



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **176233**

(13) B

(51) Int Cl⁵ A 61 K 31/55, 9/52

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	884947	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	04.11.88	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	04.11.88	(30) Prioritet	06.11.87, JP, 281189/87
(41) Alm. tilgj.	08.05.89		
(44) Utlegningsdato	21.11.94		

(71) Patentsøker	Tanabe Seiyaku Co Ltd, No. 21, Dosho-machi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, JP
(72) Oppfinner	Masayoshi Samejima, Mino-shi, Osaka-fu, JP Kazuo Noda, Takarazuka-shi, Hyogo-ken, JP Masao Kobayashi, Kyoto-shi, Kyoto-fu, JP Shigeyuki Ishikawa, Mino-shi, Osaka-fu, JP
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av en doseringsform med regulert frigjørelse**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Doseringsform med regulert frigjørelse som i det vesentlige består av en kjerne som inneholder et medikament, et indre dekklag bestående av ethylcellulose og et hydrofobt stoff, og et ytre dekklag som inneholder et medikament. Doseringsformen gir hurtig økning i blodkonsentrasjon av medikamentet og opprettholder samtidig det høye nivået for blodkonsentrasjonen over et langvarig tidsrom.

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av en doseringsform med regulert frigjørelse.

Forskjellige teknikker for frigjørelse av legemidler over et langvarig tidsrom er frem til nå blitt kjent innen teknikkens stand. F.eks. beskrives det i europeisk patentpublikasjon nr. 149920 et farmasøytisk preparat med kontrollert absorpsjon som omfatter pellets med (i) en kjerne av diltiazem i forbindelse med en organisk syre og et smøremiddel, og (ii) en yttermembran som muliggjør frigjørelse av diltiazem i et vandig medium. Videre fremstilles en doseringsform av pinacidil ved hjelp av trinnene å belegge en pinacidil-holdig kjerne med en enterooppløselig polymer, slik som methacrylsyre/methylmethacrylat-copolymer, og så legge på laget som inneholder pinacidil på overflaten av kjernen belagt som ovenfor (Chemical Abstract, 102, 172661g (1985), japansk patentpublikasjon (ikke gransket) nr. 4120/1985).

Formålet ved foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av en doseringsform med regulert frigjørelse som er i stand til å kontrollere frigjørelsen av et medikament, dvs. å oppnå et terapeutisk effektivt blodnivå av medikamentet hurtig etter den orale administrering derav, og samtidig opprettholde slikt effektivt blodnivå over et langvarig tidsrom, ved enklere prosedyrer sammenlignet med kjente fremgangsmåter.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det således tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstilling av en doseringsform med regulert frigjørelse som er kjennetegnet ved at:

(1) en vannoppløselig kjerne som inneholder diltiazem eller diltiazemhydroklorid, belegges med et indre dekklag bestående av ethylcellulose og et hydrofobt stoff, hvor det hydrofobe stoff er valgt fra talkum, jordalkalimetallstearat, titanoksyd, utfelt kalsiumcarbonat, sinkoksyd og kolloidal silika, og mengdeforholdet mellom ethylcellulose og det hydrofobe stoff ligger innenfor et område på 1:1 til 1:15 (basert på vekt), og

(2) produktet fra trinn (1) belegges med et ytre dekklag som inneholder diltiazem eller diltiazemhydroklorid.

Ved fremstillingen av doseringsformen med kontrollert frigjørelse kan det som kjernene som inneholder et medika-

ment, anvendes en farmasøytisk aktiv forbindelse eller en blanding av en farmasøytisk aktiv forbindelse og slike eksipienser som fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler og anti-aggregeringsmidler. Kjernene anvendes fortrinnsvis i form av granuler eller små granuler med en partikkelstørrelse på 300 μm - 2000 μm , særlig 500 μm - 850 μm , i diameter. Selv om de hydrofobe kjerner er blitt brukt i noen kjente fremgangsmåter for retardering av frigjørelse av legemidler fra doseringsformen, er kjernene som her anvendes, ikke nødvendigvis hydrofobe, men vannoppløselige

kjerner anvendes ved foreliggende oppfinnelse. Følgelig kan et stort antall eksipienser som omfatter fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler eller anti-aggregeringsmidler, og som er vanlig brukt på dette område, anvendes til fremstilling av kjernene ifølge foreliggende oppfinnelse. Fortynningsmidler som kan brukes i foreliggende oppfinnelse omfatter f.eks. saccharider, slik som sucrose, laktose eller mannitol, stivelse, krystallinsk cellulose, kalsiumfosfat, kalsiumsulfat, kalsiumlaktat og dextrose. Bindemidler omfatter f.eks. polyvinylalkohol-polyacrylsyre, polymethacrylsyre, polyvinylpyrrolidon, glucose, sucrose, laktose, maltose, sorbitol, mannitol, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, makrogeler, gummi arabicum, gelatin, agar og stivelse. Videre anvendes fortrinnsvis talkum, magnesiumstearat, kalsiumstearat, kolloidal silika, stearinsyre, vokser, hydrogenert olje, polyethylenglycoler, natriumbenzoat, natriumlaurylsulfat og magnesiumlaurylsulfat som smøremidler eller anti-aggregeringsmidler.

