

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 164256 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4006/85

(51) Int.Cl.5

A 61 K 9/30

(22) Indleveringsdag: 02 sep 1985

(41) Alm. tilgængelig: 07 mar 1986

(44) Fremlagt: 01 jun 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 06 sep 1984 SE 8404467

(71) Ansøger: AKTIEBOLAGET *LEO; Box 941; 251 09 Helsingborg, SE

(72) Opfinder: Bo Magnus *Ekman; SE, Åke Rikard *Lindahl; SE

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) Præparat med kontrolleret afgivelse og fremgangsmåde til fremstilling heraf

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 888/84 (freml.skr. nr. 162470)

EP off.g.skrift nr. 13131

Andre publikationer: V. Gaunø Jensen: "Kommentarer til Galenikamono-grafier", København, 1970, side 509-513.

(57) Sammendrag:

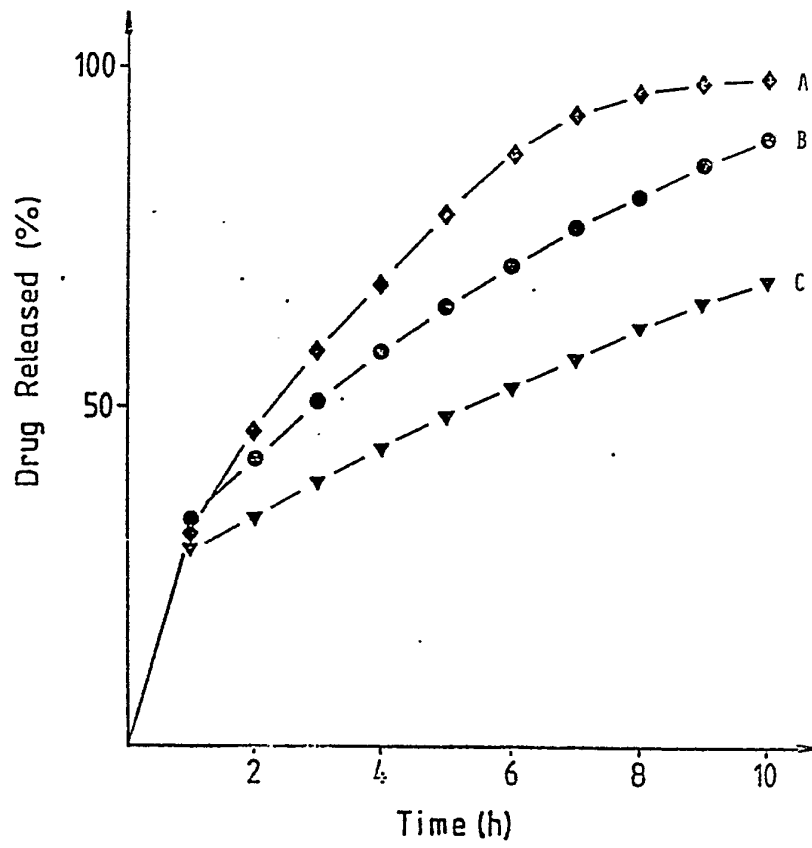
4006-85

Et farmaceutisk præparat med et tottrins-afgivelsesmønster omfatter en tabletkerne, der indeholder et lægemiddel, hvilken tablet er overtrukket med et overtræk, der i det væsentlige består af en filmdannende vanduoopløselig polymer, i hvilken der tilfældigt er fordelt fine vandoploselige partikler. De fine partikler omfatter et lægemiddelaktivt stof, som er det samme som eller forskelligt fra lægemidlet i tablet-kernen.

DK 164256 B

fortsættes

4006-85



Den foreliggende opfindelse angår et oralt farmaceutisk præparat med kontrolleret afgivelse, der har en totrins-afgivelsesprofil af det eller de farmakologisk aktive stoffer samt en fremgangsmåde til fremstilling af et sådant præparat.

- 5 Orale præparater med en totrins-afgivelsesprofil af det eller de aktive lægemidler er allerede kendte.

