



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 4626/85

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 9/14

(22) Indleveringsdag: 09 okt 1985

(24) Løbedag: 08 feb 1985

(41) Alm. tilgængelig: 09 okt 1985

(44) Fremlagt: 19 mar 1990

(86) International ansøgning nr.: PCT/DK85/00005

(86) International indleveringsdag: 08 feb 1985

(85) Videreførelsesdag: 09 okt 1985

(30) Prioritet: 10 feb 1984 DK 620/84 10 feb 1984 DK 621/84

(71) Ansøger: A/S ALFRED *BENZON; Halmtorvet 29; 1700 København V, DK

(72) Opfinder: Kim *Kjærnæs; DK, Finn Norring *Christensen; DK, Jens Rasmus *Jensen; DK

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse af aktivt stof og fremgangsmåde til fremstilling af dette polydepotpræparat

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 4990/81, 3653/82=151068

DK freml.skrift nr. 140244

DK pat. nr. 127712

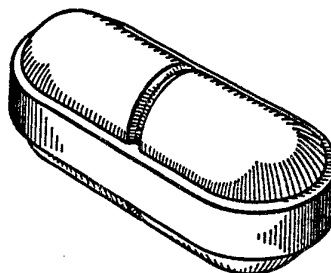
DE off.g.skrift nr. 3046559

Fig. 1. 4626-85

(57) Sammendrag:

4626-85

I et oralt farmaceutisk polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse er de enkelte enheder, der indeholder et aktivt stof, overtrukket med et i det væsentlige vandopløseligt, men vanddiffunderbart overtræk med kontrolleret afgivelse, der omfatter 1) et indre filmlag, som forårsager adhæsion mellem enhederne ved forhøjede temperaturer, og som omfatter et vanddispergerbart filmdannende middel, og 2) et ydre filmlag, der omfatter et vandbaseret filmdannende middel, der forhindrer adhæsion mellem enhederne ved forhøjede temperaturer og meddeler enhederne flydbarhed. Det indre filmlag kan endvidere omfatte et stof, der er i stand til at danne en kontinuerlig fase. Ved at udsætte de således overtrukne enheder for opvarmning for at fremskynde dannelsen af en kontinuerlig fase af det filmdannende middel i det indre lag og eventuelt også af det yderligere stof, dannes et overtræk, som i det væsentlige ikke forandrer sine diffusionsegenskaber med tiden.



Den foreliggende opfindelse angår en oral farmaceutisk polydepot-dosisform med kontrolleret afgivelse, i hvilken enkelte enheder, der indeholder et aktivt stof, overtrækkes med et vandbaseret diffusionsovertræk.

- 5 Mange fysiologiske faktorer har indflydelse på både den gastrointestinale transittid og afgivelsen af et lægemiddel fra en dosisform med kontrolleret afgivelse og således optagelsen af lægemidlet i det systemiske kredsløb. Dosisformer bør derfor udformes på en sådan måde, at sådanne variable faktorer ikke forringer produktets effektivitet og sikkerhed.
- 10

Hos mennesker kan en reproducerbar gastrointestinal transittid for en depotformulering kun opnås med en polydepot-dosisform med kontrolleret afgivelse.

- Udtrykket "polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse" (Bechgaard & Hegermann Nielsen, 1978, se den angivne bibliografi nedenfor) betegner et farmaceutisk præparat, der indeholder en mængde (typisk mindst 100) individuelle overtrukne (eller "mikroindkapslede") enheder indeholdt i præparatet i en sådan form, at de enkelte enheder bliver gjort tilgængelige fra præparatet ved henfald af præparatet i maven hos dyr og mennesker, der har indtaget præparatet. Polydepotpræparatet kan typisk være en kapsel, der henfalder i maven, hvorved en mængde individuelle overtrukne enheder, som er indeholdt i kapslen, bliver gjort tilgængelige, eller en tablet, der henfalder i maven, hvorved en mængde overtrukne enheder, der oprindeligt var kombineret i tabletten, bliver gjort tilgængelige.
- 15
- 20
- 25

- Lægemiddelafgivelse fra en dosisform med kontrolleret afgivelse kontrolleres sædvanligvis enten ved *diffusion* gennem et overtræk eller ved *erosion* af et overtræk ved en proces, der fx afhænger af enzymer eller pH. Vigtigheden af en pH-uafhængig diffusion med henblik på at opnå en reproducerbar hastighed af tilgængelighed og minimere variationer i samme patient eller patienterne imellem er kendt (jfr. britisk patentskrift nr. 1.468.172 og Bechgaard & Baggesen, 1980). Det er også kendt, at kontrolleret lægemiddelafgivelse *in vivo* kan opnås ved en eroderbar proces ved enterisk opløselig overtrækning af en
- 30

polydepot-dosisform (Green, 1966; McDonald *et al.*, 1977; Bogentoft *et al.*, 1978).

Begge de ovennævnte typer af formuleringsteknikker til polydepot-præparater med kontrolleret afgivelse tilsigter en kontrolleret
5 afgivelse af aktivt stof i et forudbestemt mønster for at reducere og
forsinke spidsplasmakoncentrationen uden at påvirke omfanget af læge-
middeltilgængelighed. Som følge af en lavere spidsplasmakoncentration
kan hyppigheden af uønskede bivirkninger reduceres, og som følge af
forsinkelsen i den tid, det tager at nå spidsplasmakoncentrationen
10 og forlængelsen af tiden for den terapeutisk aktive plasmakoncentra-
tion, kan dosishyppigheden reduceres til en dosis, der kun tages én
eller to gange om dagen, for at forbedre patientefterlevelsen.

En yderligere fordel ved polydepot-dosisformen med kontrolleret af-
givelse er, at høje lokalkoncentrationer af det aktive stof i det
15 gastrointestinale system undgås som følge af, at enhederne fordeles
frit gennem hele mave-tarmkanalen uafhængigt af mavetømmingen. Hvis
maveslimhinden er mere følsom over for det aktive stof end tarmslim-
hinden, vil præparater med kontrolleret afgivelse, der undgår afgi-
velse af det aktive stof i maveområdet, være foretrukne; præparater
20 af denne type er polydepotpræparater med kontrolleret afgivelse, i
hvilke overtrækkene er i det væsentlige modstandsdygtige over for
gastriske betingelser.

Den foreliggende opfindelse angår polydepot-dosisformer, som er dif-
fusionsovertrukne.

25 I den kendte fremstilling af diffusionsovertrukne polydepotpræparater
med kontrolleret afgivelse, er der anvendt diffusionsfilmovertræks-
blandinger, der indeholder syntetiske filmdannende midler opløst
eller dispergeret i organiske opløsningsmidler, fx isopropanol, etha-
nol, acetone eller blandinger deraf. Selv om disse blandinger har
30 fordele, idet de filmdannende midler i sig selv er diffusionskontrol-
lerende, dvs., uden nogen modifikation eller tilsætning, og den dan-
nede film ikke er klæbrig, har de imidlertid alvorlige ulemper ud
fra et miljømæssigt og procesøkonomisk synspunkt.

Anvendelsen af organiske opløsningsmidler forårsager miljøforurening, eksplosionsfare og sundhedsfare, medmindre der anvendes kostbare recycleringsmetoder såsom recyklisering i skrubbetårne, og det forhold, at filmovertræksblandingerne har et lavt tørstofindhold
5 (normalt mindre end 15 vægtprocent), medfører lange fremstillingsperioder, hvilket medfører en lav proceseffektivitet.

Fra et miljømæssigt og procesøkonomisk synspunkt er vandbaserede filmovertræksblandinger mere ønskelige; den foreliggende opfindelse angår udviklinger, der har at gøre med vandbaserede filmovertræk.

10 Flere overtræk, der anvendes i forbindelse med farmaceutiske polydepotpræparater med kontrolleret afgivelse baseret på vanddispergerbare filmdannende midler, har vist sig at have den ulempe, at de med tiden forandrer deres afgivelseskarakteristika som følge af, at en koagulering og derfor dannelse af en rigtig kontinuerlig fase af film-
15 danneren kun foregår over et længere tidsrum. Dette betyder, at det ikke er muligt at opretholde en reproducerbar afgivelseshastighed af et aktivt stof, som er indeholdt i polydepotpræparaterne, da der er iagttaget en faldende afgivelseshastighed for sådanne overtræk. Ifølge den foreliggende opfindelse har det overraskende vist sig, at
20 ved at opvarme enheder, der er overtrukket med sådanne overtræk, fremskyndes dannelsen af en kontinuerlig fase af det filmdannende middel og en afslappelse af det filmdannende middels lange, indfiltrede polymerkæder, dvs., kæderne afslappes til det lavest mulige energiniveau, således at det resulterende overtræk er et diffusions-
25 overtræk, der i det væsentlige ikke ændrer sine diffusionskarakteristika med tiden, hvorved der meddeles det farmaceutiske præparat, som omfatter de overtrukne enheder, lagringsstabilitet.

