



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2621477 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/606 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.01
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.03.19
(86)	Europeisk søknadsnr	11805527.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.12.23
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.08.07
(30)	Prioritet	2010.12.27, EP, 10382355
(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 RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Laboratorios Liconsa, S.A., Gran Via Carles III 98, 7è. Edif. Trade, 08028 Barcelona, Spania
(72)	Oppfinner	LOECHES BLAS, David, Gran Via Carles III 98, 7è. Edif. Trade, E-08028 Barcelona, Spania VARAS FERNÁNDEZ-MOLINA, Roberto, Gran Via Carles III 98, 7è. Edif. Trade, E-08028 Barcelona, Spania MARTÍNEZ PÉREZ, Mercedes, Gran Via Carles III 98, 7è. Edif. Trade, E-08028 Barcelona, Spania
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Oral, farmasøytisk tablett for kontrollert frisetting av mesalazin og fremgangsmåte for å oppnå denne oppfinnelsens område
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-03/090723 WO-A2-03/011205 WO-A2-2007/119177 FR-A1- 2 692 484

ORAL, FARMASØYTISK TABLETT FOR KONTROLLERT FRISETTING AV MESALAZIN OG FREMGANGSMÅTE FOR Å OPPNÅ DENNE

OPPFINNELSENS OMRÅDE

5 Den foreliggende oppfinnelsen henviser til en oral farmasøytisk tablett for kontrollert frisetting av mesalazin som aktivt virkestoff, også kalt mesalamin eller 5-aminosalicylsyre.

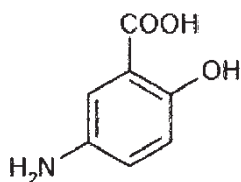
10 Oppfinnelsen henviser også til fremgangsmåten for å oppnå den orale farmasøytiske tablett og til den orale farmasøytiske tablett for kontrollert frisetting av mesalazin for behandling av ulcerøs kolitt.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

15 Inflammatorisk tarmsykdom (inflammatory bowel disease, IBD) er et spekter av kroniske, idiopatiske, inflammatoriske tarmtilstander. IBD forårsaker signifikante symptomer i mage og tarm som inkluderer diaré, buksmerter, blødning, anemi og vekttap. IBD er også assosiert med et spektrum av manifestasjoner utenfor tarmen, inkludert artritt, ankyloserende spondylitt, skleroserende kolangitt, uveitt, iritt, pyoderma gangrenosum, og erythema nodosum.

20 IBD er delt inn i to store undergrupper: ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Ulcerøs kolitt er kjennetegnet ved sammenløpende inflammasjon i slimhinnene i kolon som starter ved endetarmsåpningen og strekker seg proksimalt i varierende grad (f.eks. proktitt, venstresidig kolitt eller pankolitt). Crohns sykdom derimot, er
25 kjennetegnet ved transmural inflammasjon av en hvilken som helst del av fordøyelseskanalen, men mest alminnelig området tilgrensende ileocecalclaffen.

Førstelinjeterapi for mild-til-moderat ulcerøs kolitt involverer generelt mesalazin (5-aminosalicylsyre, eller 5-ASA). Mesalazin er et aminosalicylat (5-aminosalicylsyre) med anti-inflammatoriske egenskaper. Mesalazin er indisert for
30 å indusere remisjon hos pasienter med aktiv, mild-til-moderat ulcerøs kolitt. Dets kjemiske navn er 5-amino-2-hydroksybenzosyre og dets strukturelle formel er:



Når mesalazin administreres oralt absorberes en stor mengde av legemiddelet fra den øvre fordøyelseskanalen, noe som forårsaker systemiske bivirkninger. Virkningsmekanismen av mesalazin er ikke fullt forstått, men synes å være topisk.

Således krever behandling av ulcerøs kolitt med mesalazin spesifikk levering av legemiddelet i kolon. Slik spesifikk levering øker effektiviteten og muliggjør reduksjon av den minimale effektive dosen. Ulike systemer er utviklet for kolonspesifikk legemiddellevering. Enteriske overtrekkssystemer er de mest alminnelig anvendt for legemiddellevering til kolon, på grunn av pH-forskjellen mellom tynntarm og kolon.

Det finnes i dag flere preparater for modifisert frisetting av mesalazin som markedsføres for behandling av milde til moderate, akutte forverringer av ulcerøs kolitt, og vedlikehold av remisjon.

Utviklingen av effektive sammensetninger for modifisert frisetting av mesalazin hindres av det faktum at denne type sammensetning vanligvis inneholder høyere konsentrasjon av det aktive virkestoffet sammenlignet med sammensetninger for umiddelbar frisetting av det samme aktive stoffet. Et annet problem som ofte støtes på med konvensjonelle doseringsformer for langsom frigjøring, er den manglende evnen til å øke oppholdstiden i et absorpsjonsvindu.

Patentsøknad WO 03/011205-A beskriver kapletter for kontrollert frisetting av nifepidin omfattende en matriks bestående av en 1:1-blanding av HPMC K15M og HPMC K100M, med viskositeter på henholdsvis 13 275–24 780 mPa•s og 75 000–140 000 mPa•s, (se tabell 1), som tilveiebringer en frisetting av det aktive stoffet fra begynnelsen av administreringen med en nullfrisetting av det aktive stoffet. 5 timer etter administrering derav er 50 % av det aktive stoffet frisatt. Det aktive stoffet er fullstendig frisatt fra formuleringen 10 timer etter administrering derav.

