



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLAGGNINGSSKRIFT

88674

C (40) Patentti myönnetty
Patent meddelat 23 03 1988

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61K 9/22, 9/52, 9/70

(21) Patentihakemus - Patentansökning	862967
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	17.07.86
(24) Alkupäivä - Löpdag	17.07.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.01.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.03.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
19.07.85 DE 3525767 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim am Rhein, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Zierenberg, Bernd, Veit-Stoss-Strasse 4, 6507 Ingelheim am Rhein, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en farmaceutisk produkt

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 122574 (A 61K 9/22), EP A 86997 (A 61K 9/70)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on farmaseuttinen
valmiste, joka on kantajamateriaalin
muodossa, joka sisältää lääkeainetta
ja josta tehoaineen vapautuminen on
kontrolloitua ja hidastettua, sekä
tämän valmistusmenetelmä. Muuttamalla
hiukkaskokoa ja lasittumislämpötilaa
voidaan säätää tehoaineen vapautumista.

Uppfinningen avser ett farmaceutiskt
preparat i form av ett bärarmaterial, som
innehåller ett läkemedelseffektivämne
med kontrollerbar och fördröjd frigöring
av effektivämne, samt ett förfarande för
dettas framställning.
Genom variation av partikelstorleken och
glastemperaturen kan frisättningen av ef-
fektivämnet inställas.

Menetelmä farmaseuttisen valmisteiden valmistamiseksi - För-
farande för framställning av en farmaceutisk produkt

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä farmaseuttisen valmisteiden valmistamiseksi, jolla valmisteella on ohjaavasti kontrolloitu ja hidastettu tehoaineen vapautuminen ja joka sisältää emulsiopolymerisaattiin pohjautuvaa kantaja-ainetta lukuunottamatta valmisteita, jotka muodostuvat emulsiopolyakrylaateista, joiden hiukkaskoko on noin 140 nm ja joiden lasittumislämpötila on noin 30°C.

Tunnettua on, että voidaan valmistaa kapseleiden, tablettien ja kalvojen muodossa farmaseuttisia valmisteita, jotka mahdollistavat tehoaineen tasaisena pysyvän vapautumisen ja siten säilyttävät kehossa tehoaineen vakiona pysyvän konsentraation vapautumista tavallisesti sopivien päällysteiden avulla, kuten esimerkiksi kalvotableteissa. Depot-muotoja voidaan myös valmistaa erilaisten kantajien granulaattiseoksista, jotka vapauttavat lääketehoaineen eri nopeuksilla. Patenttijulkaisusta DE-OS 33 14 003 tunnetaan osiin jaettava tabletti, josta tehoaineen vapautuminen on hidastettua. Tässä tabletissa, joka on valmistettu emulsiopolymeroidusta polyakrylaatista, ohjataan vapautumisnopeutta raekoon sekä raekokojakaantuman avulla.

Transdermaaliseen applikointiin tarkoitetuissa järjestelmissä voidaan tehoaineen vapautumista säätää myös erityisillä membraaneilla (US-PS 3 731 683) tai myös apuaineiden, kuten esimerkiksi amiinien, rasvojen tai korkeampien alkoholien avulla.

Tekniikan tason mukaiset, tunnetut farmaseuttiset valmisteet, joista tehoaineen vapautuminen on hidastettua, eivät ole aina käytännössä osoittautuneet täysin tyydyttäviksi. Toisaalta tabletit, jotka on päällystetty kalvolla, muuttavat vapautumisominaisuuksiaan jakamisen jälkeen, toisaalta raekoon säätäminen asettaa rajat patenttijulkaisusta DE-OS 33 14 003 tunnetulle tehoaineen vapautumisen kontrollointimahdollisuudelle, koska raekokoa ei voida valita mielivaltaisen vapaasti. Rae-

kokoa rajoittavat sekä ylhäältä että alhaaltapäin tekniset ongelmat, kuten esimerkiksi tehoaineella kuormattujen granulaatti-hiukkasten epähomogeenisuus ja alin määrä, joten kaikissa tapauksissa ei voida säätää tehoainetta vastaavaa optimaalista vapautumisnopeutta.

