



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4781/86

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/135

(22) Indleveringsdag: 07 okt 1986

A 61 K 9/22

(41) Alm. tilgængelig: 12 apr 1987

(44) Fremlagt: 15 feb 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 okt 1985 SE 8504721

(71) Ansøger: AKTIEBOLAGET \*HAESSLE; 431 83 Moelndal, SE

(72) Opfinder: Ulf Erik \*Jonsson; SE, John Anders \*Sandberg; SE, John Albert \*Sjogren; SE

(74) Fuldmægtig: Lehmann & Ree A/S

(54) Metoprololpræparat med styret, kontinuerlig afgivelse af det aktive stof, farmaceutisk præparat indeholdende samme og fremgangsmåde til fremstilling af metoprololpræparatet samt anvendelse af metoprololpræparatet til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af kardiovaskulære lidelser

(56) Fremdragne publikationer

SE ans. nr. 8400085 = freml.skrift nr. 457505

(57) Sammen drag:

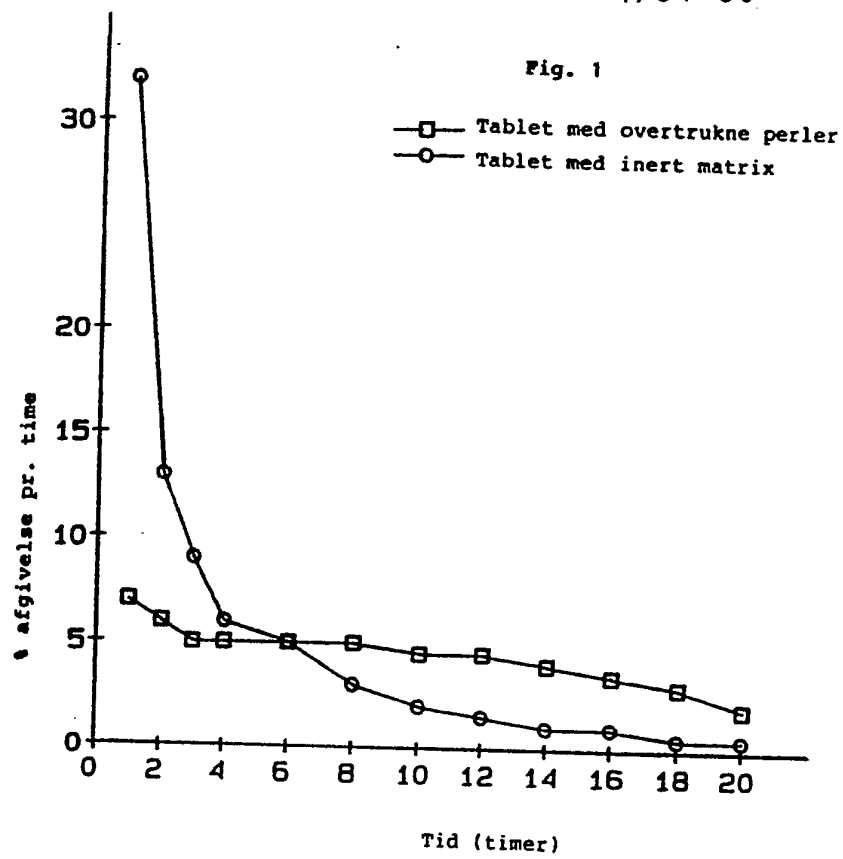
4781-86

Præparat indeholdende et salt af metoprolol og med  
kontrolleret afgivelse af dette salt

Et præparat indeholdende et antal perler som indeholder et salt af metoprolol som den vigtigste opløselige komponent giver kontrolleret frigivelse af metoprololsaltet når de enkelte perler er overtrukket med en polymer membran indeholdende cellulosederivater uden protolyserbare grupper, hvorved mindst 75% af metoprololdosis frigives i løbet af 20 timer i mave-tarmkanalen bogstaveligt talt uafhængigt af pH-værdien inden for grænserne 1-8.

4781-86

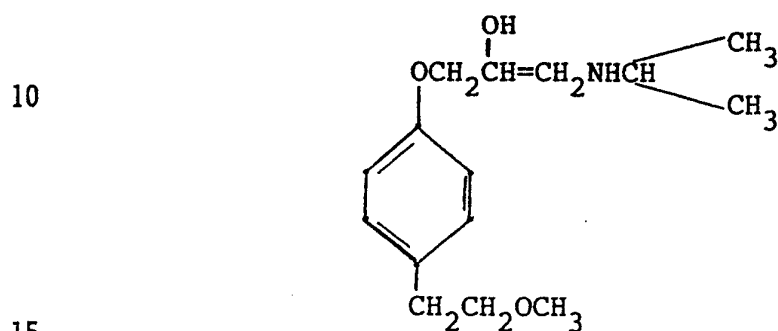
Fig. 1



Den foreliggende opfindelse angår et metoprololpræparat med styret, kontinuerlig frigivelse af det aktive stof over en tidsperiode på mindst 15 timer praktisk taget uafhængigt af pH i mave-tarmkanalen.

