

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 161365 B

(21) Patentansøgning nr.: 2723/83

(22) Indleveringsdag: 14 jun 1983

(41) Alm. tilgængelig: 25 dec 1983

(44) Fremlagt: 01 jul 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 24 jun 1982 SE 8203953

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 47/08
A 61 K 9/10
// (A 61 K 47/08
A 61 K 31:43
A 61 K 31:52)

(71) Ansøger: *Astra Lægemedel Aktiebolag; 151 85 Soedertaelje, SE

(72) Opfinder: Anders Goeran Vilhelm *Kaelstrand; SE, Kjell Johan *Mattsson; SE, Rolf Ivar *Sjoeqvist; SE

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

(54) Flydende farmaceutisk præparat til oral indgivelse med kontrolleret frigivelse og god stabilitet, samt fremgangsmåde til fremstilling heraf

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 3721/81 = 158971

(57) Sammen drag:

2723-83

Farmaceutisk blandingspræparat

Et farmaceutisk blandingspræparat indeholder et indkapslet aktivt stof i kombination med 40-99 vægt%, fortrinsvis 60-75 vægt% frigørelseskontrollerende stof regnet på den færdige brugsblanding. Som frigørelseskontrollerende stof anvendes et kulhydrat, en kulhydratbeslægtet forbindelse eller en blanding af sådanne. Blandingspræparatet kan fremstilles som pulver til suspendering før brug eller kan fremstilles som en brugsfærdig suspension. Præparatet giver en kontrolleret frigivelse af aktivt stof med maskering af dårlig smag og præparaterne har en forøget stabilitet med hensyn til det aktive stof.

Den foreliggende opfindelse angår et flydende farmaceutisk præparat til oral indgivelse med kontrolleret frigivelse og god stabilitet af det aktive stof samt fremgangsmåde til fremstilling heraf.

- 5 Det er formålet med opfindelsen at tilvejebringe et præparat, hvori frigivelse af det aktive stof fra kapslerne er kontrolleret.

Blandt de forskellige former for oral indgivelse af farmaceutisk aktive stoffer er anvendelse af en opløsning eller suspension af det aktive princip i en vandig opløsning, en form, der ofte bruges ved
10 pædiatrisk anvendelse. Af praktiske grunde betegnes et sådant præparat i det følgende en mikstur. De farmaceutisk aktive stoffer til brug i miksturen foreligger indkapslet, enten for at maskere dårlig smag eller for at kontrollere frigørelsen deraf i legemet.

15 Hidtil er lægemidler blevet belagt med polymerer eller med polymerer i kombination med blødgøringsmidler til kontrollering af lægemiddelfrigivelsen (mikroindkapsling). Anvendt på granulater af et lægemiddel nedsætter det opløsningshastigheden.

20 Den fremherskende måde til styring af frigivelsen af lægemidler fra mikrokapsler er regulering af mængden af den påførte polymer til opnåelse af den forventede plasmaprofil af lægemidlet. Dette kan opnås ved tilsætning af vandopløselige stoffer i belægningen under
25 belægningsprocessen.

I DK patentansøgning nr. 3721/81 er der beskrevet suspensioner af mikrokapsler af bacampicillin-HCl. Indkapslingsmaterialet er fortrinsvis en blanding af ethylcellulose og hydroxypropylcellulose, og
30 i produktet indgår der tillige suspensionsmidler af en sådan art, at den færdige suspensions pH er mindst 6,9. Som eksempler på sådanne ingredienser nævner skriftet suspensionsstabilisatorer, sukkerstoffer, kunstige sødemidler, aromaingredienser, konserveringsmidler og - til maskering af mikrokapslernes synlighed - partikelformige materialer, såsom titandioxid. Skriftet indeholder tre eksempler
35 (eksempel 3, 5 og 7) på brugsfærdige miksturer og disse indeholder under 40% suspensionsmiddelbestanddele, herunder mannitol, og som største komponent "komprimeret" sukker. Formålet med det komprimerede sukker ifølge denne kendte teknik er kun at fungere som

sødemiddel, d.v.s. at fungere som maskeringsmiddel for ubehaglig smag af fra mikrokapslerne udsivet lægemiddel i suspensionsvæsken.