De medikamentholdige kjerner som anvendes, kan lett fremstilles i henhold til vanlige måter. F.eks. kan de medikamentholdige kjerner fremstilles ved å blande et medikament med et passende eksipiens eller eksipienser (dvs. fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler, etc.) og så granulere blandingen ved hjelp av våtekstrusjonsgranulerings-, trommelgranulerings- eller granuleringsmetoden med fluidisert lag, slik som beskrevet i Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. utgave, s. 1603-1632 (Mark Publishing Company, 1985).

Alternativt kan de medikamentholdige kjerner fremstilles i henhold til metoden med trommelgranulering, pannebelegning eller belegning med fluidisert lag, slik som beskrevet i Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. utgave, s. 1633-1643.

5 F.eks. sprøytes en oppløsning av et bindemiddel i et oppløsningsmiddel (f.eks. vann, en lavere alkanol, slik som methanol, ethanol, propanol, isopropanol eller butanol, et lavere alkanon, slik som aceton eller methylethylketon, kloroform, diklormethan, diklorethan eller en blanding derav) på overflaten av inerte bærerpartikler, og under denne påsprøytingen
10 tilsettes blandingen av et medikament og en eksipiens eller eksipienser, slik som fortynningsmidler eller smøremidler, gradvis, hvorved den medikamentholdige kjerne lett fåes. I sistnevnte tilfelle kan hvilke som helst partikler med 300 μm -
15 1500 μm i diameter som lages av sucrose, laktose, stivelse, krystallinsk cellulose eller andre inerte materialer, anvendes som de inerte bærerpartikler.

Blant bestanddelene i det indre dekklag som skal dannes på overflaten av de medikamentholdige kjerner, bør ethylcellulose fortrinnsvis være vannoppløselig ethylcellulose og
20 ha et ethoxyinnhold på 40 - 55%, spesielt 43 - 51%, og en viskositet på 4 - 350 cP (målt i en 5 vekt/vekt% oppløsning i toluen/ethanol (4:1) ved 25°C).

På den annen side kan det anvendes en lang rekke materialer som er uoppløselige i vann og lett blandes med ethylcellulose, som det hydrofobe stoff.
25

Det hydrofobe stoff er talkum, jordalkalimetallstearat, slik som magnesiumstearat eller kalsiumstearat, titanoksyd, utfelt kalsiumcarbonat, sinkoksyd eller kolloidal silika. Blant disse er talkum og jordalkalimetallstearat foretrukket, spesielt er talkum svært foretrukket for anvendelse i oppfinnelsen. Disse hydrofobe stoffer er fortrinnsvis i form av små partikler med en diameter på 0,1 μm - 100 μm , spesielt 0,1 μm - 20 μm . Ved fremstilling av det indre dekklag er det kvantitative forhold
30 mellom ethylcellulose og det hydrofobe stoff som nevnt i området 1:1 - 1:15 (basert på vekt), spesielt 1:2 - 1:4 (basert på vekt).
35

Det indre dekklag kan dannes på overflaten av de medikamentholdige kjerner ved en vanlig belegningsmetode, slik som f.eks. metoden med belegning i fluidisert lag eller pannebelegning. Blandingen av ethylcellulose og det hydrofobe stoff som skal sprøytes på de medikamentholdige kjerner, kan anvendes enten i form av en oppløsning eller en suspensjon. Vann, en lavere alkanol og et lavere alkanon nevnt ovenfor, kloroformdimethan, diklorethan eller en blanding derav, er egnet som oppløsningsmiddel for belegningsoppløsningen eller -suspensjonen. Belegningsoppløsningen eller -suspensjonen bør fortrinnsvis inneholde 0,1 - 50%, spesielt 0,1 - 30 vekt%, spesielt 3 - 30%, helst 3 - 20 vekt% av belegningsmateriale (dvs. ethylcellulose og det hydrofobe stoff).

Selv om det foretrukne belegningsforhold [(vekt av ethylcellulose + hydrofobt stoff/vekt av den medikamentholdige kjerne) x 100] varierer avhengig av typen og innholdet av medikamenter, fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler eller anti-aggregeringsmidler som skal inkorporeres i kjernen, eller ønsket frigjørelsestastighet, er belegningsforholdet vanligvis i området 5 - 50%, spesielt 5 - 40% og helst 10 - 20%.

