

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 148344 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 1136/76

(51) Int.Cl.⁴: A 61 K 9/22
A 61 K 9/52

(22) Indleveringsdag: 16 mar 1976

(41) Alm. tilgængelig: 18 sep 1976

(44) Fremlagt: 17 jun 1985

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 17 mar 1975 US 559107 13 feb 1976 US 658003

(71) Ansøger: F. *HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT; CH-4002 Basel, CH.

(72) Opfinder: Prabhakar Ranchordas *Sheth; US, Jacques Levon *Tossounian; US.

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et farmaceutisk præparat med forlænget afgivelse af aktivt stof

DK 148344 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af et farmaceutisk præparat med forlænget afgivelse af aktivt stof, ved hvilken det aktive stof blandes med hydrokolloider og terapeutisk inerte, farmaceutisk tolerable hjælpestoffer og eventuelt spiselige fedtagtige materialer, hvorefter der af blandingen dannes en fast lægemiddelform til oral administration såsom en kapsel eller en tablet, eventuelt en to-lagstablet, hvor det ene lag ikke har forlænget afgivelse, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at der anvendes

- a) 0,1-90 vægtprocent af ét eller flere lægemiddelaktive stoffer,
- 10 b) 3,6-60 vægtprocent af ét eller flere terapeutisk inerte, farmaceutisk tolerable hjælpestoffer,
- c) 0-60 vægtprocent af ét eller flere spiselige fedtagtige materialer med en vægtfylde på mindre end 1 g/cm^3 og
- d) 5-99,9 vægtprocent af ét eller flere hydrokolloider, som hydratiseres af mavesaften,
- 15

hvorhos hydrokolloidet eller hydrokolloiderne for størstedelens vedkommende tilsættes i tør ensartet form og blandes med den eller de i det væsentlige tør tilstand forekommende komponent(er), og der foretages en eventuel bearbejdning i i det væsentlige tør tilstand, idet mængden af hydrokolloider, hjælpestoffer og fedtagtigt materiale vælges således, at præparatet i kontakt med mavesaften får en massefylde på mindre end 1.

Det fremstillede præparat svømmer oven på mavesaften og forbliver svømmende der, indtil praktisk taget alt det deri værende medikament er frigivet. Andelen af et hydrokolloid eller en blanding af hydrokolloider bevirker, at der efter kontakt med mavesaften dannes et vand-uigennemtrængeligt lag på overfladen af denne homogene blanding. Et præparat med forlænget afgivelse af aktivt stof kaldes herefter et "retardpræparat".

30 Fordelen ved administration af en enkeltdosis af et medikament, som frigør det aktive stof over en forlænget tidsperiode, i modsætning til administration af et antal enkeltdoser med bestemte intervaller, har længe været kendt i farmacien. Fordelen for patienten og klinikerens, som består i, at der i en forlænget tidsperiode er et konstant og

ensartet blodspejl af medikamentet, er ligeledes velkendt. I de fleste retardpræparater, som er kendt i farmacien, er det aktive stof enten overtrukket med forskellige tykkelser af bestemte typer relativt uopløseligt materiale eller indkapslet i et stift gitter af harpiksagtigt materiale. Hovedformålet med sådanne præparater er den kontinuerlige absorption af aktivstoffet i blodbanen ved erstatning af det forbrugte materiale, medens lægemiddelformen passerer patientens gastrointestinale kanal.

Den ovenfor i korthed skitserede sædvanlige måde til fremstilling af præparater med forlænget afgivelse af aktivt stof kan have ulemper, da visse klasser af aktivstoffer på grund af deres fysiokemiske egenskaber og/eller egnede absorptionssteder ikke er egnede til absorption under passagen gennem gastrointestinalkanalen. Fx absorberes de fleste sure medikamenter hovedsageligt af maven, medens de fleste basiske medikamenter først og fremmest absorberes af tarmene. De fleste medikamenter forandrer graden af deres opløselighed ved passagen fra de stærkt sure betingelser i maven til de neutrale til alkaliske betingelser i tarmene. Således er fx jernsalte bedre opløselige i maven end i tarmene. Endvidere findes der medikamenter, fx antacida, som skal virke i maven og derfor taber deres helbredende egenskaber, når de kommer ind i tarmene.

Under hensyntagen til de ovenfor anførte forklaringer er det klart, at et stort antal medikamenter ikke er egnede til sædvanlige retardpræparater, som ikke beholdes i maven, og som frigør medikamentet i tarmene. Det er ligeledes klart, at et retardpræparat, som forbliver i maven, og som frigør medikamentet i maven i løbet af et forlænget tidsrum, er udmærket egnede til sådanne aktivstoffer. Et sådant retardpræparat fremstilles ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

Retardprincippet, som karakteriserer det farmaceutiske præparat, der fremstilles ifølge den foreliggende opfindelse, er enestående, idet præparatet i et langt tidsrum forbliver frit svømmende på mavesaften, medens praktisk talt alt medikamentet frigøres. Selv om der kendes flere retardmekanismer, og selv om der er gjort udkast til et svømmende præparat, er den svømmende effekt, som udnyttes ved frem-

gangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, ikke tidligere blevet anvendt i forbindelse med retardpræparater.

I USA patentskrift nr. 3.418.999 er beskrevet en tablet, som er svømmende. Denne tablets svømmeevne er dog kun omtalt som hjælpemiddel ved synkningen, og det er ikke antydnet, at dette svømmeprincip kan anvendes til retardpræparater. Desuden skal tabletterne ifølge ovennævnte USA patentskrift have en oprindelig vægtfylde på mindre end 1, hvorimod de tabletter, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, ikke er begrænset på denne måde.

