



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 164957

(51) Int. Cl.⁵ A 61 K 9/26

- (21) Patentsøknad nr. **841518**
- (22) Inngivelsesdag 16.04.84
- (24) Løpedag 16.04.84
- (62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.
- (71)(73) Søker/Patenthaver **BOEHRINGER INGELHEIM KG,**
D-6507 Ingelheim am Rhein,
DE.
- (86) Internasjonal søknad nr. -
- (86) Internasjonal inngivelsesdag -
- (85) Videreføringsdag -
- (41) Alment tilgjengelig fra 19.10.84
- (44) Utlegningsdag 27.08.90
- (72) Oppfinner **BERND ZIERENBERG,** Ingelheim am Rhein,
ARUN RAJARAM GUPTA, Ingelheim am Rhein,
DE.
- (74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.
- (30) Prioritet begjært 18.04.83, DE, nr. 3314003.
- (54) Oppfinnelsens benevnelse **FREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV EN DELBAR TABLETT
PÅ POLYAKRYLBASIS, HVOR BRUDDSTYKKENE AV DEN OPPDELTE
TABLETT VISER SAMME VIRKESTOFFRIGJØRINGSKARAKTERISTIKK
SOM DEN UOPPDELTE TABLETT.**
- (57) Sammendrag Oppfinnelsen angår en delbar tablett med forsinket
frigjøring av virkestoffet, på polyakrylatbasis, som
består av et presslegeme av et findelt polyakrylatmateriale
med molekylardisperst fordelt virkestoff og vanlige
tabletteringshjelpstoffer inkorporert i polymeren.
For fremstilling av den delbare tablett, løses virke-
stoffet opp sammen med polyakrylatet i et organisk opp-
løsningsmiddel, hvorpå oppløsningsmidlet dampes av, det
faste virkestoffholdige polyakrylat males opp ved en
temperatur som ligger under glasstemperaturen, og det virke-
stoffholdige polyakrylatpulver bearbeides med vanlige
tabletteringshjelpstoffer og presses til tabletter.
- (56) Anførte publikasjoner Europeisk (EP) patent nr. 122574,
BRD (DE) off. skrift nr. 2328580, 3030622,
USA (US) patent nr. 4361546.

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for fremstilling av en delbar tablett på polyakrylatbasis med kontrollert og forsinket frigjøring av virkestoff, både før og etter oppdeling.

Det er kjent å fremstille faste legemiddelpreparater som over lengre tid sikrer en konstant virkestoff-frigjøring i hele gastrointestinaltrakten, og som sørger for en konstant konsentrasjon av virkestoff i legemet. Disse depotformer gjør det mulig å redusere det daglige antall legemiddeldoser og forenkle terapiskjemaet vesentlig. Som depotformer benyttes vanligvis tabletter og kapsler med et overtrekk som regulerer frigjøringen av virkestoff. Det er dessuten også allerede foreslått å fremstille depotformer av en granulatløsning, hvor de enkelte deler avgir virkestoffet med forskjellig hastighet.

Det er dessuten kjent tabletter med brudd-riller som gjør det mulig å dele opp tablettene i del-doser for å etterkomme spesielle terapikrav. Slike delbare tabletter må spesielt oppfylle det krav at de skal være lett og sikkert delbare og at også bruddstykkene skal gi en eksakt dosering.

Depottabletter med overtrekk har den ulempe at totaloverflaten av tablettene forandres vesentlig ved delingen, dvs. flaten blir større og en del av det retarderende overtrekk forsvinner. Virkestoff-frigjøringens karakteristikk forandres derved vesentlig slik at bruddstykkene av den delbare depottablett i mange tilfelle ikke lenger har, eller bare i meget begrenset grad har, den egenskap å sørge for forsinket og kontinuerlig frigjøring av virkestoff.

For å bøte i det minste på denne ulempe er det i DE-A 30 30 622 foreslått en avlang depottablett. Denne består av et presslegeme med langstrakt form, dannet av minst ett virkestoff i en hjelpestoffmasse som bevirker en forsinket og kontrollert frigjøring av virkestoff, og som eventuelt er forsynt med et overtrekk. Dette presslegeme må oppfylle visse vilkår med hensyn til de geometriske dimensjonsforhold.

