



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2435030 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.05.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.11.26
(86)	Europeisk søknadsnr	10728844.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.05.28
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.04.04
(30)	Prioritet	2009.05.29, FR, 0953601
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Flamel Technologies, 33 avenue du Docteur Georges Lévy, 69200 Vénissieux, FR-Frankrike
(72)	Oppfinner	CASTAN, Catherine, Le Verger du Gontey55 chemin du May, F-69530 Orlenas, FR-Frankrike CAISSE, Philippe, 7 chemin du 19 mars 1962, F-69720 St Bonnet de Mure, FR-Frankrike
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Farmasøytiske preparater med kontrollert frigjøring
(56)	Anførte publikasjoner	EP-B1- 1 524 968 WO-A1-01/58424 WO-A1-99/01112 WO-A2-2006/131566 TAKENAKA H ET AL: "Polymorphism of spray-dried microencapsulated sulfamethoxazole with cellulose acetate phthalate and colloidal silica, montmorillonite, or talc", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 70, no. 11, novembre 1981 (1981-11), pages 1256-1260, XP002155100,

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører flytbare farmasøytiske preparater eller multipartikulære systemer og fremgangsmåten for deres fremstilling. Oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av disse flytbare systemene for kontrollert frigjøring av

5 aktive farmasøytiske substanser, særlig dem med et absorpsjonsvindu som befinner seg i den øvre delen av magen.

TEKNIKKENS STAND

Mange arbeider er blitt utført for å forbedre effektiviteten av farmasøytiske preparater, særlig ved kontroll av frigjøringsprofilen for de farmasøytiske virkestoffene som de inneholder. Selv om varigheten av frigjøringen kan utvides eller forskyves betraktelig, er imidlertid varigheten av virkningen av disse farmasøytiske preparatene, og følgelig deres effektivitet, i stor grad avhengig av oppholdstiden i magen, særlig når virkestoffet bare absorberes i de øvre deler av den gastrointestinaltrakten. Den

15 relativt korte varigheten, den store variasjonen og den manglende forutsigbarheten for oppholdstiden i magen er store hindringer ved optimaliseringen av effektiviteten av disse formene.

Forskjellige løsninger har vært foreslått for å øke oppholdstiden i magen. Som eksempel kan nevnes gastroretentive systemer, som i nærvær av magesyre utvider seg tilstrekkelig, eller folder seg ut for å nå en størrelse større enn den til pylorus åpningen, de slimhinneklebende systemene som kleber seg til magesekkveggen, systemene hvis høye tetthet får dem til å holde seg i den nedre delen av magesekken. Til slutt kan det nevnes de flytbare systemene hvis lave tetthet holder dem i den øvre delen av mageinnholdet.

25 Patentsøknaden WO 01/58424 (West Pharma) beskriver et sett flytbare partikler omfattende en kjerne inneholdende et virkestoff, så en film av enterisk polymer, så et lag kitosanpulver avsatt ved blanding og et hydrofobisk lag bestående av magnesiumstearat. Flyteytelsene evalueres med en test i 500 ml 0,1 N saltsyre i 30 minutter, uten omrøring og i fravær av surfaktant.

30 Andre arbeider angår flytbare multipartikulære systemer. Rouge N. og al. i Pharm. Acta Helv. 73(2) 81-87 (1998) har beskrevet minitabletter med 3 mm diameter basert på hydrofil, svellende polymer (HPMC) inkorporert i en kapsel. Andre har fremstilt mikropartikler ved anvendelse av forskjellige porøse støttesubstanser med lav tetthet som polykarbonat-mikrokuler (Joseph NJ og al. (Journal of Controlled Released (2002) 79, 71-79), kalsiumsilikat-mikrokuler (Jain Sunil K. og al. (Drug Development and

35

Industrial Pharmacy (2007) 33, s. 381-391), polypropylenpartikler (Streuben A. og al. (International Journal of Pharmaceutics 198 (2002), 279-292), kalsiumalginatkuler (Choi BY og al. (International Journal of Pharmaceutics 239 (2002) 81-91) eller kuler av gelatin og kasein (Bulgarelli E. og al., International Journal of Pharmaceutics 198
 5 (2000), 157-165).

I patentet FR226744 (Eisai Co) er det polystyrenminitabletter (6mm x 9mm) eller puffede riskorn som benyttes som flytbar støttesubstans, men det relativt store volumet på disse produktene tillater ikke å benytte et stort antall støttesubstanser per administrasjon. I tillegg er ikke disse stoffene godkjent for farmasøytisk anvendelse.

10 Søkerne av patentet US 5,626,876 (Muller – Lohman Therapie Système – 1997) anvender porøse elementer for å oppnå flytbare farmasøytiske former. Særlig beskriver én av utførelsesformene et antall flytbare undersystemer bestående av en skumpartikkel, dekket av et lag inneholdende et farmasøytisk virkestoff, og eventuelt et andre filmbelegg som gir kontrollert frigjøring. Disse skumpartiklene er basert på
 15 ekspanderte polymerer av type polystyren, polyamid eller polypropylen, markedsført under merket Accurel (Armak Company, Chicago nå Akzo Chemicals). Disse polymerene er ikke autorisert for oral administrasjon og er betraktet av fabrikanten som mikrosvamper som kan absorbere mange ganger sin vekt av en væske som kan være vann. Følgelig kan de ikke flyte. I nærvær av et flytende medium vil nemlig
 20 porene, som er åpne porer, fylles, tettheten av materialet stiger og partiklene synker. Et virkestoff kan dermed bare avsettes ved en tørrprosess, men mot at det på forhånd avsettes et impregneringslag på dets overflate som nevnt i kolonne 2, linjene 55-57. I tillegg er det ikke gitt noen kvantitative angivelser av flytekapasiteten for de forskjellige ferdige produktene beskrevet i patentet.

25 Flytbare mikrosfærer sammensatt av en kjerne inneholdende et farmasøytisk virkestoff og en matrikspolymer, omgitt av et mellomliggende lag inneholdende minst én porøs og uoppløselig eksipient (hydrofob eller fet), fortrinnsvis glycerylbehenat eller dibasisk kalsiumfosfat, og en film sammensatt av en polymer som muliggjør kontrollert frigjøring av virkestoffet, er beskrevet i patentsøknaden WO 2006/063858
 30 (US 2008/031741 Grenier og al.). Igjen er ingen kvantitativ indikasjon på flytevarigheten av disse mikropartiklene gitt i patentsøknaden.

En annen løsning for å fremstille flytbare systemer består i å generere gass in situ for å minske tettheten for tabletter eller granuler (US 4,844,905, US 4,101,650, WO 2007/010400, US 6,261,601). Generelt inkluderer disse systemene et alkalisalt som
 35 ved kontakt med de sure magesaftene, og i blant takket være nærvær av en syre i formuleringen, genererer karbondioksid in situ. Denne siste fanges i den hydrofile gel-

matriksen som utgjør den farmasøytiske formen, basert på poymerer som hydroksypropylmetylcellulose, eller polysakkarider som gummi av xantan, johannesbrød, guar, eller kitosanderivater. Patentsøknaden WO 02/105415 beskriver flytbare brusende monolittiske eller multipartikulære systemer bare basert på pulver
5 av brønnkarsekorn *Lepidum sativum*. Slike brusesystemer er ikke ønskelige, da det alltid er svært vanskelig å regulere graden av brusing, fremfor alt i mikropartikler, og således få en konstant og reproducerbar flyteevne blant de forskjellige partiklene.

Det er følgelig et reelt behov for multipartikulære flytbare systemer som er lette og økonomiske å fremstille, og som på en enkel, presis og reproducerbar måte gjør det
10 mulig å tilpasse frigjøringsprofilen til den forlengede oppholdstiden i magen.

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Det er søkerens fortrinn å ha svart på dette behovet ved farmasøytiske preparater omfattende et antall mikropartikler, hver omfattende en flytbar kjerne, hvorpå det er
15 avsatt et lag med virkestoff dekket av et belegg for kontrollert frigjøring.

Det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen er multipartikulær, det vil si at den består av et stort antall mikropartikler (for eksempel flere hundre, endog flere tusen). Dette mangfoldet sikrer statistisk en god reproducerbarhet av transportkinetikken for virkestoffet i hele mage-tarmkanalen, og som resultat en bedre kontroll av den
20 biologiske tilgjengeligheten og følgelig en bedre effektivitet. Gitt dette antallet mikropartikler, er det enkelt å kombinere mikropartikler inneholdende forskjellige virkestoffer, hvor hvert av dem kan frigjøres med forskjellig kinetikk og uavhengig av de andre.

Det farmasøytiske preparatet i følge oppfinnelsen omfatter et antall belagte
25 mikropartikler med kontrollert frigjøring, hver omfattende en flytbar kjerne, hvor det på overflaten er avsatt et lag inneholdende minst ett virkestoff, og det nevnte laget er dekket med et belegg for kontrollert frigjøring, karakterisert ved at den nevnte flytbare kjernen omfatter minst 50 vekt% celluloseacetatftalat og har en tilsynelatende massetetthet etter pakking som beskrevet i den europeiske farmakopé, utgave 6.4, i kapittel 02.09.34, mindre enn eller lik 0,6 g/ml, og de nevnte belagte
30 mikropartiklene har en tilsynelatende massetetthet etter pakking som beskrevet i den europeiske farmakopé, utgave 6.4, i kapittel 02.09.34, mindre enn eller lik 0,7 g/ml.

Når preparatet i følge oppfinnelsen først er gitt oralt, frigjør den de belagte mikropartiklene (eller granulene) som holder seg i den øvre delen av mageinnholdet

slik at deres oppholdstid i magen forlenges. Granulbelegget er tilpasset en kontrollert frigjøring av virkestoffet, idet det tas hensyn til oppholdstiden i magen.