5 Det har imidlertid nu vist sig, at det med suspensionsmidler af nærmere angiven art er muligt ikke blot at maskere ubehagelig afsmag af fra mikrokapsler udsivet lægemiddel, men også at styre lægemidlets udsivningshastighed fra mikrokapslerne i suspensionsvæsken.

10 Dette opnås ved, at det flydende farmaceutiske præparat (miksturen) ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved, at det indeholder det aktive stof i indkapslet form i kombination med 60-99 vægt%, regnet på det brugsfærdige præparat, af et frigivelseskontrollerende stof udvalgt blandt kulhydraterne polysaccharider, oligosaccharider, disaccharider og monosaccharider og de med kulhydrater beslægtede
15 forbindelser mannitol, sorbitol, glycerol, glycol, et glykosid af et monosaccharid, og polyethylenglycol med en molekylvægt af størrelsesordenen 400, samt blandinger af sådanne frigivelseskontrollerende stoffer.

20 Det er kendt, at en del af disse stoffer kan indgå i faste eller flydende lægemiddelpræparater til oral indgivelse som sødemidler, men det er udtryk for en overraskende ny erkendelse, at de tillige kan virke som frigivningsregulerende og stabiliserende stoffer. Sødemiddelvirkningen er i den sammenhæng en tilfældighed, hvilket
25 også fremgår af, at en del af de omhandlede stoffer hverken er søde eller kan virke som sødemidler.

Ifølge opfindelsen er det frigivelseskontrollerende stof fortrinsvis saccharose, glucose, fructose eller sorbitol.

30

Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af det flydende farmaceutiske præparat ifølge opfindelsen som angivet i krav 4.

35 Man kan således enten først blande det indkapslede faste stof og sædvanlige hjælpestoffer med den ønskede mængde - mindst 60% af det færdige præparats vægt - af det eller de frigivelseskontrollerende stoffer og derefter tilsætte vand. Eller man kan blande det indkapslede aktive stof med en vandig opløsning af sædvanlige

hjelpestoffer og tillige indeholdende mindst 60% (beregnet som nævnt) af det eller de frigivelseskontrollerende stoffer. I begge tilfælde opnås der en mikstur, hvor lægemidlets ubehagelige smag ikke blot er maskeret, men lægemidlets opløsningsproces er
5 forsinket, og det aktive stof derfor kun frigives langsomt til væsken i suspensionen.

Lægemedelfrigørelsen fra mikrokapslerne i blandingen, her betegnet udsivning, er meget lav, men efter indtagelse frigives lægemidlet
10 fra mikrokapslerne og bliver tilgængelig for absorption. Lægemedlets stabilitet i miksturen er derimod høj.

Som eksempler på kulhydrater som frigivelseskontrollerende stof kan nævnes poly- eller oligosaccharider, såsom dextran, disaccharider,
15 såsom saccharose, maltose og lactose og monosaccharider, såsom glucose, fructose, galactose, mannose og xylitol. Som eksempel på en polyethylenglycol med en molekylvægt af størrelsesordenen 400 kan f.eks. nævnes "Carbowax"® og "Carbopol"®.

20 Som frigivelseskontrollerende stof kan der bruges en blanding af to eller flere af de nævnte stoffer.

Mængden heraf er fortrinsvis 60-75 vægt% af hele præparatet, d.v.s. den brugsklare suspension til oral indgivelse (miksturen).

25 I stedet for at sætte det frigivelseskontrollerende stof til det indkapslede lægemiddel, kan man indkapsle det frigivelseskontrollerende stof sammen med lægemidlet inden i indkapslingsskallen.

30 Som farmaceutisk aktivt stof kan et hvilket som helst lægemiddel anvendes, f.eks. et af følgende:

Kemoterapeutika:

35 Bacampicillin, ampicillin, flucloxacillin, tetracyclin, dicloxacillin, chloramphenicol, gentamicin, erythromycin, lincomycin, rifampicin, sulfadiazin, sulfamethoxypyridazin, griseofulvin, nitrofurantoin.

Adrenerge og betareceptorstimulanter:

Ephedrin, terbutalin, teophyllin, enprophyllin.

5 Ekspektoranter og hostedepressanter:

Ethylmorfin, dextromethorphan, noscapin, bromhexin.

Hjerteglucosider og antiarytmiske midler:

10

Digitoxin, digoxin, disopyramid, procainid, tocainid, alprenolol, atenolol, metoprolol, pindolol, propranolol.