- 5    Præparatet kan bruges til behandling af kardiovaskulære lidelser.

Metoprolol, der har strukturformlen:



er kendt fra f.eks. tysk patentskrift nr. 2.106.209. Stoffet, der er en  $\beta$ -adrenoceptor-antagonist, er fortrinsvis blevet anvendt i form af et salt deraf, f.eks. tartratet.

20

Metoprolol blokerer den adrenerge stimulering af hjertet og ned-sætter dermed hjertevævets oxygenbehov. Dette forklarer umiddelbart stoffets gunstige virkninger mod angina pectoris og dets kardio-beskyttende virkning ved myokardieinfarkt. Desuden normaliserer metoprolol blodtrykket hos en stor del af patienterne med arteriel hypertension, hvilket sandsynligvis skyldes en yderligere virkning på reguleringen af den perifere modstand mod blodstrømmen.

25

For patienter, der lider af kardiovaskulære lidelser, er det fordelagtigt at have en konstant koncentration af det indgivne lægemiddel i blodet. En styret frigivelse af lægemidlet over en lang tidsperiode er derfor ønskelig. Ved den mest almindelige behandling ordineres patienterne én hurtigtopløsende tablet to gange dagligt. Dette giver en varierende koncentration med høje top- og vedvarende værdier af lægemidlet i løbet af dagen.

35

Til dosering én gang om dagen har man inkorporeret metoprolol i tabletter af den uopløselige matrixtype med styret frigivelse, f.eks. "Durules". Lægemedelafgivelse fra matrix-tabletter er

imidlertid ikke helt tilfredsstillende, eftersom ca. 50% af dosis frigives inden for nogle få timer efter indgiften. Der har derfor været behov for at finde frem til en metode til opnåelse af et lægemiddelpræparat med en mere konstant styret afgivelse af det virksomme stof i omkring 20-24 timer, hvorved der opnås en mere jævn koncentration i blodet og en jævner virkningsprofil i hele tidsrummet mellem indgiften af doserne.

Et lægemiddelafgivelsessystem med betegnelsen Oros® kan bruges til opnåelse af styret afgivelse af f.eks. metoprolol med dosering én gang dagligt. Systemet er beskrevet i US patentskrift nr. 4.036.227 og i et supplement til British Journal of Clinical Pharmacology (1985), 19, 695-765 af F. Theeuwes et al. Oros® er et singulært enhedssystem bestående af en osmotisk virksom kerne, der i hovedsagen er sammensat af lægemidlet omgivet af en semipermeabel membran, igennem hvilken der er boret en enkelt lille åbning. Afgivelse af lægemidlet fra systemet holder sig konstant, så længe der opretholdes et stabilt osmotisk tryk tværs gennem membranen. 50-60% af det samlede indhold af lægemidlet afgives med konstant hastighed.

I beskrivelsen til SE patentansøgning nr. A-8400085 er det foreslået at fremstille et tarmsaftresistent, overtrukket produkt, der indeholder f.eks. metoprolol, og som langsomt afgiver den virksomme forbindelse i nærheden af tyktarmen. Dette præparat giver dog ikke den konstante og langsomme pH-uafhængige afgivelse af metoprolol, som opnås med præparatet ifølge den foreliggende opfindelse.

Depotpræparater indeholdende et stort antal mindre enheder kendes også, f.eks. fra beskrivelsen til EP patent nr. 13.263. I dette patentskrift beskrives der farmaceutisk inaktive kerner, der er belagt med den virksomme forbindelse. Kernerne er fremstillet af et opløseligt materiale, som f.eks. lactose.

Der er fordele ved et depotpræparat indeholdende et stort antal små enheder, som hver afgiver lægemidlet med styret hastighed, frem for et depotpræparat, der består af en enkelt enhed, f.eks. en matrix-tablet eller en tablet omgivet med et overtræk, som styrer frigivelsen. Det er f.eks. muligt at opnå en reproducerbar tømning af

enheder fra maven, når de anvendte partikler er mindre end 1-2 mm, jvf. C. Bogentoft et al: Influence of food on the absorption of acetylsalicylic acid from enteric-coated dosage forms, Europ. J. Clin. Pharmacol., 1978, 14, 351-355. Fordeling over et stort areal i mave-tarmkanalen giver en mere reproducerbar samlet passagetid, der er fordelagtig for absorptionen, jvf. B. Edgar, C. Bogentoft og P. O. Lagerström: Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine, Biopharmaceutics & Drug Disposition, 1984, 5, 251-260. Desuden er et præparat bestående af mange enheder at foretrække frem for en enkelt lægemiddelenhed, fordi dosis bliver spredt i tarmen. Risikoen for lokal irritation og akkumulering af flere doser på grund af forsnævringer i mave-tarmkanalen bliver også herved væsentligt lavere end ellers.