Preparatet i følge oppfinnelsen har fordeler i forhold til systemer som er basert på svellende og geldannende, eller også brusende matrikser i magen: på den ene siden forblir dimensjonene på mikropartiklene praktisk talt konstante, hvilket muliggjør kontroll og reproduserbarhet av frigjøringen, på den andre siden er flytbarheten umiddelbar og nødvendiggjør ikke tid for hydrering, svelling eller brusereaksjon hvor formen ikke flyter og risikerer å bli utstøtt gjennom pylorus.

10 DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Et formål med oppfinnelsen er således et farmasøytisk preparat omfattende et antall belagte mikropartikler med kontrollert frigjøring, hver med en flytbar kjerne, hvor det på overflaten er avsatt et lag inneholdende minst ett virkestoff, og det nevnte laget er dekket med et belegg for kontrollert frigjøring, og den flytbare kjernen har en tilsynelatende massetetthet mindre enn eller lik 0,6 g/ml, foretrukket mindre enn eller lik 0,5 g/ml og enda mer foretrukket mindre enn eller lik 0,4 g/ml, og de nevnte belagte mikropartiklene har en tilsynelatende massetetthet på 0,7 g/ml, foretrukket mindre enn eller lik 0,6 g/ml, enda mer foretrukket mindre enn eller lik 0,5 g/ml.

Oppfinnelsen har nærmere bestemt som mål et farmasøytisk preparat omfattende et antall belagte mikropartikler med kontrollert frigjøring, hver omfattende en flytbar kjerne, hvor det på overflaten er avsatt et lag inneholdende minst ett virkestoff, og det nevnte laget er dekket av et belegg for kontrollert frigjøring, karakterisert ved at den nevnte flytbare kjernen består av celluloseacetatftalat og har en tilsynelatende massetetthet mindre enn eller lik 0,6 g/ml og de nevnte belagte mikropartiklene har en tilsynelatende massetetthet mindre enn eller lik 0,7 g/ml.

Et formål med oppfinnelsen er også et farmasøytisk preparat omfattende et antall belagte mikropartikler med kontrollert frigjøring, hver med en flytbar kjerne, hvor det på overflaten er avsatt et lag inneholdende minst ett virkestoff, og det nevnte laget er dekket med et belegg for kontrollert frigjøring, karakterisert av at den nevnte flytbare kjernen er sammensatt av celluloseacetatftalat.

De flytbare kjernene i følge oppfinnelsen har fordelaktig en lukket porøsitet som er større eller lik 0,2, foretrukket større eller lik 0,4, foretrukket større eller lik 0,6.

De flytbare kjernene har fordelaktig en flyteevne F som målt ifølge flytetesten beskrevet under i kapitlet TESTER, som er større eller lik 50% etter 1 time,

foretrukket større eller lik 50% etter 4 timer, mer foretrukket større eller lik 50% etter 6 timer og enda mer foretrukket større eller lik 50% etter 8 timer.

De forskjellige massetetthetene er i henhold til definisjonen gitt i den europeiske farmakopé, utgave 6.4, monografi 02.02.42. Mer bestemt menes med:

- 5 Sann massetetthet (ρ_v): denne massetettheten tar bare hensyn til volumet opptatt av det faste stoffet med unntak av intra- eller interpartikulære hulrom. Denne massetettheten måles ved hjelp av et heliumpyknometer, hvor heliumgassen trenger inn i de lukkede porene.

- 10 Partikkelmassetetthet (ρ_p): denne massetettheten tar hensyn til volumet opptatt av det faste stoffet og volumet av de lukkede porene i partiklene. Den oppnås ved hjelp av et væskepyknometer i henhold til testen for måling av partikkelmassetetthet beskrevet under i forbindelse med kapitlet TESTER.

- 15 Tilsynelatende massetetthet (ρ_a): den tilsynelatende massetettheten oppnådd etter pakking av pulversengen i følge målingen av tilsynelatende massetetthet etter pakking beskrevet under i forbindelse med kapitlet TESTER. Volumet som vurderes omfatter partikkelens volum og det interpartikulære volumet i den pakke pulversengen.

Innen oppfinnelsens betydning og i hele den foreliggende fremstilling dekker begrepet «virkestoff» ikke bare virkestoffet som sådant, men også dets salter dets enantiomerer, dets isomerer, dets solvater eller dets polymorfe former.

- 20 På lik linje benyttes begrepet «belegg» eller også begrepet «film» for å angi laget som kontrollerer frigjøring av virkestoffet.

- Belegget benevnes «med kontrollert frigjøring» hvis det muliggjør å endre, forsinke eller forlenge frigjøringen av virkestoffet. Slike belegg har i stor grad vært beskrevet i litteraturen og de som spesielt er tilpasset oppfinnelsen er spesielt de som er
25 beskrevet i patentsøknadene EP 709 087, WO 03/030878, EP 1 524 968, EP 1 524 969 og PCT/FR2009/050719.

- I følge oppfinnelsen, menes med «flytbar kjerne sammensatt av celluloseacetatftalat» en flytbar kjerne som omfatter minst 50 vekt% celluloseacetatftalat, foretrukket minst 60 vekt%, foretrukket minst 70 vekt%, foretrukket minst 80 vekt%, foretrukket minst
30 90 vekt%, foretrukket minst 95 vekt%, foretrukket minst 98 vekt% celluloseacetatftalat. Ved en spesielt fordelaktig utførelsesform er den flytbare kjernen i alt vesentlig dannet av celluloseacetatftalat.

Flytbare kjerne:

De nevnte flytbare kjernene er kompatible med en oral administrasjon av legemiddelformen.

De anvendte flytbare kjernene har en tilsynelatende massetetthet som er mindre eller lik 0,6 g/ml, foretrukket mindre eller lik 0,5 g/ml, og enda mer foretrukket mindre eller lik 0,4 g/ml.

I følge en spesiell utførelsesform, har de flytbare kjernene i følge oppfinnelsen en lukket porøsitet slik at partikkelmasseetettheten alltid er mindre enn den sanne massetettheten. Den lukkede porøsiteten beregnes som følger:

$$10 \quad \text{Lukket porøsitet} = 1 - \frac{\rho_p}{\rho_v}$$

I følge en annen spesiell utførelsesform, har de flytbare kjernene i følge oppfinnelsen en lukket porøsitet som er større eller lik 0,2, foretrukket større eller lik 0,4, foretrukket større eller lik 0,6.

15 I følge en annen utførelsesform av oppfinnelsen er de flytbare kjernene porøse.

I følge en annen utførelsesform av oppfinnelsen, har de flytbare kjernene en flyteevne F som målt i henhold til flytetesten beskrevet under i kapitlet TESTER, som er større eller lik 50% etter 1 time, foretrukket større eller lik 50% etter 4 timer, mer foretrukket større eller lik 50% etter 6 timer og enda mer foretrukket større eller lik 50% etter 8 timer.

De flytbare kjernene anvendt i mikropartiklene i preparatet ifølge oppfinnelsen har i det vesentlige ingen åpen porøsitet, og de muliggjør derfor direkte våtavsetning av virkestoff uten behov for mellomliggende lag.

I følge en foretrukket utførelsesform er den gjennomsnittlige ekvivalente volumdiameteren for de flytbare kjernene mellom 50 µm og 4000 µm. En sikteoperasjon i henhold til konvensjonelle teknikker kjent av fagmannen kan gjøre det mulig å velge definerte granulometriske områder. Mer spesielt kan de nevnte flytbare kjernene ha en gjennomsnittlig ekvivalent volumdiameter innenfor ett av de følgende områdene: 50 til 500 µm, 500 til 1000 µm, eller 1000 til 4000 µm.

30 Ved en spesiell utførelsesform har de flytbare kjernene en mekanisk styrke som er tilstrekkelig til særlig å motstå skjærspenninger, friksjon og sjokk som de utsettes for under fremstillingsprosessen av de farmasøytiske preparatene i følge oppfinnelsen. Spesielt, i henhold til en fordelaktig utførelsesform, blir laget med virkemiddelet avsatt

ved pulverisering, ved anvendelse av konvensjonelle teknikker i et apparat med luft-fluidisert sjikt utstyrt med et Wurster-rør eller en rotogranulator (for eksempel en GPCG1 fra Gatt, Tyskland). Slik har de flytbare kjernene i henhold til en fordelaktig utførelsesform en mekanisk styrke, målt ved deres sprøhet i henhold til en

- 5 «sprøhetstest» definert under i kapitlet TESTER, som er mindre enn 30 %, foretrukket mindre enn 20 % og mer foretrukket mindre enn 10 %.

Visse farmasøytiske eksipienter kan gjennom sin fremstillingsmåte ha en tilsynelatende massetetthet mindre enn eller lik 0,6 g/ml, en flyteevne i vandig medium på minst 50% i minst 1 time, en sprøhet mindre enn 30 %, en

- 10 gjennomsnittlig volumdiameter mellom 50 µm og 4000 µm, en lukket porøsitet som er større eller lik 0,2 og som kan lett siktes.

Dette er tilfelle særlig for celluloseacetatftalat (cellacefate) markedsført av selskapet Eastman Chemical Company under merket Eastman™ C-A-P Cellulose Ester NF® (Drug Master File #8 i FDA) i form av granuler eller pulver. Det er kjent å bruke

15 celluloseacetatftalat markedsført av selskapet Eastman Chemical som beleggpolymer i farmasøytiske preparater.

Oppfinnerne har funnet at det er mulig å anvende denne kommersielle polymeren i form av granuler eller pulver, ikke som enterisk filmdannende polymer, men som flytbar kjerne i et flytbart system ifølge oppfinnelsen.