Patent WO 00/76481-A beskriver tabletter for kontrollert frisetting inneholdende mesalazin som aktivt virkestoff, omfattende en indre, lipofil matriks med smeltepunkt under 90 °C så som karnaubavoks, i hvilken det aktive virkestoffet er inkorporert, en ytre hydrofil matriks så som hydroksypropylmetylcellulose. De resulterende tablettene overtrekkes deretter med polymetakrylater for å tilveiebringe levering av det aktive stoffet til kolon.

WO 00/76481-A beskriver fremstillingen av en tablett ved smeltegranulering av det aktive virkestoffet med den lipofile substansen, for å oppnå granuler som deretter blandes med de hydrofile hjelpestoffene som fungerer som en hydrofil matriks, og sammenhengende tabletering eller komprimering. De resulterende tablettene overtrekkes deretter med polymetakrylater for å tilveiebringe levering av det aktive stoffet til kolon.

Lavtsmeltende lipofile materialer blandet med HPMC for å oppnå kontrollert eller langsam frisetting av et aktivt virkestoff har imidlertid fremstilt ulike resultater. Noen av disse systemene har mislykkes i å tilveiebringe forlenget frisetting av legemiddelet, spesielt når det lipofile materialet anvendes ved høye konsentrasjoner (≥ 10 vekt-%). I tillegg er smeltegranuleringsteknikken kostbare, tidkrevende og krever anvendelse av spesialutstyr. Smeltegranuleringsprosessen består av å delvis eller fullstendig smelte fetthjelpestoffet, deretter, blande med det aktive virkestoffet og andre hjelpestoffer og redusere blandingen til granuler ved bråkjøling eller nedfrysing. Under denne prosessen utsettes det aktive virkestoffet for varme, og derfor kan det aktive virkestoffet nedbrytes dersom temperaturen ikke kontrolleres nøye. I tillegg kan sammenhengende avkjøling indusere faseoverganger gjennom den faste tilstanden eller smeltemekanismen som vil kunne føre til uønskede variasjoner i frisettingen av det aktive stoffet.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en alternativ, oral farmasøytisk tablett som unngår ulempene ved de ovennevnte formuleringene.

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Opphavsmennene til den foreliggende oppfinnelsen har funnet at det er mulig å tilveiebringe et robust matrikssystem ved å kombinere ulike

viskositetsklassifiseringer av HPMC for å oppnå de ønskede trekkene for frisetting.

5 Det er overraskende funnet at en hydrofil matriks bestående av en blanding av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mindre enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en høyere viskositet enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning i et vektforhold på mellom 10:1 og 1:10, overviner ulempene ved formuleringer av kjent teknikk.

10 Med den nye, oral farmasøytiske tabletten for kontrollert frisetting av mesalazin som aktivt virkestoff, unngås fordelaktig en innledende plutselig frisetting av det aktive virkestoffet fra matriksen, og en ønsket kolonfrisettingsprofil av mesalazin som aktivt virkestoff, oppnås.

15 Oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstilling av den orale farmasøytiske tabletten som er utformet for langsom eller kontrollert frisetting av mesalazin som aktivt virkestoff i tabletten.

20 Minst et annet formål med oppfinnelsen vedrører den orale farmasøytiske tabletten for behandling av ulcerøs kolitt.

TEGNINGER

25 Figur 1 viser de ulike oppløsningsprofilene oppnådd med kjernene for kontrollert frisetting av mesalazin før overtrekking av disse med det ytre overtrekkslaget for å oppnå tabletten ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Symbolet ■ viser oppløsningsprofilen for kjerner inneholdende 1 g Mesalazin med 1 vekt-%, basert på tablettens totalvekt, av en hydrofil matriks bestående av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mindre enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet høyere enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning (eksempel 2). Symbolet ◆ viser oppløsningsprofilen for kjerner inneholdende 1 g Mesalazin med 4,5 vekt-%, basert på tablettens totalvekt, av en hydrofil matriks bestående av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mindre enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet høyere enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning (eksempel 1). Symbolet

30

35

 viser oppløsningsprofilen for kjerner inneholdende 1 g Mesalazin med 20 vekt-%, basert på tablettens totalvekt, av en hydrofil matriks bestående av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mindre enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet høyere enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning (eksempel 3).

Figur 2 viser ulike oppløsningsprofiler oppnådd med den orale farmasøytiske tablett for kontrollert frisetting av mesalazin ifølge den foreliggende oppfinnelsen, hvilke tabletter omfatter kjernene i figur 1. Symbolenes betydning er den samme som i figur 1.

Fra de to figurene kan det observeres at både kjerner og tabletter opprettholder den samme oppløsningprofilen av mesalazin. Videre demonstrerer figur 1 at den hydrofile matriksen som anvendes i kjernen av tablett ifølge den foreliggende oppfinnelsen, fremkaller oppløsningseffekten med den ønskede profilen for kontrollert frisetting av mesalazin.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en oral farmasøytisk tablett for kontrollert frisetting av mesalazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som aktivt virkestoff, hvori tablett omfatter en kjerne og et gastroresistent ytre overtrekk.

"Kontrollert frisetting av mesalazin" betyr som anvendt heri, en doseringform i hvilken frisettingen av mesalazin er modifisert (eller langsam) over et tidsrom, sammenlignet med en formulering for umiddelbar frisetting.

Ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan mesalazin være i en hvilken som helst krystallinsk eller amorf form.

Således tilveiebringer oppfinnelsen en oral farmasøytisk tablett for kontrollert frisetting av mesalazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som aktivt virkestoff, med en kjerne og et gastroresistent ytre overtrekk, kjennetegnet ved at kjernen omfatter:

1. i) mesalazin fra 40 til 90 vekt-%, foretrukket fra 50 til 90 vekt-%, mer foretrukket fra 60 til 80 vekt-%, basert på tablettens totalvekt, og
2. ii) en hydrofil matriks bestående av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mindre enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en høyere viskositet enn 200 mPa•s i 2 vandig løsning i et vektforhold på mellom 10:1 og 1:10, foretrukket i et vektforhold på 1:1, som er tilstedeværende fra 1 opptil 20 vekt-%, foretrukket fra 1 til 15 vekt-%, mer foretrukket fra 2 til 10 vekt-%, og enda mer foretrukket fra 3 til 5 vekt-%, basert på tablettens totalvekt.
3. og det gastroresistente ytre overtrekket omfatter:
4. iii) en pH-avhengig frissettingspolymer tilstedeværende i en mengde fra 15 til 75 vekt-% av tablettens ytre overtrekkslag, hvori det ytre overtrekkslaget er tilstedeværende fra 5 % til 25 %, foretrukket fra 10 % til 20 % basert på tablettens totalvekt.
- 5.

Overraskende tilveiebringer de to viskositetsklassifiserte HPMC-polymerene med disse forholdene hydrofile matrikser med forbedrede fysiske trekk som fremviser lignende oppløsningsprofiler ved ulike omrøringshastigheter.

Egnede HPMC-polymerer inkluderer de som selges under varemerket METHOCEL® (Dow Chemical Corporation) eller varemerket METOLOSE® (Shin-Etsu). Polymerkjemien og viskositeten av ulike familier av Methocel HPMC kan finnes i tabell 1. Antallet etter hver bokstav betegner viskositeten av en 2 vekt-% vandig løsning ved 25 °C.

Tabell 1

METHOCEL™-produkt	Viskositet av 2 % løsning i vann, mPa•s (USP/EP/JP)
METHOCEL™ E3 Premium LV	2,4–3,6
METHOCEL™ E5 Premium LV	4,0–6,0
METHOCEL™ E6 Premium LV	4,8–7,2
METHOCEL™ E15 Premium LV	12–18
METHOCEL™ E50 Premium LV	40–60
METHOCEL™ E4M Premium	2663–4970

METHOCEL™-produkt	Viskositet av 2 % løsning i vann, mPa•s (USP/EP/JP)
METHOCEL™ E10M Premium CR	9525–17780
METHOCEL™ F50 Premium	40–60
METHOCEL™ F4M Premium	2663–4970
METHOCEL™ K3 Premium LV	2,4–3,6
METHOCEL™ K100 Premium LV	80–120
METHOCEL™ K4M Premium	2663–4970
METHOCEL™ K15M Premium	13275–24780
METHOCEL™ K100M Premium	75000–140000

I en foretrukket utførelsesform består den hydrofile matriksen av en blanding av viskositet 80–120 mPa•s av 2 % løsning i vann (Methocel K100 Premium LV) og viskositet 2663–4970 mPa•s av 2 % løsning i vann (METHOCEL™ K4M Premium) i et vektforhold på 1:1.

Formuleringens tablett(-er) kan overtrekkes med ett eller flere lag av en pH-avhengig frisettingspolymer.

Termen "pH-avhengig frisettingspolymer", også kalt enterisk polymer, betyr som anvendt heri, en polymer som er uoppløselig ved de svært sure pH-verdiene som finnes i magesekken, men som oppløses hurtig ved en mindre sur (relativt mer basisk) pH. Ifølge oppfinnelsen vil den pH-avhengige frisettingspolymeren ikke oppløses i den sure magesaften i magesekken (pH ~3), men den vil oppløses i miljøet med høyere pH som er tilstedeværende i tynntarmen, som ved en pH over 5,5 eller i kolon som ved en pH over 7,0.

Den pH-avhengige frisettingspolymeren er valgt slik at mesalazin vil bli frisatt på omtrent det tidspunktet hvor doseringsformen når inngangen mellom tynntarmen og kolon, eller deretter i kolon. Valget er basert på tynntarmens og kolons pH-profil. Tynntarmens pH øker gradvis fra omtrent 5 til 5,5 i den første delen av tolvfingertarmen til omtrent 7,2 i den distale delen av tynntarmen

(ileum). pH-verdien faller signifikant ved den ileocecale overgangen til omtrent 6,3 og øker svært gradvis til omtrent 7 i venstre eller nedadgående kolon.

5 Opphavsmennene har funnet at anvendelsen av en HPMC med høy viskositetsklassifisering som en matriksdanner tillater oppsvulming av kjernen etter absorpsjon av magefluidet og gradvis nedbryting i løpet av noen timers tidsrom, siden de øker gelstyrken. Tilsetningen av HMPC med lav viskositetsklassifisering unngår en innledende plutselig frisetting av det aktive virkestoffet fra matriksen, og tillater således jevn nedbryting.