10 Tabletter, som kvælder op i kontakt med mavesaften, er ligeledes kendte. Fx beskrives der i USA patentskrift nr. 3.574.820 tabletter, som i kontakt med mavesaft kvælder op til en størrelse, der gør, at de ikke kan passere pylorus, og derfor forbliver i maven. Det er ganske klart, at disse tabletter ikke svømmer, idet deres størrelse
15 ikke ville have indflydelse på deres passage af pylorus, hvis de kunne svømme.

Inkorporeringen af et kvældbart hydrokolloid i en retardtablet er ligeledes kendt. I USA patentskrift nr. 3.147.187 er beskrevet inkorporeringen af en opkvædelig gummi eller et proteinholdigt materiale i en retardtablet, hvorhos denne foranstaltning skal hjælpe til ved
20 opløsning af tabletten, hvorved en større overflade fordøjes. I det nævnte USA patentskrift er der dog ingen angivelse af, at denne tablet skulle være bestemt til at svømme. Dette fremgår endvidere klart af den kendsgerning, at alle komponenterne forenes i en smelte,
25 som derpå afkøles og granuleres. Hydrokolloidet formuleres derefter på lignende måde som sædvanlige tabletbindemidler, ganske i modsætning til den foreliggende opfindelse, hvor hydrokolloidet i tør, ensartet form sættes til præparatet, hvorved det opfylder den funktion at fremme tabletternes svømmeevne.

30 Endelig beskrives i USA patentskrift nr. 3.065.143 anvendelsen af et hydrokolloid i retardtabletter, ifølge hvilket patentskrift der på tabletternes overflade dannes et vanduigennemtrængeligt lag, som lidt efter lidt eroderes og således i løbet af et forlænget tidsrum frigør

det aktive stof. I det omtalte USA patentskrift kan der dog ikke findes nogen antydning af, at dette fænomen kunne anvendes til at fremstille en hydrodynamisk udlignet tablet, dvs. som svømmer på mavesaften i et længere tidsrum, sådan som det er tilfældet ifølge den
5 foreliggende opfindelse.

I dansk patentansøgning nr. 978/75 beskrives præparater, der, ligesom de præparater, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, ikke synes at kunne forlade maven, fordi de svømmer på mavesaften og derved forhindres i at passere maveporten
10 (pylorus). Disse egenskaber, der er fælles for de to lægemiddelformer, opnås dog med helt forskellige tekniske midler. For de præparater, der er beskrevet i patentansøgning nr. 978/75, opnås svømmeevnen ved, at der som bærer anvendes et legeme med svømmeevne, fx et hult legeme (kapsel) eller en skumstofpartikel, på hvis overflade
15 medikamentet anbringes. Som det skulle ventes, svømmer det således vundne præparat, såfremt bæreren i sig selv har tilstrækkelig opdrift. Det er helt anderledes med de præparater, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse. Her er præparatet ikke anbragt i mere eller mindre tynde lag på en inaktiv bærer, men
20 er fordelt regelmæssigt i hele lægemiddelbæreren (kapsel eller tablet). At et sådant præparat svømmer, skyldes ikke simpelt hen den omstændighed, at dets massefylde er mindre end massefylden af mavesaften. Svømmeevnen skyldes, at de i præparatets ydre lag værende
25 hydrokolloider ved kontakt med mavesaft hydratiseres, hvilket medfører, at en øjeblikkelig yderligere indtrængen af væske i præparatet, altså en hurtig gennemfugtning af hele massen, bliver forhindret. En fuldstændig gennemfugtning ville få præparatet til at synke, hvorefter det snart ville forlade maven og gå over i tarmen. I den masse, fra
30 hvis ydre lag aktivstoffet frigøres, foregår hydratiseringen af hydrokolloiderne udefra og indefter og således også frigørelsen af aktivstof. Det er bemærkelsesværdigt og samtidig en bekræftelse af den ovenfor beskrevne virkningsmekanisme, at præparatet før indtagelsen ikke nødvendigvis skal have lavere massefylde end mavesaft (jfr. nedenfor). Massefylden kan nemlig nedsættes ved opkvældning. Der
35 er således en tydelig forskel mellem det præparat, der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, og det præparat, der er beskrevet i dansk patentansøgning nr. 978/75.

Hydrokolloiderne danner i kontakt med mavesaften ved legemstemperatur på overfladen af blandingen en gelatinøs masse, hvorved blandingen let udvider sig og således opnår en vægtfylde på mindre end 1 og derfor svømmer på mavesaften, som har en massefylde på mellem 5 1,004 og 1,010. Det aktive stof frigøres langsomt fra overfladen af denne gelatinøse masse, hvorhos massen på grund af sin svømmeevne forbliver svømmende på mavesaften. Efter at praktisk taget alt medikamentet endelig er frigjort, forsvinder den gelatinøse masse. Retardpræparatet administreres oralt i form af tabletter eller kapsler, fx 10 kapsler af hård eller blød gelatine.

Efter den orale indtagelse af farmaceutiske præparater fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse opløses et tilstedeværende kapselindhylningsmateriale eller tabletfilmag, hvorved indholdet kommer i kontakt med mavesaften. Efter kontakt med mavesaften 15 hydratiseres det yderste hydrofile kolloid og danner et ydre lag, som holder kapselformen eller tableten sammen og derved forhindrer nedbrydning af massen. Dette hydratiserede lag opløses derefter langsomt og frigør aktivstof. En frigørelse af aktivstof foregår også ved udludning på eller ved massens overflade. Så snart en ny overflade 20 udsættes for mavesaften, foregår der hydratisering, hvorhos lagets ensartethed bibeholdes. Denne fremgangsmåde gentages bestandig, indtil praktisk taget alt aktivstoffet er udludet. Derefter opløses den resterende matrix, der som før svømmer på mavesaften og forsvinder.