- 20 Ifølge oppfinnelsen er de flytbare kjernene i det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen sammensatt av celluloseacetatftalat, det vil si at de omfatter minst 50 vekt% celluloseacetatftalat, foretrukket minst 60 vekt%, foretrukket minst 70 vekt%, foretrukket minst 80 vekt%, foretrukket minst 90 vekt%, foretrukket minst 95 vekt%, foretrukket minst 98 vekt% celluloseacetatftalat. Ved en spesielt fordelaktig
- 25 utførelsesform består den flytbare kjernen av celluloseacetatftalat, det vil si at den inneholder omtrent 100 vekt% celluloseacetatftalat. For eksempel kan de flytbare kjernene være granuler av celluloseacetatftalat. Disse celluloseacetatftalat-granulene er uoppløselige i miljøene med pH mindre enn 5,5, og følgelig er de uoppløselige i miljøet i magen og er flytbare systemer i den foreliggende oppfinnelsens betydning.
- 30 De flyter av seg selv, hvilket gjør det mulig å legge på et virkestoff ved våt-metode og deretter oppnå flytende systemer uten behov for avsetning av en mellomliggende impregnerende film.

- I følge en foretrukket utførelsesform er de nevnte flytbare kjernene celluloseacetatftalatgranuler markedsført av selskapet Eastman Chemical Company under
- 35 handelsnavnet Eastman™ C-A-P Cellulose Ester NF (Drug Master File #8 i FDA) i form av pulver eller også i form av granuler.

Fordelaktig omfatter ikke mikropartiklene i følge oppfinnelsen bruse-eksipienter.

Virkestoff:

Slike farmasøytiske preparater er spesielt fordelaktige for virkestoffer med et kort
5 absorpsjonsvindu eller med foretrukket absorpsjon i magen. De kan også ha en fordel
for virkestoffene med lokal virkning i magen, som for lokal behandling av hyperaciditet
og sår i magen eller tolvfingertarmen, og mer spesielt for behandling mot bakterien
Helicobacter pylori. Økningen av oppholdstiden i magen som tilveiebringes ved den
foreliggende oppfinnelsen kan muliggjøre en bedre effektivitet av disse aktive
10 molekyler og muliggjør dermed å redusere den nødvendige minimumsdosen for å
utrydde disse bakteriene.

Virkestoffet blir avsatt på overflaten av den flytbare kjernen, eventuelt ved hjelp av et
bindemiddel, og danner dermed et lag av virkestoff som dekkes av et belegg for
kontrollert frigjøring. Dette bindemiddelet muliggjør en bedre adhesjon av virkestoffet
15 på den flytbare kjernen. Blant de forskjellige bindemidlene som er kjent av
fagmannen, anvendes de vannoppløselige polymerene i følge en fordelaktig
utførelsesform av denne oppfinnelsen, slik som polymerer av hydroksypropylcellulose,
av hydroksypropylmetylcellulose, av povidon, polysakkaridene, akasiegummi, gummi
av agar, av johannesbrød og lignende. Typen bindemiddel kan avhenge av dets
20 kjemiske kompatibilitet med virkestoffet. Fra et kvantitativt synspunkt anvendes dette
bindemiddelet i andeler fra 5 til 95%, foretrukket fra 5 til 50% og enda mer
foretrukket fra 5 til 20% av laget med virkestoff. Laget med virkestoff kan også
inneholde andre eksipienter tradisjonelt benyttet av fagmannen. Særlig kan nevnes
dispergeringsmidler, surfaktanter, konserveringsmidler, buffere, beskyttelsesmidler,
25 fargestoffer og blandinger av disse.

Belegg for kontrollert frigjøring

Belegg for kontrollert frigjøring påføres de flytbare kjernene dekket av laget med
virkestoff ved teknikker kjent av fagmannen, for eksempel ved teknikken for
30 belegging ved pulverisering (sprøytebelegning) i luft-fluidisert sjikt.

Alle typer belegg som gir kontrollert frigjøring kan anvendes for de farmasøytiske
preparatene ifølge oppfinnelsen. Spesielt kan nevnes beleggene som særlig er
beskrevet i patentsøknadene EP 0 709 087, WO 03/030878, EP 1 524 968, EP
1 524 969 og PCT/FR2009/050719 som er inkludert som referanse. Fagmannen kan
35 tilpasse typen belegg og andelen film for å oppnå den ønskede oppløsningen.

Slik omfatter belegget for kontrollert frigjøring i følge en variant av oppfinnelsen:

minst én filmdannende vannuoppløselig polymer P1,

minst én vannoppløselig polymer P2, og

minst én mykner PL.

- 5 Den filmdannende polymeren P1 som er uoppløselig i vann kan velges fra gruppen bestående av de ikke-vannoppløselige cellulosederivatene, særlig etylcellulose, celluloseacetat, celluloseacetatbutyrat; ammonium(met)akrylatkopolymerer, særlig av type A (eks.: Eudragit RL) eller av type B (eks: Eudragit RS); etylen- og acetatvinylkopolymerer; og blandinger av disse.
- 10 Den vannoppløselige polymeren P2 kan velges i gruppen som består av polyvinylpyrrolidon (PVP); de oppløselige derivatene av cellulose som hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), metylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksyetylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose; isomalt; maltodekstrin; poloksamerer; polyetylglykol; polyvinylalkohol;
- 15 vinylpyrroliden-vinylacetat-kopolymer; xantangummi; akasiegummi; karragenangummi; guar gummi, johannesbrødgummi; agar; polydekstrose; kopolymerene av metylvinyleter og maleinsyreanhydrid eller maleinsyre; og blandinger av disse, og fortrinnsvis er denne polymeren polyvinylpyrrolidon.

Mykneren PL velges fra gruppen bestående av glyserolestere, ftalater, sitrater, sebakater, særlig dibetylsebakat, cetylalkholestere, lakserolje, polyetylglykol; og

20 blandinger av disse.

Mer spesifikt kan dette belegget omfatte:

- 50 til 90 % uoppløselig filmdannende polymer P1,
- 2 til 25 %, fortrinnsvis 5 til 15 % vannoppløselig polymer P2, og
- 25 2 til 20 %, fortrinnsvis 4 til 15 % mykner PL.

Nærmere bestemt velges P1 for dette belegget fra gruppen bestående av etylcellulose, celluloseacetat, celluloseacetatbutyrat, ammonium(met)akrylat kopolymerer, etylen- og acetatvinylkopolymerer, hvor P2 fortrinnsvis er et polyvinylpyrrolidon og mykneren PL er fortrinnsvis lakserolje eller dibetylsebakat.

- 30 Som eksempel kan et slikt belegg omfatte 50 til 90 % etylcellulose, 2 til 25 % polyvinylpyrrolidon og 2 til 20 % lakserolje.

Fortrinnsvis tilfredsstiller mengdene P1, P2 og PL følgende egenskaper:

massefraksjonen i tørr vekt av P1 i forhold til den totale massen av belegget er

mellom 40 og 90%, massefraksjonen i tørr vekt P2/P1 +P2 er mellom 15 og 60% og massefraksjonen i tørr vekt PL/P1+PL er mellom 1 og 30%.

I følge en annen variant av oppfinnelsen omfatter belegget for kontrollert frigjøring:

en polymer A i gruppen bestående av cellulosederivatene: celluloseacetatftalat,
 5 hydroksypropylmetylcelluloseftalat, celluloseacetatsuksinat, celluloseacetat-trimellitat, hydroksypropylmetylcellulose-acetatsuksinat, karboksymetyletylcellulose; (met)akrylsyrekopolymerer (EUDRAGIT ® S eller L); polyvinylacetatftalat; og blandinger av disse, og

en forbindelse B valgt fra gruppen bestående av hydrogenerte vegetabiliske oljer,
 10 triglyserider og blandinger av disse. Da triglyseridene er naturlig modifiserte produkter, er det forstått at triglyseridene kan inneholde en mindre andel særlig av mono- og/eller diglyserider,

hvor vektforholdet B/A er mellom 0,25 og 1,5, fortrinnsvis mellom 0,5 og 1.

Dette belegget muliggjør en frigjøring av virkestoffet som både forsinkes og
 15 kontrolleres.

I følge enda en variant, omfatter belegget for kontrollert frigjøring et materiale bestående av minst:

10 til 75 vekt% av den totale vekten av det nevnte belegget av minst én polymer som er uoppløselig i vann,

20 25 til 90 vekt% av den totale vekten av det nevnte belegget av minst én polymer som bærer frie karboksylgrupper, og

0 til 25 vekt% i forhold til den totale vekten av det nevnte belegget av minst én mykner,

25 hvor de nevnte polymerene foreligger i et vektforhold: [polymer(er) som bærer frie karboksylgrupper/polymer(er) som er uoppløselig(e) i vann] minst lik 0,25.

Polymeren som er uoppløselig i vann kan velges blant etylcellulose, celluloseacetat-butyrat, celluloseacetat; ammonium(met)akrylat-kopolymerer, særlig av type A eller av type B; poly(met)akrylsyreestere, og blandinger av disse, og polymerer som bærer frie karboksylgrupper kan velges blant metakrylsyre- og metylmetakrylat-
 30 kopolymer(er), metakrylsyre- og etylakrylat-kopolymer(er), cellulosederivater som celluloseacetatftalat, celluloseacetatsuksinat, celluloseacetat-trimellitat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, hydroksypropylmetylcellulose-acetatsuksinat, karboksymetyletylcellulose; skjellakkgummi, polyvinylacetatftalat; og blandinger av disse.

Mest foretrukket dannes dette belegget av minst en blanding av etylcellulose, celluloseacetatbutyrat eller ammonio(met)acrylatkopolymer av type «A» eller «B» med minst én metakrylsyre- og etylakrylatkopolymer eller av en metakrylsyre- og metylmetakrylatkopolymer, eller en blanding av disse.

- 5 Belegget med kontrollert frigjøring kan, uansett hvilken type som velges, i tillegg omfatte tilsetningsstoffer som er vanlig brukt av fagmannen, som for eksempel et smøremiddel eller en surfakant, som magnesiumstearat eller polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje.