10 Nedbrytingsprosessen initieres samtidig med oppsvulmingsprosessen etter kontakt av doseringsformens overflate med magefluidet. Nedbryting gjenspeiler oppløsningen av polymeren utover gelløsningsgrensesnittet, hvor polymeren er tilstrekkelig fortynnet til at det aktive virkestoffet kan transporteres bort fra doseringsformen ved diffusjon eller konvensjon.

15

Den hydrofile matriksen ifølge oppfinnelsen tilveiebringer den ønskede kolonfrisettingsprofilen, som tilveiebringer langsom frisetting av det aktive stoffet innenfor det ønskede absorpsjonsvinduet.

20

Med den orale farmasøytiske tabletten ifølge den foreliggende oppfinnelsen oppnås en frisetting av mesalazin i kolon, for hvilken farmakologisk aktivitet er ønsket på et vesentlig senere tidspunkt enn tidspunktet for peroral administrering. Med hensyn til veien til en tablett fra isn perorale administrering til kolon, tilveiebringer den orale farmasøytiske tabletten ifølge den foreliggende

25 oppfinnelsen en tilfredsstillende kolonfrisettingsprofil.

Foretrukne pH-avhengige frisettingspolymerer er de som forblir intakte i miljøet med lav pH i magesekken og tynntarmen, men begynner å oppløses i en vandig løsning ved en pH over 6,3, foretrukket mellom 6,8 og 7,2. Foretrukket enterisk polymer er valgt fra poly(metakrylsyre, metylmetakrylat) 1:2 (Eudragit® S), og blandinger av poly(metakrylsyre, metylmetakrylat) 1:1 (Eudragit® L) og poly(metakrylsyre, metylmetakrylat) 1:2 (Eudragit® S) i et forhold fra omtrent 1:10 til omtrent 1:1, foretrukket omtrent 1:5 til omtrent 1:3. Spesielt foretrukket er Eudragit® S og Eudragit® L eller blandinger derav. Spesielt

30 foretrukket er en blanding på 1:10 til 10:1 av Eudragit® S og Eudragit® L.

35

I en foretrukket utførelsesform er den pH-avhengige frissettingspolymeren tilstedeværende i en mengde fra 15 til 75 vekt-% av tablettens ytre overtrekkslag.

5 Det ytre overtrekkslaget er foretrukket tilstedeværende fra 5 % til 25 % basert på tablettformuleringens totalvekt, foretrukket fra 10 % til 20 %.

10 Kjernen omfatter eventuelt videre et fyllstoff, et bindemiddel, et antiklebemiddel, et smøremiddel og et oppløsningsfremmende middel som et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff. Tablettens ytre overtrekkslag omfatter eventuelt videre et antiklebemiddel, et mykningsmiddel og et fargestoff som et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

15 Tabletten(-e) ifølge oppfinnelsen omfatter foretrukket et fyllstoff. Materialer som er alminnelig anvendt som fyllstoffer inkluderer, men er ikke begrenset til, dekstrose, laktose, laktosemonohydrat, fruktose, mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, stivelse, pregelatinisert stivelse, pulvercellulose, silisiert cellulose, sorbitol, sukrose og talkum, eller blandinger derav. Foretrukket fyllstoff er mikrokrySTALLinsk cellulose. Fyllstoffet kan være tilstedeværende i en mengde fra
20 0,5 til 10 vekt-%, foretrukket fra 0,5 til 8 vekt-%, og mer foretrukket fra 1 til 5 vekt-% av tablettens totalvekt.

25 Tabletten(-e) ifølge oppfinnelsen omfatter foretrukket en binder eller et bindemiddel. Materialer som er alminnelig anvendt som bindemiddel inkluderer, men er ikke begrenset til polyvinylpyrrolidon, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylnetylcellulose, hydroksyetylcellulose, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, kalsiumkarboksymetylcellulose, kalsiumkarboksymetylcellulose og/eller blandinger derav. Foretrukket bindemiddel er polyvinylpyrrolidon. Bindemiddelet kan være tilstedeværende i en
30 mengde fra 0,1 til 10 vekt-%, foretrukket fra 0,5 til 9 vekt-%, og mer foretrukket fra 1 til 7,5 vekt-% av tablettens totalvekt.

35 Tablettformuleringen ifølge oppfinnelsen omfatter foretrukket et antiklebemiddel i kjernen. Det ytre overtrekkslaget kan også omfatte et antiklebemiddel for å eliminere klebing under filmovertrekkingsprosessen.

Materialer som er alminnelig anvendt som antiklebemiddel inkluderer, men er ikke begrenset til, kolloidalt silisiumdioksid og talkum, hvor kolloidalt silisiumdioksid (aerosil) er foretrukket ved anvendelse i kjernen, og talkum ved anvendelse i det ytre overtrekkslaget.

5

Antiklebemiddelet er tilstedeværende i kjernen i en mengde fra 0,1 til 5 vekt-%, foretrukket fra 0,1 til 3,5 vekt-%, mer foretrukket fra 0,1 til 1,5 vekt-% basert på tablettens totalvekt, og opptil 30 vekt-%, foretrukket fra 5 til 30 vekt-% basert på det ytre overtrekkslagets totalvekt.

10

Foretrukket omfatter tablettformuleringen ifølge oppfinnelsen eventuelt et smøremiddel. Materialer som er alminnelig anvendt som smøremiddel inkluderer, men er ikke begrenset til stearinsyre og stearinsyresalter så som magnesiumstearat. Et foretrukket smøremiddel er magnesiumstearat.