Yllättäen on havaittu, että emulsiopolymeroidusta kantajamateriaalista olevassa farmaseuttisessa valmisteessa voidaan vapautumisnopeutta säätää yksinkertaisesti muuttamalla emulsiopolymeroitujen polymeeripallosten hiukkaskokoa sekä muuttamalla polymeerin lasittumislämpötilaa.

Raekoon, hiukkaskoon ja lasittumislämpötilan muutosten yhdistelmän avulla on mahdollista säätää laajalla alueella farmaseuttisen valmisteen tehoaineen vapautumista käytettäessä jauhemaisia farmaseuttisia valmisteita, kuten esimerkiksi tabletteja tai kapsелеita. Kun farmaseuttiset valmisteet ovat transdermaalisisina kalvoina, voidaan vapautumisnopeutta säätää muuttamalla kerrospaksuutta välillä 40 ja 200 μm , parhaiten 60 - 140 μm , hiukkaskokoa ja lasittumislämpötilaa.

Hiukkaskoko tarkoittaa polymeerimateriaalin hiukkashalkaisijaa sen valmistamisen jälkeen ollen keksinnön mukaisesti 50 - 500 nm. Hiukkaskokoa (halkaisijaa) voidaan säätää polymerointiolosuhteiden avulla. Hiukkaskoon pienentäminen nostaa vapautumisnopeutta.

Lasittumislämpötilaa voidaan säätää muuttamalla monomeerikoostumusta. Keksinnön mukaisesti se on välillä -20 ja $+80^{\circ}\text{C}$, parhaiten välillä -20 ja $+40^{\circ}\text{C}$, erityisen suositellusti välillä -10 ja $+30^{\circ}\text{C}$. Lasittumislämpötilan nousu liittyy vapautumisnopeuden alenemiseen.

Raekoko on välillä 10 ja 500 μm . Raekoon säätämistä varten liuotetaan emulsiopolymeroitu polymeeri, jolla on määrätty hiukkaskoko, yhdessä tehoaineen kanssa sopivaan liuottimeen, minkä jälkeen kaadetaan kalvoksi ja liuotin haihdutetaan.

Tämän jälkeen kalvo jauhetaan haluttuun raekokoon, mahdollisesti lasittumislämpötilansa alapuolella, ja tarvittaessa seulotaan.

Kantajiksi sopivat sellaiset polymeerit, jotka voidaan valmistaa emulsiopolymerointimenetelmällä, kuten esimerkiksi PVC, polylaktidi, polystyreeni, polyvinyyliasetaatti, polybutadieeni, polyakryylnitriili, polyvinyyliesteri, polyvinyylietteri ja niiden kopolymerit. Parhaiten pidetään akryyli- ja metakryylihapon metyyli- ja/tai etyyliestereiden emulsiopolymeroituja kopolymerisaatteja. Emulsiopolymeerin molekyylipainon tulisi olla välillä 10^4 ja 10^7 . Kantajan talteenotto kiinteänä aineena voi tapahtua esimerkiksi pakaskuivaamalla, jolloin polymerisaattihiukkaset säilyttävät muotonsa ja kokonsa.

Keksinnön mukaan farmaseuttisen valmisteen valmistaminen voi tapahtua siten, että suspendoidaan hiukkaskokoon 50 - 500 nm polymerisoitua emulsiopolymerisaattia, jonka lasittumislämpötila on välillä -20°C ja $+80^{\circ}\text{C}$ yhdessä vaikuttavan lääkeaineen kanssa liuottimeen,

(a) vaikuttavaa ainetta sisältävä polymeeriliuos valetaan kalvoksi ja liuotinaineen haihduttamisen jälkeen mahdollisesti vaikuttavaa ainetta sisältävä kalvo varustetaan höyryä läpäisemättömällä taustakerroksella ja tehdään halutun muotoiseksi, tai

(b) liuotin haihdutetaan, kiinteä lääkeainetta sisältävä emulsiopolymerisaatti jauhetaan raekokoon välillä 10 - 500 μm alle lasittumislämpötilan olevassa lämpötilassa, työstetään tavanomaisilla tabletointiapuvälineillä ja puristetaan tabletti tai käytetään kapseliin,

jolloin hiukkaskokoon pieneneminen nopeuttaa tehoaineen vapautumista, ja lasittumislämpötilan kohoaminen pienentää vapautumisnopeutta.