- I følge en spesiell utførelse av oppfinnelsen, kan det mellom laget med virkestoff og
10 belegget for kontrollert frigjøring være nødvendig å påføre et ekstra lag for å beskytte virkestoffet, særlig vis-a-vis oksygen eller fuktighet i luften og/eller en av ingrediensene i belegget. Dette ekstralaget kan påføres i en mengde på noen få masseprosent ved teknikker kjent av fagmannen, for eksempel ved teknikken for belegging ved pulverisering (sprøytebelegning) i luft-fluidisert sjikt og består
15 hovedsakelig av en filmdannende polymer valgt blant polymerene kjent av fagmannen for sin beskyttende rolle, som polymerer av hydroksypropylmetylcellulose eller polyvinylalkohol tilgjengelige hos Colorcon Limited (Dartford UK).

Andelen film:

- 20 I preparatet ifølge oppfinnelsen er de belagte mikropartiklene slik at den nevnte beleggfilmen er tilstrekkelig tykk for å sikre en kontrollert gjennomtrengelighet og en industriell reproduserbarhet, og tilstrekkelig tynn til ikke å modifisere den tilsynelatende massetettheten i vesentlig grad og gjøre det mulig for mikropartiklene å flyte i flere timer. Dermed, for samtidig å få den ønskede tilsynelatende
25 massetettheten og den ønskede frigjøringsprofilen for virkestoffet, kan fagmannen tilpasse andelen film for kontrollert frigjøring; hvor «andelen film T_p » er massefraksjonen av belegg for kontrollert frigjøring i forhold til den totale massen av de belagte mikropartiklene, og beregnes på følgende måte:

$$T_p = \frac{\text{vekt av belegg for kontrollert frigjøring}}{\text{total vekt av belagte mikropartikler}} \times 100$$

- 30 I følge en spesiell utførelsesform av oppfinnelsen er andelen film T_p for belegget som muliggjør kontroll av frigjøring av virkestoffet mellom 5 og 50%, foretrukket mellom 10 og 40 %, enda mer foretrukket mellom 15 og 30 %.

En slik andel av film er tilstrekkelig for å gi den ønskede frigjøringsprofilen av virkestoffet på en måte som er industriell reproduserbar, men uten å øke den

tilsynelatende massetettheten av de belagte mikropartiklene over 0,7 g/ml, foretrukket over 0,6 g/ml, og enda mer foretrukket over 0,5 g/ml, for å sikre en god flyteevne.

Dermed er det, i henhold til valget av belegg og dets sammensetning, mulig å tilpasse
5 frigjøringen av virkestoffet og samtidig beholde dets flytekapasitet og følgelig å synkronisere denne frigjøringen best mulig med oppholdstiden i magen og absorpsjonskinetikken for virkestoffet.

Tatt i betraktning strukturen av de belagte mikropartiklene som anvendes i den farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen er det mulig, på den ene siden, å
10 regulere flytbarheten av den flytbare kjernen ved å velge den flytbare kjernen ut fra dens tilsynelatende massetetthet og/eller dens flyteevne og/eller dens lukkede porøsitet, og på den andre siden å modulere kontrollen av frigjøring av virkestoffet ved beskaffenheten av belegget for kontrollert frigjøring og andelen film, for enkelt å kunne synkronisere oppholdstiden i magen og varigheten av frigjøring for å
15 optimalisere effektiviteten av virkemiddelet.

Det farmasøytiske preparat i følge oppfinnelsen foreligger i form av porsjonspakker, suspensjoner, kapsler, tabletter eller smeltetabletter for oral administrasjon. I tillegg til mikropartiklene beskrevet i det foregående, kan den omfatte eksipienter kjent av fagmannen, særlig som komprimeringsmidler, bindemidler, desintegreringsmidler,
20 smøremidler, viskositetsmidler, fortynningsmidler, fargestoffer, søtningsmidler, etc.

Et formål med en foreliggende oppfinnelse er også en belagt mikropartikkel for kontrollert frigjøring med en tilsynelatende massetetthet som er mindre enn eller lik 0,7 g/ml, omfattende en flytbar kjerne hvor det på overflaten er avsatt et lag inneholdende minst ett virkestoff, hvor det nevnte laget er dekket med et belegg for
25 kontrollert frigjøring, karakterisert ved at den nevnte kjerne er sammensatt av celluloseacetatftalat og har en tilsynelatende massetetthet som er mindre enn eller lik 0,6 g/ml.

Et formål med oppfinnelsen er også en belagt mikropartikkel for kontrollert frigjøring omfattende en flytbar kjerne hvor det på overflaten er avsatt et lag inneholdende
30 minst ett virkestoff, hvor det nevnte laget er dekket av et belegg for kontrollert frigjøring, karakterisert ved at den nevnte kjernen er sammensatt av celluloseacetatftalat.

Mikropartiklene i følge oppfinnelsen har fordelaktig en flyteevne F målt i henhold til flytetesten beskrevet under i kapitlet TESTER, som er større eller lik 50 % etter 1

time, foretrukket større eller lik 50 % etter 4 timer, mer foretrukket større eller lik 50 % etter 6 timer og enda mer foretrukket større eller lik 50 % etter 8 timer.

Et formål med den foreliggende oppfinnelsen er også en kjerne bestående av celluloseacetatftalat for å gi en mikropartikkel omfattende den nevnte kjerne en flyteevne F som er større eller lik 50 % etter minst 1 time i følge flytetesten som

5 definert under kapitlet TESTER.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også en metode for terapeutisk behandling som i det vesentlige består i oral administrering av preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse.

10

Fremstilling av farmasøytiske preparater

Fremgangsmåten for fremstilling av de farmasøytiske preparatene omfatter følgende påfølgende trinn:

- a) utvelgelse av en flytbar kjerne,
- 15 b) eventuell selektiv sikting
- c) påføring av virkestoff, eventuelt i nærvær av et bindemiddel, på overflaten av den flytbare kjernen,
- d) eventuelt påføring av en beskyttelsesfilm,
- e) påføring av et belegg for kontrollert frigjøring.
- 20 Fremgangsmåten kan eventuelt omfatte et tilleggstrinn med blanding med eksipienter, eventuelt fulgt av et kompresjonstrinn.

Trinn a) med utvelgelse av flytbare kjerner gjennomføres i henhold til egenskapene slik de er nevnt over, nemlig deres tilsynelatende massetetthet, deres størrelse, deres mekaniske styrke og/eller deres lukkede porøsitet.

- 25 Trinnene c), d) og e) gjennomføres ved hjelp av tradisjonelle teknikker for belegging av partikler, særlig ved belegging ved pulverisering (sprøytebelegning) i luft-fluidisert sjikt.

Denne fremgangsmåten kan enkelt gjennomføres på alle typer installasjoner for belegging av mikropartikler.

- 30 Oppfinnelsen er beskrevet mer detaljert ved hjelp av eksemplene og figurene som følger, som ikke er begrensende og som bare er gitt i illustrerende hensikt.

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

Figur 1 er en skjematisk visning av tverrsnittet av en belagt mikropartikkel anvendt i de farmasøytiske preparatene ifølge oppfinnelsen, hvor 1 er den belagte mikropartikkelen, 2 er den flytbare kjernen, 3 er laget omfattende virkestoffet og 4 er belegget for kontrollert frigjøring.

Figur 2 er et foto tatt i et binokulært mikroskop av granuler av celluloseacetatftalat «Cellecefate Pellets» karakterisert i eksempel 1 ifølge oppfinnelsen (forstørrelse 0,6 x 1,6).

Figur 3 er et foto tatt i binokulært mikroskop av fraksjonen 500-1000 μm oppnådd ved sikting av celluloseacetatftalat «Cellacefate Powder» fra eksempel 2 ifølge oppfinnelsen (forstørrelse 0,6 x 1,6).

Figur 4 er et foto tatt i binokulært mikroskop av granuler av celluloseacetatftalat belagt med en filmandel på 20%, fremstilt i henhold til eksempel 4 ifølge oppfinnelsen.

Figur 5 er en grafisk fremstilling som viser prosentandelen av karvedilolfosfat oppløst i 0,1 N HCl som funksjon av tiden for de flytbare partiklene i eksempel 4.

Figur 6 er et foto tatt i binokulært mikroskop av granuler av celluloseacetatftalat belagt med en filmandel på 20%, fremstilt i henhold til eksempel 6 ifølge oppfinnelsen.

Figur 7 er en grafisk fremstilling av prosentandelen av karvedilolfosfat oppløst i 0,1 N HCL som funksjon av tiden for de flytbare partiklene fremstilt i eksempel 6, med en filmandel på 20 % for kurven med svarte sirkler og med en filmandel på 15 % for kurven med svarte firkanter.

Figur 8 er en grafisk fremstilling av prosentandelen ibuprofen oppløst i 0,1 N HCl som funksjon av tiden for de flytbare partiklene fremstilt i eksempel 8 (kurve med kryss).

Figur 9 er et foto tatt i binokulært mikroskop av granuler av celluloseacetatftalat belagt med en filmandel på 28%, fremstilt i henhold til eksempel 10 for oppfinnelsen.

Figur 10 er en grafisk fremstilling av prosentandelen metformin HCl oppløst i 0,1 N HCl + 0,5% tween 20 som funksjon av tiden for de flytbare partiklene fremstilt i eksempel 10, med en filmandel på 15 % for kurven med svarte trekanter og med en filmandel på 28 % for kurven med svarte firkanter.

30

TESTER

Måling av tilsynelatende massetetthet etter pakking (ρ_a)

Målemetoden er basert på testing av tilsynelatende volum beskrevet i den europeiske farmakopé, utgave 6.4, kapittel 02.09.34. Anordningen består av et pakkeapparat som per minutt kan forårsake 250 fall fra en høyde på 3mm og et gradert testrør på 250 ml. 100,0 g pulver tilføres til det tørre røret. Hvis det tilsvarende volumet er over 250 cm³, innføres bare en masse på 50 g. En avlesning av pulvervolumet utføres etter 1250 fall. Forholdet mellom den tilførte massen og det avleste volumet tilsvarer den pakkede tilsynelatende massetettheten, uttrykt i g/ml.