15

Mykningsmiddelet kan være tilstedeværende 0,1 til 5 vekt-%, foretrukket fra 0,1 til 3 vekt-%, basert på tablettens totalvekt.

20

Foretrukket omfatter tablettformuleringen ifølge oppfinnelsen eventuelt et oppløsningsfremmende middel. Materialer som er alminnelig anvendt som oppløsningsfremmende middel inkluderer, men er ikke begrenset til, stivelse, pregelatinisert stivelse, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, krospovidon, natriumkroskarmellose og/eller blandinger derav. Det oppløsningsfremmende middelet er foretrukket pregelatinisert stivelse.

25

Det oppløsningsfremmende middelet er tilstedeværende i tablettens/tablettenes kjerne fra 1 til 10 vekt-%, foretrukket fra 1 til 8 vekt-%, mer foretrukket fra 2,5 til 7,5 vekt-% basert på tablettens totalvekt.

30

Foretrukket omfatter det ytre overtrekkslaget eventuelt et mykningsmiddel for å tilveiebringe homogene filmblandinger. Foretrukket mykningsmiddel inkluderer trietylcitrat, polyetylenglykol, eller dibutylsebacat, foretrukket trietylcitrat. Mykningsmiddelet kan være tilstedeværende i en mengde på opptil 20 vekt-%, foretrukket fra 5 til 20 vekt-%, basert på det ytre overtrekkslagets totalvekt.

35

Tabletten(-e) ifølge oppfinnelsen inkluderer ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer. Alle slike hjelpestoffer må være "farmasøytisk

akseptable" i den forstand at de er kompatible med de andre ingrediensene i den farmasøytiske sammensetningen, og ikke skadelige for pasienten. Farmasøytisk akseptable hjelpestoffer kan inkludere fargestoffer, f.eks. mentol, søtstoffer f.eks. mannitol, konserveringsmiddel stabilisatorer, antioksidanter og hvilke som helst andre hjelpestoffer som er kjent for fagmannen.

I en foretrukket utførelsesform omfatter den farmasøytiske tablett ifølge oppfinnelsen en kjerne omfattende fra 40 til 90 vekt-% mesalazin, fra 1% til 20% av en blanding med vektforhold 1:10 til 10:1 av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mindre enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mer enn 200 mPa•s i 2 vekt-% vandig løsning, fra 0,5 % til 10 % mikrokrySTALLinsk cellulose, fra 0,1 til 10 vekt-% polyvinylpyrrolidon, og fra 1 til 10 vekt-% pregelatinisert stivelse, og det ytre overtrekkslaget omfatter en pH-avhengig frisettingspolymer og ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer.

I en mer foretrukket utførelsesform omfatter den farmasøytiske tablett ifølge oppfinnelsen en kjerne omfattende en kjerne omfattende fra 50 til 90 vekt-% mesalazin, fra 2 % til 10 % av en blanding med vektforhold 1:10 til 10:1 av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mindre enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mer enn 200 mPa•s i 2 vekt-% vandig løsning, fra 0,5 % til 8 % mikrokrySTALLinsk cellulose, fra 0,5 til 9 vekt-% polyvinylpyrrolidon, og fra 2 til 8 vekt-% pregelatinisert stivelse, og det ytre overtrekkslaget omfatter en pH-avhengig frisettingspolymer og ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer.

I en mer foretrukket utførelsesform omfatter den farmasøytiske tablett ifølge oppfinnelsen en kjerne omfattende en kjerne omfattende fra 60 til 80 vekt-% mesalazin, fra 3 % til 5 % av en blanding med vektforhold 1:10 til 10:1 av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mindre enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mer enn 200 mPa•s i 2 vekt-% vandig løsning, fra 1% til 5% mikrokrySTALLinsk cellulose, fra 1 til 7,5 vekt-% polyvinylpyrrolidon, og fra 2,5 til 7,5 vekt-% pregelatinisert stivelse, og det ytre overtrekkslaget omfatter en pH-

avhengig frissettingspolymer og ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer.

5 Det andre aspektet av den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe en fremgangsmåte for å oppnå den orale farmasøytiske tabletten ifølge det første aspektet av oppfinnelsen, hvor fremgangsmåten omfatter trinnene med å:

10 a) blande mesalazin med den hydrofile matriksen bestående av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mindre enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en høyere viskositet enn 200 mPa•s i et vektforhold på mellom 1:10 og 10:1, og med det oppløsningsfremmende middelet og bindemiddelet, dersom de er tilstedeværende, for å oppnå en blandet blanding;

15 b) granulere den blandede blandingen oppnådd i trinn a) med vann eller med en vandig løsning av bindemiddel, som er fremstilt tidligere, når bindemiddelet er tilstedeværende i trinn a);

c) tørke granulatet oppnådd i trinn b);

d) smøre de tørkede granulatene, dersom et smøremiddel er tilstedeværende, og komprimere det for å oppnå kjernen; og

20 e) fremstille en vandig dispersjon som omfatter den pH-avhengige polymeren med de farmasøytisk akseptable hjelpestoffene, og overtrekke kjernen for å oppnå det ytre overtrekkslaget og således tabletten.

Fremgangsmåten som anvendes for å overtrekke tabletten(-e) kan være en hvilken som helst fremgangsmåte som er kjent for fagmannen.