For å øke nøyaktigheten ved kontrollering av frigjørelsestastigheten av et medikament, kan om ønsket et midt-dekklag bestående av ethylcellulose alene eller et ethylcellulose og et vannoppløselig stoff, videre belegges på overflaten av det indre dekklag før belegningen med det ytre dekklag. Passende mengde ethylcellulose som skal anvendes som midt-dekklagene, er 0,1 - 10%, spesielt 1 - 5 vekt%, av mengden av kjernen belagt med det indre dekklag.

Det vannoppløselige stoff som kan anvendes for dette formål, omfatter sucrose, laktose, makrogol, mannitol og sorbitol. På den annen side anvendes ethylcellulose henvist til ovenfor fortrinnsvis til midt-dekklaget. I tilfellet vannoppløselig stoff anvendes sammen med ethylcellulose, er som nevnt kvantitativt forhold mellom det vannoppløselige stoff og ethylcellulose 1:1 - 20:1 (basert på vekt). Belegningen med midt-dekklaget kan utføres på samme måte som belegningen med det indre dekklag, f.eks. ved hjelp av metodene med belegning med fluidisert lag eller pannebelegning. Midt-

dekklaget kan således lett fåes ved å sprøyte på overflaten av det indre dekklag en oppløsning av ethylcellulose eller en oppløsning av ethylcellulose og det vannoppløselige stoff i et oppløsningsmiddel (f.eks. en lavere alkanol, vann eller 5 en blanding derav). Alternativt kan, når en blanding av ethylcellulose og det vannoppløselige stoff anvendes som midtdekklaget, belegningen også utføres ved samtidig å sprøyte på en oppløsning av ethylcellulose og en oppløsning av det vannoppløselige stoff.

10 Et medikament alene, eller dets blanding med en passende eksipiens eller eksipienser slik som fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler og/eller anti-aggregeringsmidler, kan anvendes som det ytre dekklag. Hvilke som helst av de ovenfor omtalte fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler 15 eller anti-aggregeringsmidler kan anvendes. Mengden av medikamentet som skal inkorporeres i det ytre dekklag, kan reguleres avhengig av det ønskede innledende plasmanivå av medikamentet. Generelt er imidlertid passende kvantitative forhold mellom medikamentet i kjernen og medikamentet i det ytre lag 20 i området fra 1:1 til 20:1 (basert på vekt).

Det ytre dekklag kan fremstilles på en vanlig måte, f.eks. ved å sprøyte en belegningsoppløsning av medikamentet eller en belegningsoppløsning som inneholder medikamentet og eksipiens(er) i henhold til metoden med belegning i fluidisert lag eller pannebelegningsmetoden henvist til tidligere. 25 Alternativt kan belegningen utføres ved å sprøyte oppløsningen av medikamentet (eller oppløsningen som inneholder medikamentet og et smøremiddel og/eller et anti-aggregeringsmiddel) og oppløsningen av et bindemiddel på samtidig. Vann, 30 en lavere alkanol, et lavere alkanon, kloroformdiklormethan, diklorethan eller en blanding derav anvendes fortrinnsvis som oppløsningsmiddel. Partikkelstørrelsen til doseringsformen med kontrollert frigjørelse som fremstilles som granuler ifølge foreliggende oppfinnelse, bør fortrinnsvis være 35 i området 500 μm - 2500 μm , spesielt 700 μm - 2000 μm , i diameter.

Når doseringsformen med regulert frigjørelse fremstilt ifølge oppfinnelsen med flerlagsstrukturen administreres oralt til et varmblodig dyr, slik som mennesker, frigjøres medikamentet

5 som er inkorporert i de ytre dekklag hurtig fra disse. På den annen side kontrolleres frigjørelsen og oppløsnings-
hastigheten til medikamentet som er inkorporert i kjernene, fordi det indre dekklag som omgir kjernen retarderer pene-
10 trasjonen eller diffusjonen av fordøyelsesvæsken inn i kjernene og frigjørelsen av medikamentet gjennom laget. Spe-
sielt er doseringsformen som fremstilles, kjennetegnet ved at det hydrofobe stoff som anvendes til å danne det en-
hetlige indre dekklag, er innesluttet i ethylcellulose-
15 matriks og forbedrer ugjennomtrengeligheten til ethylcellulose slik at det indre dekklag får vannpermeabilitet. Struk-
turen til det indre dekklag forblir dessuten intakt når for-
døyelsesvæsken trenger inn i kjernene gjennom dekklagene, og tjener således til å frigjøre medikamentet gradvis ved
20 en konstant hastighet. Doseringsformen som fremstilles, utviser følgelig hurtig økning i blodkonsentrasjonen av medikamentet når den er administrert, og opprettholder sam-
tidig det frie nivå til blodkonsentrasjonen av medikamentet over et forlenget tidsrom på grunn av den hurtige frigjør-
25 else av medikamentet fra det ytre dekklag og også den kontrollerte og langvarige frigjørelse av medikamentet fra kjernen.