Måling av partikkelmassestetthet (ρ_p)

- 10 Apparatet som anvendes er et væskepyknometer. Væsken som anvendes er en saltsyreløsning med normalitet 0,1 N inneholdende 0,5 % (vekt) av surfakant Tween20 ved omgivelsestemperatur. Pyknometeret fylt med væske (M_1) veies nøyaktig. Pulverprøven som skal måles veies (M_2). Pyknometeret inneholdende pulverprøven som skal måles blir veid nøyaktig og fylles opp med væsken (M_3).
- 15 Partikkelmassestettheten beregnes på følgende måte, hvor ρ_e er massetettheten av væsken.

$$\text{Partikkelmassestetthet} = \frac{M_2 \rho_e}{M_1 + M_2 - M_3}$$

Måling av flytbarhet F

- Ytelsen av de farmasøytiske preparatene eller deres bestanddeler (belagte mikropartikler, flytende kjerner) måles ved hjelp av en flytetest som gjør det mulig å evaluere ikke bare deres evne til å flyte på overflaten av det vandige mediumet hvor de blir senket ned, men også deres evne til å stige opp til overflaten igjen etter å ha vært senket til bunnen av beholderen ved omrøring av mediumet. En slik test består i å helle 300 til 500 mg testprodukt i 500 ml saltsyreløsning med normalitet 0,1 N inneholdende 0,5 vekt% surfakant Tween 80, holdt ved 37 °C under testen. En oppløsningsinnretning, slik som en "dissolutest" med skovler beskrevet i den europeiske farmakopé, anvendes. Blandingen røres kraftig ved hjelp av en spatel for å muliggjøre total nedsenking av produktet. Så reguleres omrøringen til 50 omdreininger/min under observasjonen. Etter 1 time, 4 timer, 6 timer og/eller 8 timer, blir de flytbare partiklene fjernet og veid (det oppnås en masse M_f), og de

utfelte partiklene utvinnes og veies (det fås en masse M_c), og verdien beregnes $F =$

$$\frac{M_f}{M_c + M_f} \times 100$$

De farmasøytiske preparatene ifølge oppfinnelsen erklæres «flytbare systemer» hvis F er større enn eller lik 50 % etter 1 time, foretrukket etter 4 timer, mer foretrukket etter 6 timer og enda mer foretrukket etter 8 timer.

Måling av ekvivalent volumdiameter $D[4;3]$

Gjennomsnittsdiameteren bestemmes ved laserdiffraksjon eller sikteanalyse avhengig av størrelsesområdet som skal analyseres.

- 10 Opp til en størrelse på 1000 μm , måles fordelingen av partikkelstørrelser ved laserdiffraksjon ved hjelp av et Mastersizer 2000 apparat utstyrt med en prøvetaker for tørt pulver. Fra den granulometriske fordelingen målt over et bredt område, beregnes den gjennomsnittlige ekvivalent volum-diameteren eller $D(4;3)$ i henhold til følgende formel:

15
$$D(4;3) = \Sigma(d^4)/\Sigma(d^3)$$

For en størrelse over 1000 μm anvendes sikte-analysemetoden. Valget av sikt er enkelt å ta av fagmannen med referanse til den europeiske farmakopé, utgave 6.4, kapittel 02.09.38.

Måling av sprøheten

Sprøhetstesten består i å måle diameteren ved hjelp av et lasergranulometer ved tørr-metoden ved et trykk på 0,1 bar (det er $D_{0,1}$), så ved et trykk på 2 bar (det er D_2), hvor sprøheten er lik:

$$\frac{D_{0,1} - D_2}{D_{0,1}} \times 100$$

25

EKSEMPLER

I eksemplene benyttes følgende forkortelser:

CAP eller Cellacefate: celluloseacetatftalat, markedsført av Eastman Chemicals Company (UK) under merket Eastman™ C-A-P Cellulose Ester NF

- 30 Plasdone K29/32: polyvinylpyrrolidon markedsført av ISP

Ethocel 7 premium: etylcellulose markedsført av Dow Chemicals

TEC: trietylsitrat markedsført av Morflex

Eudragit L100-55: metakrylsyre/metylmetakrylat-kopolymer markedsført av selskapet Evonik

- 5 Lubritab: hydrogenert vegetabilsk olje/hydrogenert olje, markedsført av Société JRS Pharma

Eksempel 1: Karakterisering av CAP «Cellacefate Pellets»

«Cellacefate Pellets» observeres i binokulært mikroskop og fotograferes (figur 2).

- 10 Formen er eggformet med glatt overflate.

Tilsynelatende massetetthet ρ_a av «Cellacefate Pellets» bestemmes i henhold til metoden beskrevet over og er lik 0,324 g/cm³.

Partikkelmassestettheten ρ_p målt i vann ved hjelp av et pyknometer er lik 0,514 g/cm³.

- 15 Den sanne massetettheten ρ_v målt ved hjelp av et heliumpyknometer er lik 1,3932 g/cm³.

Den lukkede porøsiteten er $0,631 = 1 - (\rho_p/\rho_v)$

Flytbarheten av «Cellacefate Pellets» evalueres i henhold til testen beskrevet over. Alle partiklene forblir på overflaten av det vandige mediumet etter 24 timer.

- 20 Sprøheten av pellets kunne ikke bestemmes da størrelsen overskrider den øvre grensen for anvendelsesområdet for maskinen (> 1000 μm). Det antas at den er analog med den for «Cellacefate Powder».

Eksempel 2: Karakterisering av CAP «Cellacefate Powder»

- 25 Det utføres en sikting av 100g CAP «Cellacefate Powder» på en siktekolonne med maskeåpning mellom 1000 og 50 μm . De tilbakeholdte massene ved hver sikt måles og kumulerte avviste fraksjoner beregnes (tabell). D50 per sikting er omkring 550 μm .

Maskeåpning i sikten μm	% kumulert avvising
1000	11
800	23

630	42
500	55
400	63
300	76
200	87
50	100
0	100

955 g «Cellacefate Powder» siktes manuelt på sikter utstyrt med nett på 50 µm, 500 µm og 1000 µm. 499 g mellom 500 og 1000 µm skilles ut.

Denne fraksjonen av «Cellacefate Powder» på 500-1000 µm observeres i binokulært mikroskop (forstørrelse 0,6 x 1,6) og fotograferes (figur 3). Formen er eggformet med glatt overflate.

Den gjennomsnittlige volumdiameteren ved 0,1 bar og 2 bar og sprøheten av 500-1000 µm «Cellacefate Powder» oppnås ved lasergranulometri ved Malvern tørrmetodemodul Sirocco 2000, i overensstemmelse med testen beskrevet over.

10

Trykk (i bar)	Diameter [4;3] (i µm)
0,1	973
2	948
Sprøhet:	3%

Den tilsynelatende massetettheten for 500-1000 µm «Cellacefate Powder» bestemmes i henhold til metoden beskrevet over og er lik 0,290 g/cm³.

Flytbarheten av 500-1000 µm «Cellacefate Powder» er bestemt i henhold til flytetesten beskrevet over: 50 % av partiklene forblir på overflaten i det vandige mediumet etter 1 time.

15

Eksempel 3: Fremstilling av flytbare granuler av karvedilolfosfat

Flytbare granuler av karvedilolfosfat fremstilles på følgende måte. I et rustfritt stålbeholder tilsettes 360 ml demineralisert vann og så 540 ml etanol. Til denne blandingen tilsettes 60 g Plasdone K29/32, og det røres om i 15 minutter med 600 rpm (omdreininger per minutt). Så tilsettes 240 g karvedilolfosfat og blandingen
 5 homogeniseres. I en luftfluidisert sjikt-reaktor av type GLATT GPCG1-1 tilføres 300 g CAP i form av pelleter markedsført av selskapet Eastman Chemicals under merket «Cellacefate pellets» og hele den forutgående fremstilte løsningen pulveriseres. Det oppnås 531 g flytbare granuler av karvedilolfosfat.

10 ***Eksempel 4: Fremstilling av flytbare partikler med kontrollert frigjøring av karvedilolfosfat***

I et rustfritt stålbeholder tilsettes 2,12 g lakserolje og 5,29 g TEC, så 426,18 g etanol og det røres om i 15 minutter med 600 rpm. Så tilsettes 9,53 g Plasdone K29/32, 36 g Ethocel 7 premium under kraftig omrøring inntil oppløsning. Deretter tilsettes 182,65
 15 g demineralisert vann.

I en luftfluidisert sjikt-reaktor av type GLATT GPCG1-1 tilføres 300g flytbare granuler av karvedilolfosfat fremstilt i **eksempel 3** og hele den fremstilte oppløsningen pulveriseres for å oppnå en filmandel på 15% som definert i den foregående beskrivelse. Det fås 328 g flytbare partikler med kontrollert frigjøring.

20 Disse partiklene er vist skjematisk i figur1, hvor partikkelen 1 omfatter et substrat 2 hvor det er avsatt et lag 3 med virkestoff, som selv er belagt med et lag 4 for kontrollert frigjøring. Denne figuren representerer, selv om den er beskrevet i forbindelse med eksempel 1, generelt partiklene som anvendes i preparatene ifølge oppfinnelsen.

25 Disse partiklene er fotografert i binokulært mikroskop (figur 4). Den oppnådde filmen er uniform over hele overflaten av partiklene.

Den tilsynelatende massetettheten for disse partiklene bestemmes i henhold til metoden beskrevet over og er lik $0,429 \text{ g/cm}^3$.