Tehoaineen ja emulsiopolymerisaatin sisältävän suspension liuottimina tulevat kysymykseen sellaiset liuottimet, joilla on alhainen haihtumispiste, kuten esimerkiksi alhaalla kiehuvat alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli, etanoli, asetoni, metyylietyyliketoni, halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi, etikkahappometyyli- ja etyyliesteri, asetikahappometyyli- ja etyyliesteri, tai eetterit, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraani tai dioksaani, tai dimetyylisulfoxidi, alhaalla kiehuvat frigeenit, tai myös näiden liuottimien seokset.

Tehoaineen vapautumisnopeutta voidaan lisäksi muuttaa sopivien apuaineiden, so. diffuusioon vaikuttavien aineiden avulla. Näihin nk. apuaineisiin lukeutuvat esimerkiksi polyvinyylipyrrolidoni, selluloosaesterit, amiinit, rasvat ja korkeammat alkoholit. Haluttaessa näitä aineita voidaan lisätä tehoaineliuokseen.

Tämä liuos voidaan jatkokäsitellä seuraavalla tavalla:

Tehoainepitoinen farmaseuttinen valmiste, joka on transdermaaliseen terapeuttiseen applikointiin tarkoitettuna kalvona, valmistetaan siten, että saatu liuos kaadetaan kerrospaksuudeltaan määrätyksi kalvoksi, joka mitoitetaan siten, että liuottimen haihduttamisen jälkeen kalvon kerrospaksuus on välillä 40 ja 200 μm , parhaiten 60 - 140 μm . Tämän jälkeen kalvo voidaan varustaa höyryä läpäisemättömällä taustakerroksella ja mahdollisesti liimakerroksella ja tehdä muotoonsa.

Jauhemuodossa oleva tehoainepitoinen farmaseuttinen valmiste valmistetaan siten, että edellä kuvatun liuoksen liuotin, kun on kysymys kosteudelle tai hapettumiselle herkistä lääkeaineista, poistetaan mahdollisesti suojakaasun alla ja saatu jäännös jauhetaan lasittumispisteensä alapuolella haluttuun raekokoon välillä 10 ja 500 μm . Tarvittaessa jauhaaminen voidaan suorittaa myös inerttien apu- tai kantaja-aineiden, kuten laktoosin, magnesiumstearaatin, hienojakoisen piimaan tai

samantapaisten hienojakoisten liukuaineiden kanssa. Tehoainepitoisen emulsiopolymerisaatin massasuhdetta hienojakoiseen täyteaineeseen voidaan vaihdella laajoissa rajoissa suhteen ollessa noin 10:1 - 1:4. Jatkokäsittely tableteiksi tai kapsleiksi tapahtuu tunnetuilla menetelmillä käyttämällä tavanomaisia apuaineita, kuten esimerkiksi sideaineita, inerttejä täyteaineita, liuku- ja voiteluaineita sekä tehostusaineita.

Eräs hyvänä pidetty suoritusmuoto on jakotabletti, koska keksinnön mukaan saatu valmiste säilyttää edulliset ominaisuutensa myös jokaisessa murretussa kappaleessa. Valmistettaessa transdermaaliseen applikointiin tarkoitettuja kalvoja voidaan vapautumisnopeutta säätää muuttamalla hiukkaskokoa ja lasittumislämpötilaa, kun kalvon paksuus ja mukaan työstetty lääkeainemäärä ovat annettuja.

Kantajaa enemmän kuormitettaessa tiedetään vapautumisnopeuden nousevan huomattavasti, jolloin tehoaineen hidastettu vapautuminen ei ole enää mahdollista. Tätä voitiin kompensoida suurentamalla raekokoa, mutta tällöin syntyi kuitenkin vaara, että kuormattujen hiukkasten pienin määrä tabletissa laskee alle kriittisen määrän, joka on 400 (tällöin ei voida enää varmistaa lääketehoaineen homogeenista jakaantumista tablettista tablettiin). Keksinnön mukaisesti voidaan tämä ongelma ratkaista emulsiopolymeroidun kantajan korkeamman lasittumislämpötilan ja suuremman hiukkaskoon avulla, jolloin raekoko voidaan tällöin suurelta osin pitää vakiona. Tämä tekee mahdolliseksi sen, että tableteissa, kapsleissa tai kalvoissa voidaan kantajamateriaalia kuormittaa lääkeaineella oleellisesti enemmän.