25 Den med retardpræparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse opnåede frigørelsesforsinkelse og det opnåede blodspejl har fordele i forhold til kendte retardmekanismer. Disse fordele optræder især, når de indeholdte medikamenter hovedsagelig absorberes i maven eller duodenum eller udøver deres terapeutiske 30 aktivitet dér. Retardpræparaterne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse medfører ganske uventet optimale blodspejl med visse medikamenter, fx chlordiazepoxid. Resultaterne med chlordiazepoxid er kendte, tidligere undersøgte retardpræparater overlegne, da de tidligere præparater fremkaldte utilstrækkelige 35 blodspejl. Desuden udgør retardpræparatet fremstillet ved fremgangs-

måden ifølge den foreliggende opfindelse overraskende nok et udmærket middel til administration af antacida i løbet af et forlænget tidsrum.

De til retardpræparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse egnede hydrokolloider omfatter ét eller flere naturlige, helt eller delvis syntetiske anioniske eller fortrinsvis ikke-ioniske hydrofile gummiarter, modificerede celluloseagtige stoffer eller proteinagtige stoffer, fx acacia, traganthgummi, johannesbrødgummi, guargummi, karayagummi, agar, pectin, carrageen, opløselige og uopløselige alginater, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose, carboxypolymethylen (Carbopol®-Cabot Corporation), gelatine, casein, zein, bentonit og Veegum™ (R.T. Vanderbilt Co.).

Ifølge den foreliggende opfindelse foretrækkes methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxymethylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose eller blandinger deraf som hydrokolloider. Anvendelse af hydroxypropylmethylcellulose i farmaceutiske præparater er kendt. Således beskrives i fx USA patentskrift nr. 3.555.151 anvendelsen af sådanne hydrokolloider i antacida-retardpræparater.

For at opnå et godt resultat med den foreliggende opfindelse må det anvendte hydrokolloid hydratiseres i surt medium, fx i mavesaft med en pH-værdi svarende til 0,1N saltsyreopløsning, dvs. ved en pH-værdi på ca. 1,2. Det er endvidere vigtigt, selv om den oprindelige vægtfylde i præparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan være større end 1, at præparatet i kontakt med mavesaften har en vægtfylde på mindre end 1, således at svømmeevnen sikres. Der eksisterer en mængde metoder, ved hjælp af hvilke aktivstoffets frigørelses-hastighed fra retardpræparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan indstilles. En metode består i valget af et bestemt hydrokolloid eller en blanding af hydrokolloider, som øver indflydelse på frigørelses-hastigheden. Således hydratiseres højviskose hydrokolloider, fx methylcellulose 60 HG, 4000 cps, langsommere end lavviskose hydrokolloider,

fx methylcellulose 60 HG, 10 cps, og bibeholder derfor en blød masse i længere tid. Endvidere kan der til præparatet sættes spiselige, farmaceutisk inerte, fedtagtige stoffer med en vægtfylde på mindre end 1, hvorved præparatets hydrofile egenskaber formindskes, og præparatets svømmeevne derfor forøges. Eksempler på sådanne stoffer er: en rensset kvalitet af bivoks; langkædede fedtagtige alkoholer såsom cetylalkohol, myristylalkohol, stearylalkohol, glycerider såsom glycerylestere af fedtsyrer eller hydrerede aliphatiske syrer, fx glycerylmonostearat, glyceryldistearat og glycerylestere af hydreret ricinusolie; olier såsom mineralolie.

Retardpræparaterne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er yderligere tilsat spiselige, ikke-toxiske bestanddele, som er kendt ved fremstillingen af farmaceutiske præparater, fx excipienser, konserveringsmidler, stabiliseringsmidler og tableteringsglitemidler. Valget af og andelen af sådanne stoffer ligger inden for fagmandens viden. Det må dog påses, at sådanne sædvanlige farmaceutiske hjælpestoffer, som kan have en negativ indflydelse på retardpræparatets hydrodynamiske ligevægt, ikke anvendes ved den foreliggende opfindelse.

Andelen af aktivstof eller aktivstofblandinger i retardpræparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan varieres inden for et bredt område, dvs. fra ca. 0,1 vægtprocent til ca. 90 vægtprocent. Andelen af aktivstoffer ligger sædvanligvis mellem ca. 5 vægtprocent og 50 vægtprocent. De faktorer, som bestemmer andelen af aktivstofferne i retardpræparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, er fx den del, der kræves for at sikre fuldstændig terapeutisk dosering, aktivstoffernes vægtfylde, de hydrofile eller hydrofobe egenskaber hos aktivstofferne og deres stabilitet. Disse egenskaber er kendte eller kan let konstateres af fagmanden. De retningslinjer for formuleringen, der skal overholdes for at inkorporere et terapeutisk aktivt stof i et retardpræparat fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, ligger ligeledes inden for fagmandens viden.

Andelen af de tilstedeværende hydrokolloidbestanddele i retardpræparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan ligeledes varieres inden for et bredt område, dvs. fra ca. 5 vægtprocent til ca. 99,9 vægtprocent. Den andel af hydrokolloidbestanddel, som anvendes, varieres i forhold til andel og egenskaberne hos det aktive stof og de inerte farmaceutiske hjælpestoffer. Almindeligvis udgør andelen af hydrokolloid mellem ca. 20 vægtprocent og ca. 75 vægtprocent.

10 Når der forekommer fedtagtigt stof eller en blanding deraf i retardpræparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, udgør dette stof op til ca. 60 vægtprocent af det totale præparat. Såfremt præparatet indeholder et fedtagtigt stof, forekommer dette stof i almindelighed i en andel på ca. 5 - ca. 30 vægtprocent.