Almindeligt kendte lægemiddelpræparater, i hvilke et eller flere farmakologisk aktive stoffer har en totrins-afgivelsesprofil, omfatter en tabletkerne, hvorfra det aktive stof afgives, og et om-
10 givende overtræk, hvorfra det samme eller et andet stof afgives. Det omgivende overtræk påføres i et konventionelt overtrækningstrin. Afgivelsen fra kernen kan foregå med langsom, moderat eller stor hastighed.

Et oralt præparat af denne type er fx beskrevet i USA-patentskrift
15 nr. 3.538.214. I dette patentskrift beskrives et farmaceutisk præparat, der består af en tabletkerne, som omfatter et lægemiddel, der er opløseligt i gastrointestinale væsker, og et overtræk på denne kerne. Overtrækket består af et polymert stof, der forbliver i det væsentlige intakt og uopløseligt i de gastrointestinale væsker. Fine par-
20 tikler af et i vand let opløseligt stof er tilfældigt fordelt i overtrækket. Endvidere beskrives det i patentskriftet, at præparatet kan være forsynet med et yderligere overtræk, der blandt andet kan indeholde et andet farmakologisk aktivt stof.

Et andet præparat, som er karakteriseret ved en totrins-afgivelses-
25 profil, er beskrevet i EP-offentliggørelsesskrift nr. 13131. Af beskrivelsen og eksemplerne fremgår det, at denne type præparat omfatter en aktiv bestanddel, der er inkorporeret i en matrix med kontrolleret afgivelse, hvilken matrix omfatter en højere aliphatisk alkohol og en hydratiseret, vandopløselig hydroxyalkylcellulose. På
30 denne matrix er påført en standardfilmovertærkningsopløsning, i hvilken et andet aktivt middel er opløst eller suspenderet. Dette filmovertræk opløses ved kontakt med gastrointestinale væsker, hvorefter matrixen langsomt afgiver den aktive bestanddel.

DK patentansøgning 888/84 omhandler et osmotisk organ karakteriseret ved en tabletkerne indeholdende et aktivt stof, der er omgivet af en væg. Denne væg er overtrukket med et andet stof, der går i opløsning, når tabletten befinder sig i flydende omgivelser. Væsken fra omgivelserne trænger ind i tabletkernen, hvor det opløser det aktive stof indeholdt i denne. En passage i omtalte væg gør det muligt for det opløste stof i tabletkernen at blive afgivet til omgivelserne. Der er i dette patentskrift tale om et præparat, der fungerer ved hjælp af det osmotiske tryk.

10 I V. Gaunø Jensen, "kommentarer til Galenikamonografier" side 513 linie 6-10 anføres det helt generelt, at det er muligt at inkorporere en dosis af et aktivt stof i en tabletkerne, der er påført et overtræk indeholdende et andet aktivt stof, og at afgivelsen af stofferne vil kunne reguleres i nogen grad.

15 Et formål med den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe en hidtil ukendt farmaceutisk tablet med en totrins-afgivelse af ét eller flere lægemidler.

Et andet formål med den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe en fremgangsmåde, ved hvilken sådanne tabletter kan fremstilles under anvendelse af en enkelt overtrækningsproces.

Et tredje formål er at tilvejebringe en simpel og nyttig fremgangsmåde til opnåelse af en lang række totrins-afgivelsesmønstre.

Et fjerde formål er at tilvejebringe et lægemiddelpræparat, der kan tilbyde variable afgivelsesmønstre for forskellige lægemidler eller lægemiddelkombinationer.

Det orale farmaceutiske præparat ifølge opfindelsen med kontrolleret afgivelse og med en to-trins-afgivelsesprofil er ejendommeligt ved, at det omfatter en lægemiddeltabelt og et overtræk påført derpå, idet overtrukket i det væsentlige består af en filmdannende polymer, der er uopløselig i vand og gastrointestinale væsker, og et vandopløseligt poredannende materiale, som er tilfældigt fordelt i polymeren,

idet det poredannende materiale omfatter et lægemiddelaktivt stof i en terapeutisk virksom mængde.