DE offentliggørelsesskrift nr. 30 46 559 (som svarer til GB 2.066.070) beskriver komprimerede tabletter, som henfalder i colon,
30 og som er blevet overtrukket med to filmlag, af hvilke det første er dannet af et filmdannende middel, som ikke opløses i neutrale eller basiske omgivelser, og som yderligere indeholder mikrokrySTALLINSK cellulose, og et ydre filmlag, som omfatter et enterisk opløseligt filmdannende middel, fx celluloseacetat-phthalat. Ifølge dette pa-
35 tentskrift foretages der imidlertid ikke nogen opvarmning, således at

- der dannes en kontinuerlig fase af det filmdannende middel i det indre af de to overtrækslag, og da tabletterne er komprimerede før overtrækningen, så at overtrækslaget ikke behøver at kunne komprimeres, adskiller de sig på dette vigtige felt fra den foreliggende opfindelse, hvor overtrukne enheder komprimeres til tabletter. Hensigten med at inkorporere mikrokrySTALLinsk cellulose fremgår ikke af det nævnte patentskrift, og det fremgår ej heller, at det indre lag ved opvarmning ville medføre en ensartet frigørelse af det aktive stof over et bestemt tidsrum. Dansk patentskrift nr. 127.712 angår overtrækning af tabletter, hvorved disse bliver vandopløselige eller kun opløselige i tyndtarmen. Der er ikke tale om, at der fås et produkt med reguleret frigivelse som funktion af tiden. Dansk patentansøgning nr. 3653/82 beskriver en fremgangsmåde til fremstilling af et peroralt præparat, hvor enhederne påføres et opløsningsmiddelbaseret filmdannende stof. Overtrukket består af kun ét lag, og enhederne opvarmes ikke efter overtrækning. Dette er nemlig ikke nødvendigt, da disse filmdannere er organisk baserede, hvorfor problemet med langsom koagulering af filmdanneren ikke vil forekomme. Dansk patentansøgning nr. 4990/81 beskriver kun muligheden for et overtræk med et enkelt lag, og ifølge eksempel 1 og eksempel 3 i denne patentansøgning skal de overtrukne partikler tørres ved henholdsvis 28 og 35°C. De præparater, der fremstilles ifølge opfindelsen, opvarmes ved højere temperatur, idet denne højere temperatur er nødvendig til at tilvejebringe en kontinuerlig fase af filmdanneren.
- 25 I ét aspekt angår den foreliggende opfindelse således en fremgangsmåde til fremstilling af et oralt farmaceutisk polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at
- a) enkelte enheder, der indeholder et aktivt stof, overtrækkes med en overtrækskomposition, som omfatter en vandig dispersion af et filmdannende middel til dannelse af et indre filmlag, der forårsager adhæsion mellem enhederne ved forhøjede temperaturer,
- b) de således overtrukne enheder forsynes med et ydre filmlag af et vandbaseret filmdannende middel, der forhindrer adhæsion mellem enhederne ved forhøjede temperaturer og meddeler de overtrukne enheder flydbarhed, og

c) de overtrukne enheder opvarmes derefter til en temperatur over 40°C, ved hvilken det indre filmlag er klæbrigt, og ved hvilken dannelsen af en kontinuerlig fase af det filmdannende middel i det indre filmlag fremskyndes, og afkøles derefter, hvorved der dannes et overtræk, der i det væsentlige ikke ændrer sine diffusionskarakteristika med tiden.

Det indre filmlag kan yderligere omfatte et stof, der er i stand til at danne en kontinuerlig fase, og hvis tilstedeværelse meddeler det færdige overtræk specifikke ønskelige karakteristika, især med hensyn til dannelse af et overtræk, der forsinker og kontrollerer diffusionen gennem det indre filmlag på en nyttig og reproducerbar måde for at meddele de overtrukne enheder ønskelige karakteristika med hensyn til kontrolleret afgivelse. Udtrykket "i stand til at danne en kontinuerlig fase" betegner, når det anvendes i forbindelse med dette yderligere stof, at stoffet i sig selv, dvs. uden blanding med andre bestanddele, er i stand til at danne en kontinuerlig fase (dvs. enten ved at blive smeltet eller ved at blive opløst og udsat for fjernelse af opløsningsmidlet), og at det danner en homogen gitterlignende struktur i det indre lag. Udtrykket "homogen" betegner, at de to bestanddele gennem hele det indre lag er til stede i de samme mængder og ensartet fordelt i hinanden. I nærværende sammenhæng betegner udtrykket "diffusionsovertræk" et overtræk, der ikke nedbrydes eller opløses i vand, men som gradvis lader det aktive stof i enhederne passere igennem. Udtrykket skal omfatte de såkaldte enterisk opløselige overtræk, der ved sur pH har egenskaber, der svarer til egenskaberne ved de sædvanlige diffusionsovertræk.

Når der i det indre lag inkorporeres et yderligere stof, udsættes de overtrukne enheder også for forhøjede temperaturer, enten for at forårsage dannelse af en kontinuerlig fase af det pågældende stof i det filmdannende middel samtidig med, at dannelsen af en kontinuerlig fase af det filmdannende middel fremskyndes som beskrevet ovenfor, eller blot for at fremskynde dannelsen af en kontinuerlig fase af det filmdannende middel, hvilket kan forhindres yderligere ved tilstedeværelsen af stoffet, der kan udgøre en sterisk hindring for koaguleringen af det filmdannende middel, således at det tidsrum, der er

nødvendigt, for at det filmdannende middel danner en kontinuerlig fase, forlænges yderligere.

Et eksempel på et stof, der kræver opvarmning for at danne en kontinuerlig fase i det indre filmlag, er et hydrofobt stof, der bidrager til at forsinke og kontrollere diffusionen gennem det indre lag. Det har overraskende vist sig, at det ved at inkorporere et hydrofobt stof i det indre lag kan blive muligt at anvende filmdannende stoffer, der ikke i sig selv er diffusionskontrollerende, som diffusionskontrollerende overtræk, og vanddispergerbare filmdannende stoffer, der i sig selv er diffusionskontrollerende, forbedres til opnåelse af en mere effektiv diffusionskontrol, idet de iboende fordele ved det diffusionsovertrukne polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse, og den lette, økonomiske og ufarlige anvendelse af vandbaserede overtræksblandinger kombineres. For at bidrage til den forlængede afgivelse bør det hydrofobe stof imidlertid være til stede i form af en film, der er homogent blandet med filmen af det filmdannende stof. Derfor opvarmes de enheder, som er overtrukket i henhold til trin a) og b) i den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, hvorefter det hydrofobe stof foreligger i det indre filmlag som en dispers fase, til en temperatur over smeltepunktet for det hydrofobe stof, der ved smeltning og efterfølgende afkøling danner en kontinuerlig fase i det indre filmlag i homogen blanding med det filmdannende middel. Det hydrofobe stof er fortrinsvis til stede i overtrækskompositionen i form af en suspension af partikler deraf.

Et eksempel på et stof, der forsinke koaguleringen af det filmdannende middel i det indre filmlag, er et polymert stof, som forhindrer adhæsion mellem enhederne under overtrækningen, og som, i det færdige overtræk, er homogent blandet med den kontinuerlige fase af det filmdannende middel i det indre lag, hvilket meddeler overtrukket komprimerbarhed. I nærværende sammenhæng betegner udtrykket "komprimerbarhed", når det anvendes for at beskrive en egenskab ved overtrukket, et overtræk, som har tilstrækkelig plastisk deformerbarhed til ikke at forårsage nogen signifikante ændringer i komprimerede overtrukne enheders afgivelseskaraktistika i forhold til ikke-komprimerede overtrukne enheder. Det har overraskende vist sig, at en sådan komprimerbarhed kan tilvejebringes ved homogent at blande det

filmdannende middel med et polymert stof, der virker som forstærkningsmiddel til at meddele laget større hårdhed tillige med plastisk deformerbarhed. Når enheder, der er overtrukket i henhold til trin a) og b) ovenfor, opvarmes, fremskyndes koagulering af det filmdannende
5 middel, og det filmdannende middel danner en kontinuerlig fase i homogen blanding med det polymere stof, således at der opnås en reproducerbar afgivelseshastighed for det aktive stof i enhederne.

De vanddispergerbare filmdannende midler, der påtænkes anvendt ifølge opfindelsen, er farmaceutisk acceptable filmdannende polymerer, der i
10 det væsentlige er vandopløselige, men som tillader vanddiffusion. Eksempler på sådanne stoffer er cellulosederivater, siliconepolymerer og -copolymerer, vinylpolymerer og -copolymerer, acrylpolymerer og -copolymerer og bionedbrydelige polymerer såsom polyaminosyrer, polymælkesyre og -copolymerer og derivater deraf, eller blandinger deraf.
15 Nærmere betegnet er det filmdannende stof valgt blandt ethylcellulose og et copolymerisat af anioniske eller ikke-ioniske poly(meth)acrylsyreestere, hydroxypropylmethylcellulosephthalat, celluloseacetatphthalat, polyvinylacetatphthalat og vinylacetat-crotonsyre-copolymerisater.

20 Når et hydrofobt stof ifølge opfindelsen inkorporeres i det indre filmlag, kan det være et hvilket som helst farmaceutisk acceptabelt hydrofobt stof, der medfører den ønskede forsinkelse af diffusionen (i nærværende forbindelse betegner udtrykket "hydrofobt" stoffer, der i forhold til vand har en kontaktvinkel på mere end 90°). Alle sådanne
25 hydrofobe stoffer er stoffer, der i sig selv er i stand til at danne en kontinuerlig fase. Mængden af inkorporeret hydrofobt stof afhænger af det hydrofobe stofs egenskaber, især dets hydrofobicitet, med hensyn til at forsinke vanddiffusionen gennem polymerfilmen.

Typiske eksempler på sådanne hydrofobe stoffer er stoffer valgt
30 blandt carbonhydrider og carbonhydridderivater, voksarter, olier og fedtstoffer og blandinger deraf.

En klasse af hydrofobe stoffer, der er interessante for den foreliggende opfindelses formål, er vokslignende stoffer, eksempler på hvilke er

5 naturlige voksarter såsom paraffinvoks, mikrokrystallinsk voks, andre mineralske voksarter, fx montanvoks eller ceresinvoks, vegetabiliske voksarter, fx candelillavoks, carnaubavoks eller cacaosmør, eller animalske voksarter, fx bivoks, spermacet eller uldvoks,

10 syntetiske voksarter såsom fedtalkoholer og fedtsyrer, fx cetylalkohol, stearylalkohol, stearinsyre, palmitinsyre eller myristinsyre, fedtsyreestere og glycerider, fx glycerylstearater, hydrogenerede olier, fx hydrogeneret ricinusolie, højere ketoner, aminer eller amider, fx stearon eller lauron, syntetiske carbonhydridvokser, syntetiske animalske vokser og andre syntetiske vokser,

og blandinger deraf.

15 De hydrofobe stoffer har ofte en smeltetemperatur på under 200°C, oftere under 150°C og sædvanligvis under 100°C.

Det hydrofobe stof, fx et voksagtigt stof såsom paraffinvoks, findes normalt i det indre filmlag i en mængde på mellem ca. 0,1 og 50 vægtprocent, især mellem 1 og 40 vægtprocent, fortrinsvis mellem ca. 10 og 30 vægtprocent af det indre filmlag.