Depottablettene ifølge DE-A 30 30 622 har følgende ulemper:

(1) Da virkestoff-frigjøringshastigheten for denne retardert form er avhengig av totaloverflatens art og størrelse og disse faktorer endres ved deling av tablettene, må tablettedelingen uunngåelig påvirke frigjøringshastigheten av virkestoffet fra

164957

2

bruddstykkene selv om nedsettelsen av retardvirkningen skulle vise seg å være uventet liten.

(2) Retardformen er bundet til en bestemt form og spesielt til bestemte geometriske dimensjonsforhold. Runde depot-tabletter med bruddskår lar seg ikke fremstille ved hjelp av de publiserte prinsipper.

(3) Erfaringen fra tablettfremstillingsteknologien, spesielt når det er tale om dype bruddskår, viser at presslegemet på grunn av de uensartede komprimeringsforhold i nærheten av bruddskåret, snarere brekker ved siden av, enn langs skåret. Ved denne utførelse i henhold til kjent teknikk, må det derfor regnes med at bruddstykkene gir dårlig doseringsnøyaktighet.

Det er dessuten også kjent oralt appliserbare legemiddelformer, hvor virkestoffet er innleiret i en polymer. Farmasøytiske preparater av denne art fremstilles vanligvis ved at virkestoffet oppløses sammen med en polymer i et oppløsningsmiddel, hvorpå oppløsningsmidlet fordampes og den faste blanding granuleres. Vanligvis skjer fjerningen av oppløsningsmidlet og granuleringen i en enkelt arbeidsoperasjon ved forstøvningstørking.

I legemiddelformer av denne type tar man sikte på å oppnå en findispers fordeling av virkestoffet på polymerisatet og øke overflaten av det oppløselige stoff for å påskynde oppløsningen, ikke å forsinke den.

Foreliggende oppfinnelse har som formål å fremstille en delbar depottablett som ikke er bundet til bestemte geometriske dimensjonsforhold, og spesielt ikke, oppviser noen uavhengighet mellom frigjøringshastigheten av virkestoff og totaloverflatens art og størrelse. Depottablettene fremstilt i henhold til oppfinnelsen skal ha en slik beskaffenhet at bruddstykkene oppviser den samme frigjøringskarakteristikk som den uoppdelte tablett.

Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av en delbar tablett på polyakrylatbasis, hvor bruddstykkene av den oppdelte tablett viser samme virkestofffrigjøringskarakteristikk som den uoppdelte tablett. Fremgangsmåten karakteriseres ved at man løser opp legemiddelvirkestoffet sammen med et emulsjonspolymerisert polyakrylatmateriale i et organisk oppløsningsmiddel, fordampes oppløsningsmidlet, maler opp det faste, virkestoffholdige emulsjonspolyakrylat til en kornstørrelse fra 10-500 μm ved en tempera-

tur som ligger under glasstemperaturen, bearbeider det virkestoffholdige emulsjonspolyakrylatpulver med vanlige tablett-
ingshjelpstoffer og presser granulatet til tabletter.

Som polyakrylatmateriale anvendes et kopolymerisat av metyl- og/eller etylestere av akryl- og metakrylsyre. Kopolymerisatet skal ha en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 800.000.

Det er av spesiell betydning å benytte et akrylatmateriale som er polymerisert på en bestemt måte. Akrylatkopolymerisatet må være fremstillet ved emulsjonspolymerisasjon. Partikkelstørrelsen er hensiktsmessig ca. 140 nm. Anderledes fremstillede polyakrylater, for eksempel løsningspolymeriserte eller blokkpolymeriserte produkter egner seg ikke. Gjenvinningen av faststoffet fra emulsjonen kan skje ved frysetørking eller andre tørkemetoder. Polymerisatpartiklene beholder herved sin form og størrelse.

Et egnet utgangsmateriale er det kommersielt tilgjengelige produkt Eudragit E 30 D fra firma Röhm GmbH, Darmstadt. Naturligvis kan også andre polymer-latekser med tilsvarende molekylvekt og partikkelstørrelse, og som er uten toksikologiske betenkeligheter, benyttes.