Blodtryksdepressanter:

15

Betanidin, chlonidin, guanethidin, methyldopa, reserpintrimethaphan, hydralazin, bendroflumethiazid, furosemid, chlorthiazid.

Antihistaminer:

20

Brompheniramin, chlorcyclizin, chlorpheniramin, diphenhydramin, prometazin.

Perorale antidiabetiske midler:

25

Carbutamid, chlorpropamid, tolazamid, tolbutamid.

Sedativer hypnotika antidepressanter:

30 Hexobarbital, pentobarbital, phenobarbital, meprobamat, chlordiazepoxid, diazepam, flunitrazepam, nitrazepam, oxazepam, chlormetiazol, chlorpromazin, flufenazin, perfenazin, prochlorperazin, haloperidol, lithium, alaprokat, zimeldin, amitriptilin, imipramin, nortriptylin.

35

Antiepileptika:

Phenytoin, etotoin, ethosuximid, carbamazepin.

Analgetika anæstetika:

Codein, morphin, pentazocin, pethidin, dextropropoxyphen, methadon, acetylsalicylsyre, diflunisal, phenazon, phenylbutazon, acetaminofen, indometacin, naproxen, piroxicam, lidocain, etidocain.

Andre:

Cimetidin, chinidin, dicoumarin, warfarin, kaliumchlorid, chlorochin.

Ifølge opfindelsen er det aktive stof fortrinsvis bacampicillin (bacampicillinhydrochlorid) eller teophyllin.

Det aktive stof er til stede i neutral form eller i saltform. Følgende salte af ovennævnte lægemidler kan anvendes:

Acetat, benzensulfonat, benzoat, bicarbonat, bitartrat, bromid, calciumedetat, kamsylat, carbonat, chlorid, citrat, dihydrochlorid, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromid, hydrochlorid, hydroxynaphthoat, iodid, isetionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, mesylat, methylbromid, methylnitrat, methylsulfat, mucat, napsulat, nitrat, pamoat (embonat), pantotenat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, salicylat, stearat, subacetat, succinat, sulfat, tannat, tartrat, teoklat, trietiodid.

Der kan også anvendes kationiske salte. Velegnede kationiske salte indbefatter alkalimetalsalte, f.eks. natrium- og kaliumsalte samt ammoniumsalte og salte med aminer, der er kendt inden for fagområdet som værende farmaceutisk acceptable, f.eks. glycin, ethylendiamin, cholin, diethanolamin, triethanolamin, octadecylamin, diethylamin, triethylamin, 1-amino-2-propanol-2-amino-2-(hydroxymethyl)-propan-1,3-diol og 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoethanol.

Indkapslingen af lægemidlet kan udføres i form af mikrokapsler.

Som belægningsmateriale kan der især bruges polymerer såsom:

Syntetiske polymerer af polyvinyltypen, f.eks. polyvinylchlorid, polyvinylacetat, polyvinylalkohol.

Polyethylentypen, f.eks. polyethylen, polystyren.

5

Polymerer af acrylsyre- eller acrylsyreestertypen, f.eks. methylmethacrylat eller copolymerer af acrylmonomerer.

10

Biopolymerer eller modificerede biopolymerer af cellulose, f.eks. ethylcellulose, celluloseacetatphthalat.

15

Polymeren kan være vandopløselig, syreopløselig eller alkalisk opløselig og blandet med blødgørere eller andre fyldstoffer og vandopløselige modificerede biopolymer, f.eks. hydroxypropylcellulose.

20

Også fedtstoffer og olier, vokser, højere fedtsyrer, højere alkoholer eller polyvalente alkoholer kan anvendes som sådanne eller i kombination.

25

I en udførelsesform for miksturen er bacampicillinhydrochlorid (BAPC) indkapslet i en uopløselig, mikroporøs polymer, såsom ethylcellulose, og saccharose anvendes som undertrykker til fremstilling af et tørt pulver til blanding, som derpå opløses i vand til dannelsen af en blanding.

30

Ifølge en anden udførelsesform for miksturen er BAPC indkapslet i en polymer, der er opløselig i syre, såsom "Eudragit"® E 100, og saccharose anvendes som frigivelseskontrollerende stof til fremstilling af et tørt pulver, som derpå opløses i vand til dannelsen af miksturen.