20 Når der i det indre filmlag er inkorporeret et polymert stof, kan det være et hvilket som helst farmaceutisk acceptabelt polymert stof, der forårsager den ønskede komprimerbarhed af overtrækket. Som det er tilfældet med de hydrofobe stoffer, er de polymere stoffer, der anvendes ifølge opfindelsen, stoffer, der i sig selv er i stand til
25 at danne en kontinuerlig fase. Den inkorporerede mængde af det polymere stof afhænger af det polymere stofs egenskaber, især dets filmdannende egenskaber og dets hårdhed og plasticitet. Bortset herfra er det vigtigt, at det polymere stof er et stof, der bidrager til at meddele det indre filmlag antiadhæsive egenskaber under overtræk-
30 ningen.

Det polymere stof er fortrinsvis et vandopløseligt polymert stof, da stoffer, der udfældes fra en vandig opløsning under overtrækningsprocessen, lettere blandes homogent med det filmdannende middel i det indre filmlag. Typiske eksempler på sådanne polymere stoffer er poly-
5 vinylpyrrolidon, polyalkylenglycoler såsom polyethylenglycol og cellulosederivater såsom hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose, methylcellulose, propylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxyethylcellulose, carboxymethylhydroxyethylcellulose, hydroxymethylcellulose, carboxymethylethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose
10 eller hydroxypropylmethylcellulose.

Det polymere stof findes normalt i det indre filmlag i en mængde på mellem 1 og 10 vægtprocent, især mellem 2 og 8 vægtprocent, fortrinsvis ca. 4 vægtprocent i forhold til mængden af filmdannende middel i det indre filmlag. Hvis stoffet er et vandopløseligt stof såsom et af
15 de ovennævnte stoffer, er det vigtigt ikke at inkorporere det i mængder, der signifikant nedsætter eller oven i købet ødelægger den forlængede afgivelsesvirkning.

Det kan være en fordel at inkorporere et antiadhæsiv i det indre filmlag for at undgå agglomerering af enhederne i overtrækningstrin
20 a) ovenfor. Når det indre lag omfatter et polymert stof, der har en iboende antiadhæsiv virkning, kan det imidlertid kun være nødvendigt at tilsætte små mængder antiadhæsiv (om noget overhovedet), hvilket er ønskeligt, da de antiadhæsiver, der sædvanligvis anvendes til det foreliggende formål, ikke bidrager til den ønskede forlængede afgivelse og ofte nødvendiggør anvendelsen af større mængder overtræksmateriale, hvilket på sin side forlænger overtrækningsprocessen. Antiadhæsivet er fortrinsvis et findelt i det væsentlige uopløseligt farmaceutisk acceptabelt ikke-befugteligt pulver med antiadhæsivegenskaber i overtrækket. Eksempler på antiadhæsiver er metalliske
30 stearater såsom magnesiumstearat eller calciumstearat, mikrokrySTALLINSK cellulose eller mineralske stoffer såsom calcit, i det væsentlige vandopløselige calciumphosphater eller i det væsentlige vandopløselige calciumsulfater, kolloidt siliciumdioxid, titandioxid, bariumsulfater, hydrogenerede aluminiumsilicater, vandholdige aluminium-kaliumsilicater og talkum. Det foretrukne antiadhæsiv er talkum.
35 Anti-adhæsivet, fx talkum, inkorporeres fortrinsvis i overtrækket i

- en mængde på mellem ca. 0,1 og 50 vægtprocent, fortrinsvis mellem 1 og 40 vægtprocent, især 10-30 vægtprocent, såsom ca. 15 vægtprocent af det indre filmlag. Antiadhæsivets partikelstørrelse bør sædvanligvis være under ca. 40 μm , idet der opnås et større overfladeareal ved
- 5 at vælge en lille partikelstørrelse; den medfølgende højere antiadhæsive virkning gør det muligt at inkorporere mindre mængder antiadhæsiv. Partikelstørrelsen bør også tilpasses, således at sedimentering af antiadhæsivet i overtræksblandingen eller blokering af dyser eller rør i overtrækningsudstyret forhindres.
- 10 I de fleste tilfælde har det vist sig, at når det indre filmlag udsættes for de forhøjede temperaturer, som er nødvendige for at opnå den ovenfor beskrevne virkning, har det indre filmlag en tendens til at blive klæbrig (adhæsivt), hvilket forårsager en uønskelig agglomering af enhederne. Klæbrigheden ved opvarmning kan enten skyldes
- 15 en iboende egenskab ved det filmdannende middel og er faktisk et almindeligt træk ved mange vanddispergerbare filmdannende midler, eller den kan skyldes tilstedeværelsen af det ovenfor beskrevne yderligere stof.
- Det er fx tilfældet med filmlag, der indeholder et hydrofobt stof, da
- 20 dannelsen af en kontinuerlige fase af det hydrofobe stof i homogen blanding med det filmdannende stof, som er nødvendigt for at tilvejebringe den tilsigtede yderligere forlængede afgivelse, udføres mest hensigtsmæssigt ved at opvarme enhederne til en temperatur over smeltepunktet for det hydrofobe stof. Denne behandling er imidlertid
- 25 ikke mulig med overtræk af denne sammensætning, da det hydrofobe stof har en tendens til at blive klæbrigt ved opvarmning, hvilket får enhederne til at agglomerere.
- I begge tilfælde, dvs. både når det stof, der inkorporeres i overtrækket og når selve det filmdannende middel forårsager adhæsion, er
- 30 det derfor nødvendigt at forsyne enhederne med et yderligere, beskyttende lag, der består af et stof eller en blanding af stoffer, som er antiadhæsive ved forhøjede temperaturer, og som fortrinsvis også meddeler de overtrukne enheder flydbarhed. I tilfælde, hvor der inkorporeres et hydrofobt stof i det indre lag, bør det ydre lag
- 35 endvidere være et sådant, som ved temperaturer over smeltepunktet for

det hydrofobe stof er uigennemtrængeligt for det smeltede hydrofobe stof.

Generelt er det filmdannende middel i det ydre filmlag et middel, der er antiadhæsivt ved temperaturer på over ca. 40°C, især temperaturer på over ca. 50°C, såsom en temperatur mellem ca. 60°C og ca. 120°C. Valget af et specifikt filmdannende middel i det ydre filmlag kan afhænge af smeltetemperaturen af et bestemt hydrofobt stof, der anvendes. Imidlertid kan der også anvendes andre kriterier til udvælgelse af et filmdannende middel med de ønskede egenskaber. Det kan fx i visse tilfælde være en fordel at tilvejebringe en yderligere forlænget afgivelsesvirkning, således at det ydre lag også kan fungere som en yderligere diffusionsbarriere gennem mavetarmkanalen eller være et lag, der kun opløses i tarmvasker (et enterisk opløseligt overtræk). Ydermere kan det ydre lag desuden indeholde et aktivt stof, der enten kan være det samme stof som det stof, der er indeholdt i enhederne, og som fx kan være bestemt for omgående afgivelse, eller som kan være et andet lægemiddel, der med fordel administreres samtidigt dermed. Disse yderligere karakteristika er imidlertid ikke vitale, og hensigtsmæssige filmdannende midler til dette formål findes inden for de fleste kategorier af filmdannende midler. Det filmdannende middel i det ydre lag er fordelagtigt vandbaseret, hvilket betyder, at det filmdannende materiale er et materiale, der er enten vanddispergerbart eller vandopløseligt.

Eksempler på sådanne midler er diffusionsovertræksmaterialer såsom ethylcellulose eller enterisk opløselige overtræksmaterialer såsom anioniske poly(meth)acrylsyreestere, hydroxypropylmethylcellulosephthalat, celluloseacetatphthalat, polyvinylacetatphthalat, polyvinylacetatphthalat-crotonsyre-copolymerisater eller blandinger deraf eller vandopløselige overtræksmaterialer såsom vandopløselige cellulosederivater, fx hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose, methylcellulose, propylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxyethylcellulose, carboxymethylhydroxyethylcellulose, hydroxymethylcellulose, carboxymethylethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose og hydroxypropylmethylcellulose. Det for tiden foretrukne filmdannende middel til det ydre lag er hydroxypropylmethylcellulose, selv om dette som nævnt ovenfor er vandopløseligt og derfor ikke bidrager til

at forlænge afgivelsen. Laget af det beskyttende filmdannende middel behøver ikke at være særlig tykt og påføres sædvanligvis i en mængde på 0,1-10 vægtprocent, især 0,5-5 vægtprocent, fortrinsvis ca. 1 vægtprocent af de uovertrukne enheder.

- 5 Ifølge opfindelsen har det vist sig, at det ydre lags egenskaber med hensyn til at meddele pulveret af de overtrukne enheder forbedret flydbarhed kan forbedres betydeligt, hvis der inkorporeres et glitte-
- 10 middel deri blandet med det filmdannende middel. Glittemidlet forefindes fortrinsvis i form af et findelt, farmaceutisk acceptabelt pulver såsom et metallisk stearat, fx magnesiumstearat eller calciumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose eller et mineralsk stof såsom titandioxid, calcit, calciumphosphat, calciumsulfat, kolloidt siliciumdioxid, bariumsulfater, hydrogenerede aluminiumsilicater eller vandholdige aluminium-kaliumsilicater. Glittemidlet er for-
- 15 trinsvis talkum.

- De enkelte enheder af polydepotpræparaterne ifølge opfindelsen er normalt enten overtrukne krystaller eller pellets (overtrukne kerner). I pellets består kernen af en kombination af aktivt stof og excipienser. En type kerne, der anvendes meget inden for den kendte
- 20 teknik (jfr. fx europæisk offentliggørelsesskrift nr. 0013262) er en i det væsentlige kugleformet partikel med en størrelse på 0,5-1 mm bestående af én eller flere excipienser med aktivt stof påført på overfladen. Typiske kerner af denne type er de såkaldte non-pareil-kerner, hvor excipienserne har form af kugleformede saccharosepartik-
- 25 ler. Det er også kendt, fx fra britisk patentskrift nr. 1.468.172, at fremstille kerner, der i det væsentlige er homogene i tværsnit. I nærværende sammenhæng betegner udtrykket "kerner, der i det væsentlige er homogene i tværsnit" kerner, i hvilke det aktive stof ikke er begrænset til et ydre lag på kernelegemet, med andre ord normalt kerner, der i kernelegemets tværsnit indeholder i det væsentlige den
- 30 samme type sammensætning, der omfatter mikropartikler indeholdende aktivt stof, i modsætning til non-pareil-typen af kerner, der hver især består af et excipienslegeme med aktivt stof påført på overfladen, og i modsætning til overtrukne krystallenheder, der i det væsent-
- 35 lige er monolitiske krystaller. Af denne definition fremgår det, at kerner, der i det væsentlige er homogene i tværsnit, normalt består

af en blanding af aktive stoffer med én eller flere excipienser (og på trods af udtrykket "homogen" behøver denne blanding ikke nødvendigvis at være kvalitativt eller kvantitativt homogen i partiklens tværsnit, men kan fx udvise en koncentrationsgradient af én eller flere af dens bestanddele), eller de kan i det væsentlige udelukkende bestå af aktivt stof i ikke-monolitisk form, fx som en sintret masse af krystallinske eller amorfe partikler af aktivt stof. I nedenstående beskrivelse og krav er sådanne kerner, der i det væsentlige er homogene i tværsnit, for kortheds skyld ofte simpelt hen betegnet som "kerner".