Den foreliggende opfindelse angår også en fremgangsmåde til fremstilling af dette præparat med kontrolleret afgivelse, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at polymeren opløses i et opløsningsmiddel, 5 blandes med en suspension eller opløsning af det poredannende materiale til dannelse af en overtræksvæske, som påføres i form af en opløsning eller suspension på en lægemiddeltablet, og overtræksvæskens tørres, hvorved der tilvejebringes en polymerovertrukket tablet med 10 et vandopløseligt poredannende materiale tilfældigt fordelt i polymeren.

Der er med den foreliggende opfindelse tale om en elegant løsning på problemet med på en enkel måde at tilvejebringe et præparat med kontrolleret afgivelse af to forskellige aktive lægemidler eller et 15 og samme lægemiddel med to forskellige profiler samt en særdeles nyttig effekt og praktisk tilpasselighed med hensyn til afgivelsesmønstret, idet afgivelsesprofilen af det eller de aktive stoffer styres via regulering af stofmængden og stofsammensætningen i porerne, hvorved afgivelseshastigheden af det aktive stof i kernen styres 20 ved denne variation i porematerialet.

Præparatet ifølge opfindelsen er fordelagtigt for to principielt forskellige udførelsesformer med kontrolleret afgivelse.

En foretrukken udførelsesform for opfindelsen angår lægemiddelpræparater med mindst to forskellige farmakologiske eller lægemiddelaktive stoffer, der administreres samtidig. Ifølge denne udførelsesform 25 kan lægemidlet i kernen fx være kaliumchlorid, og det lægemiddelaktive stof, der er inkorporeret i det poredannende materiale, kan være et hurtigt udløsende diuretikum såsom metolazon, clopamid, ethacrynsyre, hydroflumethiazid, methylclothiazid, quinethazon, trichlormethiazid, chlorthiazid, chlorthalidon, cyclothiazid, furosemid, hydrochlorthiazid, polythiazid, bendroflumethiazid, cyclopenthiazid, 30 mefruzid og bumetanid.

Et andet eksempel er en kerne, der indeholder theophyllin eller theophyllinsalt såsom ethylendiamin-theophyllinat eller cholin-theophyllinat, og det poredannende materiale er et β -2-stimuleringsmiddel såsom salbutamol eller terbutalin.

- 5 I denne forbindelse skal det anføres, at ovennævnte USA-patentskrift nr. 3.538.214 beskriver en kombination af kaliumchlorid og hydrochlorthiazid, men i dette præparat er hydrochlorthiazidet til stede i et yderligere overtræk (jfr. eksempel 2). Som følge heraf er fremgangsmåden til kombination af to forskellige aktive stoffer i en og
10 samme tablet langt mere kompliceret ifølge den i USA-patentskriftet beskrevne fremgangsmåde end ifølge den foreliggende opfindelse, og derfor leder beskrivelsen i USA-patentskriftet bort fra den foreliggende opfindelse.

- Ifølge en anden udførelsesform omfatter det poredannende materiale
15 det samme lægemiddelaktive stof som kernen. En sådan formulering giver en hurtig afgivelse, hvilket medfører indledningsvis effektive plasmaniveauer, der derefter opretholdes som følge af præparatets kontrollerede afgivelsesvirkning. Eksempler på et lægemiddel, der egner sig til et sådant præparat, er phenylpropanolamin (PPA), der
20 bl.a. anvendes som middel mod næse- og sinuskongestion. Det anvendes også i vidt omfang som appetitundertrykkende middel. CNS-stimulering forårsaget af PPA kan, hvis det anvendes sent på dagen, indvirke på nattesøvnen. En ideel PPA-formulering vil derfor frembringe effektive plasmakoncentrationer om dagen, dvs. i 16 timer, medens den giver
25 lave eller forsvindende små plasmakoncentrationer om natten.

Andre interessante områder, hvor det samme aktive stof findes i kernen og som (en del af) det poredannende materiale i overtrækket, er penicilliner, cephalosporiner, benzodiazepiner, calciumantagonister, fx diltiazem og hypnotika med kortvarig virkning.