25

Fordelaktig, i trinn b) fremstilles en vandig løsning av polyvinylpyrrolidon; i trinn c) gjennomføres tørkingen i en virvelsjikttørker; i trinn d) tilsettes et smøremiddel for å smøre de tørkede granulene, og deretter komprimeres blandingen for å oppnå en kjerne, og i trinn e) fremstilles en vandig dispersjon av en alkoholholdig løsning av et antiklebemiddel og den pH-avhengige polymeren og et mykningsmiddel for å overtrekke kjernen og oppnå et ytre overtrekkslag.

30

I et annet aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen tablettene ifølge oppfinnelsen for behandling av ulcerøs kolitt.

35

Følgende eksempel er gitt for å illustrere oppfinnelsen på en tilstrekkelig fullstendig måte.

5

EKSEMPEL**Eksempel 1**

Tablettbestanddel	(mg/best.)	Funksjon
Tablettkjerne		
Mesalazin	1000,00	API
HPMC Methocel K4M Premium	31,67	Hydrofil matriks
HPMC Methocel K100 LV Premium	31,67	Hydrofil matriks
Polivinyllpirrolidon K30	25,33	Bindemiddel
Pregelatinisert stivelse	60,83	Oppløsningsfremmende middel
Mikrokrystallinsk cellulose	40,17	Fyllstoff
Aerosil 200	18,67	Antiklebemiddel
Magnesiumstearat	10,00	Smøremiddel
Tablettbestanddel	(mg/best.)	Funksjon
Tablettovertrekk		
Talkum	29,14	antiklebemiddel
Metakrylsyre/metylmetakrylatkopolymer 1:2 (Eudragit® S)	10,02	Polymer for kontrollert frisetting
Metakrylsyre/metylmetakrylatkopolymer 1:1 (Eudragit® L)	90,18	Polymer for kontrollert frisetting
Trietylцитrat	80,16	Mykningsmiddel
Titandioksid	0,5	Fargestoff
Rødt jernoksid	1,5	Fargestoff

Mesalazin, HPMC Methocel K4M Premium, HPMC Methocel K100 LV Premium og pregelatinisert stivelse blandes og granuleres sammenhengende med en polyvinylpyrrolidonløsning (15 %) i renset vann.

5

Granulene tørkes i en virvelsjekttørker. De tørkede granulene passerer gjennom sikt med egnede masker. Disse granulene blandes med kolloidalt silisiumdioksid og mikrokrySTALLinsk cellulose og smøres med magnesiumstearat.

10

Deretter komprimeres den endelige blandingen.

Tablettene overtrekkes med den gastroresistente overtrekksuspensjonen (alkoholholdig løsning av talkum, Eudragit S 100, Eudragit L100 og trietylцитrat).

15

Eksempel 2 til 3

Ved hjelp av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1, ble tabletter inneholdende 1000 mg mesalazin og de ulike mengdene av HPMC-blanding vist i tabell 1, fremstilt.

Eksempel	HPMC Methocel K4M : HPMC Methocel K100 LV 1:1-blanding (vekt-%)*
2	1
3	20

* Vektprosenten henviser til tablettens/tablettenes totalvekt.

20

Sammensetning av tabletter fremstilt ifølge eksempel 2 og 3 er vist nedenfor:

Tablettbestanddel	Eksempel 2 (mg/best.)	Eksempel 3 (mg/best.)
Tablettkjerne		
Mesalazin	1000,00	1000,0
HPMC Methocel K4M Premium	6,09	121,8
HPMC Methocel K100 LV Premium	6,09	121,8
Polivinyllpyrrolidon K30	25,33	25,30
Pregelatinisert stivelse	60,83	60,80

Tablettbestanddel	Eksempel 2 (mg/best.)	Eksempel 3 (mg/best.)
Tablettkjerne		
Mikrokrystallinsk cellulose	46,83	46,80
Aerosil 200	18,67	18,67
Magnesiumstearat	10,00	10,00
Tablettbestanddel	(mg/best.)	(mg/best.)
Tablettovertrekk		
Talkum	27,92	33,43
Metakrylsyre/metylmetakrylatkopolymer 1:2 (Eudragit® S)	9,60	11,49
Metakrylsyre/metylmetakrylatkopolymer 1:1 (Eudragit® L)	86,41	103,45
Trietylcitrat	76,81	91,96
Titandioksid	0,48	0,57
Rødt jernoksid	1,44	1,72

Fremgangsmåte for oppløsning

5 For alle eksemplene ble tablettene testet med hensyn til oppløsning av mesalazin på USP Type II-apparat. Oppløsningsmedium: 2 timer i HCl, 1 time ved pH 6,4 og 9 timer ved pH 7,2.

Oppløsningsprofilen som ble oppnådd for formuleringene beskrevet eksempel 1 til 3 er beskrevet i figur 1.

Patentkrav

1. Oral farmasøytisk tablett for kontrollert frisetting av mesalazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som aktivt virkestoff og et gastroresistent ytre overtrekk, **karakterisert ved at** kjernen omfatter:

- 5 i) mesalazin fra 40 til 90 vekt-% basert på tablettens totalvekt; og
- ii) en hydrofil matriks bestående av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mindre enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en høyere viskositet enn 200 mPa•s i 2 vandig løsning i et vektforhold på mellom 10:1 og 1:10, der den hydrofile matriksen er tilstedeværende fra 1 opptil 20 vekt-%, basert på tablettens totalvekt.
- 10

og **ved at** det gastroresistente ytre overtrekket omfatter:

- iii) en pH-avhengig frisettingspolymer,
- der det ytre overtrekkslaget er tilstedeværende fra 5 % til 25 %, basert på
- 15 tablettens totalvekt.

2. Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 1, hvori mesalazin er tilstedeværende fra 50 til 90 vekt-%, foretrukket fra 60 til 80 vekt-%, basert på tablettens totalvekt.

- 20 **3.** Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 1, hvori den hydrofile matriksen er tilstedeværende fra 1 til 15 vekt-%, foretrukket fra 2 til 10 vekt-%, og mer foretrukket fra 3 til 5 vekt-%, basert på tablettens totalvekt.

- 25 **4.** Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 1, hvori det ytre overtrekkslaget er tilstedeværende fra 10 % til 20 %, basert på tablettens totalvekt.

- 5.** Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 1, hvori den hydrofile matriksen består av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mindre enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en
- 30 høyere viskositet enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning i et vektforhold på 1:1.

6. Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 1, hvori den hydrofile matriksen er tilstedeværende fra 1 til 15 vekt-%, foretrukket fra 2 til 10 vekt-%, og mer foretrukket fra 3 til 5 vekt-%, basert på tablettens totalvekt.

7. Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 1, hvori den pH-avhengige frisettingspolymeren er tilstedeværende i en mengde fra 15 til 75 vekt-% av tablettens ytre overtrekkslag.

5 **8.** Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 1, hvori kjernen videre omfatter et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff valgt fra fyllstoff, et bindemiddel, et antiklebemiddel, et smøremiddel eller et oppløsningsfremmende middel.

10 **9.** Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 1, hvori tablettens ytre overtrekkslag videre omfatter et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff valgt fra et antiklebemiddel, et mykningsmiddel eller et fargestoff.

15 **10.** Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 8, hvori fyllstoffet er tilstedeværende i en mengde fra 0,5 til 10 vekt-%, foretrukket fra 0,5 til 8 vekt-%, og mer foretrukket fra 1% til 5 vekt-% av tablettens totalvekt.

20 **11.** Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 8, hvori bindemiddelet er tilstedeværende i en mengde fra 0,1 til 10 vekt-%, foretrukket fra 0,5 til 9 vekt-%, og mer foretrukket fra 1% til 7,5 vekt-% av tablettens totalvekt.

25 **12.** Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 8 og 9, hvori antiklebemiddelet er tilstedeværende i en mengde fra 0,1 til 5 vekt-%, foretrukket fra 0,1 til 3,5 vekt-%, mer foretrukket fra 0,1 til 1,5 vekt-% basert på tablettens totalvekt, og opptil 30 vekt-%, foretrukket fra 5 til 30 vekt-% basert på det ytre overtrekkslagets totalvekt.

30 **13.** Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 8, hvori smøremiddelet er tilstedeværende fra 0,1 til 5 vekt-%, foretrukket fra 0,1 til 3 vekt-%, basert på tablettens totalvekt.

35 **14.** Oral farmasøytisk tablett ifølge krav 8, hvori det oppløsningsfremmende middelet er tilstedeværende fra 1 til 10 vekt-%, foretrukket fra 1 til 8 vekt-%, og mer foretrukket fra 2,5 til 7,5 vekt-%, basert på tablettens totalvekt.

15. Oral farmasøytisk tablett for kontrollert frisetting ifølge krav 9, hvori mykningsmiddelet er tilstedeværende i en mengde på opptil 20 vekt-%, foretrukket fra 5 til 20 vekt-%, basert på det ytre overtrekkslagets totalvekt.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av den orale farmasøytiske tabletten ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, **karakterisert ved at** følgende trinn gjennomføres:

- 5 a) blande mesalazin med den hydrofile matriksen bestående av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet på mindre enn 200 mPa•s i 2 % vandig løsning og hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en høyere viskositet enn 200 mPa•s i et vektforhold på mellom 1:10 og 10:1, og med det oppløsningsfremmende middelet og bindemiddelet, dersom de er tilstedeværende, for å oppnå en blandet blanding;
- 10 b) granulere den blandede blandingen oppnådd i trinn a) med vann eller med en vandig løsning av bindemiddel, som er fremstilt tidligere, når bindemiddelet er tilstedeværende i trinn a);
- c) tørke granulatet oppnådd i trinn b);
- 15 d) smøre de tørkede granulatene, dersom et smøremiddel er tilstedeværende, og komprimere det for å oppnå kjernen; og
- e) fremstille en vandig dispersjon som omfatter den pH-avhengige polymeren med resten av de farmasøytisk akseptable hjelpestoffene, og overtrekke kjernen for å oppnå det ytre overtrekkslaget og således tabletten.
- 20 **17.** Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvori i trinn b) en vandig løsning av polyvinylpyrrolidon fremstilles.
- 18.** Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvori i trinn c) tørkingen gjennomføres i en virvelsjikttørker.
- 25 **19.** Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvori i trinn d) et smøremiddel tilsettes for å smøre de tørkede granulene, og blandingen deretter komprimeres for å oppnå en kjerne.
- 30 **20.** Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvori i trinn e) en vandig dispersjon av en alkoholholdig løsning av et antiklebemiddel og den pH-avhengige polymeren og et mykningsmiddel fremstilles for å overtrekke kjernen og deretter oppnå det ytre overtrekkslaget.