Det orale farmaceutiske polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse ifølge opfindelsen er typisk en kapsel, der indeholder en mængde af enhederne, typisk over 100, et dosipulver, der indeholder en mængde af enhederne, typisk over 1000, eller en tablet, som er fremstillet ud fra en mængde af enhederne, typisk over 100 på en sådan måde, at tabletten i det væsentlige omgående efter optagelse henfalder i maven til en mangfoldighed af enkeltenheder, der fordeles frit i hele mave-tarmkanalen.

Det farmaceutiske præparat ifølge opfindelsen kan også være et præparat, i hvilket enheder af den ovenfor beskrevne type, dvs., diffusionsovertrukne enheder, kombineres med uovertrukne enheder, der omfatter det samme eller et andet aktivt stof til omgående afgivelse deraf, og/eller med ikke-diffusionsovertrukne enheder, der er forsynet med et overtræk valgt blandt hydrofile overtræk, hydrofobe overtræk, vandbaserede overtræk og organiske overtræk, der meddeler enheden ønskede egenskaber såsom syre- eller baseresistens, lagringsstabilitet, smagsmaskering, lysstabilitet, farvning, forbedrede fremstillingsegenskaber, etc. Forholdet mellem diffusionsovertrukne og uovertrukne eller ikke-diffusionsovertrukne enheder i præparatet kan tilpasses til fx de ønskede afgivelsesegenskaber i præparatet, men ligger fortrinsvis i området 10:90-90:10 af diffusionsovertrukne enheder i forhold til uovertrukne eller ikke-diffusionsovertrukne enheder.

De ovenfor beskrevne præparater kan fremstilles ved sædvanlige metoder, der er kendte inden for den farmaceutiske industri. En særlig

interessant form for en tablet ifølge opfindelsen, især når tabletten skal indeholde en temmelig stor mængde aktivt stof og skal være let at sluge, er en form, der i det væsentlige svarer til en cylinder med afrundede ender, et ophøjet område, der omgiver cylinderens periferi
5 i form af et fladt bælte og en kær, der deler cylinderen, men ikke det perifere bælte, i to dele, i det væsentlige som vist på tegningen. Som eksempel på sådanne tabletter kan nævnes tabletter, i hvilke det aktive stof er kaliumchloridkrystaller, fx i tabletstørrelser, der omfatter henholdsvis 600 mg og 750 mg kaliumchlorid til anvendelse
10 se som kaliumtilskud til patienter under diuretisk behandling.

I et andet aspekt angår den foreliggende opfindelse et oralt farmaceutisk polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse med de ovenfor beskrevne egenskaber, der kan opsummeres som følger: enkelte enheder, der indeholder et aktivt stof, og som er overtrukne med et i det væsentlige vandopløseligt, men vanddiffunderbart overtræk med kontrolleret afgivelse, hvilket overtræk er ejendommeligt ved, at det omfatter
15

- 1) et indre filmlag, der forårsager adhæsion mellem enhederne ved forhøjede temperaturer, og som omfatter et vanddispergerbart
20 filmdannende middel og
- 2) et ydre filmlag, der omfatter et vandbaseret filmdannende middel, der forhindrer adhæsion mellem enhederne ved forhøjede temperaturer og meddeler enhederne flydbarhed, hvorhos de overtrukne enheder er blevet underkastet opvarmning til en temperatur over 40°C.
25

Når de enheder, der overtrækkes ifølge opfindelsen, er krystaller, har de normalt en størrelse på mellem ca. 0,1 og 1,5 mm, fortrinsvis mellem ca. 0,4 og 1,0 mm. Som et vigtigt eksempel på et aktivt stof, der hensigtsmæssigt anvendes i form af krystaller, kan nævnes kaliumchlorid.
30

Ifølge opfindelsen er kernerne fortrinsvis kerner, der i det væsentlige er homogene i tværsnit.

Kernerne fremstilles typisk ved at granulere partikler af det aktive stof sammen med excipienser, herunder fyldstoffer såsom carbonhydrater og derivater deraf såsom stivelse og stivelsesderivater, herunder mikrokrySTALLINSK cellulose, bindemidler såsom cellulosederivater, 5 herunder methylcellulose eller hydroxypropylmethylcellulose, polyethylenglycol, polyvinylpyrrolidon, agar eller gelatine, fx ved behandling i en blandemaskine med høj hastighed (for direkte at opnå kompaktformede kerner) eller ved behandling i en blandemaskine med planetbevægelse med påfølgende ekstrudering af blandingen i strenge 10 med en forudbestemt diameter, der nærmer sig den for kernerne ønskede endelige tværsnitsdimension og behandling af strengene i en marumerizer eller i tilsvarende udstyr for at opnå kompaktformede kerner. Kernernes diameter er sædvanligvis tilpasset på en sådan måde, at den overtrukne kernes diameter er 0,1-1,5 mm, især 0,4-1,0 mm, fx 0,4-0,7 15 eller 0,7-1,0 mm.

Det aktive stof i præparaterne ifølge opfindelsen kan være et hvilket som helst aktivt stof, der med fordel administreres som et polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse. Eksempler på hensigtsmæssige aktive stoffer findes i næsten alle terapeutiske grupper, herunder 20 diuretika, antiepileptika, sedativer, antiarrhythmika, anti-rheumatika, β -blokkere, vasodilaterende midler, analgetika, bronchodilaterende midler, hormoner, vitaminer, orale antidiabetika, antibiotika, antihypertensiva, antiinflammatoriske lægemidler, antimikrobielle midler og antidepressiva, polypeptider (enkephaliner og endorphiner), 25 enzymer og mucopolysaccharider.

Som eksempler på aktive stoffer kan nævnes pindolol, quinidinsalte, lithiumcarbonat, acemetacin, vincamin, dipyridamol, theophyllin, dextropropoxyphen, amitriptylin, hydralazin, digoxin, furosemid, propranolol, ibuprofen, lidocain, mepyramin, nitroglycerin, clonidin, 30 disopyramid, verapamil, captopril, prazosin, nifedipin, paracetamol og indomethacin.

Blandt disse stoffer er nogle karakteriseret ved at have en pH-afhængig opløselighed, andre ved at have en pH-uafhængig opløselighed. Aktive stoffer med en pH-afhængig opløselighed (dvs. en opløselighed, 35 der varierer svarende til et forhold på $10:10^3$ over det fysiologiske

pH-område på 1-7,5) inkorporeres fortrinsvis i kernerne sammen med pufferstoffer for at opnå en opløsning af aktivt stof, der i det væsentlige er uafhængig af de gastrointestinale pH-variationer, gennem hvilke enhederne passerer.

- 5 Særlig vigtige præparater ifølge opfindelsen er præparater, hvori det aktive stof ud over at være et stof, hvorom det ud fra et farmakokinetisk og/eller klinisk synspunkt vides eller indikeres, at det med fordel administreres i et polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse, er et stof, der har en irriterende virkning på mave-tarmslimhinden såsom acetylsalicylsyre, kaliumchlorid, lithiumsalte, propionsyrederivater, jernsalte og magnesiumsalte.
- 10

- Ved udnyttelse af det opfinderiske princip fordeles enhederne frit i hele mave-tarmkanalen uafhængigt af mavetømmningen, da enhederne er små nok til at passere pylorus, selv når sphincter er lukket. Dette
- 15 gør det muligt at opnå en lav koncentration ved slimhinden og således minimere risikoen for lokalirritation.

- Diffusionsovertrækket (dvs. sædvanligvis det indre filmlag), der ifølge opfindelsen påføres enhederne, er et diffusionsovertræk, der påføres fra en dispersion i vand. Påføring af overtrækket udføres
- 20 typisk i et fluidiseret leje eller ved overtrækning i dragékeddel.

- Eksempler på diffusionsovertræksmaterialer, der kan anvendes til den foreliggende opfindelses formål, er overtræk, der vælges blandt acrylpolymerer og -copolymerer, fx et polymerisat af acrylsyreethyl-ester og methacrylsyremethylester såsom Eudragit® E 30 D eller ethyl-cellulose såsom Aquacoat® ECD-30. Enterisk opløselige overtræksmateriale
- 25 raler såsom hydroxypropylmethylcellulosephthalat, fx HP 50 eller HP 55, polyvinylacetatphthalat, fx Coateric®, celluloseacetatphthalat og lignende kan også anvendes i henhold til de samme principper.

- Overtrækskompositioner, der indeholder et hydrofobt stof påføres
- 30 fortrinsvis i form af en suspension af partikler af det hydrofobe stof ved en temperatur under smelte- eller blødgøringstemperaturen for det hydrofobe stof. Det foretrakkes normalt at dispergere det hydrofobe stof i vand, eventuelt sammen med antiadhæsivet (der for-

trinsvis danner agglomerater med det hydrofobe stof), ved at opvarme omtrent til smelte- eller blødgøringstemperaturen for det hydrofobe stof, dispergere og derefter afkøle. Dispersionen sættes derefter til den vandige dispersion af det filmdannende stof.

- 5 Overtrækskompositioner, der indeholder et polymert stof såsom en vandopløselig polymer som forstærkningsmiddel, fx hydroxypropylmethylcellulose, som er det foretrukne stof, fremstilles hensigtsmæssigt ved at opvarme vand til en temperatur, ved hvilken hydroxypropylmethylcellulosen ikke er opløselig i vand (dvs. en temperatur på
10 over ca. 60°C), antiadhæsivet såsom talkum dispergeres i det varme vand, hvilket er en fordel, da der ved den højere temperatur er mindre overfladespænding, og hydroxypropylmethylcellulosen dispergeres i blandingen i form af diskrete partikler. Efter dispersion afkøles blandingen langsomt til under ca. 60°C under omrøring, således at hydroxypropylmethylcellulosen opløses. Det filmdannende middel
15 sættes derefter til den resulterende afkølede blanding under omrøring, indtil der opnås en homogen blanding.

