennomført på friske mennesker. Atten friske menn og kvinner (18-45 år gamle) ble utplukket tilfeldig i en gruppe A, en gruppe B, og en gruppe C, med seks mennesker i hver. Et ufullstendig kryssforsøk for tre grupper og fire stadier ble gjennomført i overenstemmelse med det etterfølgende skjema.

Tabell 30**Doseskjema for oral administreringstest**

Gruppe	1. stadium	2. stadium	3. stadium	4. stadium
A	Umiddelbar-frigivelse tabletter, administrert i fastende tilstand to ganger pr. dag	Eksempel 24, administrert i fastende tilstand én gang pr. dag	Eksempel 25, administrert i fastende tilstand én gang pr. dag	Eksempel 25, administrert etter måltid én gang pr. dag
B	Umiddelbar-frigivelse tabletter, administrert i fastende tilstand to ganger pr. dag	Eksempel 26, administrert i fastende tilstand én gang pr. dag	Eksempel 24, administrert i fastende tilstand én gang pr. dag	Eksempel 24, administrert etter måltid én gang pr. dag
C	Umiddelbar-frigivelse tabletter,	Eksempel 25, administrert i fastende	Eksempel 26, administrert i fastende	Eksempel 26, administrert etter måltid én

	administrert i fastende tilstand to ganger pr. dag	tilstand én gang pr. dag	tilstand én gang pr. dag	gang pr. dag
--	---	-----------------------------	-----------------------------	--------------

I det første stadium, ble tabletter med umiddelbar frigivelse administrert til hver gruppe i en fastende tilstand to ganger pr. dag. To tabletter, som sammen inneholdt
5 totalt 45 mg tolvaptan (én 30 mg tablett og én 15 mg tablett), ble administrert oralt i en fastende tilstand tidlig på morgenen; en 15 mg tablett ble deretter administrert oralt etter 8 timer. Den daglige tolvaptandosen var 60 mg. I det andre stadium, ble de forskjellige kapsler oppnådd i eksempler 24, 25 og 26, administrert oralt til hver gruppe i en fastende tilstand. I tredje stadium, ble kapslene for eksempler 24, 25 og
10 26, forskjellige fra dem administrert i det andre stadium, administrert oralt til hver gruppe i en fastende tilstand. I det fjerde stadium, ble de samme kapslene ifølge eksempler 24, 25 og 26 som dem administrert i det tredje stadium administrert oralt etter måltider. Måltidene var mat med høyt fettinnhold, som var tillaget i henhold til veiledningen fra the U.S. FDA (ikke-patentdokument 2). Kapslene ifølge eksempler 24,
15 25 og 26 ble administrert oralt innen 30 minutter etter hvert måltid. Antall tilfeller hvor tabletter med umiddelbar frigivelse og kapslene ifølge eksempler 24, 25 og 26 ble administrert under fastende betingelser var henholdsvis 18 og 12, og antall tilfeller hvor kapslene ifølge eksempler 24, 25 og 26 ble administrert etter måltider var seks. Sammensetningene for formuleringene med umiddelbar frigivelse er som følger.

20

Ikke-patentdokument 2: Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies., U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, og Center for Drug Evaluation and Research (CDER), desember 2002.

25

Sammenligningseksempel 7: 30 mg tablet (tablett med umiddelbar-frigivelse)

Det amorge tolvaptan (112,5 g; tolvaptanmengde: 75 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 185 g laktosemonohydrat, 50 g maisstivelse og 50 g krystallinsk cellulose ble
30 blandet og matet inn i en granuleringstørker med fluidisert sjikt (Multiplex MP-01; Powrex Corporation). Fluidisert sjikt granulering og tørking ble gjennomført ved anvendelse av 200 g 5 vekt/volum% hydroksypropylcellulose vandig oppløsning med et innhold av en hydroksypropoksygruppe på 53-78 vekt% og granulerte materialer

ble oppnådd. De granulerte materialene ble blandet med 22,5 g LH-11 (lav-substituert hydroksypropylcellulose) og 5 g magnesiumstearat for å oppnå granuler for tabletter. Granulene ble komprimert med en roterende tabletteringsmaskin (12HUK-AWC; Kikusui Seisakusjo Ltd.) ved et tabletteringstrykk på 900 kg, og en rotasjonshastighet på 40 rpm, til flate tabletter som veide omtrent 174 mg, og med diameter 8 mm inneholdende 30 mg tolvaptan.