15 Den andel fedtagtigt stof, som anvendes, reguleres af andelen og de fysiske egenskaber hos både aktivstoffet og hydrokolloidet med det formål at opnå et hydrodynamisk udlignet præparat, dvs. et præparat, som i mavesaften får en massefylde på mindre end 1.

20 Andelen af spiselige, inerte farmaceutiske hjælpestoffer i retardpræparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse varierer ligeledes alt afhængigt af de andre bestanddeles andele og fysiske egenskaber. Stoffer, som på deres side har en vægtfylde på mindre end 1, vil forøge præparatets svømmeevne. Meget vigtigere er det, at det er muligt gennem valget af inerte farmaceutiske hjælpestoffer at modificere præparatets frigørelses hastighed. Således 25 forøger opløselige excipienser såsom lactose og mannitol frigørelses hastigheden, hvorimod uopløselige excipienser såsom dicalciumphosphat og terra-alba nedsætter den. Sådanne sædvanlige farmaceutiske hjælpestoffer forekommer i andele på ca. 3,6 - ca. 60 vægtprocent af 30 præparatet. Anvendelsen og valget af sådanne stoffer ligger inden for fagmandens område.

Retardpræparaterne fremstilles på i og for sig kendt måde. Såfremt præparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen admini-

- streres i form af kapsler, kræves det kun, at alle ingredienser blandes godt og formales eller sønderdeles for at opnå en homogen blanding med relativt lille partikelstørrelse. For at opnå den rigtige indfyldningsvægt i kapslen må der dog ved visse lejligheder anvendes
- 5 sædvanlig teknik til fx agglomering, vådgranulering eller ekstrusion. Den vundne blanding fyldes derefter i egnede farmaceutiske kapsler, hvorhos der foretrækkes kapsler af hård gelatine. Kapslerne skal være fuldstændig fyldte. Retningslinjerne til opnåelse af denne virkning er kendte for fagmanden.
- 10 Såfremt præparaterne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse administreres i form af tabletter, fremstilles disse tabletter på i og for sig kendt måde. I mange tilfælde er det nødvendigt at benytte en vådgranuleringsteknik med påfølgende
- 15 tabletpresning. Såfremt komponenternes fysiske egenskaber tillader det, kan tabletterne også fremstilles ved direkte presning af en homogen blanding af bestanddelene. Sådanne tabletter indeholder sædvanlige tableteringsglittemidler og andre farmaceutiske hjælpestoffer, og disse skal opfylde de ovenfor omtalte kriterier. Det skal bemærkes, at mange hydrokolloider, som anvendes til fremgangsmåden
- 20 ifølge den foreliggende opfindelse, også sædvanligvis anvendes som tabletbindemiddel ved tilberedningen af farmaceutiske præparater, og som sådant anvendes i form af en opløsning eller dispersion i et egnet opløsningsmiddel ved tabletformuleringen.
- Ifølge den foreliggende opfindelse anvendes hydrokolloidbestanddelen i
- 25 præparatet dog i tør form, hvorved den er udelukket fra den våde granuleringsteknik, såfremt denne anvendes. En mindre procentdel af hydrokolloidbestanddelen kan dog anvendes som tabletbindemiddel i overensstemmelse med sædvanlig teknik. Såfremt et sådant hydrokolloid anvendes på sædvanlig måde som tabletbindemiddel og i form af
- 30 en opløsning forenes med præparatet, letter et sådant hydrokolloid ikke de således fremstillede tableters svømmeevne.

Tabletter fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan fremstilles på sædvanlige tableteringsmaskiner. Det er

- dog kritisk, at tabletterne ikke presses til en sådan hårdhedsgrad, at de i kontakt med mavesaften ikke opnår en vægtfylde på mindre end 1. Ifølge den foreliggende opfindelse kan også tabletter, som oprindeligt har en massefylde på mere end 1, svømme på mavesaften.
- 5 Denne svømmeevne er resultatet af kombinationen af på den ene side en forøgelse af tablettens volumen, når den kommer i kontakt med mavesaften, fremkaldt af hydratiseringen og opkvældningen af hydrokolloidpartiklerne på tabletoverfladen, og på den anden side den kendsgerning, at de i tabletkernen dannede indre tomme rum forbliver
- 10 tørre på grund af det af hydrokolloidpartiklerne dannede lag. Det er derfor kritisk, at tabletterne ikke presses til en sådan hårdhedsgrad, at porøsiteten rent stofligt reduceres, og at hydrokolloidpartiklerne på tabletoverfladen ikke sammenpresses så tæt, at en hurtig hydratisering forsinkes. Det skal iagttages, at den maksimale hårdhed, som
- 15 kræves for at opnå en tablet med en begyndelsesmassefylde på mere end 1, både afhænger af den nævnte begyndelsesmassefylde hos denne tablet samt af tablettens størrelse. Hårdheden for en tablet ligger mellem det maksimum, ved hvilket der kan fremstilles en svømmende tablet af den beskrevne art, og et minimum, som er betinget af
- 20 den farmaceutiske stabilitet under forsendelse og lignende. Dette hårdhedsområde kan let bestemmes ved farmaceutiske standard-hårdhedsmålinger, hvorhos samtidig svømmeevnen hos tabletprøver af forskellig hårdhed afprøves i mavesaft. Sådanne bestemmelser ligger inden for fagmandens område.
- 25 Som aktivstof eller aktivstofkombination til retardpræparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan der anvendes alle, som er egnet til oral administration, og som medicinsk er anbefalet til retardterapi. Det er klart, at den foreliggende opfindelse ikke kun er begrænset til bestemte aktivstoffer eller klasser af aktiv-
- 30 stoffer. Desuden er retardpræparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse ikke begrænset til medikamenter, som hovedsagelig absorberes i maven, da det har vist sig, at præparatet ligeledes er virksomt i forbindelse med medikamenter, som absorberes af tarmene, fx chlorpheniraminmaleat. Retardpræparatet
- 35 fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan

naturligvis ikke anvendes til medikamenter, som er følsomme over for syre. Til de forskellige klasser aktivstoffer, som fordelagtigt kan administreres i retardform, hører fx antibiotika, fx penicillin, cephalosporin og tetracyclin, catecholaminer, fx epinephrin og amphetaminerne, og analgetika såsom aspirin, sedativer såsom barbiturater, antikvulsiva, anti-brækningsmidler, muskelrelaxerende stoffer, hypotensiva og vitaminer. Det er beskrevet i litteraturen, at den af aspirin fremkaldte irritation i maven skyldes kontakten mellem dette meget sure stof og mavevæggene. Af denne grund er præparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse særlig egnet til administration af aspirin, da præparatet forbliver svømmende på mavesaften.

En klasse aktivstoffer, som er særlig velegnede til retardpræparater ifølge den foreliggende opfindelse, er benzodiazepiner, fx chlordiazepoxid, diazepam, oxazepam og bromazepam. Det er bemærkelsesværdigt, at der efter et antal resultatløse forsøg med kendte retardmekanismer er opnået overlegne resultater med chlordiazepoxid under anvendelse af præparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse. Ved benzodiazepinerne anvendes præparaterne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fortrinsvis i form af en kapsel.

Retardpræparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er ligeledes særlig velegnet til administration af aktivstoffer, som kun absorberes i maven eller i den øvre del af tarmene, fx jernsalte såsom jernfumarat, eller til aktivstoffer, som udøver deres terapeutiske virkning i maven, fx antacida såsom oxider, hydroxider og carbonater af magnesiumaluminiumhydroxid og magnesiumtrisilicat. Såfremt sådanne stoffer danner carbondioxid, opfanges boblerne af det hydratiserede ydre lag, og de forøger således præparatets svømmeevne. Andele af carbondioxid-afgivende baser kan også anvendes i præparater, som ikke er antacida, for at forbedre svømmeevnen. Det ligger endvidere inden for rammerne af den foreliggende opfindelse at administrere det hydrodynamisk udlignede præparat fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse som det ene lag i en to-lagstablet. Det andet lag indeholder det aktive stof i et sædvanligt præparat, der er fri for de bestandde-

le, som forsinket afgivelsen af det aktive stof. Denne enestående tablet bevirker efter indtagelsen deraf en omgående frigørelse af aktivstof og dannelse af et svømmende lag, som indeholder det aktivstof, som skal frigøres, og som holdes tilbage i maven i et tidsrum.

- 5 En sådan enestående to-lagstablet er særlig velegnet til administration af antacida.

- Det har vist sig, at retardpræparater fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse forbliver svømmende på mavesaften, uanset, om der forekommer tensider eller næringsmidler. Det har
- 10 endvidere vist sig, at aktiviteten i et aktivstof ved anvendelse af retardpræparatet ifølge den foreliggende opfindelse er uafhængig af det enkelte aktivstofs absorptionssted. Hos hunde, til hvilke der blev administreret bariumsulfatholdige kapsler i et præparat fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, kunne det ved
- 15 røntgenstråleteknik vises, at præparatet forblev svømmende på mavesaften og ikke klæbede til mavevæggene.

Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler:

EKSEMPEL 1

En chlordiazepoxidholdig kapsel fremstilles på følgende måde:

20	Bestanddele	mg/kapsel
	Chlordiazepoxid	30,6
	Hydroxypropylmethylcellulose, 4000 cps	100,4
	Vandfri lactose	30,0
25	Sterotex K*	58,0
	Talkum	50,0
	Magnesiumstearat	6,0
	Totalvægt	275,0

- 30 * En hydreret bomuldsfrøolie fremstillet af Capital City Products, Columbus, Ohio, USA.

Chlordiazepoxidet, methylcellulosen og lactosen blandes homogent i et egnet blandeapparat, hvorefter blandingen ved høj hastighed ledes gennem en desintegrator. Herefter sættes Sterotex K, talkum og magnesiumstearat til blandingen, og der blandes i yderligere 5 minutter. Blandingen ledes derefter ved høj hastighed gennem en desintegrator. Blandings- og formalingstrinnet gentages, og blandingen fyldes i uigennemsigtige rosa kapsler af størrelse 2. De således vundne kapsler anvendes til bestemmelse af rigørelshastigheden in vitro i kunstig mavesaft eller "rotating-bottle"-teknikken.

10 Resultaterne af disse forsøg fremgår af nedenstående tabel I:

Tabel I

	Procent frigjort aktivstof Tid (timer)	Mavesaft (pH-værdi 1,2)
15	0	0
	1	39
	2	61
	3,5	86
	5	94
20	7	100

Accelererede kemiske stabilitetsforsøg ved 55°C, ved lysforsøg og ved 37°C/85%'s relativ luftfugtighed, i begge tilfælde ravfarvede og polyethylenflasker med silicagelprop viser, at kapslerne har tilfredsstillende stabilitet.

25 Prøver af de ovenfor anførte kapsler afprøves in vitro på mennesker i sammenligning med tre sædvanlige kapsler, som hver indeholder 10 mg chlordiazepoxid og administreres ved 0, 4 og 8 timer. Resultaterne fremgår af nedenstående tabel II.