Keksinnön mukaisesti voidaan myös säätää lääkeaineen ja kantajan suhde suotuisammaksi ja siten laajentaa depot-periaate enemmän annosteltaviin lääkeaineisiin, koska suuremmalla kuormituksella voidaan vapautumisnopeutta säätää laajemmalla alueella kuvattujen parametrien, so. hiukkaskoon, raekoon ja lasittumislämpötilan avulla.

Keksinnön mukaisesti valmistetut valmisteet sisältävät yleensä tehoainetta välillä 0,1 ja 30 painoprosenttia, parhaiten 1 - 10 painoprosenttia.

Esimerkit

A) Kalvot

Esimerkki 1:

Taulukossa I esitetyt emulsiopolymeroidut polyakrylaatit tehdään transdermaalisiksi kalvoiksi ja näistä tutkitaan niiden vapautumisnopeudet.

Taulukko I: Emulsiopolymeroitu polyakrylaatti.

Lateksihiukkasten hiukkashalkaisija	Lasittumislämpötila	Kalvoerä
50 - 100 nm	- 8°C	A
50 - 100 nm	+ 29°C	B
100 - 150 nm	- 8°C	C

Lateksihiukkaset saadaan kuivaamalla vesi kulloinkin käytettyä dispersiosta (Röhm GmbH, Darmstadt). 21,3 g kuivattua polyakrylaattia ja 1,6 g klonidiinia liuotetaan yhdessä 142 g:aan asetonia ja kaadetaan kalvoiksi tasaisen pinnan päälle. Liuottimen haihduttamisen jälkeen kerrospaksuus oli 80 µm. Vapautumisnopeus määritettiin 37°C:ssa vasten vesipitoista mediumia (pH 7). Vapautumisanalyysit suoritettiin HPLC:n avulla.

Taulukossa II on annettu kolmelle eri lateksityypille saadut diffuusiokerroimet:

Taulukko II:

Kalvoerä	Diffuusiokerroin D /cm ² /päivä/
A	5,5 10 ⁻⁶
B	4,4 10 ⁻⁶
C	1,4 10 ⁻⁶

Kuviossa I on esitetty vapautumisnopeudet kolmelle fysikaalisesti erilaiselle lateksille. Käyrien kulusta voidaan havaita, että vapautumisnopeuteen voidaan vaikuttaa sekä lateksien hiukkaskoon että lasittumislämpötilan avulla.

Esimerkki 2:

Taulukossa III esitetyt, vinyylidikloridin ja akryylihapoes-
terin emulsiopolymeroidut kopolymerisaatit tehdään transder-
maalisiksi kalvoiksi ja näistä tutkitaan niiden vapautumis-
nopeudet.

Taulukko III

	VA 381A	VA 381B
Polymerin kiintoainepitoisuus dispersiossa	44,6 %	44,7 %
Kalvonmuodostumislämpötila (~ lasittumislämpötila)	-67°C	~ 0°C
Lateksien halkaisija (hiukkaskoko)	261 nm	262 nm

Molemmat emulsiopolymeroimalla saadut materiaalit eroavat lasittumislämpötilansa ja siten polymerin pehmeiden suhteen. Lateksikoko on kummassakin tuotteessa sama. Polymeri saadaan kuivaamalla vesipitoinen dispersio, minkä jälkeen se liuotetaan yhdessä klonidiini-lääkeaineen kanssa metyleenikloridiin ja valetaan tunnetulla tavalla kalvoiksi, joiden kerrospaksuus on noin 100 µm. Lääkeaineen vapautuminen 3 cm³ - suuruisesta CPA-kalvosta (CPA = kontrolloitu perkutaani applikointi) saadaan USP-testauslaitteessa. Pitoisuus määritetään HPLC:lla.