35

I en anden udførelsesform for miksturen er teophyllin indkapslet i en skal af ethylcellulose, og sorbitol anvendes som frigivelseskontrollerende stof til fremstilling af et tørt pulver, som derpå opløses i vand.

I en yderligere udførelsesform er acetylsalicylsyre indkapslet i en skal af celluloseacetatphthalat, og saccharose til stede som

frigivelseskontrollerende stof.

Der er foretaget forsøg over betydningen af koncentrationen af det frigivelseskontrollerende stof i miksturen.

5

10 ml af den kulhydratopløsning som angivet i nedenstående tabel 1.

Tabel 1

10	Kulhydrat	Koncentration, vægt%		
	Saccharose	40	60	65 (mættet)
	Levulose	40	60	75 (mættet)
	Sorbitol	40	60	70 (mættet)

15

blev indført i en 20 ml stor glasflaske og der blev afvejet mikrokapsler, som anført i nedenstående tabel 2 til hver flaske.

Tabel 2

20

20	Mikroindkapslet lægemiddel	a) Over- træk	b) Ind- hold, %	c) Konc., mg/ml	Bølge- længde, nm	Absorptions- koefficient $\text{dm}^3 \text{mg}^{-1} \text{cm}^{-1}$
25	Bacampicillin	EC	69,9	50	255	0,000667
	Pc-V kalium	EC	75,5	50	267	0,00313
	Paracetamol	EC	91,2	10	272	0,0139
	Teophyllin	EC	72,0	15	270	0,0556

30

a) EC = ethylcellulose

b) Mikrokapslernes lægemiddelindhold

c) Koncentration af lægemiddel i den dannede mikrokapselsuspension

35

til den i tabellen angivne koncentration, hvorpå flaskerne blev rystet for at sikre, at mikrokapslerne blev suspenderet.

Suspensionen blev filtreret og filtraterne analyseret spektrofotometrisk ved de i tabel 2 angivne bølgelængder. Frigivelseshastigheden blev beregnet som mængde lægemiddel i opløsning efter lagring som

suspension i sammenligning med den tilførte mængde lægemiddel som mikrokapsler.

Resultaterne fremgår af nedenstående tabel 3.

5

Tabel 3

Saccharose

10	Mikroindkapslet lægemiddel	Hastighed	Koncentration, vægt%		
			40	60	65
	Bacampicillin	%/time	38	6,0	3,7
	PC-kalium	%/time	17	1,7	0,48
15	Paracetamol	%/time	5,1	0,21	0,17
	Teophyllin	%/dag	3,1	0,28	0,18

Sorbitol

20	Mikroindkapslet lægemiddel	Hastighed	Koncentration, vægt%		
			40	60	70
	Bacampicillin	%/time	38	6,0	2,5
	Pc-V-kalium	%/time	20	2,7	0,40
25	Paracetamol	%/time	4,9	0,24	0,24
	Teophyllin	%/dag	3,1	0,28	0,18

Levulose

30	Mikroindkapslet lægemiddel	Hastighed	Koncentration, vægt%		
			40	60	75
	Bacampicillin	%/time	41	13	1,2
	Pc-V-kalium	%/time	20	2,5	0,13
35	Paracetamol	%/time	5,4	0,24	0,23
	Teophyllin	%/dag	1,3	0,097	0,033

Som det fremgår af tabel 3, varierer frigivelseshastigheden inden for samme kulhydratkoncentration mere mellem samme type mikrokapsler,

end mellem de forskellige kulhydrater. Forskellem mellem mikrokapslerne er af størrelsesordenen med en faktor på 100 på 40%'s niveauet. Denne forskel skyldes lægemidlets opløselighed i den anvendte kulhydratopløsning og tillige mikrokapslernes opløselighed i den anvendte opløsningsvæske (vand).

Den største forskel i frigivelseshastigheden mellem forskellige typer kulhydratopløsninger med samme type mikrokapsler, kan findes for teophyllin, hvor relationen mellem den hurtigste og den langsomste frigivelseshastighed er en faktor 3.