- 30 Afgivelsesmønsteret af det aktive stof fra tabletkernen kan tilpasses til at passe til forskellige krav ved at variere forholdet af poredannende materiale i forhold til overtrækspolymer, kombinationen af poredannende stoffer og overtrækkets tykkelse. Det foretrækkes ofte at vælge parametre, der giver overtrækket sådanne egenskaber, at der

opnås en konstant, dvs. 0-ordens, afgivelse af det aktive stof i kernen.

Det filmdannende polymere stof, der anvendes til overtræksblandinger, er farmaceutisk acceptable filmdannende polymerer, der er i det væsentlige vandopløselige, men opløselige i organiske opløsningsmidler, fx ketoner. Eksempler på sådanne stoffer er cellulosederivater, acrylpolymerer og andre højmolekylære polymerer såsom ethylcellulose, celluloseacetat, cellulosepropionat, cellulosebutyrat, cellulosevalerat, celluloseacetatpropionat, polyvinylacetat, polyvinylformal, polyvinylbutyral, tværbundet polymer af sesquiphenyldisiloxan, polymethylmethacrylat, polycarbonat, polyester, cumaron-indenpolymer, polybutadien, vinylchlorid-vinylacetat-copolymer, ethylen-vinylacetat-copolymer og vinylchloridpropylen-vinylacetatpolymer.

De polymere membraner, der påføres, kan også omfatte en blødgører. Som eksempler på blødgørere kan nævnes triacetin, acetyleret monoglycerid, rapsolie, olivenolie, sesamolie, acetyltributylcitrat, acetyltriethylcitrat-glycerol, sorbitol, diethyloxalat, diethylmalat, diethylfumarat, diethylsuccinat, diethylmalonat, dioctylphthalat, dibutylsebacetat, triethylcitrat, tributylcitrat, glycerol-tributyrat, polyethylenglycol, propylenglycol og blandinger heraf. Særlig foretrukne er blødgørere såsom acetyltributylcitrat, polyethylenglycol, bløst ricinusolie og glyceryl-triacetat.

Mængden af blødgører kan variere mellem 0,1 og 4 vægtprocent af overtræksvæsken.

Det poredannende materiale kan være et hvilket som helst stof, der giver den ønskede farmakologiske virkning, er farmaceutisk acceptabelt og opfylder følgende krav:

a) Når det overtrækkes i form af en suspension:

1. Det må være opløseligt i vand (gastrointestinale væsker).
2. Det må være i det væsentlige uopløseligt i de organiske

opløsningsmidler, der anvendes i overtrækningsprocessen, fx i acetone eller i methylethylketon.

3. Det bør have en partikelstørrelse på 0,5-100 μm .

b) Når det er opløst i overtrækket:

- 5 1. Det må være opløseligt i vand (gastrointestinale væsker).
2. Det må være i det væsentlige opløseligt i de organiske opløsningsmidler, der anvendes i overtrækningsprocessen, fx i acetone eller i methylethylketon.
3. Det bør have en partikelstørrelse på 0,5-100 μm

- 10 med det forbehold, at det poredannende materiale i a) og b) ovenfor ikke omfatter (farmakologisk inaktive mængder af) calciumcarbonat, calciumphosphater, magnesiumcitrat, magnesiumoxid, natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat, tetraethanolamin, propionsyre, sorbinsyre, salicylsyre og celluloseacetatphthalat, kaliumchlorid
- 15 eller natriumchlorid.

- Ifølge den foreliggende opfindelse kan der anvendes en lang række overtræk. Afhængig af fremstillingsprocessen og det forhold, at overtrækket påvirkes af flere faktorer (indvirkning af forskellig pH, forskellige enzymer, bevægelighed i tarmen), når det findes i den
- 20 levende krop, er det klart, at nogle filmdannende polymerer er mere velegnede end andre. Det har således vist sig, at en copolymer af vinylacetat og vinylchlorid giver gode resultater. En anden særlig foretrukken polymer er en terpolymer, der indeholder 80-95 vægtprocent polyvinylchlorid, 1-19 vægtprocent polyvinylacetat og 1-10 vægt-
- 25 procent polyvinylalkohol.