En yderligere fordel ved et præparat bestående af mange enheder er, at det kan opdeles i mindre portioner, der alle har samme absorptionsegenskaber. Dette gør det muligt at opnå større fleksibilitet ved valg af dosisstørrelse.

Den foreliggende opfindelse angår derfor et metoprolopræparat med styret, kontinuerlig frigivelse af det aktive stof over en tidsperiode på mindst 15 timer praktisk taget uafhængigt af pH i mave-tarmkanalen, hvilket præparat er ejendommeligt ved, at det indeholder en flerhed af perler, der som opløselig hovedkomponent omfatter mindst 95% vægt/vægt af et metoprololsalt med en opløselighed på mindre end 600 mg/ml i vand ved 25°C, og som hver er belagt med en polymermembran, der indeholder cellulosederivater uden protolyserbare grupper, således at hovedparten af det aktive stof frigives med en hastighed på 3-7% vægt/vægt pr. time.

De små partikler eller perler (beads), der indeholder metoprolol, har fortrinsvis en størrelse på 0,25-2mm, mere fortrinsvis 0,35-1,0 mm.

Perlerne kan indeholde metoprolol alene eller kan bestå af uopløselige kerner overtrukket med metoprolol.

Perlerne har et meget højt indhold af metoprolol, nemlig mindst 95

vægt% af perlernes opløselige del. De uopløselige kerner har fortrinsvis en størrelse på 0,1-1,0 mm, mere fortrinsvis 0,15-0,3 mm. Eksempler på uopløselige kerner indeholdt i præparatet ifølge opfindelsen er siliciumdioxid og partikler af glas.

5

Perlerne indeholdt i præparatet ifølge opfindelsen er kompakte, hvilket betyder, at deres porøsitet er under 15%

10

Opfindelsen angår også et farmaceutisk præparat, som indeholder metoprololderivatet med styret frigivelse ifølge opfindelsen som angivet i krav 15 og 16.

15

Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af metoprololpræparatet med styret frigivelse ifølge opfindelsen som angivet i krav 17.

20

Endelig angår opfindelsen også en anvendelse af metoprololpræparatet med styret frigivelse ifølge opfindelsen til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af kardiovaskulære lidelser.

Opfindelsen vil i det følgende blive nærmere belyst under henvisning til tegningen og ved de efterfølgende eksempler.

På tegningen viser:

25

fig. 1 afgivelse in vitro af metoprolol som funktion af tidsforløbet (%/time), idet den med kvadrater markerede kurve viser afgivelsen fra tabletter med overtrukne perler indeholdt i præparatet ifølge opfindelsen og kurven markeret med cirkler viser afgivelsen fra tabletter med en inert matrix,

30

35

fig. 2 gennemsnittet (n=10) af plamakoncentrationer af metoprolol efter indgift af en enkelt dosis svarende til 200 mg metoprolol-tartratsalt, idet den med trekanten markerede kurve viser plamakoncentrationen efter indgivelse af en tablet med overtrukne perler, og kurven med cirkler viser plamakoncentrationen efter indgift af en tablet med en inert matrix, og

fig. 3 den gennemsnitlige (n=12) reduktion  $\pm$  SEM af hjertefrekvensen ved fysisk motionsudøvelse på dag 5 efter indgift én gang dagligt af metoprolol i en mængde svarende til 100 mg tartratsalt, idet den med cirkler markerede kurve refererer til traditionelle tabletter, og den med kvadrater markerede kurve refererer til tabletter med overtrukne perler indeholdt i præparatet ifølge opfindelsen.

Som det ses af fig. 1, er det nye præparat kendetegnet ved, at mindst 75% af metoprololet frigives inden for 20 timer og mindst 50% af dosis af metoprolol frigøres med en hastighed på 3-7 vægt%/time.

Metoprolol anvendt i præparatet kan foreligge i form af racematet eller som én af enantiomererne, navnlig S-isomeren (fortrinsvis bør koncentrationen af S-isomeren være mindst 95% i relation til R-formen).

Anvendelige opløselige salte af metoprolol har en opløselighed på under 600 mg/ml i vand ved 25°C, fortrinsvis 30-600 mg/ml i vand ved 25°C. Eksempler på egnede salte er salte dannet med organiske carboxylsyrer, fortrinsvis med lav molekylvægt. Særligt foretrukne er succinatet, fumaratet eller benzoatet af racemisk metoprolol og benzoatet eller sorbatet af S-enantiomeren af metoprolol.

Meget opløselige salte, f.eks. tartratet og hydrochloridet, er mindre velegnede til anvendelse ved den foreliggende opfindelse.