For å variere frigjøringshastigheten kan kopolymerisatet eventuelt inneholde sure eller basiske grupper, for eksempel uforestrede karboksygrupper eller N,N-dimetylaminoetylestergrupper. Det er dessuten mulig å benytte polymerblandinger som, ved siden av nøytrale poly(met)akrylestere, inneholder etylenpolymerer med sure eller basiske grupper, for eksempel poly(met)akrylsyrer eller poly(met)akrylsyre-N,N-dimetylaminoetylester eller polyvinylpyrrolidon, som selv også kan foreligge som kopolymerisater. Et polymerisat med syregrupper er for eksempel handelsproduktet Eudragit L 100, som utgjør et kopolymerisat av metakrylsyre og metakrylsyremetylester med en molekylvekt på ca. 25.000. Et materiale med innhold av basiske grupper er Eudragit E 100 fra firma Röhm GmbH, Darmstadt.

Som farmasøytiske virkestoff kan det i henhold til oppfinnelsen, benyttes sure, basiske og nøytrale forbindelser med en molekylvekt opptil ca. 500. Virkestoffet må være virksomt ved lav dosering. Det vil si at spesielt virkestoff som normalt benyttes i en dosering på opptil 50 mg pr. tablett, kommer i betraktning.

Vekten av hver enkelt tablett er ikke av avgjørende betydning. Vanligvis bør tablettene ikke veie mer enn 1000 mg.

164957

4

For å sikre en forsinket frigjøring av virkestoffet, må det innleirede virkestoffet i polyakrylatmaterialet ha en diffusjonskoeffisient på 10^{-5} til 10^{-7} $\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$.

Frigjøringshastigheten avgjøres foruten av diffusjonskoeffisienten også av partikkelstørrelsen og kornstørrelsesfordelingen av polyakrylatpartiklene med det molekylardisperst fordelte virkestoff. Partikkelstørrelsen ligger mellom 10 og 500 μm . Mindre partikler fører vanligvis til en høyere frigjøringshastighet, og ved fraksjonering av kornstørrelsene kan det således foretas en variasjon av frigjøringshastigheten. Omvendt kan man blande forskjellige kornstørrelses-fraksjoner med hverandre for å oppnå egnede frigjøringstider.

Frigjøringshastigheten kan, ved anvendelse av sure eller basiske virkestoff, dessuten styres ved anvendelse av et polyakrylatmateriale som inneholder sure eller basiske grupper. Ved saltdannelse mellom et basisk virkestoff og et polyakrylatmateriale med sure grupper, resp. mellom et surt virkestoff og et polyakrylatmateriale med basiske grupper, kan frigjøringshastigheten nedsettes.

Endelig, kan frigjøringshastigheten varieres gjennom diffusjonspåvirkende stoffer, for eksempel polyvinylpyrrolidon, celluloseester.

Oppfinnelsen angår dessuten en fremgangsmåte for fremstilling av den ovenfor karakteriserte delbare tablett med forsinket frigjøring av virkestoff.

Fremstillingen av det findelte polyakrylatmateriale med molekylardisperst fordelt virkestoff i polymeren, som trengs for tableetteringen, må foretas på en spesiell måte og i et adskilt trinn slik som beskrevet ovenfor. Spesielt er det fastslått at forsøk på å granulere virkestoffet og polyakrylat i et organisk oppløsningsmiddel direkte med et tabletterbart bæremateriale, ikke var vellykket. Frigjøringshastigheten for tabletter fremstilt av dette granulert utgjorde 15 minutter for frigjøring av 90% av virkestoff. Resultatet tyder på at granulerings- og den etterfølgende tørkeprosess bevirker at virkestoffet smelter for sterkt sammen med polymerbæreren på den frembudte overflate av tabletteringshjelpstoffet, dvs. at virkestoffet ikke inkorporeres, resp. bindes i polymeren.

Fremstillingen av den delbare tablett med forsinket frigjøring av virkestoff skjer ved at man løser opp virkestoffet sammen med det emulsjonspolymeriserte polyakrylatmaterialet i et organisk oppløsningsmiddel, fordampner oppløsningsmidlet, måler opp det faste virkestoffholdige polyakrylat ved en temperatur som ligger under glasstemperaturen, bearbejder det virkestoffholdige polyakrylatpulver med vanlige tablettingshjelpstoffer og presser granulatet til tabletter som eventuelt har et bruddskår.