- Mængden af det poredannende materiale, der består af det lægemiddelaktive stof, afhænger af det indledningsvis krævede niveau af stoffet. For at få det ønskede langsomme afgivelsesmønster af lægemidlet i kernen kan det sommetider være nødvendigt, at det poredannende materiale omfatter yderligere mængder af vandopløseligt materiale, der opfylder de ovennævnte krav, og som er farmaceutisk acceptable og farmakologisk i det væsentlige inaktive i de anvendte mængder. Det samlede vægtforhold af poredannende materiale i forhold til
- 30

polymer afhænger af den valgte polymer og det ønskede afgivelsesmønster. Det yderligere inaktive materiale, der om nødvendigt inkorporeres i det poredannende materiale, kan fx bestå af saccharose, polyvinylpyrrolidon eller polyethylenglycol. Hvis der anvendes en
5 polyvinylacetat-copolymer eller en polyvinylacetat-polyvinylchlorid-polyvinylalkohol-terpolymer, er det ønskeligt, at vægtforholdet mellem alt det poredannende materiale og polymeren varierer mellem 0,1 og 20, fortrinsvis mellem 1 og 5, og især mellem 1,5 og 3.

Overtræksvæsken fremstilles på følgende måde:

- 10 En polymer, der fortrinsvis kan være en terpolymer, der indeholder 80-95 vægtprocent PVC (polyvinylchlorid), 1-19 vægtprocent PVAC (polyvinylacetat) og 1-10 vægtprocent PVOH (polyvinylalkohol), opløses i et opløsningsmiddel, fx acetone, methylenchlorid, methylethylketon, eller blandinger af acetone og ethanol, acetone og methylenchlorid eller lignende.
15

- De poredannende partikler, herunder det lægemiddelaktive stof og eventuelt yderligere inaktivt stof, formales enten ved tørformaling i en kuglemølle eller ved vådformaling i en formalingsindretning med glaskugler til en defineret partikelstørrelse, fortrinsvis mellem 0,5
20 og 100 μm . Partiklerne dispergeres i opløsningsmidler eller blandinger af opløsningsmidler, såsom de ovenfor nævnte, og blandes med polymeropløsningen til dannelse af overtræksvæsken.

- Afhængigt af tablettens størrelse og areal kan overtrækkets vægt variere mellem 10 og 170 mg pr. tablet, og overtrækkets tykkelse kan
25 variere mellem 25 og 300 μm , fortrinsvis mellem 50 og 200 μm .

Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler, hvor eksempel 1-3 beskriver præparater, hvori det samme aktive lægemiddel er til stede i kernen og i overtrækket.

EKSEMPEL 1

Phenylpropanolamin 75 mg

Tablet:

	Phenylpropanolamin	50	mg
5	Polyethylenoxid 6000	60	mg
	Saccharose M sigtet	72,6	mg
	Polyvinylpyrrolidon	5	mg
	Magnesiumstearat	2	mg
	Ethanol		

- 10 Bestanddelene blev blandet med undtagelse af magnesiumstearatet, fugtet med ethanol og tørret. Efter tørring blev pulveret blandet med magnesiumstearat, og blandingen blev komprimeret til tabletter.

Overtrækssuspensioner:

		A	B	C
15	Filmdannende terpolymer	7 mg	10 mg	14 mg
	Acetyltributylcitrat	2,23 mg	2,23 mg	2,23 mg
	Blæst ricinusolie	1,67 mg	1,67 mg	1,67 mg
	Phenylpropanolamin	25 mg	25 mg	25 mg
	Polyvinylpyrrolidon	1,34 mg	1,34 mg	1,34 mg
20	Acetone	526 mg	526 mg	526 mg