Doseringsformen som fremstilles, utviser videre utmerket biologisk tilgjengelighet for medikamentet og er
30 svært effektivt når det gjelder å redusere variasjonen i blodnivå for medikamentet, dvs. å minimalisere variasjonen mellom de høyeste og laveste blodkonsentrasjoner derav. Selv når det minimale terapeutiske effektive blodnivå av et medika-
ment er nært opp til det toksiske blodnivå derav, kan dose-
35 ringsformen som fremstilles, derfor anvendes til å utøve den terapeutiske effekt av slikt medikament samtidig som blodnivået derav holdes lavere enn det toksiske nivå.

Ifølge foreliggende oppfinnelse kan dessuten en dose-
ringsform med regulert frigjørelse og med enhetlighet i inn-
35 holdet av medikamentet lett fremstilles på en enkel måte ved å anvende et konvensjonelt apparat. Doseringsformen fremstilt ifølge oppfinnelsen er videre også fordelaktig ved at frigjørelse-
hastigheten til medikamentet fra kjernen lett kan kontrolleres

ved å endre det kvantitative forhold mellom ethylcellulose og det hydrofobe stoff som skal anvendes til de indre dekk- lag, eller endre belegningsforholdet til de indre dekklag.

⁵ Eksempel 1 (granuler)

(1) Den medikamentholdige kjerne

	(Bestanddeler)	(Vekt%)
	Inert bærerpartikkel	17,5
	Diltiazemhydroklorid	69,7
¹⁰	Polyvinylpyrrolidon	7,0
	<u>Talkum</u>	<u>5,8</u>
	Totalt	100,0

¹⁵ 800 g av den inerte bærerpartikkel (sucrosekrystaller på 0,707-0,841 mm, handelsnavn: "Non-pareil") tromles i sentri- fuge-fluidiseringsgranulatoren (heretter henvist til som CF- granulator). En blanding av 3200 g diltiazemhydroklorid og 267 g talkum spres ut på den inerte bærerpartikkelen litt etter litt mens det sprøytes på 3520 g av en polyvinylpyrro- ²⁰ lidon/80% ethanol-oppløsning (polyvinylpyrrolidoninnhold: 320 g) ved en hastighet på 15 ml/min.

De derved erholdte produkter lufttørkes ved 50°C og siktes så, hvorved det fåes ca. 4400 g av den medikament- holdige kjerne med partikkelstørrelse på 0,841-1,68 mm.

²⁵

(2) Indre dekklag

	(Bestanddeler)	(Vekt%)
	Medikamentholdig kjerne	
	erholdt under avsnitt (1)	87,0
³⁰	Ethylcellulose	2,6
	<u>Talkum</u>	<u>10,4</u>
	Totalt	100,0

³⁵ 4388 g av den medikamentholdige kjerne erholdt under avsnitt (1) tromles i CF-granulatoren. En oppløsning av 133,2 g ethylcellulose (ethoxyinnhold: 48 - 49,5%, viskositet (målt ved 25°C når det gjelder en toluen/ethanol-oppløsning (4:1): 9 - 11 cP) og 525,6 g talkum i 2530 g av 80% ethanol sprøytes

på kjernene ved en hastighet på ca. 30 ml/min. Etter belegningen lufttørkes produktene ved 50°C og siktes så, hvorved det erholdes ca. 5000 granuler med partikkelstørrelse på 0,841-1,68 mm.

5

(3) Midt-dekklag

(Bestanddeler)	(Vekt%)
Granuler erholdt under avsnitt (2)	87,4
Ethylcellulose	1,5
<u>Sucrose</u>	<u>11,1</u>
Totalt	100,0

10

4907 g granuler erholdt under avsnitt (2) tromles i CF-granulatoren. En oppløsning av 77 g ethylcellulose (ethoxyinnhold og viskositet er de samme som angitt under avsnitt (2)) og 625,5 g sucrose i 1463 g 60% ethanol sprøytes på granulene ved en hastighet på ca. 30 ml/min. Etter belegningen lufttørkes produktene ved 50°C og siktes så, hvorved det fås ca. 5500 g granuler med partikkelstørrelse på 0,841-1,68 mm.

