

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144306 B

- (21) Ansøgning nr. 2773/72 (51) Int.Cl.³ A 61 K 47/00
(22) Indleveringsdag 2. jun. 1972
(24) Løbedag 2. jun. 1972
(41) Alm. tilgængelig 4. dec. 1972
(44) Fremlagt 15. feb. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 3. jun. 1971, 18839/71, GB
- (71) Ansøger MUNDIPHARMA AG, CH-4310 Rheinfelden, CH.
- (72) Opfinder Steward Thomas Leslie, GE.
- (74) Fuldmægtig Dansk Patent Kontor ApS.
-

(54) Grundmasse til anvendelse ved fremstilling af en farmaceutisk enhedsdosis med langsom frigørelse af en aktiv bestanddel samt fremgangsmåde til fremstilling deraf.

DK 144306 B

Den foreliggende opfindelse angår en grundmasse til anvendelse ved fremstilling af en farmaceutisk enhedsdosis med langsom frigørelse af en aktiv bestanddel, hvilken grundmasse består af en højere aliphatisk alkohol og en hydroxy-alkylcellulose, samt en fremgangsmåde til fremstilling deraf.

I farmacien er det kendt at fremstille farmaceutiske præparater, der, givet oralt til mennesker og dyr, bevirker en langsom frigørelse af den aktive bestanddel i præparatet. Formålet med en sådan langsom frigørelse af den aktive bestanddel er enten at sikre, at frigørelsen af den aktive bestanddel ikke foregår, før præparatet har nået et bestemt sted i fordøjelseskanalen, og/eller for yderligere at opnå en langsom frigørelse af den aktive bestanddel over en bestemt tidsperiode, hvorved en ensartet koncentration af den aktive bestanddel i blodstrømmen kan opretholdes over en længere periode, end tilfældet ville være, hvis den aktive bestanddel blev givet i anden form uden langsom frigørelse.

Eksempler på farmaceutiske præparater med langsom frigørelse er allerede kendt og inkluderer præparater som entero-coatede tabletter og kapsler og/eller præparater, i hvilke de aktive bestanddele er dispergeret i et medium, der er fuldstændig uopløseligt i de fysiologiske væsker, samt sådanne, hvor frigørelsen af den aktive bestanddel foregår ved nedbrydning af præparatet ved mekaniske midler.

I beskrivelsen til GB patent nr. 793.475 er det beskrevet, at en række vidt forskellige materialer bevirker langsom frigørelse af farmaceutisk aktive stoffer fra farmaceutiske suspensioner. Som eksempel på stofgrupper, der kan anvendes, anføres således voks, fede syrer, fede alkoholer, fedtsyreestere, siliconer, cellulosederivater, polyvinylforbindelser og polystyrenforbindelser. Der er imidlertid kun illustreret anvendelse af hydrogeneret ricinusolie og glyceryldistearat, der anvendes enkeltvis, til opnåelse af langsom frigørelse af aktivt stof.

Formålet med den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe en grundmasse til anvendelse ved fremstilling af en farmaceutisk enhedsdosis med langsom frigørelse af en aktiv bestanddel, især til anvendelse ved fremstilling af
5 tabletter og kapsler til oral indtagelse, idet disse sammensætninger har mange fordele i brugen. De fremstillede tabletter og kapsler med langsom frigørelse af den aktive bestanddel kan anvendes både til profylaktiske formål, dvs. med det formål at forhindre forekomsten af en unormal
10 fysiologisk tilstand, og til at behandle denne tilstand, dersom den opstår.

Det har vist sig, at en bestemt blanding af en højere alifatisk alkohol og en hydratiseret hydroxyalkylcellulose er særdeles fordelagtig som grundmasse til anvendelse
15 ved fremstilling af en farmaceutisk enhedsdosis med langsom frigørelse af en aktiv bestanddel. Grundmassen ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at alkoholen er en alkohol med formlen ROH, hvor R er en C₈-C₁₈-alkylgruppe, eller cetostearylalkohol eller blandinger af disse alkoholer,
20 at hydroxyalkylcellulosen er hydratiseret med 2-3 liter vand for hvert kilogram cellulose og valgt blandt hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose og blandinger deraf, og at vægtforholdet mellem alkohol og hydratiseret hydroxyalkylcellulose ligger i
25 området fra 2:1 til 4:1.