30 Disse partiklene testes i henhold til flytetesten beskrevet over. Resultatene er gitt i tabellen under. Etter 6 timer flyter fremdeles 75% av partiklene på overflaten i det vandige mediumet.

tid (timer)	Fraksjon av partikler på overflaten i det vandige mediumet
0	100%
1	100%
2	90%
3	75%
4	75%
6	75%

Måling av oppløsningen av karvedilolfosfat

Overvåking av oppløsningen av karvedilolfosfat i 0,1 N HCl utføres ved UV absorpsjonsmåling ved bølgelengde 285 nm i celler på 0,5 cm ved sammenligning med en kalibreringskurve som er etablert på forhånd. En partikkelmengde tilsvarende omtrent 80 mg karvedilolfosfat tilføres i 900 ml av mediumet, i en beholder for oppløsningsapparatet, utstyrt med røreblader som beveger seg med 100 rpm (apparat II i den europeiske farmakopé) og holdes ved 37°C. En prøve tas automatisk ved forutbestemte intervaller, og resirkuleres etter absorpsjonsavlesning. Kurven som representerer andelen av oppløst karvediol som funksjon av tiden er vist i figur 5.

Eksempel 5: Fremstilling av flytbare granuler med karvedilolfosfat

Prosedyren er som i eksempel 3, men hvor granulene av CAP «Cellacefate pellets» erstattes med fraksjonen som ligger mellom 500 og 1000 µm oppnådd ved siktingen av «Cellacefate powder».

Det oppnås 507 g flytbare karvedilolfosfatgranuler med en beleggandel på 50%.

Eksempel 6: Fremstilling av flytbare karvedilolfosfat-mikropartikler med kontrollert frigjøring

Prosedyren er som i eksempel 4 men ved anvendelse av de flytbare karvedilolfosfat-granulene fremstilt i **eksempel 5** og med pulverisering av en kvantitet av filmopløsningen som tilsvarer en endelig filmandel på 20%.

Filmen er uniform på hele overflaten av mikropartiklene. De belagte mikropartiklene fremstilt på denne måten observeres i et binokulært mikroskop. Det tilsvarende fotografi er vist i figur 6.

Den tilsynelatende massetettheten av disse partiklene, bestemt i henhold til metoden
5 beskrevet over, er lik $0,457 \text{ g/cm}^3$.

Den gjennomsnittlige volumdiameteren er omtrent $1027 \mu\text{m}$.

Disse partiklene flytetestes i henhold til testen beskrevet over. Resultatene er vist i tabellen under.

tid (timer)	Fraksjon av partikler på overflaten i vandig medium
0	100%
1	90%
2	75%
3	75%
4	67%
5	50%
6	25%

10

Overvåkingen av oppløsningen av karvedilolfosfat i et medium med $0,1 \text{ N HCl}$ utføres under samme betingelser som for eksempel 4. Kurven som representerer fraksjonen av karvedilol som er oppløst som funksjon av tiden er vist på kurven med svarte sirkler i figur 7.

15 Prosedyren er på samme måte som over, men ved pulverisering av en mengde av filmløsningen som tilsvarer endelig filmandel på 15%. Overvåkingen av oppløsningen av karvedilolfosfat utføres som over og resultatene er vist på kurven med svarte kvadrater i figur 7.

20 **Eksempel 7: Fremstilling av flytbare granuler med ibuprofen**

Flytbare granuler av ibuprofen fremstilles på følgende måte. I et rustfritt stålbe-
 tilføres 175 g aceton, 11,25 g Klucel EF under omrøring, så tilsettes 63,75 g ibuprofen
 og blandingen homogeniseres. I en luftfluidisert sjikt-reaktor av typen GLATT GPCG1-
 1 innføres 300 g «Cellacefate pellets» og hele den forutgående fremstilte løsningen
 5 pulveriseres. Det oppnås 360 g flytbare ibuprofengranuler.

Disse granulene flytetestes i henhold til testen som beskrevet tidligere.

Etter 20 timer flyter alle granulene på overflaten i det vandige mediumet.

10 **Eksempel 8: Fremstilling av flytbare ibuprofen-mikropartikler med kontrollert frigjøring**

I et rustfritt stålbe-
 tilføres 6 g lakserolje og 1,5 g
 Crémophor RH40 i 517,5 g aceton og 345 g isopropanol under omrøring. Så tilsettes
 7,5 g Plasdone K2/32. Etter oppløsning tilsettes 60 g Ethocel 20 under kraftig
 omrøring inntil oppløsning.

15 I en luftfluidisert sjikt-reaktor av type GLATT GPCG1-1, tilføres granuler oppnådd i
 eksempel 7 over, og den forutgående fremstilte oppløsningen pulveriseres slik at det
 oppnås en filmandel på 20%. Slik fås ibuprofen-mikropartikler med kontrollert
 frigjøring.

Den målte tilsynelatende massetettheten er lik $0,363 \text{ g/cm}^3$.

20 Disse partiklene flytetestes i henhold til testen beskrevet over: de forblir alle på
 overflaten av mediumet i minst 20 timer.

Overvåkingen av oppløsningen av ibuprofen i mediumet med 0,1 N HCl utføres under
 de samme betingelsene som for eksempel 4. Kurven som representerer fraksjonen av
 oppløst ibuprofen som funksjon av tiden er vist i figur 8.

25

Eksempel 9: Fremstilling av flytbare metformin HCl-granuler

Flytbare metformin HCl-granuler lages på følgende måte. I et rustfritt stålbe-
 oppløses 500,0 g metformin HCl i 690,5 g vann under omrøring. I en luftfluidisert
 sjikt-reaktor av type GLATT GPCG1-1 tilføres 500 g «Cellacefate pellets» og hele den
 30 forutgående fremstilte oppløsningen pulveriseres. Det oppnås 960 g metformin HCl-
 granuler.

Eksempel 10: Fremstilling av flytbare metformin HCl mikropartikler med kontrollert frigjøring

I et rustfritt stålbeger med tilpasset størrelse, oppløses 30,0 g Eudragit L100-55; 15,0 g Eudragit S100 og 30,0 g Lubritab i 675,0 g isopropanol under omrøring.

- 5 I en fluidisert luftsengreaktor av type GLATT GPCG1-1 tilføres 425,0 g granuler fremstilt i eksempel 9 over, og den tidligere fremstilte oppløsningen pulveriseres. Det oppnås metformin HCl mikropartikler med kontrollert frigjøring med en filmandel på 15%.

- 10 Den samme oppløsningen pulveriseres igjen på en fraksjon av de oppnådde mikropartiklene for å få en endelig filmandel på 28%.

De belagte mikropartiklene som oppnås på denne måten observeres i binokulært mikroskop. Det tilsvarende fotografiet er vist i figur 9.

Den målte tilsynelatende massetettheten er lik $0,52 \text{ g/cm}^3$.

- 15 Disse to partikkelgruppene flytetestes i henhold til testen beskrevet over: 95% av partiklene holder seg på overflaten av mediumet i 8 timer og 70% er fremdeles til stede på overflaten etter 24 timer.

- 20 Oppfølgingen av oppløsningen av metformin HCl i et medium med 0,5 N HCl + 0,5% Tween 20 utføres ved måling av UV absorbering ved bølgelengde på 232 nm i celler på 0,1 cm og ved sammenligning med en kalibreringskurve etablert på forhånd. En partikkelmengde tilføres i 900 ml av mediumet, i en beholder for oppløsningapparatet, utstyrt med omrøringsblader med omrøringshastighet på 100 rpm (oppløsningsapparat II i den europeiske farmakopé) og ved 37°C . En prøve tas automatisk ved forutbestemte intervaller, og resirkuleres etter avlesning av absorpsjonen.

- 25 Kurvene som representerer den kumulerte fraksjonen av oppløst metformin HCl som funksjon av tiden er vist i figur 10 (svarte trekanter for filmandelen på 15%; svarte kvadrater for filmandelen på 28 %).

PATENTKRAV

1. Farmasøytisk preparat omfattende et antall belagte mikropartikler med kontrollert frigjøring, hver omfattende en flytbar kjerne, hvor det på overflaten er
5 avsatt et lag inneholdende minst ett virkestoff, hvor det nevnte laget er dekket av et belegg for kontrollert frigjøring, karakterisert ved at den nevnte flytbare kjernen omfatter minst 50 vekt% celluloseacetatftalat og har en tilsynelatende massetetthet etter pakking som beskrevet i den europeiske farmakopé, utgave 6.4, i kapittel 02.09.34 som er mindre enn eller lik 0,6 g/ml, og hvor de nevnte belagte
10 mikropartiklene har en tilsynelatende massetetthet etter pakking som beskrevet i den europeiske farmakopé, utgave 6.4, i kapittel 02.09.34, som er mindre enn eller lik 0,7 g/ml.
2. Farmasøytisk preparat i følge krav 1, karakterisert ved at de flytbare kjernene
15 er porøse og har en flyteevne F , som målt i henhold til flytetesten, som er større eller lik 50 % etter 1 time.
3. Farmasøytisk preparat i følge krav 1 eller krav 2, karakterisert ved at den flytbare kjernen har en lukket porøsitet som er større eller lik 0,2.
20
4. Farmasøytisk preparat i følge hvilket som helst av kravene 1 til 3, karakterisert ved at de nevnte flytbare kjernene har en mekanisk styrke, som målt ved sprøhetstesten definert i beskrivelsen, som er mindre enn 30 %.
- 25 5. Farmasøytisk preparat i følge hvilket som helst av kravene 1 til 4, karakterisert ved at den gjennomsnittlige ekvivalent volum-diameteren for de nevnte flytbare kjernene er innenfor ett av områdene 50 til 500 μm , 500 til 1000 μm eller 1000 til 4000 μm .
- 30 6. Farmasøytisk preparat i følge hvilket som helst av kravene 1 til 5, karakterisert av at de nevnte flytbare kjernene er granuler av celluloseacetatftalat.

7. Farmasøytisk preparat i følge hvilket som helst av kravene 1 til 6, karakterisert ved at de nevnte flytbare kjernene er granuler av celluloseacetatftalat omfattende 30 til 36% ftalatgrupper, 21,5 til 26% acetat, et maksimalt vanninnhold på 0,5 vekt% og et maksimuminnhold på 0,3 vekt% frie syregrupper.