20

(4) Ytre dekklag

(Bestanddeler)	(Vekt%)
Granuler erholdt i avsnitt (3)	91,5
<u>Diltiazemhydroklorid</u>	<u>8,5</u>
Totalt	100,0

30

5450,2 g granuler erholdt under avsnitt (3) tromles i CF-granulatoren. En oppløsning av 510 g diltiazemhydroklorid i 2040 g 60% ethanol sprøytes på granulene ved en hastighet på ca. 20 ml/min. Etter belegningen lufttørkes produktene ved 50°C og siktes så, hvorved det fås ca. 5850 g granuler med partikkelstørrelse på 0,841-1,68 mm.

35

(5) Overflate-dekklag

	(Bestanddeler)	(Vekt%)
	Granuler erholdt under	
	avsnitt (4)	92,3
5	Sucrose	7,1
	<u>Talkum</u>	<u>0,6</u>
	Totalt	100,0

5837,5 g granuler erholdt under avsnitt (4) tromles i
 10 CF-granulatoren. En suspensjon av 450 g sucrose og 40 g tal-
 kum i 460 g 25% ethanol sprøytes på granulene ved en hastig-
 het på ca. 25 ml/min. Etter belegningen lufttørkes produk-
 tene ved 50°C og siktes så, hvorved det fås ca. 6200 g gra-
 nuler med partikkelstørrelse på 0,841-1,68 mm.

15

Eksempel 2 (granuler)

(1) Midt-dekklag

	(Bestanddeler)	(Vekt%)
	Granuler erholdt i	
20	eksempel 1-(2)	98,3
	<u>Ethylcellulose</u>	<u>1,7</u>
	Totalt	100,0

25

En oppløsning av 84 g ethylcellulose (ethoxyinnholdet
 og viskositeten er de samme som definert i eksempel 1-(2))

i 1600 g 80% ethanol tilføres 4907 g granuler erholdt i
 eksempel 1-(2) på samme måte som beskrevet i eksempel 1-(3),
 hvorved det fås ca. 4900 g granuler med partikkelstørrelse
 på 0,841-1,68 mm.

30

(2) Ytre dekklag

	(Bestanddeler)	(Vekt%)
	Granuler erholdt under	
	avsnitt (1)	89,8
35	Ethylcellulose	0,7
	<u>Diltiazemhydroklorid</u>	<u>9,5</u>
	Totalt	100,0

4891,2 g granuler erholdt under avsnitt (1) tromles i CF-granulatoren. En oppløsning av 514,5 g diltiazemhydroklorid og 41,2 g ethylcellulose (ethoxyinnholdet og viskositeten er de samme som de angitt i eksempel 1-(2)) i 3080 g 70% ethanol sprøytes på granulene ved en hastighet på ca. 25 ml/min. Etter belegningen lufttørkes produktene ved 30°C og siktes så, hvorved ca. 5300 g granuler med partikkelstørrelsen på 0,841-1,68 mm fåes.

10 (3) Overflate-dekklag	
(Bestanddeler)	(Vekt%)
Granuler erholdt under avsnitt (2)	83,6
Sucrose	13,8
15 <u>Talkum</u>	<u>2,6</u>
Totalt	100,0

875,8 g sucrose, 880 g 25% ethanol og 163,2 g talkum tilføres 5288 g granuler erholdt under avsnitt (2) på samme måte som beskrevet i eksempel 1-(5), hvorved ca. 6200 g granuler med partikkelstørrelse på 0,841-1,68 mm fåes.

Eksempel 3 (granuler)

25 Ytre dekklag	
(Bestanddeler)	(Vekt%)
Granuler erholdt i eksempel 2-(1)	87,7
Diltiazemhydroklorid	6,1
30 <u>Sucrose</u>	<u>6,2</u>
Totalt	100,0

4980 g granuler erholdt i eksempel 2-(1) tromles i CF-granulatoren. 349 g diltiazemhydroklorid tilsettes litt etter litt mens en oppløsning av 349 g sucrose i 25% ethanol sprøytes på granulene over en hastighet på ca. 20 ml/min. Etter belegningen lufttørkes produktene ved 50°C og siktes så, hvorved ca. 5450 g granuler med partikkelstørrelse på 0,841-1,68 mm fåes.

Eksempel 4 (granuler)

(1) Indre dekklag

	(Bestanddeler)	(Vekt%)
5	Medikament-holdig kjerne erholdt i eksempel 1-(1)	77,0
	Ethylcellulose	11,5
	<u>Talkum</u>	<u>11,5</u>
	Totalt	100,0

10 658,8 g ethylcellulose (ethoxyinnholdet og viskositeten er de samme som angitt i eksempel 1-(2)), 658,8 g talkum og 6000 g 80% ethanol tilsettes til 4388 g av den medikament-holdige kjerne erholdt i eksempel 1-(1) på samme måte som beskrevet i eksempel 1-(2), hvorved ca. 5600 g granuler
15 med partikkelstørrelse 0,841-1,68 mm fåes.