21. Den orale farmasøytiske tabletten for kontrollert frisetting av mesalazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15 for behandling av ulcerøs kolitt.

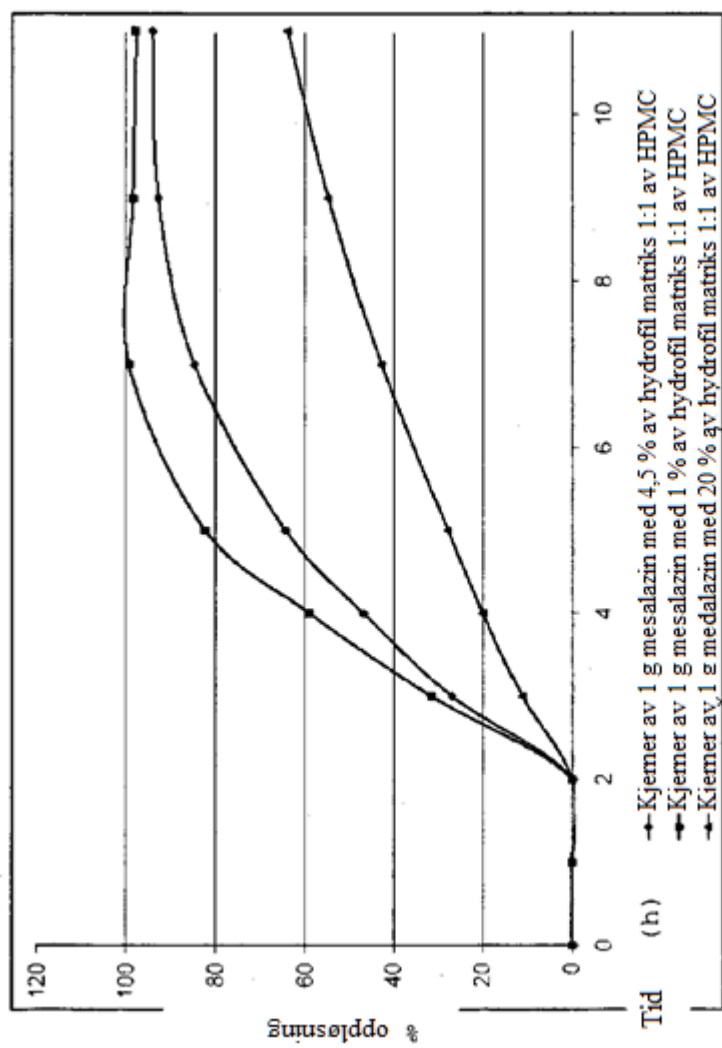


FIG 1

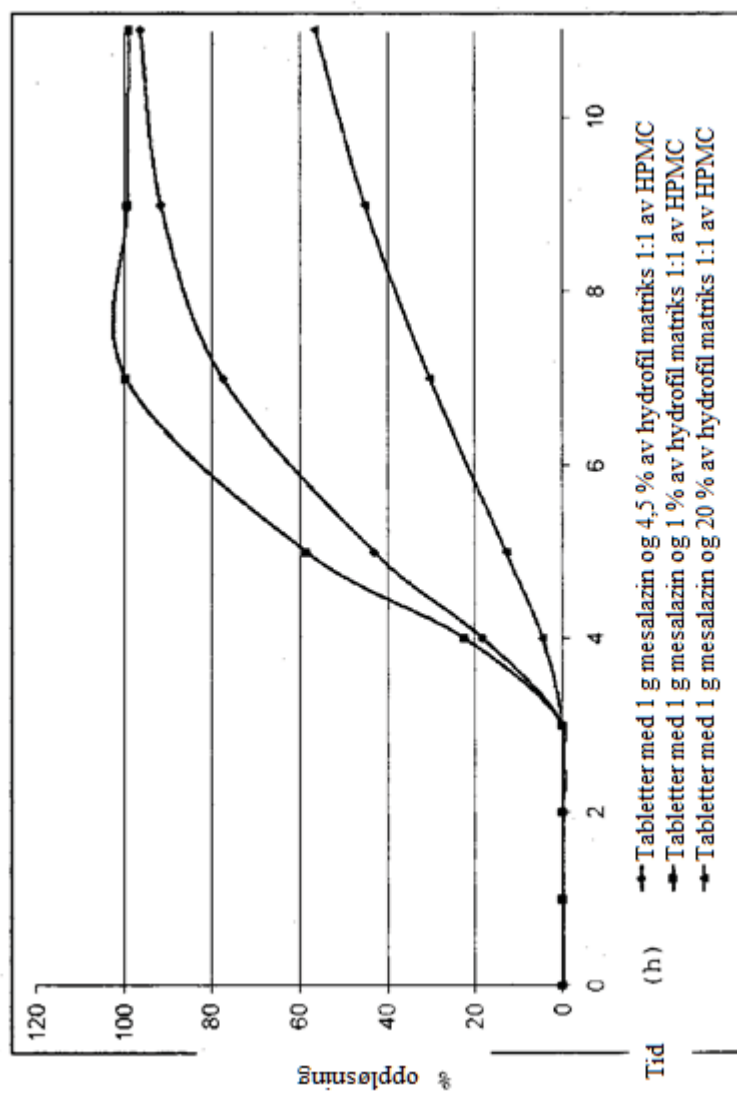


FIG 2