Sammenligningseksempel 8: 15 mg tablett (tablett med umiddelbar-frigivelse)

Det amorf tolvaptan (56,3 g; tolvaptanmengde: 37,6 g) fremstilt i referanseeksempel 1, 256,3 g laktosemonohydrat, 50 g maisstivelse, og 50 g krystallinsk cellulose ble blandet og matet inn i en granuleringstørker med fluidisert sjikt (Multiplex MP-01; Powrex Corporation). Granulering med fluidisert sjikt og tørking ble gjennomført med anvendelse av 200 g 5 vekt/volum% hydroksypropylcellulose vandig oppløsning med et innhold av hydroksypropoksygruppe på 53 til 78 vekt%, og granulerte materialer ble oppnådd. De granulerte materialer ble blandet med 22,5 g LH-11 (lavsubstituert hydroksypropylcellulose) og 5 g magnesiumstearat for å oppnå granuler for tabletter. Granulene ble komprimert med en roterende tabletteringsmaskin (12HUK-AWC; Kikusui Seisakusjo Ltd.) ved et tabletteringstrykk på 1000 kg, og en rotasjonshastighet på 50 rpm, til flate tabletter med en vekt på omtrent 180 mg, og en diameter på 8 mm, inneholdende 15 mg tolvaptan.

Evaluerings

Blodprøver ble samlet periodisk, og tolvaptankonsentrasjonen i plasma ble målt. Farmakokinetikkparameteren ble beregnet ved anvendelse av WinNonlin software (ver. 4.0; Pharsight Corporation) og PSAG-CP software (Asmedica Co.).

Fig. 2 viser tolvaptan-plasmakonsentrasjon etter administrering under fastende betingelser. Fig. 3 viser tolvaptan-plasmakonsentrasjon etter administrering etter måltider.

Tabell 31 PK-parameter for hvert administrert preparat i oral administreringstest

PK-parameter	Umiddelbar-frigivelse tablett 45 mg+15 mg	Eksempel 24, 60 mg	Eksempel 25, 60 mg	Eksempel 26, 60 mg

Administrert i fastende tilstand (umiddelbar-frigivelse tablett, n=18; eksempler 24-26, n=12)				
C _{max} (ng/mL)	414 ± 96,3	375 ± 168	385 ± 175	441 ± 168
AUC _∞ (ng.h/mL)	4,840±1,520	5,660±1,730	6,300±2,510	5,950±1,990
T _{1/2} (t)	7,6 ± 1,9	9,2 ± 1,9	10,1 ± 3,0	10,2 ± 3,1
C _{24t} (ng/mL)	49,5 ± 26,5	88,1 ± 41,0	102,8 ± 38,6	113,3 ± 90,4
MRT _t (t)		15,91 ± 3,64	15,84 ± 1,75	15,22 ± 2,60
Administrert etter måltid (n=6)				
C _{max} (ng/mL)		505 ± 80,8	507 ± 185	164,6 ± 83,9
AUC _∞ (ng.h/mL)		5,300 ± 1,580	6,349 ± 2,870	7,710 ± 2,430
T _{1/2} (t)		7,7 ± 1,4	7,5 ± 3,1	8,0 ± 1,8
C _{24t} (ng/mL)		63,9 ± 34,9	90,3 ± 40,7	164,6 ± 83,9
MRT _t (t)		12,61 ± 1,90	13,91 ± 1,23	15,65 ± 2,82

Fig. 4 viser ved hjelp av et diagram sammenhengen mellom gjennomsnittlig
residenstid (MRT) og 50 % oppløsningstid (T₅₀) for eksempler 24-26 (in vitro-in vivo
korrelasjon). Nivået B indikerer god sammenheng mellom MRT og T₅₀ i henhold til
rettledningen fra the U.S. FDA (ikke-patentdokument 3).

Ikke-patentdokument 3: Guidance for industry Extended Release Oral Dosage Forms:
Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations, U.S.
Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, og Center
for Drug Evaluation and Research (CDER), September 1997.