Overtræksmaterialet kan blandes med forskellige excipienser såsom blødgørere, inerte fyldstoffer og pigmenter på i og for sig kendt
20 måde.

Eksempler på blødgørere omfatter triacetin, Myvacet™ 9-40T (acetyleret monoglycerid), rapsolie, olivenolie, sesamolie, acetyltributylcitrat, acetyltriethylcitrat, glycerol, sorbitol, diethyloxalat, diethylmalat, diethylfumarat, diethylsuccinat, diethylmalonat, diethyltartrat, tri-n-butylcitrat, dibutylphthalat, diethylphthalat, dioctylphthalat, dibutylsebacat, triethylcitrat, tributylcitrat, glyceroltributyrat, polyethylenglycol, propylenglycol og blandinger deraf. Blødgøreren inkorporeres normalt i en mængde på 1-30% beregnet ud fra tørstofindholdet i overtræksblandingen.

- 30 Det har imidlertid ifølge opfindelsen vist sig, at for visse polymerer, især en acrylpolymer såsom et copolymerisat af acrylsyreethylester og methacrylsyremethylester, er en blødgører eventuelt ikke nødvendig, og derfor omfatter et særligt aspekt af opfindelsen enheder, der er overtrukket med et blødgørerfrit overtræk, især et over-

træk baseret på et copolymerisat af acrylsyreethylester og methacrylsyremethylester som den filmdannende polymer af typen ifølge opfindelsen.

- Den mængde indre filmlag, der påføres, tilpasses således, at der op-
- 5 nås forudbestemte opløsningskarakteristika for de overtrukne enheder. Normalt er mængden af indre filmlag 1-30 vægtprocent, især 5-25 vægtprocent, fortrinsvis ca. 15 vægtprocent af de uovertrukne enheder afhængig af de forudbestemte opløsningssegenskaber for det aktive stof og den ønskede afgivelsesprofil.
- 10 Mængden af tørstof i filmovertræksblandingen er normalt 1-50%, især 5-30% og typisk ca. 20%. Det er fordelagtigt at have et højt tørstofindhold i filmovertræksblandingen, da dette nedsætter den overtrækningstid, der er nødvendig for at opnå en tilstrækkelig overtrækning af enhederne.
- 15 Som nævnt ovenfor er hydroxypropylmethylcellulose et foretrukket filmdannende middel til det ydre filmlag. Ud over at være antiadhæsivt ved forhøjede temperaturer, har den for tiden foretrukne hydroxypropylmethylcellulose, fx Methocel® E5 premium eller Pharmacoat® 606, en lav viskositet i en vandig opløsning, således at det er
- 20 muligt at opnå et så højt tørstofindhold som 6-8%. Dette betyder, at der også opnås en nedsættelse af overtrækningstiden for det ydre filmlag. Når der anvendes hydroxypropylmethylcellulose kan det være en fordel at inkorporere en blødgører såsom en af de ovenfor nævnte blødgørere. Tilsvarende kan der på i og for sig kendt måde inkor-
- 25 poreres overfladeaktive midler, pigmenter og andre sædvanlige tilsetningsstoffer.

- De enheder, der fremstilles ifølge opfindelsen, kan inkorporeres i normale farmaceutiske dosisformer eller præparater såsom kapsler, der indeholder en mangfoldighed af enhederne, dosipulvere, der indeholder
- 30 en mangfoldighed af enhederne, eller tabletter, der i det væsentlige omgående efter optagelse i maven henfalder til dannelse af en mangfoldighed af enkeltenheder.

Et foretrukket præparat ifølge opfindelsen er en tablet, hvor mangfoldigheden af enheder er overtrukne krystaller eller overtrukne kerner af den ovenfor definerede type, og som komprimeres sammen med 25-40% sædvanlige tableletteringshjælpestoffer til en tablethårdhed på
5 mindst ca. 4 kp (målt ved hjælp af et Schleuniger-apparat som beskrevet nedenfor) uden nogen signifikant forandring i afgivelsesegenskaber i forhold til ikke-komprimerede enheder af samme sammensætning.

De adjuvanter og excipienser, der anvendes til fremstilling af tabletter, der kan henfalde, er af samme type, som de inden for den farmaceutiske industri sædvanligvis anvendte adjuvanter og excipienser
10 til dette formål. Eksempler på fyldstoffer eller fortyndingsmidler, der er nyttige til fremstilling af tabletter ifølge opfindelsen, er lactose, saccharose, dextrose, mannitol, calciumsulfat, dicalciumphosphat, tricalciumphosphat, stivelser såsom risstivelse og mikrokrystallinsk cellulose. Nyttige bindemidler er acaciegummi, tragacanth, gelatine, saccharose, prægelatineret stivelse, stivelse,
15 natriumalginat, ammonium-calciumalginat, methylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidon, magnesium-aluminiumsilicat og polyacrylamider.
20 Som eksempler på sprængmidler kan nævnes tværbundet polyvinylpyrrolidon, stivelsesderivater såsom natriumcarboxymethylcellulose og cellulosederivater. Som glittemidler, "granulatglittemidler" og "antiadhæsiver" kan nævnes metalliske stearater, talkum, voksarter med højt smeltepunkt og kolloidt siliciumdioxid.

25 Når det til fremstilling af dosipulvere eller kapsler ønskes at anvende excipienser eller adjuvanter såsom fyldstoffer og glittemidler, kan disse være af samme type som beskrevet ovenfor.

Opfyldningen af kapsler og dosipulvere og komprimeringen af tabletter udføres på i og for sig kendt måde.

30 Materialer og metoder

I eksemplerne anvendtes følgende materialer:

	Natriumdihydrogenphosphat:	Vandfrit. Analyseret i henhold til BP 80.
	Saccharosepulver:	Ph. Eur.
5	Mikrokrystallinsk cellulose:	BPC 79. Avicel® forhandlet af FMC. Philadelphia, USA.
10	Talkum:	Ph. Eur. og i øvrigt i overensstemmelse med følgende krav: Ca. 0,002 g talkum fordeles i 1 dråbe cyclohexanol og undersøges under mikroskop. 45 partikler ud af 50 må ikke være over 40 μm .
	Kaliumchlorid:	Ph. Eur.
15	Hydroxypropylmethylcellulose:	USP 20. Methocel® E5 premium. Forhandles af Dow Chemicals, Michigan, USA. Forkortet til HPMC.
	Propranolon-hydrochlorid:	BP 80.
20	Natriumcarboxymethylcellulose:	USP 20. Blanose® 7 LFD. Forhandles af Hercules gennem Scandibutor, København, Danmark.
	Renset vand:	Ph. Eur.

Eudragit® E 30 D:

Et neutralt acrylsyreethylester/methacrylsyremethylester-copolymerisat i forholdet 70:30, molekylvægt over 800.000, som en 30%’s vandig dispersion, forhandles af Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, Vest-tyskland.

5

Risstivelse:

Ph. Eur./USP 20.

10

Magnesiumstearat:

Ph. Eur./USP 20.

Bestemmelse af *in vitro*-opløsningskarakteristika:

In vitro-opløsningshastigheder blev bestemt i henhold til Baggesen et al. (1981). Rotationshastigheden var 30 ± 1 rpm, og opløsningsmediet var 25 ml 0,1 M saltsyre (pH-værdi 1,2), holdt ved $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

15

Afgivelse af propranolol til opløsningsmediet blev bestemt ved hjælp af UV-spektrometri ved 290 nm.

Afgivelse af kaliumchlorid i opløsningsmediet blev bestemt ved hjælp af en kalium-selektiv elektrode.

20

Henfaldstid for tabletter blev målt i henhold til Ph. Eur., 2. udgave I, V.5.1.1.

Tablethårdheden blev bestemt i kp i et Schleuniger-2E-apparat, som forhandles af Dr. K. Schleuniger & Co., Schweiz.

Den anvendte tableletteringsmaskine var en excenterpressemaskine TM 20 med enkelt stempel.

Beregning af opløsningsindexet

I området 20-80% afgivet lægemiddel blev der foretaget en bedømmelse for mindst fire talpar, fx t_{20} , t_{35} , t_{50} , t_{65} af tilsvarende tider for de to profiler således, at der afgives samme mængde lægemiddel.

- 5 De korrelerede værdier blev afbildet i et tid-tid-kordinatsystem med abscissen som tiden for opløsningsprofilen i simuleret mavevæske og ordinaten som tiden i simuleret tarmvæske.

- Der udførtes en lineær regressionsanalyse (mindst fire punkter bortset fra 0,0). Forudsat at formen af de to profiler svarer til hinanden, fås en lige linje gennem begyndelsespunktet.
- 10

Opløsningsindexet beregnes som:

$$DI = (b-1) \cdot 100$$

hvor b betegner hældningen.

- Når præparatet opløses hurtigere i simuleret tarmvæske end i simuleret mavevæske, er den beregnede DI-værdi negativ.
- 15

Grænsen for pH-uafhængighed er en DI på ≤ 25 .

EKSEMPEL 1

Fremstilling af filmovertrukne kaliumchloridkrystaller

- Fremstilling af indre filmovertrækskomposition indeholdende et polymert stof
- 20

Der blev fremstillet en indre filmovertrækskomposition ud fra følgende bestanddele:

	Eudragit® E 30 D	43,3%
	Methocel® E5	0,65%
	Talkum	1,35%
5	Renset vand	til 100% (= 15% tørstof)

Vand blev opvarmet til 80°C, og talkum blev dispergeret deri ved hjælp af en disperser. Til den opvarmede blanding sattes Methocel® E5 premium, der blev dispergeret i form af diskrete partikler. Denne
 10 dispersion blev langsomt afkølet til stuetemperatur under omrøring, hvorved HPMC opløstes. Eudragit® E 30 D blev tilsat under omrøring.

Påføring af indre filmovertrækskomposition på kaliumchloridkrystaller

Den filmovertrækskomposition, der var fremstillet som beskrevet ovenfor ved omgivelsestemperatur, blev sprøjtet på kaliumchloridkrystallerne i et fluidiseret leje under anvendelse af en udgangstemperatur
 15 på maksimalt 40°C.