Eksempler på egnede polymere materialer er ethylcellulose eller en blanding af ethylcellulose med hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, Eudragit® RL eller Eudragit® RS.

Ethylcellulose leveres i varianter med forskellige viskositetsgrader. Ifølge opfindelsen er det hensigtsmæssigt at bruge ethylcellulose med en viskositet på mellem 10 og 50 cps, men der kan også bruges andre typer ethylcellulose.

Eudragit® er et registreret varemærke for et antal filmovertrækstoffer på acrylharpiksbasis og fremstilles af Röhm Pharma. Eudragit® RL og Eudragit® RS er copolymerer syntetiseret ud fra

acrylsyre- og metacrylsyreestere med lavt indhold af kvaternære ammoniumgrupper. Molforholdet mellem disse ammoniumgrupper på den ene side og tilbageværende neutrale acryl- eller metacrylsyreestere på den anden side er 1:20 for Eudragit® RL og 1:40 for Eudragit® RS, hvilket medfører forskellig permeabilitetsegenskaber.

Der kan sættes blødgøringsmidler og/eller pigmenter til det polymere lag for at forbedre lagets tekniske egenskaber eller ændre overtrækets permeabilitet. Eksempler på egnede blødgøringsmidler er citraterestere, acetylerede monoglycerider og glycerintriacetat, og særligt foretrækkes acetyltributylcitrat.

Den polymere membran er fremstillet af én eller flere polymerer og giver en membran med praktisk taget pH-uafhængige permeabilitetsegenskaber inden for pH-området 1,0-8,0.

Hver overtrukket perle af metoprolol indeholdt i præparatet ifølge den foreliggende opfindelse danner en enkelt enhed med styret afgivelse og frigiver lægemidlet med en forudbestemt hastighed. De overtrukne perler indeholdt i præparatet ifølge den foreliggende opfindelse gør det derfor muligt at oparbejde og indgive præparatet i forskellig dosisform. De kan f.eks. fyldes i hårde gelatinekapsler eller sachetter, eller de kan presses til tabletter og stadig give den ønskede plasmakoncentrationsprofil og virkningsvarighed.

Når de små overtrukne partikler af metoprolol tabletteres, blandes de med additiver som f.eks. mikrokrySTALLinsk cellulose, såsom Avicel®, der forbedrer tabletteringsegenskaberne og letter disintegrationen af tabletten, hvorved de enkelte perler frigives.

Opfindelsen gør det muligt at oparbejde farmaceutiske dosisformer, der kan indgives én gang dagligt, og som dog tilvejebringer næsten konstante koncentrationer af lægemidlet i blodet gennem hele tidsrummet fra indgift af den ene dosis til indgift af den næste.

Ved fremgangsmåden til fremstilling af det foreliggende præparat med styret frigivelse ifølge opfindelsen overtrækkes de oprindeligt dannede og indvundne perler indeholdende metoprolol f.eks. med det polymere lag, som er beskrevet i nedenstående eksempler.

Polymerblandingen blev opløst i et organisk opløsningsmiddel, såsom ethanol, isopropylalkohol og/eller methylenchlorid. Sprøjtningen kan udføres i en overtrækningsbeholder, men udføres fortrinsvis i et fluidiseret leje. Der kan også påføres ethylcellulose fra en vandig dispersion (latex).

Præparatet ifølge opfindelsen er særlig fordelagtig til behandling af kardiovaskulære lidelser.

Opfindelsen skal herefter beskrives mere udførligt i de følgende eksempler.

#### Eksempel 1

15

|                                 |      |   |
|---------------------------------|------|---|
| Metoprololfumarat               | 1440 | g |
| Methylenchlorid                 | 9618 | g |
| 95% ethanol                     | 3888 | g |
| SiO <sub>2</sub> (0.15-0,25 mm) | 375  | g |

20

#### Polymert lag

25

|                              |       |   |
|------------------------------|-------|---|
| Ethylcellulose, 10 cps       | 265,6 | g |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 58,4  | g |
| Acetyltributylcitrat         | 36,0  | g |
| Methylenchlorid              | 6141  | g |
| Isopropylalkohol             | 1544  | g |

I en granulator med fluidiseret leje blev metoprololfumarat sprøjtet på kernerne af siliciumdioxid fra en opløsning i 95% ethanol. 400 g af de således dannede perler (granula) (fraktionen 0,4-0,63 mm) blev belagt med det polymere lag indeholdende ethylcellulose 10 cps, hydroxypropylmethylcellulose og acetyltributylcitrat ved udsprøjtning af en opløsning af disse stoffer i methylenchlorid og isobutylalkohol. De overtrukne perler blev derefter fyldt i hårde gelatinekapsler.