Taulukossa IV on annettu eri aikoihin mennessä vapautuneet klonidiinimäärät (prosentteina). Vapautumisnopeus laskee lasittumislämpötilan noustessa, so. mitä kovempi lateksi, sitä hitaampi vapautuminen.

Taulukko IV

Aika päivinä	Vapautunut klonidiinimäärä, %	
	Tuote <u>VA 381A</u>	Tuote <u>VA 381B</u>
0,33	26,3	50,9
1	47,2	67,7
4	66,8	73,0
5	70,2	74,4

Kalvon paksuus: 100 μm , kuormitusmäärä: 0,7 mg klonidiini/ cm^2

B) Tabletit:

Kolme erilaista polyakrylaattityyppiä työstetään yhdessä tehoaineen kanssa tableteiksi. Näiden vapautumisominaisuudet on esitetty kuviossa II.

Polymeerit D (Eudragit E 30 D) ja E ovat emulsiopolymeroituja polyakrylaatteja, polymeeri F (Eudragit RS 100) on Röhm GmbH, Darmstadt, yhtiön ainepolymeroitu polyakrylaatti. Kummallakin polymeerityypillä E ja F on suurin piirtein sama lasittumislämpötila ($T_g \sim 30^\circ\text{C}$), mutta ne ovat kuitenkin fysikaalisesti eri muodoissa: Pallomainen lateksi (E) tai polymeerikeränen (F). Polyakrylaatin D, joka myös on pallomainen lateksi, lasittumislämpötila on $T_g = -8^\circ\text{C}$. Lasittumislämpötilaa voidaan säätää muuttamalla polymeerin muodostavien monomeerien määräsuhteita polymerointiolosuhteiden avulla.

Esimerkki 1:

Sopivassa astiassa sekoitetaan keskenään 23,75 g polymeeriä E ja 400 ml asetonia, kunnes muodostuu kirkas liuos, minkä jälkeen lisätään tehoaineliuos, joka sisältää 1,25 g B-HT 933-emästä 100 ml:ssa metanolia. Näin saadusta liuoksesta haihdutetaan liuotin suojakaasukehän (N_2) alla ja jäljelle jäänyt tehoaineella kuormitettu kalvo jäähdytetään kuivajään avulla noin -40°C :een ja jauhetaan erittäin laktoosin kanssa määräsuhteessa 9:1 samalla jäähdyttäen myllyssä, jossa on

pyörivät veitset. Saadaan helposti valuva jauhe, jossa tehoaineella kuormitettu polyakrylaatti on normaalijakautunut logaritmisesti välillä 65 ja 500 μm .

Edellä kuvatulla tavalla saatu seos puristetaan seuraavassa työvaiheessa tunnetuilla menetelmillä tavanomaisten tabletoinnin apuaineiden, kuten esimerkiksi maitosokerin, maissitärkkelyksen, kolloidaalisen piihapon ja/tai magnesiumstearaatin kanssa tableteiksi, joissa tehoainekuormitus on 5 % laskettuna polymeerikantajasta.

Esimerkki 2:

Esimerkin 1 mukaisesti työstetään 95 g polymeeriä F, joka on liuotettu 250 ml:aan dikloorimetaania, ja 5,0 g B-HT 933-emästä 40 ml:ssa metanolia, kalvoksi, jauhetaan ja puristetaan tableteiksi.

Esimerkki 3:

Esimerkin 1 mukaisesti työstetään 95 g polyakrylaattia E, joka on liuotettu 500 ml:aan asetonia, ja 5,0 g B-HT 933-emästä 40 ml:ssa metanolia, kalvoksi, jauhetaan ja puristetaan tableteiksi.

Tablettien in vitro-vapautuminen suoritettiin USP XVII-testauslaitteessa 37°C:ssa, jolloin vastaanottavana aineena oli vesi, pH 7. Analyysit suoritettiin HPLC:n avulla.