(2) Ytre dekklag

	(Bestanddeler)	(Vekt%)
20	Granuler erholdt ifølge avsnitt (1)	94,1
	<u>Diltiazemhydroklorid</u>	<u>5,9</u>
	Totalt	100,0

25 547 g granuler erholdt ifølge avsnitt (1) tromles i CF-granulatoren. En oppløsning av 350 g diltiazemhydroklorid i 1400 g 25% ethanol sprøytes på granulene ved en hastighet på ca. 30 ml/min. Etter belegningen lufttørkes produktene ved 50°C og siktes så, hvorved ca. 5780 g granuler med partikkelstørrelse på 0,841-1,68 mm fåes.
30

(3) Overflate-dekklag

	(Bestanddeler)	(Vekt%)
35	Granuler erholdt ifølge avsnitt (2)	92,1
	Sucrose	7,4
	<u>Talkum</u>	<u>0,5</u>
	Totalt	100,0

459 g sucrose, 34 g talkum og 60 g 25% ethanol tilsettes til 5712 g granuler erholdt ifølge avsnitt (2) på samme måte som beskrevet i eksempel 1-(5), hvorved ca. 6000 g granuler med partikkelstørrelse 0,841-1,68 mm fåes.

5

Eksempler 5 - 7 (granuler)

Det indre dekklag, det ytre dekklag og overflate-dekklaget dannes etter hverandre på 4388 g av de medikamentholdige kjerner erholdt ifølge eksempel 1-(1) på samme måte som beskrevet i eksempel 4, bortsett fra at bestanddelene vist i den følgende tabell 1 anvendes til det indre dekklag. Ca. 6000 g granuler med partikkelstørrelse 0,841-1,68 mm fåes.

18

Tabell 1

Eksempel nr.	Bestanddeler i det indre dekklag (vekt%)			
	Medikament-holdig kjerne erholdt ifølge eksempel 1-(1)	Ethyl-cellulose*	Talkum	Totalt
5	77,0	7,6	15,4	100,0
6	77,0	4,6	18,4	100,0
7	77,0	1,4	21,6	100,0

25

*: Ethoxyinnholdet og viskositeten er de samme som angitt i eksempel 1-(2).

Eksempler 8 - 11 (granuler)

30

(1) Indre dekklag.

35

Det indre dekklag anbringes på 4388 g av de medikamentholdige kjerner erholdt ifølge eksempel 1-(1) på den samme måte som beskrevet i eksempel 1-(2), bortsett fra at bestanddelene vist i tabell 2 nedenunder anvendes til det indre dekklag. Granuler med partikkelstørrelse 0,841-1,68 mm fåes.

Tabell 2

		Bestanddeler i det indre dekklag (vekt%)			
5	Eksempel nr.	Medikament-holdig kjerne erholdt ifølge eksempel 1-(1)	Ethyl- cellulose*	Talkum	Totalt
	8-(1)	90,9	1,5	7,6	100,0
	9-(1)	83,3	2,8	13,6	100,0
	10-(1)	76,9	3,9	19,2	100,0
10	11-(1)	71,4	4,8	23,8	100,0

*: Ethoxyinnholdet og viskositeten er de samme som angitt i eksempel 1-(2)

(2) Ytre dekklag

15 Granuler erholdt ifølge avsnitt (1) og diltiazemhydro-
klorid behandles på samme måte som beskrevet i eksempel 4-(2),
bortsett fra at bestanddelene vist i tabell 3 anvendes til
det ytre dekklag. Granuler med partikkelstørrelse på 0,841-
1,68 mm fåes. Utbyttene av granulene er vist i tabell 3.

20

Tabell 3

Bestanddeler (vekt%)				Utbytter av granulene (gram)	
25	Eksempel nr.	Granuler erholdt ifølge avsnitt (1)	Diltiazem- hydroklorid		Totalt
	8-(2)	93,1	6,9	100,0	ca. 4900
	9-(2)	93,5	6,4	100,0	ca. 5200
	10-(2)	94,1	5,9	100,0	ca. 5750
	11-(2)	94,5	5,5	100,0	ca. 6200

30

Eksempler 12 - 13 (granuler)

(1) Indre dekklag

35 Det indre dekklag anbringes på 4388 g av de medikament-
holdige kjerner erholdt ifølge eksempel 1-(1) på den samme
måte som beskrevet i eksempel 1-(2), bortsett fra at magnesium-
stearat i en mengde vist i tabell 4 nedenunder anvendes i
stedet for talkum.

Tabell 4

Bestanddeler i det indre dekklag (vekt%)				
Eksempel nr.	Medikament-holdig kjerne erholdt iflg. eksempel 1-(1)	Ethyl- cellu- lose*	magne- siumste- arat	Totalt
12-(1)	90,9	1,9	7,2	100,0
13-(1)	83,3	3,4	13,3	100,0

*: Ethoxyinnholdet og viskositeten er de samme som angitt i eksempel 1-(2).