Aktuelle oppløsningsmidler for oppløsningen av virkestoff og polyakrylat er spesielt lett fordampbare oppløsningsmidler, som for eksempel metanol, etanol, aceton, metylenklorid, eddiksyremetyl- og -etylerester, aceteddiksyremetyl- og -etylerester eller etere som tetrahydrofuran eller dioksan eller dimetylsulfoksyd eller eventuelt en blanding av disse oppløsningsmidler.

For å oppnå en hurtig fordampning ved lavest mulig temperatur, kan den virkestoff- og polyakrylatholdige oppløsning helles over i flate former, for eksempel skåler, som resulterer i en relativt liten sjikttykkelse. Etter tørkingen oppstår en film, hvor lengde- og tykkelsesdimensjonene avhenger av det anvendte fordampningskar.

Det således oppnådde polyakrylatmateriale med inkorporert molekylardisperst fordelt virkestoff, har en viss viskositet og egenklebrighet som gjør at det ikke uten videre kan males opp. For å pulverisere polymeren må den avkjøles til en temperatur som ligger under glasstemperaturen. Avkjølingen kan foretas for eksempel ved hjelp av fast eller flytende karbondioksyd, flytende luft eller flytende nitrogen eller andre kondenserte inerte gasser. Polymeren blir derved sprø slik at den kan knuses. Det oppmalte materiale har ved romtemperatur tendens til å balle seg sammen igjen. Under oppmalingsprosessen er det derfor hensiktsmessig å blande inn et findelt inert fyllstoff, som for eksempel laktose, findelt kiselsyre, magnesiumstearat eller lignende findelte glattemidler. Masseforholdet mellom virkestoffholdig polyakrylat og findelt fyllstoff kan svinge betydelig og ligge ved ca. 10:1 til 1:4.

På denne måte dannes et frittstrømmende pulver som i

164957

6

neste trinn kan presses til en delbar tablett med de vanlige tabletteringshjelpstoffer på en normal tablettpresse med skår-danner. Som tabletteringshjelpstoffer er spesielt bindemidler, inerte fyllstoffer, glatte- og smøremidler samt sprengmidler, aktuelle.

Eksempel 1

I en egnet beholder blandes 40 g Eudragit E 30 D (frysetørket), 5 g klonidinbase og 455 g aceton og omrøres til oppløsningen er helt klar. Oppløsningen overføres til en passende skål for avdampning av løsningsmidlet ved romtemperatur. Den gjenværende virkestoffholdige film avkjøles med tørris til ca. -40°C og males porsjonsvis i en mølle med roterende kniv sammen med laktose i masseforholdet 9:1. Det oppnås et frittstrømmende pulver, hvor det virkestoffholdige polyakrylat foreligger med en kornstørrelsesfordeling på ca. 10-500 μm .

Den således oppnådde blanding av klonidin molekyl disperst innleiret i polyakrylatpartikler og laktose granuleres i neste trinn med en ytterligere andel laktose og polyvinylpyrrolidon med vann som granuleringsvæske og presses under tilsetning av tabletteringshjelpstoffene, maisstivelse, kolloidal kiselsyre og magnesiumstearat, i en eksenterpresse med skår-danner til tabletter med en totalvekt på 180,0 mg. Under disse arbeidstrinn registreres ingen vanskeligheter. Den nøyaktige sammensetning av tablettene, samt enkelte tekniske data, er som følger:

Tabell 1

<u>Betanddeler</u>	<u>Mengde i mg/tablett</u>
Polyakrylatbærer*	2,50
Laktose	158,75
Polyvinylpyrrolidon	3,75
Maisstivelse	13,50
Kolloidal kiselsyre	,1,00
Magnesiumstearat	<u>0,50</u>
	180,00

164957

7

<u>*Polyakrylatbærer</u>	<u>mg/2,50 mg bærer</u>
Klonidin base	0,25
Polyakrylat	2,00
Laktose	0,25
Bruddfasthet: 2,16 N/mm ²	
Nedbrytning: 61 sek.	