Forskellen i frigivelseshastighed mellem 40%'s og 60%'s kulhydratkonzentration er signifikant. Den største forskel er en faktor 20 for paracetamol i sorbitol. Den mindste forskel er en faktor 3 for bacampicillin i levulose. For de fleste af eksemplerne i tabel 3 er forskellen en faktor på ca. 10. En sådan frigivelseshastighed vil med hensyn til smagsmaskering og stabilitet gælde for en farmaceutisk mikstur baseret på et mikroindkapslet lægemiddel. Den mængde af lægemidlet, som er lækket ud af mikrokapslerne til opløsningen vil bevirke ubehagelig smag eller stabilitetsproblemer. I tilfælde hvor man bruger mikrokapsler til at opnå kontrolleret frigivelse af et lægemiddel er det vigtigt, at lægemidlet bliver inden i mikrokapslerne.

Konklusionen af denne undersøgelse er, at kulhydratopløsning med en koncentration på 60% er bedre egnet til fremstilling af en mikstur end en kulhydratopløsning med en koncentration på ca. 40% for så vidt angår utilsigtet udsivning af lægemidlet fra mikrokapslerne.

Der er i øvrigt blevet udført en række i de følgende eksempler beskrevne forsøg for at vise, at mikrokapslerne ikke vil frigive nogen signifikant mængde af lægemidlet ud til det frigivelseskontrollerende stof og derved forårsage dårlig smag i kontakt med vand, forårsage nedbrydning eller tab af dets evne til at virke som kontrolleret frigivelsespræparat.

Mikrokapsler blev sat til en opløsning indeholdende det frigivelseskontrollerende stof. Mængden af lægemiddel, som var blevet frigivet fra mikrokapslerne, analyseredes. Dette betegnes udsivning. Prøverne

blev i nogle tilfælde opbevaret i op til 80 dage ved stuetemperatur. Resultaterne er anført i % udsivning, d.v.s. den mængde af lægemidlet, som er i opløsning divideret med den oprindelige mængde af det mikroindkapslede lægemiddel.

5

For at demonstrere virkningen af det frigivelseskontrollerende stof blev der også udført frigivelsesundersøgelser i vand. Mikrokapsler blev anbragt i et bægerglas og der tilsattes vand. Omrøringshastigheden var 30 opm og den frigivne mængde blev beregnet som beskrevet ovenfor.

10

Eksempel 1

25,8 g farmaceutisk blanding indeholdende:

15 bacampicillin-hydrochlorid, "Eudragit"® E 100

mikrokapsler (64% lægemiddel) 0,80 g

fructose 18,75 g

vand 6,25 g

20 Det frigivelseskontrollerende stof, fructosen, opløstes i vand før mikrokapslerne blev tilsat. Blandingen indeholdt 73% frigivelseskontrollerende stoffer.

	<u>Tid (timer)</u>	<u>Udsivning (%)</u>
25	2	<0,2

	<u>Tid (timer)</u>	<u>Frigivelse i vand (%)</u>
	0,008	50
	0,05	90

30

35

Eksempel 2

a) 31,3 g farmaceutisk blanding indeholdende:
teophyllin, ethylcellulose-mikrokapsler

5	(72% lægemiddel)	0,05 g
	fructose	23,44 g
	vand	7,82 g

b) 28,8 g farmaceutisk blanding indeholdende:

10	teophyllin, ethylcellulose-mikrokapsler	
	(72% lægemiddel)	0,05 g
	sorbitol	20,94 g
	vand	7,82 g

- 15 De to blandinger fremstilledes i overensstemmelse med eksempel 1.
Blandingerne indeholdt a) 75% b) 72% frigivelseskontrollerende stof.

	<u>Tid (dage)</u>	<u>Udsivning (%)</u>	
		a)	b)
20	1	<0,2	0,7
	3	<0,2	-
	5	<0,2	-
	7	<0,2	-
	10	<0,2	-
25		<u>Frigivelse i vand (%)</u>	
	0,21	50	
	0,33	90	

30

35

Eksempel 3

31,3 g farmaceutisk blanding indeholdende:		
teophyllin, ethylcellulose-mikrokapsler		
5	(72% lægemiddel)	0,05 g
a	{ saccharose	9,38 g
	{ sorbitol	9,38 g
10	b { saccharose	9,38 g
	{ glycerol	9,38 g
c	{ glucose	9,38 g
	{ fructose	9,38 g
15	vand	12,5 g

De tre blandinger fremstilledes i overensstemmelse med eksempel 1.
Blandingerne indeholdt 60% frigivelseskontrollerende stoffer.