På baggrund af den fra ovennævnte GB patentbeskrivelse kendte teknik er det overraskende, at hydroxyalkylcellulosen skal være hydratiseret, og at forholdet mellem mængden af højere alifatisk alkohol og mængden af hydratiseret hydroxyalkylcellulose på 2:1 til 4:1 er kritisk for reguleringen af frigørelses-hastigheden af den aktive bestanddel. Dette illustreres nærmere i det følgende. Der kan opnås en langsom frigørelse af en aktiv bestanddel over en periode på mindst 5 timer, når vægtforholdet mellem den højere alifatisk alkohol og den hydratiserede hydroxyalkylcellulose er fra 2:1 til 4:1.
35

Ydermere har det vist sig, at anvendelsen af tre vægtdele af den højere aliphatiske alkohol til én vægt del hydratiseret hydroxyalkylcellulose resulterer i en synergistisk effekt, der forøger den kontrollerende virkning af omtalte aliphatiske alkohol på den langsomme frigørelse i den tidligere nævnte kombination.

Dersom den samlede mængde af højere aliphatisk alkohol og hydratiseret hydroxyalkylcellulose udgør 20% af totalvægten af en enhedsdosis, og vægtforholdet mellem alkohol og hydratiseret hydroxyalkylcellulose er 3:1, opnås en langsom frigørelse af den aktive bestanddel svarende til den, som opnås med en enhedsdosis indeholdende 45 vægtprocent af alkoholen, men intet hydratiseret hydroxyalkylcellulose. Dette medfører en væsentlig besparelse med hensyn til grundmasse.

Mængden af grundmassen i enhedsdosisformen har betydning for den tidsperiode, i hvilken frigørelsen af aktive bestanddele foregår. Når blandingen af den aliphatiske alkohol med hydratiseret hydroxyalkylcellulose udgør 20% af vægten af enhedsdosisformen, er perioden for frigørelse af den aktive bestanddel 5 timer, men når blandingen udgør 25% af vægten af enhedsdosisformen, udvides tidsrummet for den langsomme frigørelse af den aktive bestanddel til 6 - 7 timer, og en enhedsdosisform, der indeholder 30 vægtprocent af blandingen af den højere aliphatiske alkohol og hydratiseret hydroxyalkylcellulose, viser en langsom frigørelse af den aktive bestanddel over en periode på 9 til 10 timer.

Koncentrationen af grundmassen, der anvendes til fremstilling af enhedsdosisformer, varieres afhængigt af den tidsperiode, indenfor hvilken frigørelsen af det aktive stof ønskes. På denne måde kan der fremstilles farmaceutiske tabletter og kapsler med langsom frigørelse af den aktive bestanddel varierende over en periode på 5 til 10 timer.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man hydratiserer hydroxymethyl-, hydroxyethyl- eller hydroxypropylcellulose eller en blanding deraf med 2-3 liter vand for hvert kilogram hydroxyalkylcellulose og granulerer den opnåede hydratiserede hydroxyalkylcellulose gennem en sigte, U.S. standard mesh nr. 16, hvorefter man blander et ved smeltning af højere aliphatiske alkoholer med formlen ROH, hvor R er en C₈-C₁₈-alkylgruppe, eller cetostearylalkohol eller blandinger af disse alkoholer og granulering af disse ved hjælp af en sigte, U.S. standard mesh nr. 16, opnået granulat med det fremstillede hydroxyalkylcellulosegranulat i et vægtforhold mellem alkohol og hydratiseret hydroxyalkylcellulose på mellem 2:1 og 4:1 og tørrer blandingen.

Det er vigtigt, at alkylcellulosen har den rigtige hydratiseringsgrad, idet en overdreven hydratisering resulterer i en uhåndterlig granuleret masse, medens en utilstrækkelig hydratisering af hydroxyalkylcellulosen resulterer i en lav frigørelses hastighed af den aktive bestanddel fra den færdige tablet. Den anvendte hydroxyalkylcellulose skal være hydratiseret med 2-3 liter vand for hvert kilogram hydroxyalkylcellulose. Den i praksis foretrukne hydroxyalkylcellulose er hydroxyethylcellulose, omend de analoge methyl- og propylcellulosederivater er fyldestgørende.