5

8. Farmasøytisk preparat i følge hvilket som helst av kravene 1 til 7, karakterisert ved at belegget for kontrollert frigjøring omfatter:

50 til 90 % vannuoppløselig polymer P1,

2 til 25 % vannoppløselig polymer P2, og

10 2 til 20 % mykner PL

9. Farmasøytisk preparat i følge krav 8, karakterisert ved at:

den filmdannende polymeren P1 som er uoppløselig i vann velges fra gruppen bestående av de vann-uoppløselige cellulosederivatene, særlig etylcellulose, celluloseacetat, celluloseacetatbutyrat; ammonio(met)akrylat-kopolymerene; 15 kopolymerene av etylen- og vinylacetat; og blandinger av disse;

den vannoppløselige polymeren P2 velges fra gruppen bestående av polyvinylpyrrolidon (PVP); oppløselige cellulosederivater slik som hydroksypropylmetylcellulose (HPMC), metylcellulose, hydroksyetylcellulose, 20 hydroksyetylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, isomalt; maltodekstrin; poloksamerene; polyetylglykol; polyvinylalkohol; vinylpyrroliden-vinylacetat-kopolymer; xantangummi; akasiegummi; karragengummi; guar gummi; johannesbrødgummi; agar; polydekstrose; kopolymerene av metylvinyleter og maleinanhidrid eller maleinsyre; og blandinger av disse, hvor denne 25 polymeren fortrinnsvis er polyvinylpyrrolidon; og

mykneren PL velges fra gruppen bestående av glyserolesterne, ftalatene, citratene, sebakatene, særlig dibutylsebakat, cetylalkoholesterne, lakserolje, polyetylglykol; og blandinger av disse.

30 10. Farmasøytisk preparat i følge kravene 8 eller 9, karakterisert ved at mengdene av P1, P2 og PL tilfredsstiller følgende karakteristikk: massefraksjonen i tørr vekt av P1 i forhold til den totale massen av belegget ligger mellom 40 og 90%, massefraksjonen i tørr vekt P2/P1+P2 ligger mellom 15 og 60% og massefraksjonen i tørr vekt PL/P1+PL ligger mellom 1 og 30%.

11. Farmasøytisk preparat i følge hvilket som helst av kravene 1 til 7, karakterisert ved at belegget for kontrollert frigjøring omfatter:

en polymer A valgt fra gruppen bestående av cellulosederivatene:

5 celluloseacetatftalat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, cellulose acetatsuksinat, celluloseacetattrimellitat, hydroksypropylmetylcellulose acetatsuksinat, karboksymetyletylcellulose, (met)akrylsyre kopolymerene, polyvinylacetatftalat; og blandinger av disse, og

10 en forbindelse B valgt fra gruppen bestående av hydrogenerte vegetabiliske oljer, triglyserider og blandinger av disse,

hvor vektforholdet B/A ligger mellom 0,25 og 1,5, fortrinnsvis mellom 0,5 og 1.

12. Farmasøytisk preparat i følge hvilket som helst av kravene 1 til 7, karakterisert ved at belegget for kontrollert frigjøring omfatter et materiale bestående av minst:

15 10 til 75 vekt% i forhold til den totale vekten av det nevnte belegget, av minst én vannuoppløselig polymer, fortrinnsvis valgt blant etylcellulose, celluloseacetatbutyrat, celluloseacetat, ammonio(met)akrylat-kopolymerene; poly(met)akrylsyreesterne, og blandinger av disse;

20 25 til 90 vekt% i forhold til den totale vekten av det nevnte belegget, av minst én polymer som er bærer av frie karboksylgrupper som fortrinnsvis velges blant kopolymer(ene) av metakrylsyre- og metylmetakrylat, kopolymer(ene) av metakrylsyre og etylakrylat, cellulosederivatene som celluloseacetatftalat, celluloseacetatsuksinat, celluloseacetattrimellitat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, hydroksypropylmetylcellulose acetatsuksinat, karboksymetyletylcellulose; skjellakkgummi; polyvinylacetatftalat; og blandinger av disse; og

0 til 25 vekt% i forhold den totale vekten av det nevnte belegget, av minst én mykner,

hvor de nevnte polymerene foreligger i et vektforhold [polymer(er) som bærer frie karboksylgrupper/polymer(er) som er uoppløselig i vann] som er minst lik 0,25.

30

13. Belagte mikropartikler for kontrollert frigjøring omfattende en flytbar kjerne hvor det på overflaten er avsatt et lag som inneholder minst ett virkestoff, hvor det nevnte laget er dekket med et belegg for kontrollert frigjøring, karakterisert ved at den flytbare kjernen omfatter minst 50 vekt% celluloseacetatftalat og har en

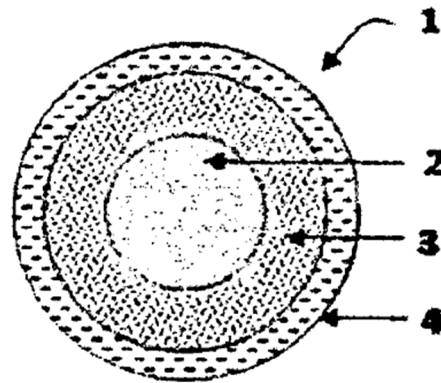
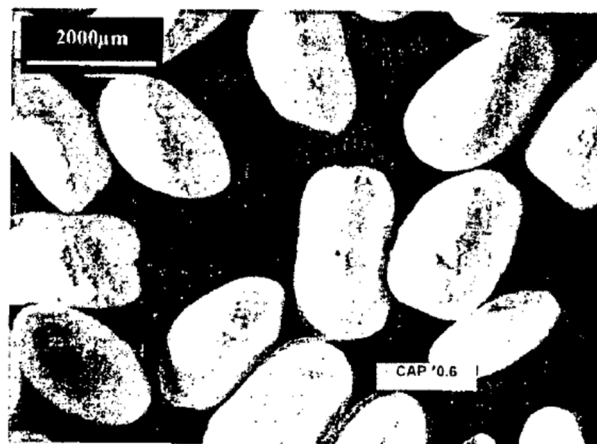
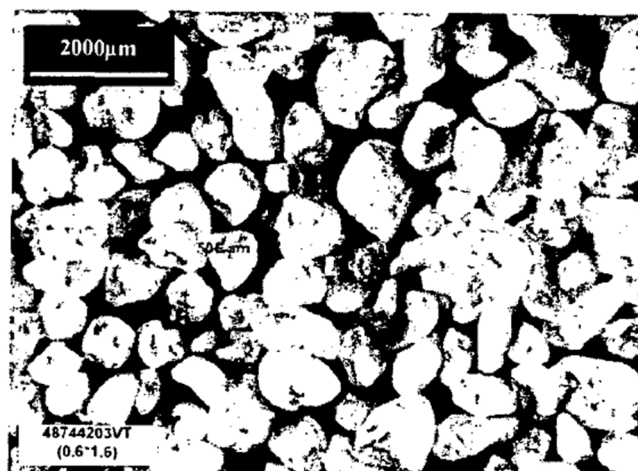
tilsynelatende massetetthet som er mindre enn eller lik 0,6 g/ml, og hvor den nevnte belagte mikropartikkelen har en tilsynelatende massetetthet som er mindre enn eller lik 0,7 g/ml.

- 5 14. Belagt mikropartikkel for kontrollert frigjøring i følge krav 13, karakterisert ved at den har en flyteevne F, som målt i henhold til flytetesten definert i beskrivelsen, som er større eller lik 50 % etter 1 time.

- 10 15. Anvendelse av en kjerne bestående av celluloseacetatftalat for å gi en mikropartikkel omfattende den nevnte kjernen en flyteevne F større eller lik 50 % etter 1 time i henhold til flytetesten som definert i beskrivelsen.

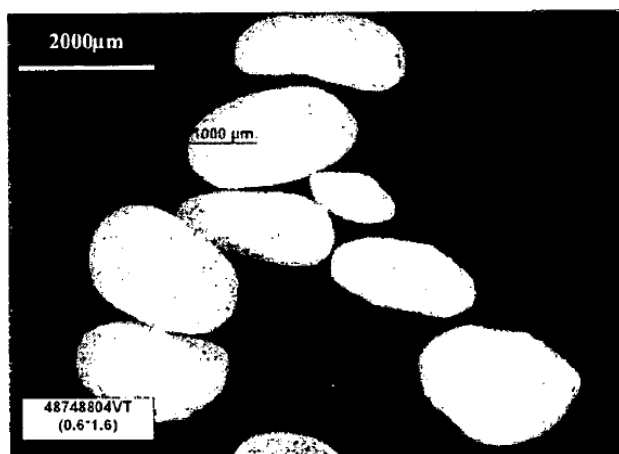
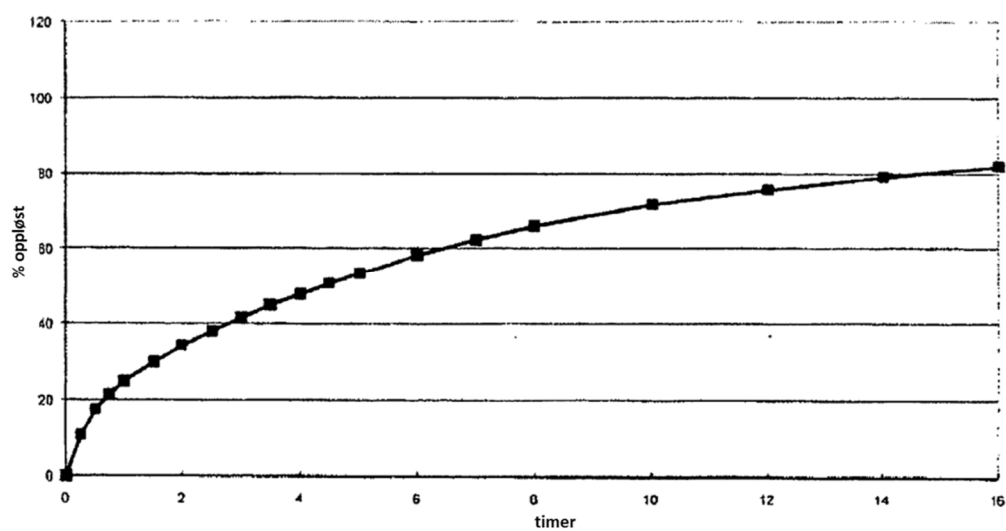
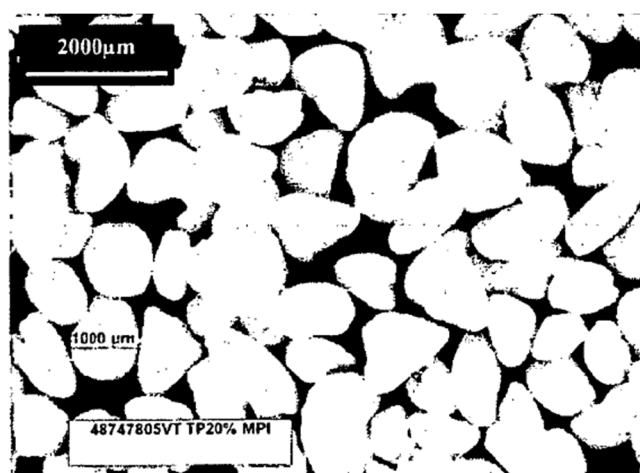
28