- Sigtet phenylpropanolamin blev dispergeret i acetoneopløsninger af polymeren og blødgøreren. Tabletterne blev overtrukket med suspensionerne i dragéekedel. Den filmdannende polymer, som anvendes i dette eksempel, bestod af en terpolymer af (PVC)M, (PVAC)N, (PVOH)O, hvor PVC betegner polyvinylchlorid, PVAC betegner polyvinylacetat, og PVOH betegner polyvinylalkohol, og M = 31, N = 1, og O = 2.
- 25

- Phenylpropanolamindiffusionen fra de tre typer tabletter med forskellige mængder polymer i overtrukket blev undersøgt under anvendelse af den i *United States Pharmacopeia*, 19. reviderede udgave, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania, 1975, s. 651 (= USP XX) beskrevne skovlmetode.
- 30

Det fremgår af tegningen, at alle tre typer tabletter giver en hurtig afgivelse af lægemidlet i den første time. Derefter kan der opnås en langsom afgivelsesopløsning i en længere periode. Hastigheden af den langsomme afgivelse kan varieres ved at ændre mængden af polymer.

5 EKSEMPEL 2

Tablet:

	Cefaclorum	340 mg
	Avicel PH	20 mg
	Pulveriseret saccharose H	143 mg
10	Aerosil	13 mg
	Stearin-talkum 50%	33 mg

Bestanddelene blev blandet i en dobbelt kegleblander og komprimeret til tabletter.

Overtræk:

15	Cefaclorum (sigtet)	60 mg
	Filmdannende polymer	14,3 mg
	Acetyltributylcitrat	2,7 mg
	Bløst ricinusolie	2,2 mg
	Polyvinylpyrrolidon	1,9 mg
20	Acetone	

Den filmdannende polymer bestod af en (PVC)M, (PVAC)N, (PVOH)O terpolymer, hvor M = 100, N = 1, og O = 8.

EKSEMPEL 3

Nitrazepam 6 mg

Tablet:

	Nitrazepam	4 mg	
5	Pulveriseret saccharose	120 mg	
	Polyethylenoxid 6000	110 mg	
	Polyvinylpyrrolidon	5 mg	
	Magnesiumstearat	2 mg	

- Bestanddelene med undtagelse af magnesiumstearatet blev blandet og
10 fugtet med ethanol. Efter tørring tilsattes magnesiumstearat, og
pulveret blev komprimeret til tabletter.

Overtræk:

	Filmdannende polymer ifølge		
	eksempel 1	9,8 mg	
15	Acetyltributylcitrat	1,87 mg	
	Bløst ricinusolie	1,40 mg	
	Nitrazepam (sigtet)	2 mg	
	Microniseret saccharose	23 mg	
	Acetone	530 mg	

20 EKSEMPEL 4

Nedenstående eksempel beskriver et præparat, hvor forskellige lægemiddelaktive stoffer er til stede i kernen og i overtrukket.

Tabletkernen indeholdt 1 g kaliumchlorid.

Overtrækssuspensionen havde følgende sammensætning:

Filmdannende polymer ifølge		
eksempel 1	180	g
Microniseret pulveriseret		
5 saccharose (partikelstørrelse		
1-10 μm)	409	g
Acetyltributylcitrat	40,9	g
Blæst ricinusolie	31,2	g
Bendroflumethiazid	34,0	g
10 Acetone ad	4400	g

Overtrækningen foregår i dragékedel, og overtrækssvasken sprøjtes på tabletterne ved hjælp af en luftfri spray-overtrækningsindretning. Der overtrækkes 5000 tabletter, og den gennemsnitlige membranvægt er 60 mg pr. tablet.

15 EKSEMPEL 5

Den i eksempel 1 beskrevne procedure blev fulgt, men der anvendtes nitrocellulose som filmdannende stof i stedet for terpolymeren.

EKSEMPEL 6

Der fulgtes den i eksempel 1 beskrevne procedure, men der anvendtes
20 celluloseacetat som filmdannende stof i stedet for terpolymeren.