Kuviosta II voidaan havaita, että ainepolymeroidun polyakrylaatin tehoaine on vapautunut lähes täydellisesti jo 2 tunnin kuluttua, kun taas emulsiopolymeroidulla polyakrylaatilla voidaan säätää lasittumislämpötilan avulla haluttu vapautumisprofiili, esimerkiksi lääkeaineen vapautumisarvoiksi: t_{1h} 19 %, t_{6h} 60 %.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, jolla valmisteella on ohjaavasti kontrolloitu ja hidastettu tehoaineen vapautuminen ja joka sisältää emulsiopolymerisaattiin pohjautuvaa kantaja-ainetta lukuunottamatta valmisteita, jotka muodostuvat emulsiopolyakrylaateista, joiden hiukkaskoko on noin 140 nm ja joiden lasittumislämpötila on noin 30°C, t u n n e t t u siitä, että suspendoidaan hiukkaskokoon 50 - 500 nm polymerisoitua emulsiopolymeriaattia, jonka lasittumislämpötila on välillä -20°C ja +80°C yhdessä vaikuttavan lääkeaineen kanssa liuottimeen,

(a) vaikuttavaa ainetta sisältävä polymeeriliuos valetaan kalvoksi ja liuotinaineen haihduttamisen jälkeen mahdollisesti vaikuttavaa ainetta sisältävä kalvo varustetaan höyryä läpäisemättömällä taustakerroksella ja tehdään halutun muotoiseksi, tai

(b) liuotin haihdutetaan, kiinteä lääkeainetta sisältävä emulsiopolymerisaatti jauhetaan raekokoon välillä 10 - 500 µm alle lasittumislämpötilan olevassa lämpötilassa, työstetään tavanomaisilla tabletointiapuvaineilla ja puristetaan tabletiksi tai käytetään kapsleihin,

jolloin hiukkaskokoon pieneneminen nopeuttaa tehoaineen vapautumista, ja lasittumislämpötilan kohoaminen pienentää vapautumisnopeutta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emulsiopolymerisaatin lasittumislämpötila on välillä -10 ja +30°C.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kantajan, jossa on lääketehoaine, raekoko on 10 - 500 µm.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että kalvon kerrospaksuus on välillä 40 ja
200 μm , parhaiten 60 - 140 μm .

5. Patenttivaatimuksen 1, 2, 3 tai 4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kantaja muodostuu emulsiopoly-
meroidusta kopolymerisaatista.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että polymeeri muodostuu akryyli- ja metakryylihapon
metyyli- ja/tai etyyliestereiden emulsiopolymeroidusta kopoly-
merisaatista.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että se sisältää tehoainetta välillä
0,1 ja 30 %, parhaiten 1 - 10 %.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmaceutiskt preparat, vilket preparat uppvisar en reglerat kontrollerad och retarderad frigöring av det aktiva ämnet och som innehåller en på ett emulsionspolymerisat baserat bärare med undantag för preparat som består av emulsionspolyakrylater med en partikelstorlek på ca 140 nm och vars glasningstemperatur är ca 30°C, k ä n n e t e c k n a t därav, att en till en partikelstorlek av 50 - 500 nm polymeriserad emulsionspolymerisat med en glasningstemperatur av mellan -20°C och +80°C suspenderas med det aktiva ämnet i ett lösningsmedel,

(a) det aktiva ämnet innehållande polymerlösningen utbredds till en film och efter dunstningen av lösningsmedlet förses det aktiva ämnet innehållande filmen eventuellt med ett ånga ogenomträngligt underskikt och bearbetas till önskad form, eller

(b) lösningsmedlet dunstas, det fasta läkemedlet innehållande emulsionspolymerisatet malas till en partikelstorlek av mellan 10 - 500 µm vid en temperatur under glasningstemperaturen, bearbetas med sedvanliga tabletteringshjälpmedel och pressas till tabletter eller används i kapslar,

varvid avtagande partikelstorlek ökar frigöringen av det aktiva ämnet, och en höjning av glasningstemperaturen minskar frigöringshastigheten.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att emulsionspolymerisatets glasningstemperatur är mellan -10 och +30°C.

3. Förfarande enligt patentkraven 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att bärarens med det aktiva läkemedlet partikelstorlek är 10 - 500 µm.