Tablettenes frigjøring in vitro ble undersøkt i et USP-apparat ved 37°C, hver gang med 4 tabletter pr. beholder. Ombytting fra mave- til tarmsaft skjedde etter 1 time. Den analytiske bestemmelse av frigjort klonidinbase ble foretatt ved høytrykks væsekromatografi. Etter nedbrytning av tablettene ble det ved siden av vannuløselige tablettgjøringsstoffer, tilbake virkestoffholdige polyakrylatpartikler, hvorfra klonidinbasen diffunderte ut under hele observasjonstidsrommet.

Frigjøringsverdier:

<u>Tid i timer</u>	<u>Frigitt klonidinmengde i %</u>
0,25	29,1
1	39,5
2	54,9
4	60,8
6	68,3

Eksempel 2

I en egnet beholder ble 38 g Eudragit E 30 D (frysetørket) løst opp i 430 ml aceton og deretter tilsatt en virkestoffoppløsning bestående av 2 g Effortilbase og 80 ml metanol. Den oppnådde klare oppløsning ble overført til en skål og oppløsningsmidlet avdampet ved romtemperatur, hvorved det oppsto en klar virkestoffholdig film. Filmen ble avkjølt med tørris til ca. -40°C og knust sammen med laktose i masseforholdet 10:1 i en mølle og bearbeidet til tabletter.

164957

8

Frigjøringsverdier:

<u>Tid i timer</u>	<u>Frigitt mengde i %</u>
0,25	10,9
1	22,9
2	37,0
4	46,0
6	51,5

Undersøkelsen av frigjøringen in vitro ble som i eksempel 1, foretatt i USP-apparatur. Den analytiske bestemmelse av frigjort virkestoff foregikk ved UV-måling.

Eksempel 3

I en egnet beholder ble 100 g Eudragit E 30 D (frysetørket), 2,5 g klonidinbase og 800 g aceton omrørt til det forelå en klar oppløsning. I en annen beholder ble 25 g Eudragit L 100 løst opp i 500 g etanol og under omrøring tilsett til den ovennevnte oppløsning, hvorved en melkeaktig hvit oppløsning oppsto. Etter inndampning av oppløsningsmiddelblandingen i en passende skål, ble det oppnådd en svakt melkeaktig film som etter avkjøling med tørris til ca. -40°C , ble malt opp og bearbeidet til tabletter.

Frigjøringsverdier:

<u>Tid i timer</u>	<u>Frigitt klonidinmengde i %</u>
0,25	11,1
1	17,1
2	37,2
4	41,5
6	43,5

Bestemmelsen av frigjøringsverdiene ble foretatt som beskrevet i eksempel 1.

Eksempel 4

I en egnet beholder ble 50 g Eudragit E 30 D (frysetørket), 2,33 g klonidinbase og 5,82 g polyvinylpyrrolidon tilsatt 1000 ml aceton og oppløst under omrøring. Oppløsningsmidlet ble dampet av i en åpen skål og den resulterende film oppmalt under tilsetning av tørris ved ca. -40°C og bearbeidet til tabletter.

Frigjøringsverdier:

<u>Tid i timer</u>	<u>Frigitt klonidinmengde i %</u>
0,25	12,6
1	24,7
2	33,3
4	44,2
6	52,5

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en delbar tablett på polyakrylatbasis, hvor bruddstykkene av den oppdelte tablett viser samme virkestoff-frigjøringskarakteristikk som den uoppdelte tablett, k a r a k t e r i s e r t v e d at man løser opp legemiddel-virkestoffet sammen med et emulsjonspolymerisert polyakrylatmateriale i et organisk oppløsningsmiddel, fordamper oppløsningsmidlet, maler opp det faste, virkestoffholdige emulsjonspolyakrylat til en kornstørrelse fra 10-500 μm ved en temperatur som ligger under glasstemperaturen, bearbeider det virkestoffholdige emulsjonspolyakrylatpulver med vanlige tabletteringshjelpstoffer og presser granulatet til tabletter.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at nedkjølingen av malegodset foretas ved hjelp av fast eller flytende karbondioksyd, flytende luft, flytende nitrogen eller andre kondenserte, inerte gasser.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at malegodset tilsettes et inert fyllstoff.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som fyllstoff benyttes laktose, findelt kisel-syre, magnesiumstearat eller lignende findelte glattemidler.