(2) Ytre dekklag

Granuler erholdt ifølge avsnitt (1) og diltiazemhydroklorid behandles på samme måte som beskrevet i eksempel 4-(2). Granulene med partikkelstørrelse 0,841-1,68 mm fåes. Mengden av bestanddel som anvendes og utbyttene av granulene er vist i tabell 5.

Tabell 5

Bestanddeler (vekt%)				Utbytter av granul- ene (gram)
Eksempel nr.	Granuler erholdt ifølge avsnitt (1)	Diltiazem- hydroklorid	Totalt	
12-(2)	93,6	6,4	100,0	ca. 5200
13-(2)	94,1	5,9	100,0	ca. 5700

Eksempel 14 (kapsler)

Granuler erholdt ifølge eksempel 1 fylles i harde kapsler nr. 3, hvorved man får kapslene inneholdende 100 mg diltiazemhydroklorid i hver kapsel.

Eksempel 15 (kapsler)

Granuler erholdt i eksempel 2 fylles i harde kapsler nr. 3, hvorved man får kapslene inneholdende 100 mg diltiazemhydroklorid i hver kapsel.

Eksempler 16 - 20 (granuler)

Det indre dekklag, ytre dekklag og overflate-dekklaget dannes etter hverandre på de medikament-holdige kjerner erholdt ifølge eksempel 1-(1) på samme måte som beskrevet i eksempel 1-(2) - (5), bortsett fra at et hydrofobt stoff vist i tabell 6 anvendes til det indre dekklag i stedet for talkum.

Granuler med partikkelstørrelse 0,841-1,68 mm fåes.

Tabell 6

Eksempel nr.	Det hydrofobe stoff anvendt til det indre dekklag
16	kalsiumstearat
17	titanoxyd
18	utfelt kalsiumcarbonat
19	sinkoxyd
20	kolloidal silika

Eksempler 21 - 24 (granuler)

Det indre dekklag, det ytre dekklag og overflate-dekklaget dannes etter hverandre på de medikament-holdige kjerner erholdt ifølge eksempel 1-(1) på samme måte som beskrevet i eksempel 1-(2) - (5), bortsett fra at et vannoppløselig materiale vist i tabell 7 anvendes til midt-dekklaget i stedet for sucrose. Granuler med partikkelstørrelse 0,841-1,68 mm fåes.

Tabell 7

Eksempel nr.	Vannoppløselig stoff anvendt til midt-laget
21	laktose
22	makrogol 6000
23	mannitol
24	sorbitol

Forsøk 1 (oppløsningstest)

Virkningen av det kvantitative forhold mellom ethylcellulose og et hydrofobt stoff i det indre dekklag på oppløsningshastigheten til medikamentet undersøkes ved å anvende granulene ifølge eksemplene 4 - 7.

Prøve anvendt

- 1: Granuler erholdt ifølge eksempel 4-(3)
- 2: Granuler erholdt ifølge eksempel 5
- 3: Granuler erholdt ifølge eksempel 6
- 4: Granuler erholdt ifølge eksempel 4

Testmetode

Oppløsningstest ble utført i henhold til den andre oppløsningstestmetode (røremetode) angitt i The Pharmacopoeia of Japan, 10. utgave ved å tilsette hver prøve av granulene (diltiazemhydroklorid-mengde: 100 mg) til 900 ml destillert vann under omrøring ved 100 rpm og 37°C. 10 ml av oppløsningen ble samlet opp med mellomrom og oppløsningsprosenten til medikamentet (diltiazemhydroklorid) ble beregnet basert på absorbansen til prøveoppløsningen målt ved 285 nm.

Resultater

Resultatene er vist i figur 1. Kurvene A, B, C og D i figur 1 viser endringer med tiden i oppløsningsprosentene til medikamentet (diltiazemhydroklorid) fra granulene ifølge henholdsvis eksempel 4, 5, 6 og 7. Gjennom disse resultatene er det vist at forskjellige oppløsningsmønstre for medikamentet er tilgjengelig ved å regulere det kvantitative forhold mellom ethylcellulose og talkum i et område på 1:1 til 1:15.

Forsøk 2 (oppløsningstest)

Virkningen av belegningsmengden i det indre dekklag på oppløsningshastigheten til medikamentet undersøkes i henhold til testmetoden beskrevet i forsøk 1 under anvendelse av granulene ifølge eksemplene 8 - 11.