Eksempel 2

|   |                                 |        |
|---|---------------------------------|--------|
|   | Metoprololsuccinat              | 1440 g |
|   | Methylenchlorid                 | 9618 g |
| 5 | 95% ethanol                     | 3888 g |
|   | SiO <sub>2</sub> (0,15-0,25 mm) | 375 g  |

Polymert lag

|    |                              |         |
|----|------------------------------|---------|
| 10 | Ethylcellulose, 50 cps       | 168,1 g |
|    | Hydroxypropylmethylcellulose | 36,9 g  |
|    | Acetyltributylcitrat         | 22,8 g  |
|    | Methylenchlorid              | 4167 g  |
|    | Isopropylalkohol             | 815 g   |

15

Tabletadditiv

|    |                             |         |
|----|-----------------------------|---------|
|    | Mikrokrystallinsk cellulose | 470,3 g |
|    | Majsstivelse                | 117,6 g |
| 20 | Kartoffelstivelse           | 10,6 g  |
|    | Renset vand                 | 342,2 g |
|    | Magnesiumstearat            | 1,2 g   |

25 Metoprololsuccinat udsprøjtedes på kernerne af siliciumdioxid ifølge den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde. 400 g af de således dannede granula blev overtrukket med en polymerfilm indeholdende ethylcellulose 50 cps, hydroxypropylmethylcellulose og acetyltributylcitrat. Der fremstilledes en yderligere tabletmasse ved vådgranulering af den tørre blanding af mikrokrystallinsk cellulose og majsstivelse med kartoffelstivelses-vandopløsning i en planet-blander. Ens mængder (600 g) af de aktive granula og de yderligere granula blev til sidst blandet med 0,1% magnesiumstearat og presset til tabletter.

35

Eksempel 3

100% metoprololsuccinat i form af kompakte kugleformede granula og  
med en gennemsnitlig partikelstørrelse på 0,42 mm.

5

400 g af ovenstående metoprololsuccinat-granula med partikler på  
 under 0,63 mm blev overtrukket med

|    |                              |         |
|----|------------------------------|---------|
| 10 | Ethylcellulose, 10 cps       | 177,1 g |
|    | Hydroxypropylmethylcellulose | 38,9 g  |
|    | Acetyltributylcitrat         | 24,0 g  |
|    | Methylenchlorid              | 4094 g  |
|    | Isopropylalkohol             | 1029 g  |

15

De således dannede perler oparbejdedes til farmaceutiske præparater  
 som ovenfor beskrevet.

Eksempel 4

20

|  |                                 |        |
|--|---------------------------------|--------|
|  | Metoprololsuccinat              | 1400 g |
|  | Methylenchlorid                 | 9618 g |
|  | 95% ethanol                     | 3888 g |
|  | SiO <sub>2</sub> (0,15-0,25 mm) | 375 g  |

25

Polymert lag

|    |                              |         |
|----|------------------------------|---------|
|    | Ethylcellulose N-10          | 166,2 g |
|    | Hydroxypropylmethylcellulose | 39,0 g  |
| 30 | Acetyltributylcitrat         | 22,8 g  |
|    | Methylenchlorid              | 3889 g  |
|    | Isopropylalkohol             | 978 g   |

Tabletadditiv

35

|  |                             |         |
|--|-----------------------------|---------|
|  | Mikrokrystallinsk cellulose | 429,3 g |
|  | Majsstivelse                | 67,1 g  |
|  | Lactosepulver               | 40,3 g  |
|  | Polyvidon                   | 55,5 g  |

10

|                  |         |
|------------------|---------|
| Renset vand      | 314,7 g |
| Magnesiumstearat | 1,2 g   |

Tabletovertræk (12.500 tabletter)

|    |                              |         |
|----|------------------------------|---------|
| 5  |                              |         |
|    | Hydroxypropylmethylcellulose | 159,6 g |
|    | Polyethylenglycol 6000       | 39,9 g  |
|    | Titandioxid (farvestof)      | 39,9 g  |
|    | Renset vand                  | 1356 g  |
| 10 | Specialparaffin              | 1,6 g   |

Metoprololsuccinat sprøjtedes på kernerne af siliciumdioxid ifølge den i eksempel 1 og 2 beskrevne fremgangsmåde. 400 g af de således dannede perler (fraktionen 0,4-0,63 mm) blev overtrukket med den ovenfor beskrevne polymerblanding. De vundne overtrukne perler af metoprololsuccinat blandedes med additiverne i lige store portioner, og efter tilsætning af 0,1% magnesiumstearat blev den tørre blanding presset til tabletter. Til slut blev tabletterne overtrukket i en overtrækningsbeholder med det ovenfor beskrevne tabletovertræk.