20	<u>Tid (dage)</u>	<u>Udsivning (%)</u>		
		a)	b)	c)
	1	0,20	<0,2	0,26
	2	0,31	0,35	0,28
	5	0,65	0,82	0,49
	9	1,15	1,77	0,90

25	<u>Tid (dage)</u>	<u>Frigivelse i vand (%)</u>	
		50	90
	0,21		
	0,33		

30 Eksempel 4

75,1 g farmaceutisk blanding indeholdende:		
acetylsalicylsyre, celluloseacetatphthalat-		
mikrokapsler (69% lægemiddel)		
		0,100 g
35	saccharose	48,75 g
	phosphatpuffer (pH 7,0)	26,25 g

Saccharose opløstes i phosphatpufferen. Derpå tilsattes mikrokapslerne. Blandingen indeholdt 65% frigivelseskontrollerende stof.

Tid (dage)

1

Udsivning (%)

3,5

5

Tid (dage)

0,008

0,017

Frigivelse i fosfatpuffer

pH 7,0 (%)

50

90

Eksempel 5

10

Fire forskellige mikrokapsler belagt med ethylcellulose suspenderedes i sorbitol opløst i vand i overensstemmelse med følgende sammensætning.

15

mikrokapsler

50 mg

sorbitol

45,1 g

vand

19,3 g

Blandingen indeholdt 70% frigivelseskontrollerende stof.

20

Udsivning i

sorbitol-
undertrykkerFrigivelse
i vandMikrokapsler(%) (dage)(%) (timer)

25

KCl (86)^x

16 21

56 3

paracetaminofen (91)^x

19 21

35 1

flucloxacillin (89)^x

20 1

90 0,5

phenoxymethyl- (83)^x

10 1

80 1

30

penicillin-kalium

^x indhold af aktivt lægemiddel i mikrokapslen.

Eksempel 6

35

0,2 g teophyllin-mikrokapsler ifølge eksempel 2 suspenderes i forskellige sukkeropløsninger.

Frigivelseskontrollerende

	stof, vægt%		Udsivning (%)	Tid (dage)
	xylitol	55	13	80
5	glucose	50	17	40
	sorbitol	70	3	80
	fructose	75	3	80
	fructose-xylitol	19-41	10	80
	fructose-xylitol	38-28	6	80
10	fructose-xylitol	56-14	4	80

Det er således muligt at begrænse udsivningen i blandingen til kun nogle få procent efter næsten tre måneders lagring ved stuetemperatur, når mængden af det frigivelseskontrollerende kulhydrat er 60 vægt% eller mere.

Eksempel 7

65,4 g farmaceutisk blanding indeholder:

20 teophyllin, voksbelagte mikrokapsler

(52% lægemiddel)

1 g

sorbitol

45,1 g

vand

19,3 g

25 Blandingen fremstilledes i overensstemmelse med eksempel 1. Blandingen indeholdt 69% frigørelseskontrollerende stof.

Tid (dage)

Udsivning (%)

22

0,7

30

Tid (dage)

Frigivelse i vand (%)

0,5

19

35

Eksempel 8

26,31 g farmaceutisk blanding indeholder prochlorperazin, voksbe-
lagte mikrokapsler

5	(3,4% lægemiddel)	10	mg
	sorbitol	18	g
	vand	8,3	g

10 Blandingen fremstilledes i overensstemmelse med eksempel 1. Blandingen indeholdt 70% frigivelseskontrollerende stof.

<u>Tid (dage)</u>	<u>Udsivning (%)</u>
12	2,7

15	<u>Tid (dage)</u>	<u>Frigivelse i vand (%)</u>
	0,25	28

Eksempel 9

20 27,15 g farmaceutisk blanding indeholder:
teophyllin, ethylcellulosebelagte mikro-
kapsler (72%)

kapsler (72%)	0,15 g
polyethylenglycol ("Carbowax"® 400)	20,25 g
vand	6,75 g

25 Polyethylenglycol blandedes med vand og mikrokapslerne tilsattes.
Blandingen indeholdt 75% frigivelseskontrollerende stof.

30	<u>Tid (dage)</u>	<u>Udsivning (%)</u>
	15	2,4

Frigivelse i vand, se eksempel 2.