Tabel II

	Tid til opnåelse af maksimalt blodspejl (timer)	Blodspejlets højde (g/ml)	Totalareal under blodspejlskurven
5	<hr/>		
	Retardkapsel, 30 mg		
	<hr/>		
	middelværdi	9,6	1,06
	bredde	(4-15)	(0,064-1,87)
10	antal forsøgspersoner	6	6
	Kapsler med 10 mg indtaget ved 0, 4 og 8 timer		
	<hr/>		
15	middelværdi	9,4	1,04
	bredde *	(5,5-15)	(0,64-1,73)
	antal forsøgspersoner	17	17

* "bredde" angiver det område, der afgrænses af hhv. mindste og største værdi

Af de anførte data fremgår det, at retardkapslernes resultat stemmer meget godt overens med administration af kapsler med enkeltdoser.

EKSEMPEL 2

En antianæmisk retardkapsel fremstilles på følgende måde:

25	Bestanddele	mg/kapsel
	Jernfumarat	150
	Hydroxypropylmethylcellulose, 4000 cps	100
	Lactose	100
30	Talkum	40
	Magnesiumstearat	10
	<hr/>	
	Totalvægt	400

Jernfumaratet, hydroxypropylmethylcellulosen og lactosen blandes homogent og ledes med moderat hastighed gennem en desintegrator. Talkummet og magnesiumstearatet blandes med en alikvot af den oprindelige blanding, sigtes gennem en 60 mesh sigte og sættes derefter til den resterende del af den oprindelige pulverblanding. Præparatet blandes derefter i yderligere 15 minutter og fyldes i kapsler af størrelse nr. 1.

Opløsningshastigheden for kapslen afprøves i mavesaft efter den modificerede NF-metode ved 40 omdrejninger pr. minut (NF = National Formulary XIII; modifikationen er, at der kun anvendes kunstig mavesaft, pH=1,2, og at kun opløsningen, men ikke remanensen, analyseres). Resultaterne er anført i nedenstående tabel III.

Tabel III

15	Procentdel frigjort aktivstof	
	Tid, timer	Mavesaft (pH-værdi 1,2)
	0	0
	1	45
20	2	85,7
	3	98,6

Kapslen forbliver svømmende under forsøget. Frigørelsen af jernfumarat fra kapsler, som afprøves i et medium med ændret pH-værdi, er meget ringe på grund af jernfumarats ringe opløselighed i medier med relativt høj pH-værdi. Sådanne forsøgsresultater viser virkningen af jernfumarat i konventionelle retardpræparater, som ikke tilbageholdes i maven.

EKSEMPEL 3

Antacida-retardkapsler fremstilles på følgende måde:

	Bestanddele	mg/kapsel
5	FMA-11*	254,7
	Magnesiumoxid, let	127,0
	Vandholdig lactose	20,3
	Hydroxypropylmethylcellulose, 4000 cps	63,0
	Karayagummi, Stein Hall	31,0
10	Talkum, tabletkvalitet	24,0
	Magnesiumstearat	5,0
	Totalvægt	525,0

- * Aluminiumhydroxid-magnesiumcarbonat-copræcipitat, Reheis Co.,
15 Berkley Heights, New Jersey, USA.

FMA-11, det lette magnesiumoxid, lactose og magnesiumstearat blandes
i 10 minutter i et egnet blandeapparat og ledes derefter gennem en
desintegrator. Blandingen sønderdeles og briketteres derefter. Pres-
segodset findeles i en desintegrator, hvorpå de vundne korn blandes
20 grundigt med de øvrige bestanddele, hvorefter blandingen på sædvan-
lig måde under anvendelse af en kapselfyldemaskine fyldes i kapsler
af størrelse nr. 0.

Da der ikke findes en officiel specifik metode til afprøvning af re-
tard-antacida-præparater, afprøves kapslerne på følgende måde:

- 25 En kapsel hældes i en kolbe indeholdende 300 ml 0,1N saltsyre, hvor-
efter kolben lukkes og roteres med 40 omdrejninger pr. minut. Efter
en bestemt tid udtages en 50 ml's prøve, og den titreres med 0,1N
natriumhydroxidopløsning til pH-værdi 3,5, hvilken værdi er det neu-
tralisationspunkt, der i "Federal Register" er angivet for neutrali-
30 sationsevnen for syrer. De vundne resultater er anført i tabel IV.
Kapslerne forbliver svømmende under forsøget.

Tabel IV

	Tid	Frigørelse af antacidet
5	1. time	42,1%
	2. time	96,7%
	3. time	104%

EKSEMPEL 4

Aspirin-retardkapsler fremstilles på følgende måde:

10 Bestanddele	mg/kapsel
Acetylsalicylsyre, mikroniseret	400
Vandfrit dicalciumphosphat	20
Hydroxypropylcellulose	40
15 Traganth	100
Totalvægt	560

Alle bestanddele med undtagelse af traganthen genemblendes grundigt og ledes gennem en desintegrator. Blandingen granulæres med vandfrit ethanol, tørres og formales. Traganthen blandes derefter med blandingen, og hele mængden fyldes i kapsler af størrelse nr. 0. Det har vist sig, at kapslerne forbliver svømmende på mavesaften.

EKSEMPEL 5

Riboflavinholdige retardkapsler fremstilles på følgende måde:

	<u>Bestanddel</u>	<u>mg/kapsel</u>
5	Riboflavin type S*	15
	Hydroxypropylmethylcellulose	110
	Lactose	120
	Talkum	30
	Magnesiumstearat	5
10	<u>Totalvægt</u>	<u>280</u>

* En type riboflavin, som er ejendommelig ved, at den er mindre opløselig og mere krystallinsk end riboflavinphosphat.

Alle bestanddele blandes grundigt og fyldes i gelatinekapsler nr. 2.
15 Frigørelses hastigheden i mavesaften konstateres efter den modificerede NF-metode ved 40 omdrejninger pr. minut. De vundne resultater fremgår af nedenstående tabel V.