20

Eksempel 5

S-Enantiomert metoprololsorbat i form af kompakte kugleformede granula i fraktionen 0,4-0,63 mm

25

40 g af ovennævnte metoprololsorbatgranula med en partikelstørrelse på under 0,63 mm blev sammen med 360 g non-pareil granula med en partikelstørrelse mellem 0,75-0,1 mm overtrukket med:

|    |                              |        |
|----|------------------------------|--------|
| 30 | Ethylcellulose, 10 cps       | 51,7 g |
|    | Hydroxypropylmethylcellulose | 11,3 g |
|    | Acetyltributylcitrat         | 7,0 g  |
|    | Methylenchlorid              | 1194 g |
|    | Isopropylalkohol             | 300 g  |

35

De dannede perler oparbejdedes til farmaceutiske præparater som ovenfor beskrevet.

Biofarmaceutiske undersøgelser

Plasmakoncentrationerne af metoprolol efter en enkelt dosis af et præparat med styret frigivelse og indeholdende 190 mg metoprolol-succinat ifølge eksempel 4 i nærværende beskrivelse og plasmakoncentrationerne efter en enkelt dosis "Durules" indeholdende 200 mg metoprololtartrat er vist i fig. 2. 190 mg af succinatsaltet er ækvivalent med 200 mg metoprololtartrat. Sammenligningen blev udført på 10 personer. Hvert punkt repræsenterer gennemsnitsdata for de 10 personer. Som det ses, giver præparatet ifølge opfindelsen en næsten konstant koncentration af metoprolol i mere end 20 timer, mens præparatet med uopløselig matrix giver en uønsket høj plasmakoncentration i de første timer efter indgiften.

15 Nedsættelse af hjertefrekvensen under motion

12 Personer fik hver en almindelig tablet indeholdende 100 mg metoprololtartrat én gang dagligt, og nedsættelsen af hjertefrekvensen under motion (exercise heart rate) på behandlingsdag nr. 5 målt og sammenlignedes med nedsættelsen af hjertefrekvensen under motion på dag nr. 5 hos personer, der fik et præparat med styret frigivelse ifølge eksempel 4 i nærværende beskrivelse og indeholdende 95 mg metoprololsuccinat (ækvivalent med 100 mg metoprololtartrat). Nedsættelsen af hjertefrekvensen fremgår af fig. 3. Som det ses, giver præparatet ifølge opfindelsen en jævn farmakodynamisk virkning i 24 timer.

Den bedste udførelsesform til udøvelse af opfindelsen anses for tiden at være den i eksempel 4 beskrevne.

30

Tabel 1 belyser afgivelse in vitro af metoprolol fra præparaterne ifølge eksemplerne 1-4. Som det ses af tabellen, frigives mindst 50% af metoprololdosen med en hastighed på mellem 3 og 7 vægt% i timen.

35

TABEL 1

Kumulativ opløsning in vitro af metoprolol i phosphatpuffer, pH 6,8.  
 Metode: USP-apparat nr. II, omrører roterende med 100 o.pr.m.

| Eksempel<br>nr. | Præparat-<br>form | Procent metoprolol afgivet i løbet af tiden (h) |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |  |
|-----------------|-------------------|-------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|--|--|--|
|                 |                   | 1                                               | 2  | 3  | 4  | 6  | 8  | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 |  |  |  |  |  |
| 1               | kapsel            | 1                                               | 2  | 5  | 11 | 25 | 39 | 52 | 62 | 69 | 74 | 78 | 81 |  |  |  |  |  |
| 2               | tablet            | 7                                               | 11 | 16 | 19 | 29 | 40 | 50 | 59 | 68 | 76 | 82 | 86 |  |  |  |  |  |
| 3               | kapsel            | 3                                               | 7  | 12 | 17 | 27 | 37 | 44 | 52 | 60 | 67 | 74 | 80 |  |  |  |  |  |
| 4               | tablet            | 7                                               | 13 | 18 | 23 | 33 | 43 | 52 | 61 | 69 | 76 | 82 | 86 |  |  |  |  |  |
| 5               | kapsel            | 4                                               | -  | -  | 21 | -  | 47 | -  | 67 | -  | 80 | -  | 88 |  |  |  |  |  |

P a t e n t k r a v

1. Metoprololpræparat med styret, kontinuerlig frigivelse af det aktive stof over en tidsperiode på mindst 15 timer praktisk taget uafhængigt af pH i mave-tarmkanalen, k e n d e t e g n e t ved, at præparatet indeholder en flerhed af perler, der som opløselig hovedkomponent omfatter mindst 95% vægt/vægt af et metoprololsalt med en opløselighed på mindre end 600 mg/ml i vand ved 25°C, og som hver er belagt med en polymermembran, der indeholder cellulose-derivater uden protolyserbare grupper, således at hovedparten af det aktive stof frigives med en hastighed på 3-7% vægt/vægt per time.
2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at størrelsen af perlerne ligger i området 0,25-2 mm.
3. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at størrelsen af perlerne ligger i området 0,35-1,0 mm.
4. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at perlerne har en porøsitet på mindre end 15%.
5. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at metoprololsaltet har en opløselighed på 30-600 mg/ml.
6. Præparat ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at saltet er dannet af en organisk carboxylsyre.
7. Præparat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at metoprololsaltet er succinatet eller furmaratet af racemisk metoprolol.
8. Præparat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at metoprololsaltet er benzoatet eller sorbatet af S-enantiomeren af metoprolol.
9. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de ubelagte perler omfatter et metoprololsalt, som er påført på en uopløselig kerne.
10. Præparat ifølge krav 9, k e n d e t e g n e t ved, at de

uopløselige kerner har en størrelse på 0,1-1,0 mm, fortrinsvis 0,15-0,3 mm.