PATENTKRAV

1. Oralt farmaceutisk præparat med kontrolleret afgivelse og med en tottrins-afgivelsesprofil,
k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en lægemiddeltabelt og et
25 overtræk påført derpå, idet overtrækket i det væsentlige består af en filmdannende polymer, der er uopløselig i vand og gastrointestinale væsker, og et vandopløseligt poredannende materiale, som er tilfæl-

digt fordelt i polymeren, idet det poredannende materiale omfatter et lægemiddelaktivt stof i en terapeutisk virksom mængde.

2. Præparat ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at det poredannende materiale omfatter et
5 lægemiddelaktivt stof, som adskiller sig fra det lægemiddelaktive
stof i kernen.

3. Præparat ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at det lægemiddelaktive stof i det pore-
dannende materiale er det samme stof, som det lægemiddelaktive stof,
10 som er til stede i kernen.

4. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,

k e n d e t e g n e t ved, at det poredannende materiale også om-
fatter et stof, der er opløseligt i vand og gastrointestinale væsker
og terapeutisk i det væsentlige inaktivt i den anvendte mængde, idet
15 mængden er tilstrækkelig til at give en forudbestemt afgivelsespro-
fil.

5. Præparat ifølge krav 2,

k e n d e t e g n e t ved, at lægemidlet i kernen er kaliumchlorid,
og at det lægemiddelaktive stof, som er inkorporeret i det poredan-
20 nende materiale, er et hurtigt udløsende diuretikum.

6. Præparat ifølge krav 3,

k e n d e t e g n e t ved, at det lægemiddelaktive stof er valgt
blandt phenylpropanolamin, et penicillin, cephalosporin, benzodiazepin,
en calciumantagonist og et hypnotikum med kortvarig virkning.

25 7. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-5,

k e n d e t e g n e t ved, at den filmdannende polymer er valgt
blandt cellulosederivater, acrylpolymerer og vinylpolymerer.

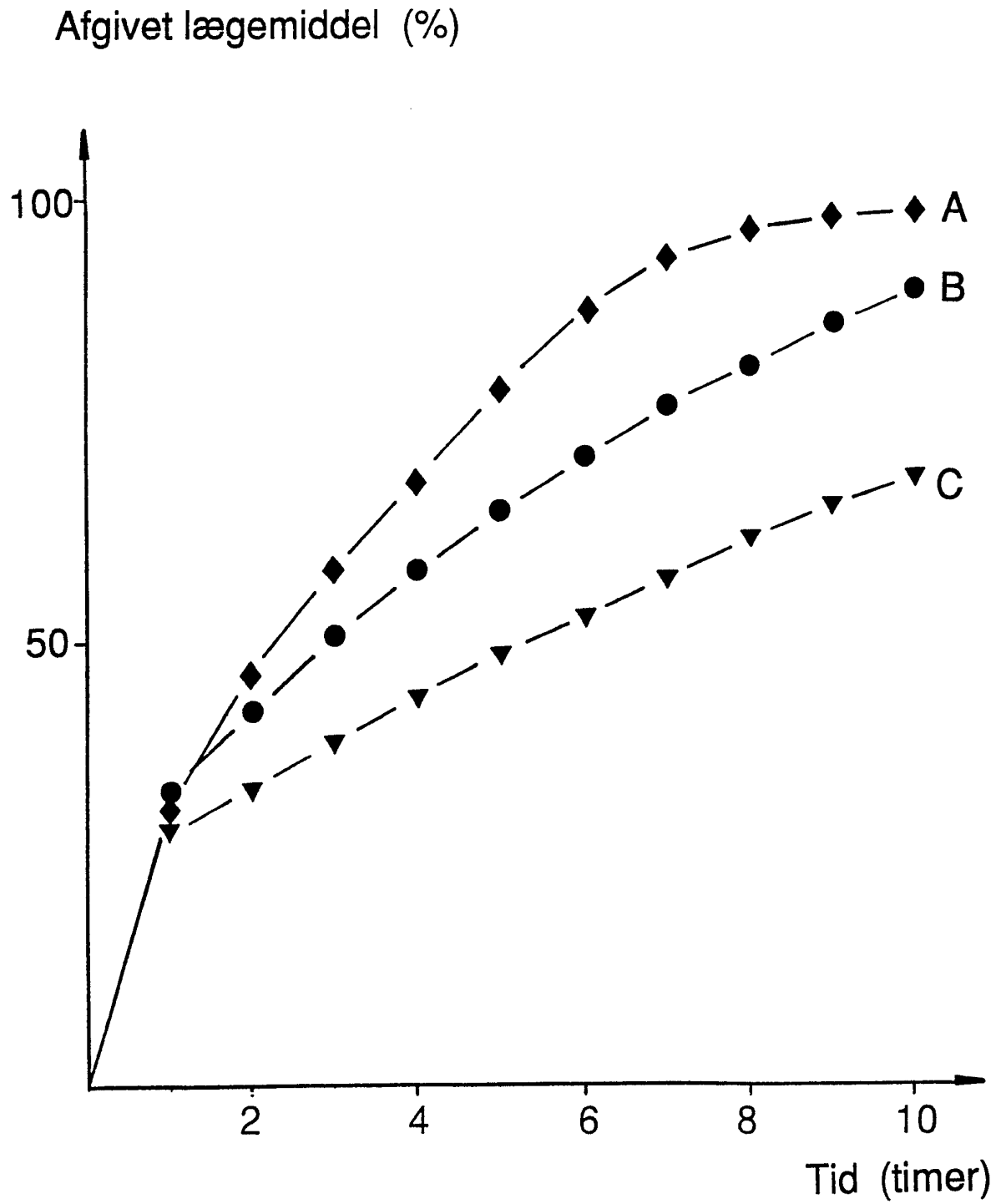
8. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,