Fremstilling af ydre filmovertrækskomposition

Der blev fremstillet en filmovertrækskomposition ud fra følgende bestanddele:

20	Methocel® E5 premium	6%
	Talkum	6%
	Renset vand	92%
		100% (= 12% tørstof)

25

Vand blev opvarmet til 80°C, og talkum blev dispergeret deri ved hjælp af en disperser. Til den opvarmede blanding sattes Methocel® E5 premium, der blev dispergeret i form af diskrete partikler. Denne
 30 dispersion blev langsomt afkølet til stuetemperatur under omrøring, hvorved HPMC opløstes.

Påføring af ydre filmovertrækskomposition på kaliumchloridkrystaller

Den ydre filmovertrækskomposition, der blev fremstillet som beskrevet ovenfor, blev sprøjtet på de kaliumchloridkrystaller, der allerede var blevet overtrukket med det indre filmlag, i et fluidiseret leje under anvendelse af en udgangslufttemperatur på maksimalt 40°C. Ud-
 5 gangslufttemperaturen blev derefter hævet til 70°C i 1 time efterfulgt af afkøling. Tilstedeværelsen af det ydre filmlag gør denne varmebehandling mulig uden at forårsage agglomering af de overtrukne krystaller, hvilket ville have fundet sted, hvis krystallerne
 10 kun var blevet overtrukket med det indre filmlag.

Mængden af påført indre filmlag var 13 vægtprocent, og mængden af ydre filmlag var 1 vægtprocent af de uovertrukne krystaller.

Afgivelsen af kalium blev målt som beskrevet under materialer og metoder.

15 Det fremgår af tabel I, at der er opnået en forlænget opløsningsprofil.

Tabel I

	Procent kalium afgivet ved pH = 1,2 (n=3) efter		
	1 time	2 timer	6 timer
20	23,40 (s=0,96)	52,97 (s=2,09)	90,86 (s=2,39)

EKSEMPEL 2

25 Effekten af opvarmning med hensyn til de filmovertrukne krystallers opløsningskarakteristika

Indre og ydre film-overtrækskompositioner blev fremstillet og påført som beskrevet i eksempel 1 med undtagelse af, at der i ét forsøg ikke foretoges nogen opvarmning af de overtrukne enheder.

Afgivelsen af kalium blev bestemt som beskrevet i materialer og metoder.

Tabel II

5	Procent kalium afgivet ved pH = 1,2 efter 1 time (n=3)		
	Tid	0	2 uger
10	Ingen opvarmning	41,85 (s=1,52)	37,14 (s=2,73)
	Opvarmning ved 70°C i 1 time	22,89 (s=0,87)	23,40 (s=0,96)

- 15 Det fremgår af tabel II, at afgivelsen af kalium fra de uopvarmede enheder er reduceret efter 1 uge, medens den forbliver konstant fra de varmebehandlede enheder.

EKSEMPEL 3

Fremstilling af filmovertrukne kaliumchloridkrystaller

- 20 Fremstilling af indre filmovertrækskomposition indeholdende et hydrofobt stof.

Der blev fremstillet en filmovertrækskomposition ud fra følgende bestanddele:

	Eudragit® E 30 D	47,6%
	Paraffin	2,9%
	Talkum	2,9%
5	Renset vand	46,6%
		100% (= 20% tørstof)

Paraffinen blev opvarmet i rensset vand (14% af de ovenfor angivne 47,3% rensset vand) til en temperatur godt over paraffins smeltepunkt, dvs. mellem 70 og 80°C. Den opvarmede blanding blev behandlet med en disperser under tilsætning af talkum. Blandingen blev afkølet til ca. 30°C under fortsat dispergering, og Eudragit® E 30 D tilsattes under omrøring. Denne filmovertrækskomposition blev sigtet og endelig fortyndet til et tørstofindhold på 20% under anvendelse af 33,3% vand.

15 Den ovenfor beskrevne filmovertrækskomposition blev påført på kaliumchloridkrystaller som beskrevet i eksempel 1.

Den ydre filmdannende komposition blev fremstillet og påført som beskrevet i eksempel 1.

20 Mængden af påført indre filmlag var 14 vægtprocent, og mængden af ydre filmlag var 1 vægtprocent af de uovertrukne krystaller.

Afgivelsen af kalium blev målt som beskrevet under materialer og metoder.

Det fremgår af tabel III, at der er opnået en forlænget opløsningsprofil.

25

Tabel III

	Procent kalium afgivet ved pH = 1,2 (n=3) efter		
	1 time	2 timer	6 timer
30	24,21 (s=0,62)	51,04 (s=2,69)	92,13 (s=0,16)

Fremstilling af en farmaceutisk dosisform

De filmovertrukne krystaller, der blev fremstillet som beskrevet ovenfor, kan fyldes i en kapsel str. nr. 1 og nr. 00. Hver kapsel omfatter henholdsvis 300 mg og 600 mg kaliumchlorid. De samme film-
 5 overtrukne krystaller kan fyldes i breve, således at de udgør en farmaceutisk dosisform med 1000 mg kaliumchlorid eller mere. De filmovertrukne krystaller kan også granuleres og komprimeres til tabletter med forskellig form, der hver især omfatter henholdsvis 600
 10 og 750 mg kaliumchlorid, fx en tablet, der i det væsentlige svarer til den på tegningen viste.

EKSEMPEL 4

Effekten af forskellige mængder tørstof på afgivelsen af kalium fra filmovertrukne krystaller

Indre og ydre filmovertrækskompositioner blev fremstillet som beskrevet i eksempel 1 og 3. Det indre filmovertrækskomposition blev påført
 15 i varierende mængder som vist i tabel IVa og IVb nedenfor. Den ydre filmovertrækskomposition blev påført som beskrevet i eksempel 1.

Afgivelsen af kalium blev målt som beskrevet under materialer og metoder.

20

Tabel IVa

Procent kalium afgivet ved pH = 1,2 efter 1 time (n=3)

Tørstof ¹	8%	10%	13%	15%
	(s=1,13)	(s=1,64)	(s=0,87)	(s=0,62)
25	95,19	72,65	22,89	12,57

¹ vægtprocent af fast stof i overtrækket beregnet ud fra vægten af de uovertrukne krystaller. Indre filmlag ifølge eksempel 1.

Tabel IVb

Procent kalium afgivet ved pH = 1,2 efter 1 time (n=3)				
5	Tørstof ¹	10,0%	12,0%	14,0%
		30,44	25,79	23,64
		(s=1,12)	(s=1,06)	(s=0,78)

¹ vægtprocent af fast stof i overtrækket beregnet ud fra vægten af de uovertrukne krystaller. Indre filmlag ifølge eksempel 3.

Det fremgår af tabel IVa og IVb, at afgivelsen af kalium er korreleret til mængden af påført indre film, således at en reduktion i afgivelsen kan opnås ved at forøge mængden af tørstof i det indre filmlag.

15 EKSEMPEL 5

Virkningen af paraffin sat til filmovertrækskompositioner med hensyn til filmovertrukne krystallers opløsningskarakteristika. Hydrofob virkning før og efter varmebehandling

Fremstilling af indre filmovertrækskomposition

20 Indre filmovertrækskompositioner blev fremstillet ud fra følgende bestanddele:

	A	B	C
Eudragit® E 30 D	47,6%	41,7%	37,6%
5 Paraffin	2,9%	3,8%	4,4%
Talkum	2,9%	3,8%	4,4%
Renset vand	46,6%	50,7%	54,2%
	100,0%	100,0%	100,0%
	(-20% tørstof)	(-20% tørstof)	(-20% tørstof)

10 som beskrevet i eksempel 3.

Påføring af den indre filmovertrækskomposition på krystaller

Filmovertræksblandingerne A, B og C blev alle påført på kaliumchloridkrystaller i en mængde svarende til 10% Eudragit® E 30 D (tørstof).
15

Den ydre filmovertrækskomposition blev påført som beskrevet i eksempel 1 i en mængde på 1% (tørstof).

Afgivelsen af kalium blev målt som beskrevet under materialer og metoder.

Tabel V

Procent kalium afgivet ved pH = 1,2 efter 1 time (n=3)				
5	Filmovertærksblanding	A	B	C
	Procent paraffin	2	3	4
	Ingen varmebehandling	18,21 (s=2,67)	19,88 (s=1,33)	20,83 (s=0,55)
	Varmebehandling i	14,91	14,80	12,30
10	1 time ved 70°C	(s=0,07)	(s=0,24)	(s=0,40)
	Nedgang i afgivelse (%)	3,30	5,08	8,53

- Det fremgår af tabel V, at paraffin ikke har nogen forsinket afgivelses-effekt før opvarmning. Efter opvarmning iagttages en betydelig nedgang i afgivelse, som forøges med øgede mængder paraffin.

EKSEMPEL 6

Effekten af hydroxypropylmethylcellulose på afgivelsen af kalium fra de overtrukne krystaller

- 20 Fremstilling af indre filmovertrækskomposition

Indre filmovertrækskompositioner blev fremstillet ud fra følgende bestanddele:

	A	B	C
Eudragit® E 30 D	44,3%	43,2%	41,5%
5 Methocel® E5 prem.	0,3%	0,7%	1,2%
Talkum	1,4%	1,4%	1,3%
Renset vand	til 100%	til 100%	til 100%
	(=15% tørstof)	(=15% tørstof)	(=15% tørstof)

- 10 De indre filmovertrækskompositioner blev fremstillet og påført som beskrevet i eksempel 1 i en mængde svarende til 10% Eudragit® E 30 D (tørstof).

Den ydre filmovertrækskomposition blev fremstillet og påført som beskrevet i eksempel 1.

- 15 Afgivelsen af kaliumchlorid blev målt som beskrevet under materialer og metoder.

Tabel VI

Procent kalium afgivet ved pH = 1,2 efter 1 time (n=3)				
20	Filmovertræksblanding	A	B	C
	Procent HPMC ¹	2,5	5	10
		20,05	25,49	37,34
25		(s=0,31)	(s=1,74)	(s=1,04)

¹ Beregnet som tørstof på mængden af Eudragit® og Methocel®.