Blandt de højere aliphatiske alkoholer med 8 til 18 C-atomer i alkylkæden foretrækkes cetylalkohol. Der kan også anvendes cetostearylalkohol, som er en blanding, der hovedsagelig består af cetyl- og stearylalkoholer.

En aktiv terapeutisk forbindelse kan indarbejdes i grundmassen, eller den kan optages i et fyldstof, såsom lactose eller talkum, som inkorporeres i den totale blanding.

Hverken koncentrationen eller den farmakologiske beskaffenhed af den aktive terapeutiske bestanddel, der skal iblandes grundmassen, er afgørende i den foreliggende opfindelse. Visse aktive forbindelser, der kræver ofte gentagen indgift af dosis for at opnå en terapeutisk virksom koncentration i blodet, passer særlig godt til anvendelse i forbindelse med den foreliggende grundmasse. Sådanne farmakologisk aktive stoffer kan f.eks. være nitroglycerin og andre nitrogenforbindelser, blodkarudvidende stoffer, salicylater og acetyl-salicylatforbindelser, antibiotiske stoffer, sulfonamidforbindelser, anti-cholinergiske stoffer, sedativer, beroligende og hypnotiske stoffer, psykotropisk virkende stoffer, anti-inflammatoriske steroidforbindelser, bronchialudvidende, hjertestimulerende og cardio-anti-arrhythmiske stoffer, vandopløselige ioniske metaboliter og vitaminer. Det ses heraf, at anvendelsen af grundmassen ifølge opfindelsen ikke er indskrænket til et enkelt bestemt aktivt stof, lige så lidt som den langsomme frigørelse kun kan opnås med en gruppe stoffer med en bestemt terapeutisk virkning.

Tabletter og kapsler er den foretrukne form for indgift af en enhedsdosis med langsom frigørelse af den aktive bestanddel. Ved fremstilling af tabletter er det hensigtsmæssigt at anvende et inaktivt fyldstof, såsom lactose eller talkum, for at opnå en passende koncentration i den foreliggende enhedsdosisform med langsom frigørelse. Andre bestanddele, såsom bindemidler, hjælpemidler ved granuleringsprocessen, farvestoffer, smagskorrigenser og glittemidler, som er velkendte ved fremstillingen af tabletter, kan ligeledes indbefattes i den færdige formulering. En blanding til granulering kan således fremstilles og presses til tabletter af passende størrelse og form, indeholdende den forud bestemte mængde af en grundmasse, således at man opnår en langsom frigørelse af den aktive bestanddel over en forudbestemt tidsperiode.

Kapsler med langsom frigørelse kan fremstilles ved at fylde en passende mængde af den ovenfor beskrevne granuleringsblanding til tabletter i gelatinekapsler af passende størrelse og form.

- 5 Modifikationer af tabletsammensætningen, der skønnes nødvendige, som f.eks. udelukkelsen af glitte- eller bindemidlet, kan udføres uden indvirkning på den langsomme frigørelse fra den færdige kapsel. Under visse omstændigheder vil ydermere fremstillingen af en granulerings-
- 10 blanding til tabletter ikke være nødvendig. Således kan en kapsel med langsom frigørelse indeholde en grundmasse ifølge opfindelsen samt en aktiv bestanddel og et fyldstof. Fyldstoffet er nødvendigt for at opnå en passende mængde grundmasse i enhedsdosisformen.
- 15 Med hensyn til præparater i kapselform er tidsperioden for frigørelse af den aktive bestanddel afhængig af koncentrationen af grundmassen beregnet på den totale vægt af kapslens bestanddele. Når således kapslen indeholder 20 vægtprocent af grundmassen ifølge opfindelsen, frigøres
- 20 den aktive bestanddel over en periode på 5 timer, men når koncentrationen forøges til 25 vægtprocent, forøges tidsperioden, hvori den aktive bestanddel frigøres, til 6 til 7 timer, og når koncentrationen af grundmassen er 30 vægtprocent, bliver tidsperioden for frigørelsen af
- 25 det aktive stof 9 til 10 timer.