k e n d e t e g n e t ved, at den filmdannende polymer er en terpo-
30 lymer bestående af polyvinylchlorid, polyvinylacetat og polyvinylal-
kohol.

9. Fremgangsmåde til fremstilling af et præparat med kontrolleret afgivelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at polymeren opløses i et opløsningsmiddel, der blandes med en suspension eller opløsning af det poredannende materiale til dannelse af en overtræksvæske, som påføres i form af en opløsning eller suspension på en lægemiddeltabelt, hvorefter denne tørres, hvorved der tilvejebringes en polymerovertrukket tablet med et vandopløseligt poredannende materiale tilfældigt fordelt i overtrækket.
- 10 10. Fremgangsmåde ifølge krav 9,
k e n d e t e g n e t ved, at det poredannende materiale omfatter et lægemiddelaktivt stof, som er forskelligt fra det lægemiddelaktive stof, der findes i kernen.
11. Fremgangsmåde ifølge krav 9,
15 k e n d e t e g n e t ved, at det lægemiddelaktive stof i det poredannende materiale er det samme stof, som det stof, som findes i lægemiddelkernen.
12. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 9-11,
k e n d e t e g n e t ved, at det poredannende materiale også omfatter et stof, som er opløseligt i vand og gastrointestinale væsker og terapeutisk i det væsentlige inaktivt i den anvendte mængde, idet mængden er tilstrækkelig til at give en forud valgt afgivelsesprofil.
13. Fremgangsmåde ifølge krav 10,
k e n d e t e g n e t ved, at lægemidlet i kernen er kaliumchlorid,
25 og at det lægemiddelaktive stof i det poredannende materiale er et hurtigt udløsende diuretikum.
14. Fremgangsmåde ifølge krav 11,
k e n d e t e g n e t ved, at det lægemiddelaktive stof er valgt blandt phenylpropanolamin, en penicillin, cephalosporin, et benzodiazepin, en calciumantagonist og et hypnotikum med kortvarig virkning.
30

15. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 10-14,
k e n d e t e g n e t ved, at den filmdannende polymer er valgt
blandt cellulosederivater, acrylpolymerer og vinylpolymerer.

16. Fremgangsmåde ifølge et hvilken som helst af kravene 10-15,
5 k e n d e t e g n e t ved, at den filmdannende polymer er en terpo-
lymer bestående af polyvinylchlorid, polyvinylacetat og polyvinylalkohol.

**Fig. 1**