Fargetoneforandringer ved langtidslagring av prøver

Testprosedyrer

Pelletene i eksempler 13, 14, 15 og 16 ble forseglet i polyetylenposer og lagret ved
romtemperatur i ett år eller lenger. Temperatur og fuktighet ved forholdene ble ikke
kontrollert. Forandringer i fargetone ble undersøkt visuelt før og etter lagring.
Ytterligere ble pelletenes hardhet undersøkt for hånd.

Prøve	Sukker/sukkeralkohol	Fargetone	Pellethardhet
Eksempel 13	Maltosemonohydrat	Ingen forandring	Ingen forandring
Eksempel 14	Erytritol	Ingen forandring	Ingen forandring

Eksempel 15	Laktitolmonohydrat	Ingen forandring	Ingen forandring
Eksempel 16	Trehalosedihydrat	Ingen forandring	Ingen forandring

Der var ingen forandring i fargetonen eller hardhet for granulene i eksempel 13 til 16.

5 **Industriell anvendbarhet**

Det farmasøytiske faste preparat ifølge oppfinnelsen kan anvendes på en rekke måter innen det medisinske området. Det faste preparatet kan særlig, uten anvendelse av en mykner, tilveiebringe utmerket plastisitet til knadde produkter under fremstilling.

Videre kan preparatet overvinne problemene som resulterer fra å kombinere en mykner, idet preparatet således er svært anvendbart. Preparatet har dessuten en høy nytteverdi som et oralt farmasøytisk fast preparat med vedvarende frigivelse.

PATENTKRAV

1. Matriks type farmasøytisk fast preparat som omfatter:
 - (a) en metakrylsyrebasert enterisk polymer; og
 - (b) et sukker og/eller en sukkeralkohol,hvor 1 g av sukkeret og/eller sukkeralkoholen (b) kan være oppløst i høyst 4 g vann ved et bestemt punkt av vanntemperatur mellom 20 til 25°C.
2. Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 1, hvor mengden av sukkeret og/eller sukkeralkoholen er 0,1 til 10 vektdeler basert på 1 vektdel av den metakrylsyrebaserte enteriske polymer.
3. Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 1 eller 2, hvor sukkeret og/eller sukkeralkoholen har et smeltepunkt på 140°C eller lavere.
4. Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 1 eller 2, som er uten en mykner.
5. Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 3, som er uten en mykner.
6. Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 1 eller 2, som fremstilles ved en fremstillingsmetode som inkluderer en ekstruderingsprosess.
7. Farmasøytisk fast preparat ifølge krav 3, som fremstilles ved en fremstillingsmetode som inkluderer en ekstruderingsprosess.