Eksempel 10

13,877 g farmaceutisk blanding indeholdende:

erytromycin, celluloseacetatbelagte

5	mikrokapsler (57% lægemiddel)	0,877 mg
	fructose	9,75 g
	vand	3,25 g

10 Mikrokapslerne sættes til en opløsning af fructose i vand. Den færdige blanding indeholdt 71% frigivelseskontrollerende stof.

	<u>Tid (dage)</u>	<u>Udsivning (%)</u>
	10	<1
15	<u>Tid (dage)</u>	<u>Frigivelse i vand (%)</u>
	0,25	46

Stabilitetsundersøgelser

20 Der fremstilledes mikrokapselsuspensioner med undertrykkeropløsninger ifølge opfindelsen. Suspensionerne opbevarede og lægemiddelindholdet målt ved HPLC-analyse som en selektiv og nøjagtig metode.

25	a) Bacampicillin-HCl, ethylcellulose-belagte mikrokapsler (72% lægemiddel)	0,36 g
	Saccharose	8,32 g
	Vand	4,48 g
30	b) Bacampicillin-HCl, ethylcellulose-belagte mikrokapsler (72% lægemiddel)	0,36 g
	Fructose	9,6 g
	Vand	3,2 g

5	c) Acetylsalicylsyre, celluloseacetat-phthalatbelagte mikrokapsler (69% lægemiddel)	0,72 g
	Saccharose	8,32 g
	Citratpuffer pH 3	4,48 g

10	d) Erytromycin, celluloseacetat-phthalatbelagte mikrokapsler (87% lægemiddel)	0,44 g
	Saccharose	8,32 g
	Phosphatpuffer pH 7,0	4,48 g

Blanding	Opbevaringsbetingelse		Intakt lægemiddel ^x (%)
	Tid (dage)	Temp. (°C)	
15			
a	7	25	83
b	7	25	89
c	30	50	70
d	30	50	82

20

^x oprindelig var mængden af intakt lægemiddel 100%.

Resultaterne viser, at blandinger ifølge opfindelsen har en forbedret virkning på lægemidlers stabilitet.

25

30

35

P a t e n t k r a v:

1. Flydende farmaceutisk præparat til oral indgivelse med kontrolleret frigivelse og god stabilitet af det aktive stof, *k e n d e t e g n e t* ved, at det indeholder det aktive stof i indkapslet form i kombination med 60-99 vægt%, regnet på det brugsfærdige præparat, af et frigivelseskontrollerende stof udvalgt blandt kulhydraterne polysaccharider, oligosaccharider, disaccharider og monosaccharider og de med kulhydrater beslægtede forbindelser mannitol, sorbitol, glycerol, glycol, et glycosid af et monosaccharid og polyethylenglycol med en molekylvægt af størrelsesordenen 400, samt blandinger af sådanne forbindelser.
2. Farmaceutisk præparat ifølge krav 1, *k e n d e t e g n e t* ved, at det frigivelseskontrollerende stof er saccharose, glucose, fructose eller sorbitol.
3. Farmaceutisk præparat ifølge krav 1, *k e n d e t e g n e t* ved, at det aktive stof er bacampicillin eller teofyllin.
4. Fremgangsmåde til fremstilling af et flydende farmaceutisk præparat som angivet i krav 1, *k e n d e t e g n e t* ved, at man
 - a) blander et indkapslet aktivt stof med sædvanlige hjælpestoffer og derudover en mængde på 60-99%, regnet på det færdige præparats vægt, af et frigivelseskontrollerende stof udvalgt blandt kulhydraterne polysaccharider, oligosaccharider, disaccharider og monosaccharider og de med kulhydrater beslægtede forbindelser mannitol, sorbitol, glycerol, glycol, et glycosid af et monosaccharid og en polyethylenglycol med en molekylvægt af størrelsesordenen 400, samt blandinger deraf, hvorpå man tilsætter vand til dannelse af det brugsfærdige præparat, eller
 - b) blander et indkapslet aktivt stof med en vandig opløsning af sædvanlige hjælpestoffer og tillige indeholdende 60-99%, regnet på det færdige præparats vægt, af et frigivelseskontrollerende stof udvalgt blandt kulhydraterne polysaccharider, oligosaccharider, disaccharider og de med kulhydrater beslægtede forbindelser mannitol, sorbitol, glycerol, glycol, et glycosid af et

monosaccharid og polyethylenglycol med en molekylvægt af størrelsesordenen 400, samt blandinger deraf.

5

10

15

20

25

30

35