Tabel V

	<u>Tid (timer)</u>	<u>% frigjort aktivstof</u>
20	1/2	34
	1	45,3
	2	62,6
25	3 1/2	84,7
	5	92,6

Kapslerne forbliver svømmende under forsøget.

EKSEMPEL 6

Riboflavinholdige retardkapsler fremstillet på følgende måde:

	Bestanddele	mg/kapsel
5	Riboflavin, type S	15
	Guargummi	100
	Mannitolpulver	75
	Majsstivelse	60
	Traganth	30
10	Totalvægt	280

Alle bestanddele med undtagelse af traganthen sammenhædes og blandes i et egnet blandeapparat. Den resulterende blanding granulæres med en blanding af lige dele vand og ethylalkohol. Det våde granulat ledes gennem en desintegrator. Granulatet tørres derefter og ledes igen gennem en desintegrator. Traganthen sættes tør til granulatet, hvorefter alt blandes grundigt og fyldes i gelatinekapsler af størrelse nr. 2. Frigørelshastigheden for kapslerne bestemmes efter den modificerede NF-metode ved 40 omdrejninger pr. minut. Resultaterne er anført i nedenstående tabel VI.

Tabel VI

	Tid (timer)	% frigjort aktivstof
25	1/2	54,5
	1	59,5
	2	65,6
	3 1/2	78,5
	5	88,8

30 Kapslerne forbliver svømmende under forsøget.

EKSEMPEL 7

Riboflavinholdige tabletter fremstilles ud fra nedenstående formulering:

	Bestanddele	mg/tablet
5	_____	_____
	Riboflavin-5'-phosphatnatrium *	21,4
	Methylcellulose, 4000 cps	70,0
	Mannitol	25,0
	Natriumcarboxymethylcellulose, højviskos	110,0
10	Hydroxypropylmethylcellulose, 4000 cps	60,0
	Polyvinylpyrrolidon	20,0
	Ethylcellulose 10 cps	80,6
	Talkum	10,0
	Magnesiumstearat	3,0
15	Totalvægt	<u>400,0</u>

* Indeholder 2% vægtoverskud.

Riboflavin og natriumcarboxymethylcellulose gennemblendes grundigt og granuleres med polyvinylpyrrolidon i en 10 vægtprocents opløsning i alkohol. De øvrige bestanddele med undtagelse af talkum og magnesiumstearat gennemblendes grundigt og ledes gennem en desintegrator. Granulatet forenes med blandingen og gennemblendes grundigt. Talkum og magnesiumstearatet tilsættes derefter, og hele blandingen blandes homogent og presses til tabletter under anvendelse af bikonvekse stempler. Tabletterne presses til en hårdhed på 4-6 Strong-Cobb-enheder (SCE), og det har vist sig, at hårdheden ikke må overstige 10 SCE. Det har vist sig, at tabletter med 4 SCE straks svømmer på kunstig mavesaft, hvorimod tabletter med 6 SCE temporært synker, før de når overfladen. Tabletter med 10 SCE er ikke svømmende.

Til kontrolformål fyldes gelatinekapsler med nedenstående præparat:

	Bestanddele	mg/kapsel
	Riboflavin-5'-phosphatnatrium	21,4
5	Majsstivelse	73,6
	Vandholdig lactose	150,0
	Talkum	30,0
	Magnesiumstearat	5,0
10	Totalvægt	280,0

Der udføres in vitro-frigørelsesforsøg i mavesaft efter den modificerede NF-metode ved 40 omdrejninger pr. minut. Resultaterne fremgår af nedenstående tabel VII.

Tabel VII

15	Tid (timer)	% frigjort aktivstof	
		Middelværdi	Bredde
	1/2	32	27-40
	1	49	39-59
20	2	76	55-87
	3 1/2	91	87-95
	5	104	95-108

Til sammenligning tjener, at 100% af det riboflavin, som indeholdes i kontrolkapslerne, frigøres i løbet af 1/2 time.

25 ("Bredde" angiver det område, der afgrænses af hhv. mindste og største værdi).

Med fem frivillige personer udføres et forsøg in vivo. Præparatet administreres 1-1/2 time efter morgenmaden. Som index for riboflavin-absorptionen analyseres urinprøver periodisk. Resultaterne er anført i
30 nedenstående tabel VIII.

Tabel VIII

Tidsinterval (timer)		mg udskilt riboflavin (hos mennesker)	
		Kontrollkapsel	Retardkapsel
5	0-2	2,03	0,98
	2-4	2,11	1,79
	4-6	0,84	1,14
	6-8	0,47	1,14
	8-12	0,84	3,23
10	12-24	0,38	1,86
		6,87	10,14
% udskilt riboflavin på 25 timer		44%	67,5%

- 15 Resultaterne af dette forsøg viser klart, at de riboflavinholdige re-
tardtabletter tilbageholdes i maven, da absorption af riboflavin kun
foregår ved den ende af tyndtarmen, der vender mod maven. Når
riboflavin administreres i sædvanlig kapselform, når kapslen, som jo
ikke tilbageholdes i maven, meget hurtigt til stedet for resorptionen,
20 men fjerner sig også igen temmelig hurtigt. På tilsvarende måde kan
der iagttages en relativt hurtig stigning og et relativt hurtigt fald i
riboflavinspejlet i urinen (som er et mål for kroppens optagelse af
riboflavin). Ved administration af riboflavin med et præparat, der er
fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse,
25 udløses riboflavin i maven fra tabletten, som ikke kan forlade ma-
ven. Riboflavin, der som sagt ikke resorberes i maven, når derefter
temmelig jævnt sammen med de stoffer, der forlader maven, ned i
tyndtarmen, hvor det optages af kroppen. Det langsomt stigende, men
længere varende riboflavinindhold i urinen svarer til denne virk-
30 ningsmekanisme. Resultaterne viser klart, at riboflavin fra retard-
tabletter frigøres på det egnede absorptionssted over et forlænget
tidsrum. De to udprægede "spidser" af riboflavin fra tabletten kan
være fremkaldt af den enterohepatiske cirkulation, som, ifølge litte-
raturen, kan tilskrives en koncentrationsafhængig relation til leverens
35 behandling af riboflavin.