- Det fremgår af tabel VI, at afgivelsen af kalium forøges med mængden af HPMC sat til filmovertrækskompositionen. Dette betyder, at HPMC
- 30 bør inkorporeres i mængder, der er tilstrækkelige til at meddele

overtrukket komprimerbarhed, men ikke tilstrækkelige til at forringe det indre filmlags afgivelseskarakteristika.

EKSEMPEL 7

Tablettering af overtrukne kaliumchloridkrystaller

- 5 Overtrukne kaliumchloridkrystaller, fremstillet som beskrevet i eksempel 1 og 3, blev komprimeret til tabletter med 27,3% excipienser i en excenterpresse-tabletteringmaskine TM 20 med enkelt stempel til en hårdhed på henholdsvis 7,6 kp og 11,0 kp (n=6). De resulterende tabletter havde en bruttovægt på ca. 1200 mg, svarende til 750 mg
- 10 KCl. Henfaldstiden for tabletterne var henholdsvis 3 og 2 minutter.

Afgivelsen af kalium blev målt som beskrevet under materialer og metoder.

Tabel VIIa

Overtrukne krystaller ifølge eksempel 1

15

Procent kalium afgivet ved pH = 1,2 (n=3) efter

20

	1 time	2 timer	6 timer
Krystaller	23,40	52,97	90,86
	(s=0,96)	(s=2,09)	(s=2,39)
Tabletter	22,89	54,42	94,30
	(s=0,98)	(s=1,45)	(s=1,18)

Tabel VIIB

Overtrukne krystaller ifølge eksempel 3

Procent kalium afgivet ved pH = 1,2 (n=3) efter				
5		1 time	2 timer	6 timer
	Krystaller	24,21 (s=0,62)	51,04 (s=2,69)	92,13 (s=0,16)
	Tabletter	23,62 (s=0,67)	50,07 (s=0,94)	88,92 (s=2,03)
10				

Det fremgår af tabel VIIa og VIIB, at der er korrelation mellem de resultater, der opnås for komprimerede overtrukne krystaller og ikke-komprimerede overtrukne krystaller.

15 EKSEMPEL 8

Fremstilling og tabletering af overtrukne kerner

Fremstilling af kerner

Kerner blev fremstillet ud fra følgende bestanddele:

20	Propranolon-hydrochlorid	60%
	Mikrokrystallinsk cellulose	22%
	Natriumdihydrogenphosphat	15%
	Natriumcarboxymethylcellulose	1%
	Eudragit® E 30 D	2% (tørstof)
25		100%

En blanding af de ovennævnte bestanddele blev fugtet med rensset vand og blandet, indtil blandingen var en smule grynet.

Den fugtige blanding blev ekstruderet gennem en 0,75 mm's sigte. Det resulterende ekstrudat bestod af strenge, der brækkede af i længder på nogle få cm.

5 De ekstruderede strenge blev formet til kompaktformede kerner i en marumerizer. De resulterende kompaktformede kerner havde en størrelse på 0,7-1,0 mm.

Indre og ydre filmovertrækskompositioner blev fremstillet og påført som beskrevet i eksempel 1.

10 De overtrukne kerner blev komprimeret til tabletter med 40% sædvanlige excipienser på den under materialer og metoder specificerede tabletteringsmaskine.

Tabletterne havde en vægt på 500 mg svarende til 162,2 mg propranolol-hydrochlorid pr. tablet.

15 Tablethårdheden var 6,3 kp, når den blev målt som beskrevet under materialer og metoder.

Henfaldstiden var under 1 minut.

Den afgivne propranolon blev målt som beskrevet under materialer og metoder.

Tabel VIII

Procent propranolol afgivet ved pH = 1,2 (n=3) efter

5

	1 time	2 timer	6 timer
Kerner	23,26 (s=0,25)	40,86 (s=0,64)	77,54 (s=0,14)
Tabletter	27,28 (s=0,92)	45,79 (s=0,47)	79,74 (s=1,46)

10

Procent propranolol afgivet ved pH = 7,5 (n=3) efter

15

	1 time	2 timer	6 timer
Kerner	28,75 (s=0,11)	51,30 (s=0,80)	82,00 (s=0,56)
Tabletter	31,96 (s=0,32)	55,16 (s=0,35)	82,46 (s=1,10)

20 Det fremgår af tabel VIII, at der ikke er nogen signifikant forskel i afgivelsen af propranolol fra henholdsvis kerner og tabletter. Opløsningsindexet er 4, bestemt som beskrevet under materialer og metoder, hvilket betyder, at afgivelsen er pH-uafhængig.

EKSEMPEL 9

Fremstilling af filmovertrukne kerner

25 Fremstilling af kerner

Kerner blev fremstillet ud fra følgende bestanddele:

	Coffein	20%
	Natriumdihydrogenphosphat	20%
	Mikrokrystallinsk cellulose	29%
5	Talkum	19%
	Saccharosepulver	7%
	Methocel® E5 premium	3%
	Methocel® E15 premium	2%
		100%

10

som beskrevet i eksempel 8.

Indre og ydre filmovertrækskompositioner blev fremstillet og påført som beskrevet i eksempel 3.

Den coffein, der blev afgivet i opløsningsmediet, blev målt som beskrevet under materialer og metoder.

15

Tabel IX

Procent coffein afgivet ved pH = 1,2 (n=3) ¹ efter			
	1 time	2 timer	6 timer
20	19,13	30,25	65,67
	(s=0,98)	(s=1,31)	(s=1,38)

¹ Mængden af indre filmlag er 5 vægtprocent af de uovertrukne kerner.

25 Det fremgår af tabel IX, at der opnås en forlænget opløsningsprofil.

Fremstilling af farmaceutisk dosisform

De ovenfor fremstillede filmovertrukne kerner kan fyldes i kapsler eller breve.

EKSEMPEL 10

Effekten af mængden af tørstof påført på kerner med hensyn til de overtrukne kerner opløsningskarakteristika

Indre og ydre filmovertrækskompositioner blev fremstillet og påført
5 som beskrevet i eksempel 3.

Den coffein, der blev afgivet til opløsningsmediet, blev målt som beskrevet under materialer og metoder.

Tabel X

10 Procent coffein afgivet ved pH = 1,2 (n=3) efter 1 time

Tørstof	3%	5%	8%
	50,79	19,13	10,75
	(s=1,38)	(s=0,98)	(s=1,36)

15

¹ Vægtprocent tørstof af faste stoffer i overtrukket beregnet ud fra vægten af uovertrukne kerner.

Det fremgår af tabel X, at afgivelsen af coffein er forbundet med mængden af tørstof, der påføres på kernerne, dvs. ved at forøge
20 mængden af tørstof formindskes opløsningen af coffein.

EKSEMPEL 11

Effekten af tørstofindholdet i den indre filmovertrækskomposition

Indre og ydre filmovertrækskompositioner blev fremstillet og påført som beskrevet i eksempel 1 med undtagelse af, at tørstofindholdet i
25 den indre filmovertrækskomposition var henholdsvis 15%, 20%, 25% og 30% i forskellige forsøg.

Alle krystaller blev overtrukket med 15% tørstof i forhold til vægten af de uovertrukne krystaller.

Afgivelsen af kalium blev målt som beskrevet under materialer og metoder.

5

Tabel XI

Procent kalium afgivet ved pH = 1,2 (n=3) efter 1 time

	% tørstof	15	20	25	30
		23,13	21,58	29,06	27,57
10		(s=0,82)	(s=0,14)	(s=0,53)	(s=1,11)

Det fremgår af tabel XI, at det er muligt at anvende filmovertrækskompositioner med så højt et tørstofindhold som 30% uden nogen signifikant forandring i afgivelsen. Dette er vigtigt, da et højt tørstofindhold medfører en kortere overtrækningstid.

Bibliografi

- Britisk patentskrift nr. 1.468.172
 Europæisk offentliggørelsesskrift nr. 0.013.262
 20 USA-patentskrift nr. 4.193.985.

S. Baggesen, H. Bechgaard & K. Schmidt, "Content and dissolution uniformity testing of controlled-release products: The Repro-Dose® quality control procedure", *Pharm. Acta Helv.* 56, 1981, s. 85-92.

- H. Bechgaard & G. Hegermann Nielsen, "Controlled release multiple-units and single-units doses. A literature review", *Drug Develop. Ind. Pharm.* 4, 1978, s. 53-67.

H. Bechgaard & K. Ladefoged, "Distribution of pellets in the gastrointestinal tract. The influence on transit time exerted by the

density or diameter of pellets", *J. Pharm. Pharmacol* 30, 1978, s. 690-692.

5 H. Bechgaard & S. Baggesen, "Propoxyphene and norpropoxyphene: "Influence of type of controlled release formulation on intra- and intersubject variations", *J. Pharm. Sci.* 69, 1980, s. 1327-1330.

C. Bogentoft, I. Carlsson, G. Ekenved & A. Magnusson, "Influence of food on the absorption of acetylsalicylic acid from enteric-coated dosage forms", *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14, 1978, s. 351-355.

10 D.M. Green, "Tablets of coated aspirin microspherules - A new dosage form", *J. New Drugs* 6, 1966, s. 294-303.

PJ McDonald, LE Mather & MJ Story, "Studies on absorption of a newly developed enteric-coated erythromycin base", *J. Clin. Pharmacol.* 17, 1977, s. 601-606.