Ved anvendelse af grundmassen ifølge opfindelsen i tabletter eller kapsler med langsom frigørelse af en aktiv bestanddel til terapeutiske formål kan frekvensen for indgift af en enhedsdosis variere med egenskaberne af den benyttede

30 aktive bestanddel såvel som med den enkelte patients behov. Et præparat med langsom frigørelse af et hypnotisk middel gives således fortrinsvis en gang dagligt ved sengetid, hvorimod et psykotropisk stimulerende præparat bør indtages, når patienten vågner. Et præparat, der bevir-

35 ker en bronchialdilation eller en periferisk karudvidelse,

kan derimod indtages med passende intervaller i løbet af dagen.

På lignende måde vil længden af den tidsperiode, der er valgt, afhænge af egenskaberne ved den anvendte aktive bestanddel og af det sygdomsbillede, der foreligger. Et præparat, der skal indtages i dagtimerne, gives sædvanligvis i to doser med et 5-timers interval, hvorimod et præparat, der har til formål at anvendes til langvarig 24-timers terapi, kan gives i tre doser med 8 timers mellemrum. I praksis bestemmes de valgte forhold af de særlige terapeutiske omstændigheder.

En særlig fordel ved grundmassen ifølge opfindelsen er, at den kan anvendes til fremstilling af medicinske præparater til indgivelse til dyr under almindelig veterinær praksis. Derved undgår man at anvende kortvarigt virkende præparater, der kræver hyppig indgift. Ved anvendelsen af grundmassen ifølge opfindelsen kan der fremstilles veterinærpræparater med langsom frigørelse af en aktiv bestanddel, hvilket medfører en forenkling af behandlingen af dyr.

Den fordelagtige virkning af forholdet mellem alkohol og hydratiseret hydroxyalkylcellulose fremgår af de i nedenstående tabel I anførte forsøgsresultater, som er opnået med nitroglycerinholdige tabletter.

25

Tabel I

Mængde (a)	Alkohol/cellulose (forhold)	Kumulativ % frigørelse af nitroglycerin				
		1 time (b)	2 timer (c)	3 timer (c)	4 timer (c)	5 timer (c)
5:0	(1:0)	94% (3)	100%	-	-	-
5:5	(1:1)	92% (d)	100%	-	-	-
10:5	(2:1)	17%	31%	56	83	100
15:5	(3:1)	8%	25%	46	72	99
20:5	(4:1)	6%	21%	51	79	91
25:5	(5:1)	3%	14%	31	46	68
30:5	(6:1)	5%	12%	20	41	76

30

- (a) vægtdele (c) kunstigt bugspytmidium
 (b) kunstigt mavesaftmedium (d) fuldstændig tabletdisintegration

I det følgende illustreres virkningen af hydratiseret
 5 hydroxyalkylcellulose i forhold til ikke-hydratiseret
 hydroxyalkylcellulose. Der fremstilles 2 partier nitro-
 glycerintabletter under anvendelse af to grundmasser, hvor
 den ene grundmasse indeholder hydroxyethylcellulose hydra-
 tiseret med 3 vægtdele vand pr. vægtdel tør hydroxyethyl-
 10 cellulose, og den anden indeholder ikke-hydratiseret
 hydroxyethylcellulose. I nedenstående tabel angives den
 frigjorte nitroglycerinmængde i % som funktion af tiden.

Tabel II

Tid	Hydratiseret hydroxy- ethylcellulose	Ikke-hydratiseret hydroxyethylcellulose
15 (timer)		
1 (a)	7%	28%
2 (b)	25%	76% (c)
3 (b)	45%	95%
4 (b)	70%	-
20 5 (b)	98%	-

- (a) kunstigt mavesaftmedium
 (b) kunstigt bugspytmidium
 (c) tabletterne er disintegrerede efter 1,5 time.

De følgende eksempler tjener til nærmere forklaring af
 25 opfindelsen.