4. Förfarande enligt patentkraven 1 eller 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att filmens skikttjocklek är mellan 40
och 200 μm , företrädesvis mellan 60 - 140 μm .
5. Förfarande enligt patentkravet 1, 2, 3 eller 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att bäraren består av ett emulsionspoly-
meriserat kopolymerisat.
6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t
därav, att polymeren består av akryl- och metakrylsyrans
metyl- och/eller etylestrars emulsionspolymeriserade kopoly-
merat.
7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 6, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att det innehåller aktivt ämne mellan
0,1 och 30 %, företrädesvis 1 - 10 %.

FIG.1

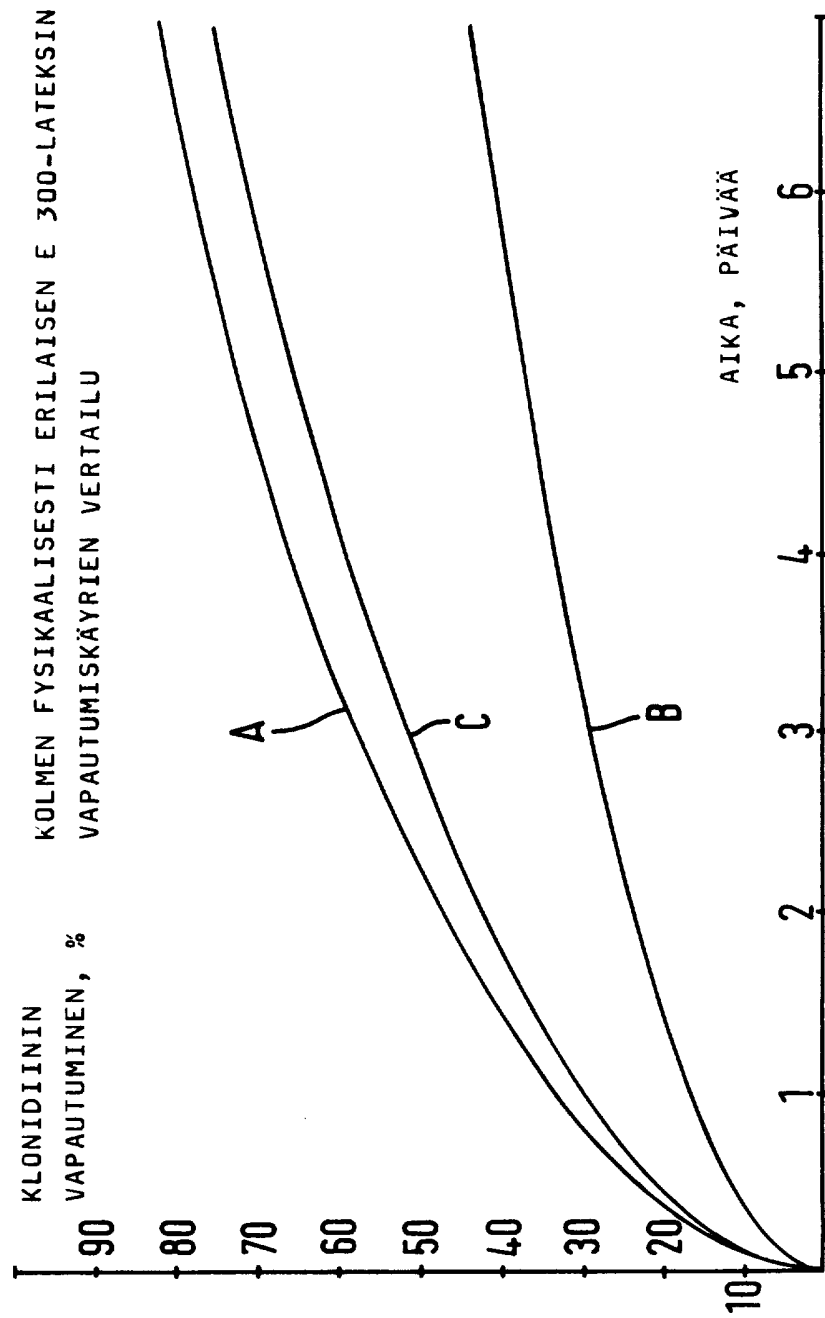


FIG. 2