Fig. 1

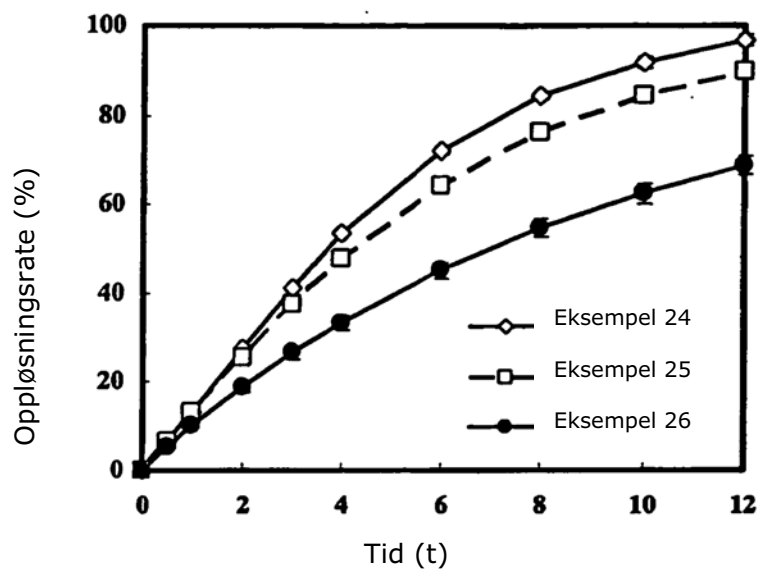


Fig. 2

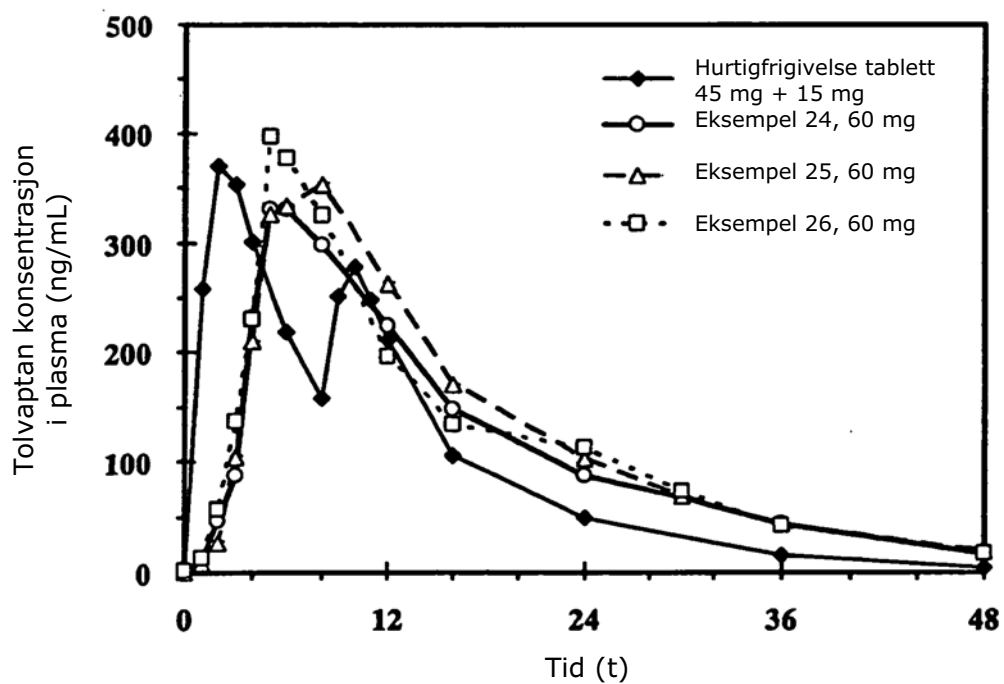


Fig. 3

2/2

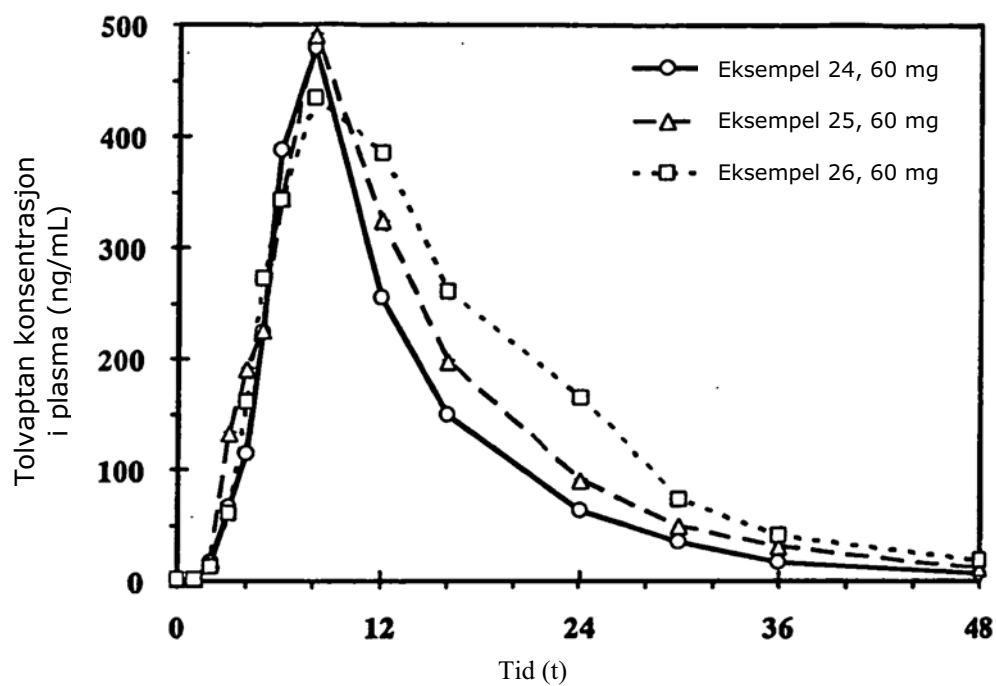


Fig. 4