Eksempel 1

I en passende beholder hydratiseres 1 vægtdel hydroxy-
 ethylcellulose med 3 vægtdele vand. Blandingen røres, ind-
 til der dannes en kornet pasta. I en anden beholder smel-
 30 tes 3 vægtdele cetylalkohol, hvorefter der tilsættes 9
 vægtdele af et fyldstof, såsom lactose eller talkum. Mas-
 sen granuleres gennem en sigte af rustfrit stål, U.S.
 standard mesh nr. 16.

Cetylalkoholkornene blandes med den hydratiserede hydroxyethylcellulose i forholdet cetylalkohol:hydratiseret hydroxyethylcellulose = 3:1. Hele massen blandes godt, og den pågældende aktive bestanddel tilsættes, ligesom der tilsættes yderligere fyldstof for at opnå en passende sammensætning med henblik på presning til tabletter af hensigtsmæssig størrelse og form for at opnå den ønskede langsomme frigørelse af den aktive bestanddel.

Ønsker man at anvende en enhedsdosis i kapselform, bliver den før omtalte granuleringsblanding, som den foreligger lige før tabletering, fyldt i kapsler af passende størrelse og form.

Dersom den langsomme frigørelse af aktiv bestanddel fra såvel tabletter som kapsler ønskes over en tidsperiode på 5 timer, må en tilstrækkelig mængde fyldstof tilsættes, således at den totale mængde af grundmassen af cetylalkohol/hydratiseret hydroxyethylcellulose udgør 20% af den totale vægt af tablet- eller kapselformuleringen, men hvis frigørelsen af det aktive stof ønskes fordelt over en tidsperiode af 6 til 7 timer, må grundmassen af cetylalkohol og hydratiseret hydroxyethylcellulose udgøre 25% af vægten af formuleringen, og ønsker man frigørelsen af det aktive stof forlænget over en tidsperiode på 9 til 10 timer, må grundmassen udgøre 30% af vægten af den respektive formulering.

25

Eksempel 2

En tablet, der indeholder nitroglycerin som aktiv bestanddel til profylaktisk behandling af angina pectoris, kan hensigtsmæssigt fremstilles ud fra følgende bestanddele:

	<u>Vægtprocent</u>
30 Cetylalkohol	15,0
Hydroxyethylcellulose	5,0
Lactose	45,5
Talkum	15,0
Nitroglycerin 1:10	16,0
35 Glittemidler (talkum og magnesiumstearat) q.s.	100,0

Nitroglycerintabletter fremstilles som følger:

Trin 1

Cetylalkohol smeltes i en beholder med vandkappe og omrører. Lactosen tilsættes, hvorefter der blandes. Den fly-
5 dende masse granuleres gennem en rustfri sigte, U.S. standard mesh nr. 16.

Trin 2

Man hydratiserer hydroxyethylcellulose med 3 liter vand for hvert kilogram hydroxyethylcellulose, og der røres,
10 indtil der fremkommer en kornet pasta.

Trin 3

Granulatet fra trin 1 tilsættes pastaen, idet man fortsætter omrøringen, hvorefter talkum og nitroglycerinpulveret tilsættes. Der blandes nu, indtil man får en ensartet
15 granuleret masse.

Trin 4

Granulatet tørres derpå ved 45°C i 30 minutter, og efter tørringen granuleres igen gennem en sigte, U.S. standard mesh nr. 16.

20 Trin 5

Glittemidlerne (magnesiumstearat og talkum) bliver nu tilsat i passende mængde, og blandingen slås nu til tabletter.

Kompressionsdata:

Tabletvægt: 400 mg
25 Stempel: 9,5 mm, med skrå kant.

Tabletter fremstillet på den ovenfor beskrevne måde frembyder, når de afprøves in vitro, en langsom frigørelse af nitroglycerin som følger:

<u>Efter:</u>	<u>Frigørelse af nitroglycerin i vægtprocent:</u>
1 time i kunstigt mavesaftmedium	8
2 timer i kunstigt bugspytmæddium	17
5 3 timer i kunstigt bugspytmæddium	20
4 timer i kunstigt bugspytmæddium	30
5 timer i kunstigt bugspytmæddium	<u>25</u>
	<u>Total 100</u>

Mængden af cetylalkohol og hydroxyethylcellulose i den ovenfor beskrevne tabletformulering er 20 vægtprocent af den samlede vægt af formuleringen. Ved at forøge mængden af cetylalkohol og hydroxyethylcellulosen således, at den bliver 25 vægtprocent af den samlede tabletvægt, vil frigørelsen af nitroglycerinen fra den omtalte tablet udstrække sig over en tidsperiode på 6 til 7 timer, og ved at forøge mængden af cetylalkohol og hydroxyethylcellulose i formuleringen til 30% vil frigørelsen af nitroglycerin fra tabletten udstrækkes over en tidsperiode på 9 til 10 timer.