1/4

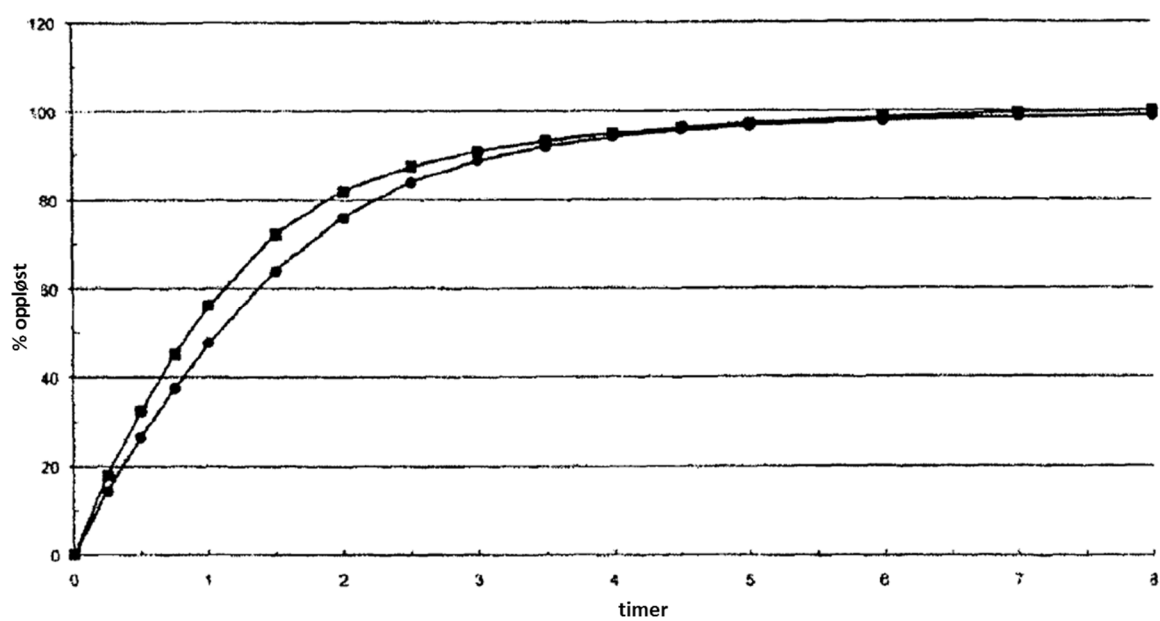
**Figur 1****Figur 2****Figur 3**

29

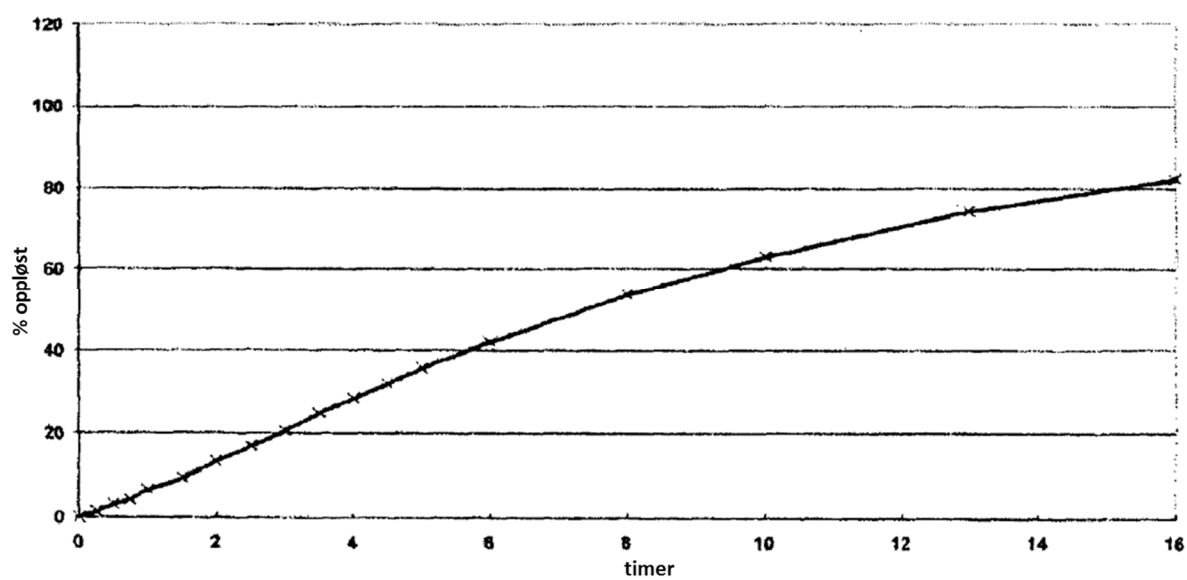
2/4

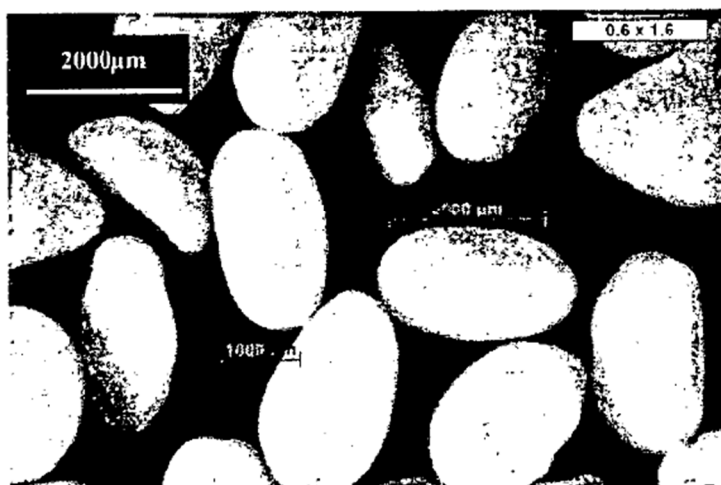
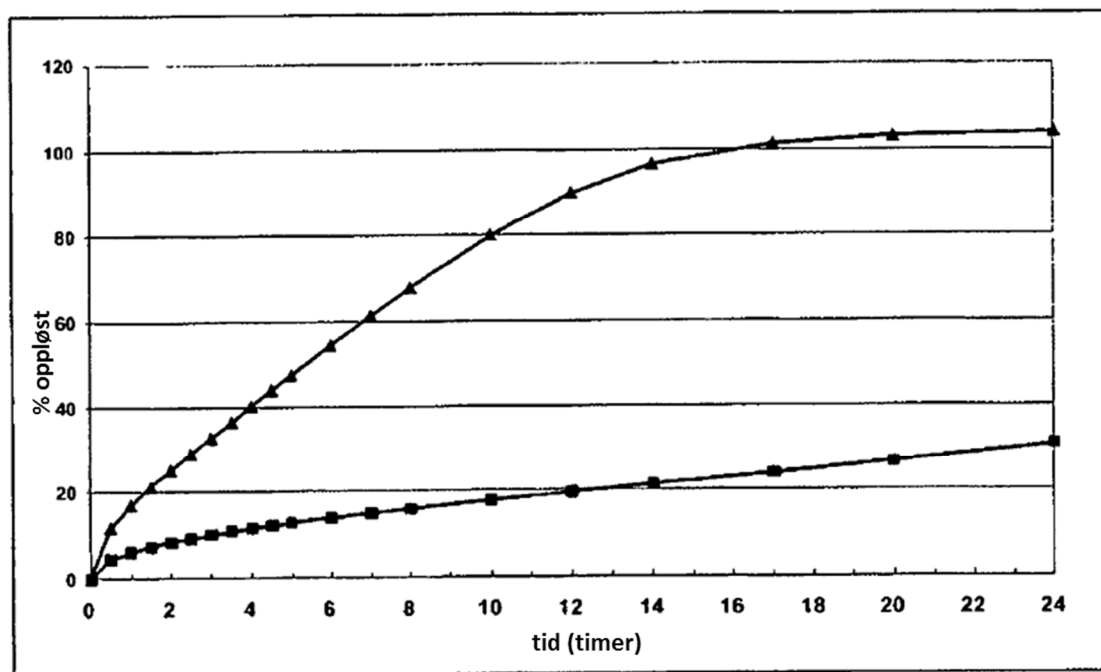
**Figur 4****Figur 5****Figur 6**

30

 $\frac{3}{4}$ **Figur 7**

5

**Figur 8**

**Figur 9****Figur 10**