15 GW Snedecor & WG Cochran, *Statistical Methods*, Iowa State University Press, Iowa, 1967, s. 271-275.

PATENTKRAV

1. Oralt farmaceutisk polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse, i hvilket enkelte enheder, der indeholder et aktivt stof, overtrækkes med et i det væsentlige vandopløseligt, men vanddiffunderbart over-
5 træk med kontrolleret afgivelse,
k e n d e t e g n e t ved, at overtrækket omfatter
- 1) et indre filmlag, der forårsager adhæsion mellem enhederne ved forhøjede temperaturer, hvilket lag omfatter et vanddispergerbart filmdannende middel, og
- 10 2) et ydre filmdannende lag, der omfatter et vandbaseret filmdannende middel, der forhindrer adhæsion mellem enhederne ved forhøjede temperaturer og meddeler enhederne flydbarhed, hvorhos de overtrukne enheder er blevet underkastet opvarmning til en temperatur over 40°C.
- 15 2. Præparat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at det indre filmlag endvidere omfatter et stof, der i sig selv er i stand til at danne en kontinuerlig fase.
3. Præparat ifølge krav 2,
k e n d e t e g n e t ved, at stoffet er et hydrofobt stof, og det
20 ydre filmlag ved temperaturer over smeltepunktet for det hydrofobe stof er uigennemtrængeligt for det smeltede hydrofobe stof.
4. Præparat ifølge krav 2,
k e n d e t e g n e t ved, at stoffet er et polymert stof, der meddeler overtrækket komprimerbarhed.
- 25 5. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4,
k e n d e t e g n e t ved, at det filmdannende middel i det indre filmlag er valgt blandt cellulosederivater, siliconepolymerer og -copolymerer, vinylpolymerer og -copolymerer, bionedbrydelige polymerer såsom polyaminosyrer, polymælkesyre og -copolymerer og derivater deraf og acrylpolymerer og -copolymerer eller blandinger deraf.
30

6. Præparat ifølge krav 5,
k e n d e t e g n e t ved, at det filmdannende middel er valgt
blandt ethylcellulose og et copolymerisat af poly(meth)acrylsyree-
stere, hydroxypropylmethylcellulosephthalat, celluloseacetatphthalat,
5 polyvinylacetatphthalat og vinylacetat-crotonsyre-copolymerisater.

7. Præparat ifølge krav 3,
k e n d e t e g n e t ved, at det hydrofobe stof i det indre filmlag
er valgt blandt carbonhydrider og carbonhydridderivater, voksarter,
olier og fedtstoffer og blandinger deraf, især et voksagtigt stof
10 såsom paraffinvoks.

8. Præparat ifølge krav 3 eller 7,
k e n d e t e g n e t ved, at det hydrofobe stof forefindes i en
mængde på mellem ca. 0,1 og 50 vægtprocent, især mellem 1 og 40
vægtprocent, fortrinsvis mellem ca. 10 og 30 vægtprocent af det indre
15 filmlag.

9. Præparat ifølge krav 4,
k e n d e t e g n e t ved, at det polymere stof i det indre film-
overtræk er valgt blandt polyvinylpyrrolidon, polyalkylenglycoler
såsom polyethylenglycol, og cellulosederivater såsom hydroxypropyl-
20 cellulose, carboxymethylcellulose, methylcellulose, propylcellulose,
hydroxyethylcellulose, carboxyethylcellulose, carboxymethylhydroxy-
ethylcellulose, hydroxymethylcellulose, carboxymethylethylcellulose,
methylhydroxypropylcellulose eller hydroxypropylmethylcellulose.

10. Præparat ifølge krav 9,
25 k e n d e t e g n e t ved, at det polymere stof forefindes i en
mængde på mellem 1 og 10 vægtprocent, såsom en mængde på mellem 2 og
8 vægtprocent, især en mængde på ca. 4 vægtprocent i forhold til
mængden af filmdannende middel i det indre filmlag.

11. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,
30 k e n d e t e g n e t ved, at det indre filmlag omfatter et antiad-
hæsiv, som er et findelt, i det væsentlige vandopløseligt, farmaceu-
tisk acceptabelt, ikke-befugteligt pulver.

12. Præparat ifølge krav 11,
k e n d e t e g n e t ved, at antiadhæsivet forefindes i en mængde
på mellem ca. 0,1 og 50%, fortrinsvis mellem ca. 1 og 40 vægtprocent,
fortrinsvis 10-30 vægtprocent, såsom ca. 15 vægtprocent af det indre
5 filmlag.
13. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-12,
k e n d e t e g n e t ved, at det indre filmlag forefindes i en
mængde på 1-30 vægtprocent, især 5-25 vægtprocent, fortrinsvis ca. 15
vægtprocent af de uovertrukne enheder.
- 10 14. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-13,
k e n d e t e g n e t ved, at det filmdannende middel i det ydre
filmlag er et middel, som er antiadhæsivt ved temperaturer over ca.
40°C, især temperaturer over ca. 50°C såsom en temperatur mellem ca.
60°C og ca. 120°C.
- 15 15. Præparat ifølge krav 14,
k e n d e t e g n e t ved, at det filmdannende middel i det ydre
filmlag er valgt blandt diffusionsovertræksmaterialer såsom ethyl-
cellulose eller enteriske opløselige overtræksmaterialer såsom anio-
nisk poly(meth)acrylsyreestere, hydroxypropylmethylcellulosephtha-
20 lat, celluloseacetatphthalat, polyvinylacetatphthalat, polyvinylace-
tatphthalat-crotonsyre- copolymerisater eller blandinger deraf eller
vandopløselige overtræksmaterialer såsom vandopløselige cellulose-
derivater, fx hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose, methyl-
cellulose, propylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxyethylcellu-
25 lose, carboxymethylhydroxyethylcellulose, hydroxymethylcellulose,
carboxymethylethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose eller
hydroxypropylmethylcellulose.
16. Præparat ifølge krav 14 eller 15,
k e n d e t e g n e t ved, at det filmdannende middel i det ydre
30 filmlag forefindes i en mængde på 0,1-10 vægtprocent, især 0,5-5
vægtprocent, fortrinsvis ca. 1 vægtprocent af den uovertrukne enhed.

17. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 14-16,
k e n d e t e g n e t ved, at det ydre filmovertræk endvidere om-
fatter et glittemiddel, som er et findelt, farmaceutisk acceptabelt
pulver.
- 5 18. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,
k e n d e t e g n e t ved, at enhederne er krystaller med en stør-
relse mellem 0,1 og 1,5 mm.
19. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-17,
k e n d e t e g n e t ved, at enhederne er kerner, som i det væ-
sentlige er homogene i tværsnit, og som har en størrelse på 0,1-
10 1,5 mm, især 0,4-1,0 mm, såsom 0,4-0,7 mm eller 0,7-1,0 mm.
20. Fremgangsmåde til fremstilling af et oralt farmaceutisk polyde-
potpræparat med kontrolleret afgivelse ifølge et hvilket som helst af
kravene 1-19,
15 k e n d e t e g n e t ved, at
- a) enkelte enheder, der indeholder et aktivt stof, overtrækkes
med en overtrækskomposition, som omfatter en vandig dispersion
af et filmdannende middel til dannelse af et indre filmlag,
der forårsager adhæsion mellem enhederne ved forhøjede tem-
20 peraturer,
- b) de således overtrukne enheder forsynes med et ydre filmlag af
et vandbaseret filmdannende middel, der forhindrer adhæsion
mellem enhederne ved forhøjede temperaturer og meddeler de
overtrukne enheder flydbarhed, og
- 25 c) de overtrukne enheder derefter opvarmes til en temperatur over
40°C, ved hvilken det indre filmlag er klæbrigt, og ved hvil-
ket dannelsen af en kontinuerlig fase af det filmdannende mid-
del i det indre filmlag fremskyndes, og afkøles derefter,
hvorved der dannes et overtræk, der i det væsentlige ikke
30 ændrer sine diffusionskarakteristika med tiden.

21. Fremgangsmåde ifølge krav 20,
k e n d e t e g n e t ved, at overtrækskompositionen yderligere omfatter et stof, der i sig selv er i stand til at danne en kontinuerlig fase.
- 5 22. Fremgangsmåde ifølge krav 21,
k e n d e t e g n e t ved, at stoffet er et hydrofobt stof, og at enhederne, som er overtrukket i henhold til trin a) og b) i fremgangsmåden ifølge krav 20, efter hvilke trin det hydrofobe stof forefindes i det indre filmlag som en dispers fase, opvarmes til en
10 temperatur over smeltepunktet for det hydrofobe stof, der ved smeltning og efterfølgende afkøling danner en kontinuerlig fase i det indre filmlag i homogen blanding med det filmdannende middel, idet det ydre filmlag er et lag, som ved temperaturer over smeltepunktet for det hydrofobe stof er uigennemtrængeligt for det smeltede hydrofobe stof.
15 fobe stof.
23. Fremgangsmåde ifølge krav 21,
k e n d e t e g n e t ved, at stoffet er et polymert stof, der i trin a) af fremgangsmåden ifølge krav 20 forhindrer adhæsion mellem enhederne og som meddeler det indre filmlag komprimerbarhed, og at
20 enhederne, som er overtrukket i henhold til trin a) og b) af fremgangsmåden ifølge krav 20, opvarmes til en temperatur, ved hvilken det filmdannende middel danner en kontinuerlig fase i homogen blanding med det polymere stof.
24. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 20-23,
25 k e n d e t e g n e t ved, at de overtrukne enheder opvarmes til en temperatur på over 40°C, især en temperatur over ca. 50°C, såsom en temperatur mellem ca. 60°C og ca. 120°C.
25. Oralt farmaceutisk præparat med kontrolleret afgivelse,
k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en mangfoldighed af enheder som defineret i et hvilket som helst af kravene 1-19 blandet
30 med én eller flere farmaceutisk acceptable fyldstoffer, fortyndingsmidler, bindemidler, glittemidler eller sprængmidler.

26. Farmaceutisk præparat ifølge krav 25,
k e n d e t e g n e t ved, at det er en tablet, der i det væsentlige
omgående efter optagelse i maven henfalder til en mangfoldighed af
enkelte enheder.

1/1

Fig. 1.

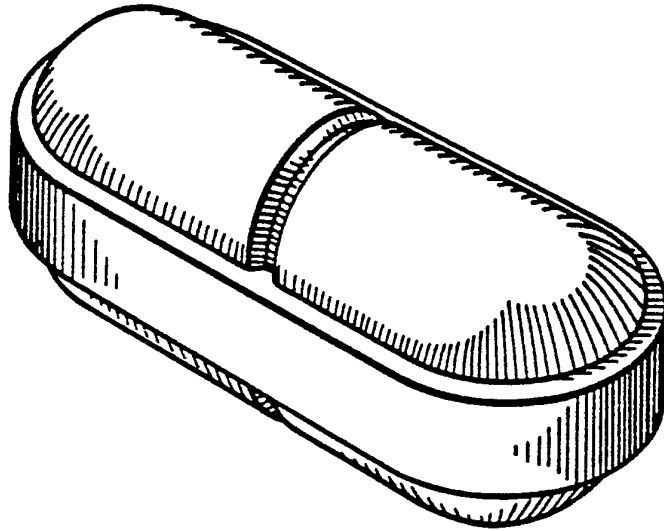


Fig. 2.