EKSEMPEL 8

Aspirinholdige retardtabletter fremstilles ud fra følgende granulater;

	Granulat A	mg
5	Acetylsalicylsyre	500
	Hydroxypropylmethylcellulose, 400 cps	125
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cps	3
	Totalvægt	628
10	Granulat B	
	Fældet calciumcarbonat	65
	Magnesiumcarbonat	20
	Mannitol	10
15	Carboxymethylcellulose	2
	Totalvægt	97

De to granulater blandes homogent og presses med 5 mg talkum til
 20 tabletter med en hårdhed på 5-6 SCE. Hårdheden bør ikke overstige
 11 SCE, hvis tabletterne skal forbliver svømmende.

EKSEMPEL 9

En antacida-retard-to-lagstablet kan fremstilles på følgende måde:

Lag A: omgående frigørelse

	Bestanddele	mg/tablet
	-----	-----
	FMA-11*	160,0
5	Methylcellulose	5,8
	Magnesiumoxid	80,0
	Primojel®**	10,0
	Magnesiumstearat	2,5
10	Totalvægt	----- 258,3

* Aluminiumhydroxid-magnesiumcarbonat-copræcipitat, Reheis Co.

** Natriumcarboxymethylstivelse, E. Mendel & Co., Carmel, New York, USA.

FMA-11 og magnesiumoxidet blandes i et egnet blandeapparat. Den resulterende blanding granuleres under anvendelse af en 2,5%'s opløsning af methylcellulose i en blanding af lige dele vand og ethylalkohol. Granulatet tørres natten over ved 60°C. Det tørre granulat formales, forenes med Primojel® og magnesiumstearat og blandes i 5 minutter. Den resulterende homogene blanding presses derefter på en sædvanlig to-lagstabletpresse.

Lag B: forsinket frigørelse

	Bestanddele	mg/tablet
	-----	-----
	FMA-11*	170
25	Magnesiumoxid	85
	Methylcellulose, 4000 cps (tør)	90
	Methylcellulose, 4000 cps (våd)	6
	Ethylcellulose	90
	Stivelse til direkte kompression	35
30	Syloid® *	30
	Magnesiumstearat	23
	Totalvægt	----- 529

* Renset siliciumdioxid - W.R. Grace & Co., Baltimore, Maryland, USA.

FMA-11 og magnesiumoxidet blandes i et egnet blandeapparat. Den resulterende blanding granuleres med en opløsning af våd methylcellulose i en blanding af lige dele vand og ethylalkohol, hvorefter granulatet tørres natten over ved 60°C. Det vundne granulat blandes med tør methylcellulose, ethylcellulose, stivelsen til direkte kompression og Syloid®, hvorefter hele blandingen gennemblendes grundigt i 10 minutter. Magnesiumstearatet tilsættes, og blandingen omrøres i yderligere 5 minutter. Denne blanding presses på en sædvanlig to-lagstabletmaskine sammen med lag A til en standard "concave capsule shape 0,79 cm x 1,91 cm". Den acceptable hårdhed for tabletterne ligger mellem 12 og 14 SCE, og det har vist sig, at hårdheden ikke må overstige 16 SCE.

15 En prøve af en således fremstillet antacida-tolagstablet anbringes i et bægerglas med mavesaft, hvorefter der omrøres med magnetisk omrører med lav hastighed. Det konstateres, at laget, der skal frigøres straks, skilles fra og straks i form af fine partikler synker ned på bunden af bægerglasset. Retardlaget forbliver svømmende i 2 timer under langsom frigørelse af aktivstof.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et farmaceutisk præparat med forlænget afgivelse af aktivt stof, ved hvilken det aktive stof blandes med hydrokolloider og terapeutisk inerte, farmaceutisk tolerable hjælpestoffer og eventuelt spiselige fedtagtige materialer, hvorefter der af blandingen dannes en fast lægemiddelform til oral administration såsom en kapsel eller en tablet, eventuelt en to-lagstablet, hvor det ene lag ikke har forlænget afgivelse,

k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes

30 a) 0,1-90 vægtprocent af ét eller flere lægemiddelaktive stoffer,

- b) 3,6-60 vægtprocent af ét eller flere terapeutisk inerte, farmaceutisk tolerable hjælpestoffer,
- c) 0-60 vægtprocent af ét eller flere spiselige fedtagtige materialer med en vægtfylde på mindre end 1 g/cm^3 og
- 5 d) 5-99,9 vægtprocent af ét eller flere hydrokolloider, som hydratiseres af mavesaften,

10 hvorhos hydrokolloidet eller hydrokolloiderne for størstedelens vedkommende tilsættes i tør ensartet form og blandes med den eller de i i det væsentlige tør tilstand forekommende komponent(er), og der foretages en eventuel bearbejdning i i det væsentlige tør tilstand, idet mængden af hydrokolloider, hjælpestoffer og fedtagtigt materiale vælges således, at præparatet i kontakt med mavesaften får en massefylde på mindre end 1.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
15 k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes ca. 20 - ca. 75 vægtprocent hydrokolloid.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes ca. 5 - ca. 30 vægtprocent fedtagtigt materiale.

20 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1-3,
k e n d e t e g n e t ved, at der som hydrokolloider anvendes methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxymethylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose eller blandinger deraf.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 978/75 (patent nr. 142802)
GB patent nr. 1070492
US patenter nr. 3065143, 3147187.