20

Eksempel 3

	<u>Vægtprocent</u>
Cetylalkohol	18,75
Lactose	40,50
Hydroxyethylcellulose	6,25
25 Talkum	15,00
Nitroglycerin 1:10	16,00
Glittemiddel, q.s.	100,00

Fremstillingsmetode:

Et granulat til tabletpresning fremstilles analogt med de i eksemplerne 1 og 2 beskrevne fremgangsmåder, hvorpå man forarbejder granulatet til tabletter af passende størrelse og form. Frigørelsen af nitroglycerin fra den nævnte tablet sker over en tidsperiode på 6 til 7 timer. Når det ovenfor beskrevne granulat fyldes i gelatinekapsler af passende størrelse og form, vil en lignende lang-

35

som frigørelse af nitroglycerin fra den indtagne kapsel kunne iagttages.

Ved anvendelse af en sådan mængde af blandingen af cetylalkohol og hydroxyethylcellulose, at denne udgør 30% af den totale formelvægt, bliver frigørelsen af nitroglycerin udstrakt over en tidsperiode på 9 til 10 timer.

Eksempel 4

Iblandingen af farmakologisk aktive bestanddele gennemføres, efter at grundmassen, der bevirker langsom frigørelse af den aktive bestanddel, er fremstillet.

Mængden af den omtalte aktive bestanddel, der skal iblandes, afhænger af den terapeutiske virkning, der skal opnås, samt ligeledes af ekskretionsmønsteret af det pågældende stof. Et stof, der hurtigt udskilles, nødvendiggør en større mængde i en enhedsdosis end et stof, der udskilles langsomt. Disse faktorer har imidlertid også indflydelse på doseringsmelletrummet i den daglige behandling af patienten.

I det følgende anføres eksempler på farmakologisk aktive stoffer, der er særlig egnede til medicinsk behandling af mennesker og dyr i form af præparater med langvarig frigørelse:

Nitroglycerin og andre nitrogenholdige stoffer, blodkarudvidende stoffer, salicylater og acetylsalicylatforbindelser, antibiotiske stoffer, sulfonamider, anti-cholinergiske stoffer, sedativer, beroligende og hypnotiske midler, psykotropisk opstrammende medikamenter, anti-inflammatoriske steroidforbindelser, bronchialudvidende midler, hjertestimulerende og cardio-anti-arrhythmiske midler, vandopløselige ioniske metaboliter samt vitaminer.

Eksempler på specifikke farmakologisk aktive stoffer samt deres koncentrationsgrænser pr. enhedsdosis angives i det følgende:

	Koncentrationsgrænser		
5	Aktivt stof	pr. tablet/kapsel	
	acetylsalicylsyre	0,325-0,650 g	
	megluminsalicylat	0,325-0,650 g	
	quinidinsulfat	0,2 -0,325 g	
	quinidin, hydrochlorid	0,2 -0,325 g	
10	quinidinpolygalacturonat	0,2 -0,325 g	
	cortison	1	-5 mg
	cortisonacetat	1	-5 mg
	prednisolon	1	-5 mg
	natriumpenicillinat	100 - 500	mg
15	kaliumpenicillinat	100 - 500	mg
	erythromycin	100 - 500	mg
	thorazin	10 - 50	mg