5 11. Præparat ifølge krav 9, k e n d e t e g n e t ved, at de uopløselige kerner har en størrelse på 0,15-0,3 mm, og er belagt med et metoprololsalt, således at perlerne opnår en størrelse på 0,35-1,0 mm, som er belagt med den polymere membran.

10 12. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de ubelagte perler, der omfatter et metoprololsalt, som sådanne har en størrelse på 0,35-1,0 mm og er belagt med den polymere membran.

13. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den polymere membran består af ethylcellulose.

15 14. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den polymere membran består af ethylcellulose sammen med hydroxypropyl-methylcellulose.

20 15. Farmaceutisk præparat, som indeholder præparatet med styret frigivelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de belagte perler er fyldt i hårde gelatinekapsler.

25 16. Farmaceutisk præparat, der indeholder præparatet med styret frigivelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de belagte perler sammen med farmaceutiske additiver er sammenpresset til tabletter, som disintegrerer i de primært dannede belagte perler, når tabletterne bringes i kontakt med mave-tarmkanalsafter.

30 17. Fremgangsmåde til fremstilling af et præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at perler, der omfatter et metoprololsalt som opløselig hovedkomponent, sprøjtebelægges med en membran-dannende opløsning, der indeholder cellulosederivater uden proto-lyserbare grupper.

35 18. Anvendelse af et præparat ifølge krav 1 til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af kardiovaskulære lidelser.