For at kunne fremstille en passende enhedsdosis med langsom frigørelse, indeholdende en farmakologisk aktiv bestanddel, kan hvert enkelt stof indenfor de tidligere beskrevne terapeutisk aktive grupper samt ligeledes ethvert enkelt af de ovenfor angivne farmakologisk aktive stoffer blandes med en passende mængde af den i eksempel 1 beskrevne grundmasse. Til denne blanding sættes en passende mængde fyldstof til opnåelse af et forudbestemt indhold af 20 til 30% af den samlede vægt af præparatet med langsom frigørelse for derved at kunne opnå den ønskede tidsperiode for frigørelsen af det aktive stof. Fyldstoffer som talkum og lactose kan anvendes. Fremstillingsmetoden som angivet i eksemplerne 1 til 3 kan anvendes:

Eksempel 5

Dersom man ønsker at behandle en patient, der frembyder symptomer på angina pectoris, kan præparatet med langsom frigørelse, fremstillet som angivet i eksemplerne 2, 3 og 4, indgives peroralt to til tre gange dagligt, afhængigt

af tilfældets svarhedsgrad.

Dersom man ønsker at opnå en bronchial-dilation hos mennesker eller dyr, kan præparatet med langsom frigørelse, fremstillet som angivet i eksempel 4, indgives peroralt
5 to til tre gange dagligt.

Dersom man ønsker at give et tilskud af kaliumioner til mennesker og dyr, kan man anvende det præparat med langsom frigørelse, der er fremstillet som angivet i eksempel 4, idet det indgives peroralt to til tre gange dagligt.

10

Eksempel 6

I stedet for cetylalkohol således som anvendt og beskrevet i eksemplerne 1-4 kan en ækvivalent mængde af en hvilken som helst højere aliphatisk alkohol med fra 8 til 18 C-atomer i kæden samt blandinger af disse anvendes. Sådanne
15 højere aliphatiske alkoholer, som f.eks. ceto-stearylalkohol, kan i lige mængde erstatte den tidligere omtalte cetylalkohol. Af gruppen af højere aliphatiske alkoholer vil man finde, at laurylalkohol, myristylalkohol og stearylalkoholer eller blandinger deraf er i særlig grad hensigts-
20 mæssige som erstatning for den tidligere omtalte cetylalkohol.

I stedet for hydroxyethylcellulose kan man i samme mængder anvende hydroxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose samt blandinger af disse.

P A T E N T K R A V

1. Grundmasse til anvendelse ved fremstilling af en farmaceutisk enhedsdosis med langsom frigørelse af en aktiv bestanddel, hvilken grundmasse består af en højere aliphatisk alkohol og en hydroxyalkylcellulose, kendetegnet ved, at alkoholen er en alkohol med formlen ROH, hvor R er en C₈-C₁₈-alkylgruppe, eller cetostearylalkohol eller blandinger af disse alkoholer, at hydroxyalkylcellulosen er hydratiseret med 2-3 liter vand for hvert kilogram cellulose og valgt blandt hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose og blandinger deraf, og at vægtforholdet mellem alkohol og hydratiseret hydroxyalkylcellulose ligger i området fra 2:1 til 4:1.

2. Grundmasse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at alkoholen er cetylalkohol, hydroxyalkylcellulosen er hydratiseret hydroxyethylcellulose, og vægtforholdet mellem cetylalkohol og hydratiseret hydroxyethylcellulose er 3:1.

3. Grundmasse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at alkoholen er laurylalkohol, myristylalkohol, stearylalkohol eller blandinger deraf.

4. Fremgangsmåde til fremstilling af grundmassen ifølge krav 1, kendetegnet ved, at man hydratiserer hydroxymethyl-, hydroxyethyl- eller hydroxypropylcellulose eller en blanding deraf med 2-3 liter vand for hvert kilogram hydroxyalkylcellulose og granulerer den opnåede hydratiserede hydroxyalkylcellulose gennem en sigte, U.S. standard mesh nr. 16, hvorefter man blander et ved smeltning af højere aliphatiske alkoholer med formlen ROH, hvor R er en C₈-C₁₈-alkylgruppe, eller cetostearylalkohol eller blandinger af disse alkoholer og granulering af disse ved hjælp af en sigte, U.S. standard mesh nr. 16, opnået granulat med det fremstillede hydroxyalkylcellulosegranulat i et vægtforhold mellem alkohol og hydratiseret hydroxyalkylcellulose på mellem 2:1 og 4:1 og tørrer blandingen.

Fremdragne publikationer:

GB patenter nr. 793475, 878126.