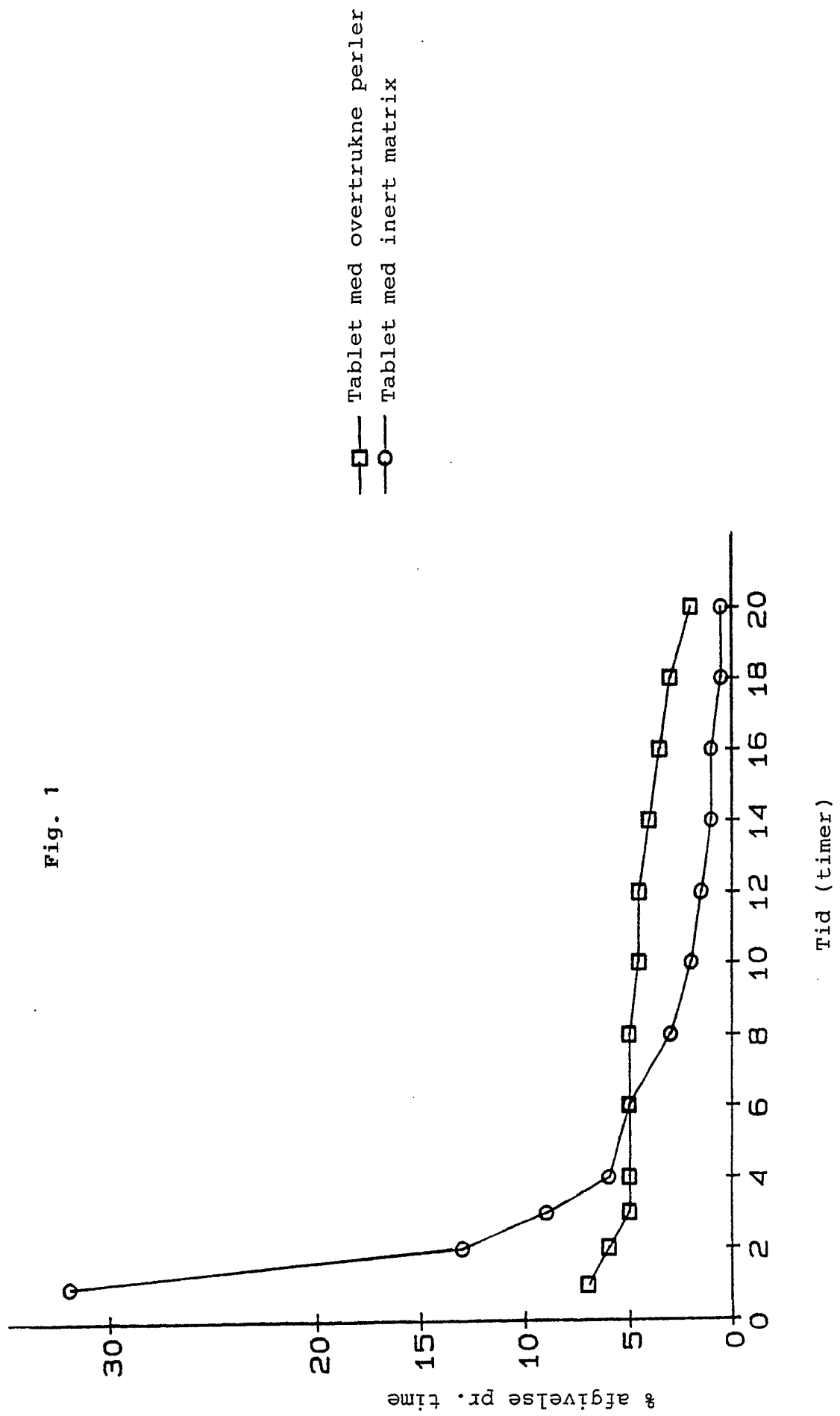


Fig. 2

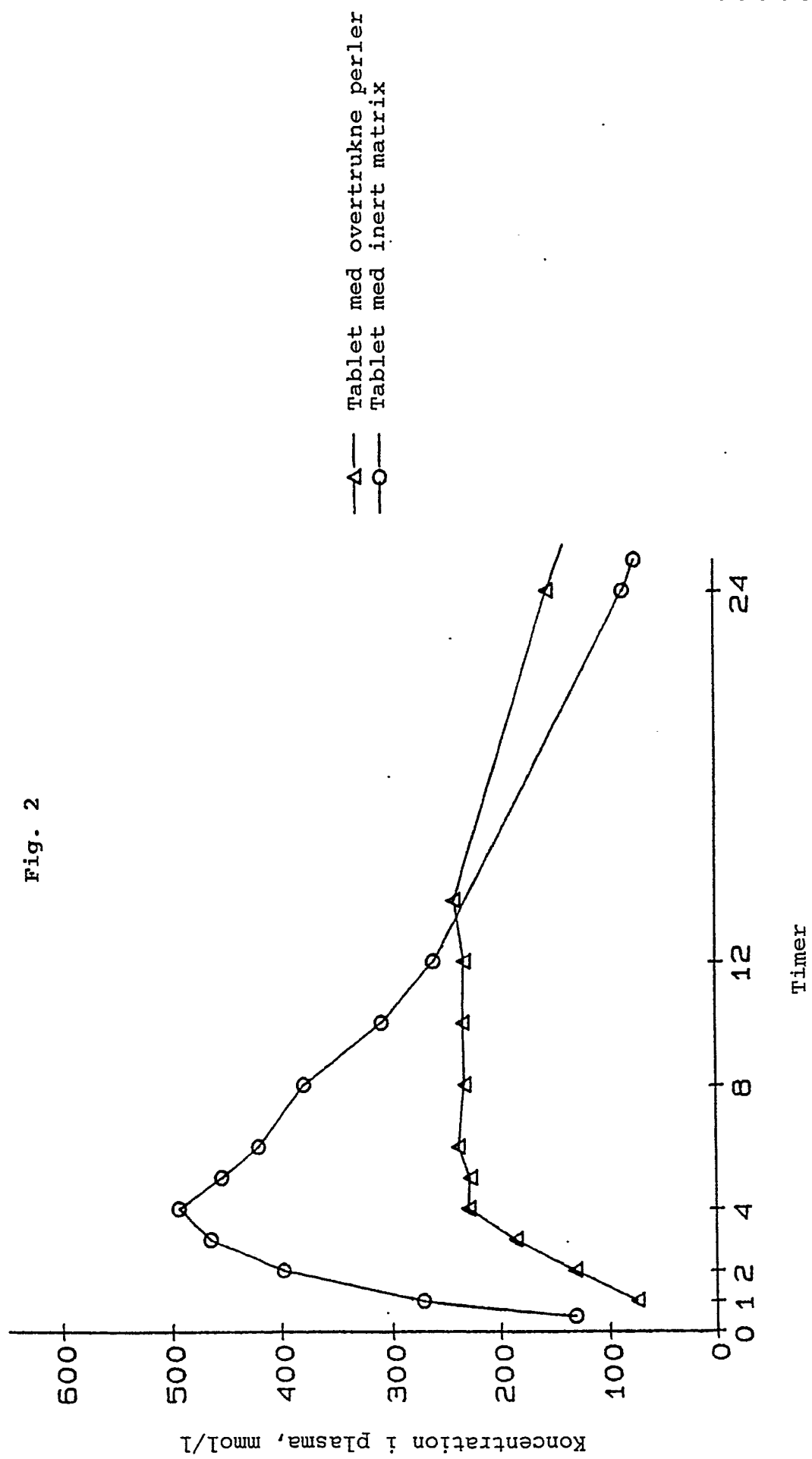


Fig. 3