Prøver

- 1: Granuler erholdt ifølge eksempel 8
- 2: Granuler erholdt ifølge eksempel 9
- 3: Granuler erholdt ifølge eksempel 10
- ⁵ 4: Granuler erholdt ifølge eksempel 11

Resultater

Resultatene er vist i figur 2. Kurvene E, F, G og H i
10 figur 2 viser endringer med tiden i oppløsningsprosenten til
medikamentet og granulene ifølge henholdsvis eksempel 8, 9,
10 og 11. Gjennom disse resultatene er det vist at oppløs-
ningsmønstrene til medikamentet også kan kontrolleres ved å
regulere belegningsmengdene i det indre dekklag.

15

Forsøk 3 (oppløsningstest)

Oppløsningsprosentene til medikamentet fra doserings-
formen ifølge foreliggende oppfinnelse undersøkes i henhold
til testmetoden beskrevet i forsøk 1 ved å anvende kapslene
20 erholdt ifølge eksemplene 14 og 15.

Resultater

Resultatene er vist i figur 3. Kurvene I og J i figur
3 viser endringer med tiden i oppløsningsprosenten til medika-
25 mentet fra kapslene ifølge henholdsvis eksempel 14 og 15. Av
disse resultatene er det klart at oppløsningshastigheten til
doseringsformen ifølge foreliggende oppfinnelse kontrolleres
godt over et langvarig tidsrom.

30 Forsøk 4 (oppløsningstest)

Oppløsningstestene av granulene erholdt ifølge eksem-
pel 12 og 13 utføres i henhold til testmetoden beskrevet i
forsøk 1.

35 Resultater

Oppløsningsprosentene til medikamentet er vist i tabell
8.

Tabell 8

Prøver	Oppløsningsprosent (%)							
	Tid (t)							
	0.5	1	3	5	7	10	14	20
Granuler iflg. fors. 12	11	12	18	26	40	65	89	100
" " " 13	10	11	14	18	20	26	39	66

Forsøk 5 (måling av plasmanivå)

En kapsel erholdt ifølge eksempel 15 (diltiazemhydroklorid-mengde: 100 mg) administreres oralt sammen med 100 ml vann til friske frivillige (voksne av hannkjønn, kroppsvekt: 55 - 68 kg). Blodprøver tas ved visse mellomrom, venen i underarm, og så ble det erholdt plasmaprøver fra disse ved sentrifugering. Konsentrasjonene av medikamentet (diltiazemhydroklorid) i plasma bestemmes ved å anvende "high performance liquid chromatography".

Resultater

Resultatene er vist i figur 4. I denne figuren viser kurven plasmanivåene av medikamentet (diltiazemhydroklorid). Av disse resultatene fremgår det at doseringsformen ifølge foreliggende oppfinnelse gir en langvarig plasmaprofil for medikamentet med et passende innledende plasmanivå derav.

Kort beskrivelse av tegninger

Figurene 1, 2 og 3 viser kurver for oppløsningsprosent i forhold til tid for granuler (eller kapsler) ifølge henholdsvis eksemplene 4 - 7, eksemplene 8 - 11 og eksemplene 14 - 15.

Figur 4 viser kurver for plasmanivåer i forhold til tid etter oral administrering av kapsel ifølge eksempel 15.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en doseringsform med regulert frigjørelse,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t:

- (1) en vannoppløselig kjerne som inneholder diltiazem eller diltiazemhydroklorid, belegges med et indre dekklag bestående av ethylcellulose og et hydrofobt stoff, hvor det hydrofobe stoff er valgt fra talkum, jordalkalimetallstearat, titanoxyd, 10 utfelt kalsiumcarbonat, sinkoxyd og kolloidal silika, og mengdeforholdet mellom ethylcellulose og det hydrofobe stoff ligger innenfor et område på 1:1 til 1:15 (basert på vekt) , og
- (2) produktet fra trinn (1) belegges med et ytre dekklag som 15 inneholder diltiazem eller diltiazemhydroklorid.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

- k a r a k t e r i s e r t v e d a t den videre omfatter trinnet med å belegge granulene fra trinn (1) med et midt- 20 dekklag bestående av ethylcellulose alene eller en blanding av ethylcellulose og et vannoppløselig stoff, valgt fra sucrose, laktose, makrogol, mannitol og sorbitol, og med et mengdeforhold mellom det vannoppløselige stoff og ethylcellulose som ligger innenfor et område på 1:1 til 20:1 (basert på vekt), 25 før belegningen med det ytre dekklag.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2,

- k a r a k t e r i s e r t v e d a t det kvantitative forhold mellom diltiazemet eller diltiazemhydrokloridet som er 30 inkorporert i kjernen og diltiazemet eller diltiazemhydrokloridet som er inkorporert i det ytre dekklag, er innenfor området 1:1 til 20:1 (basert på vekt).

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3,

- 35 k a r a k t e r i s e r t v e d a t partikkelstørrelsen til kjernen som inneholder diltiazem eller diltiazemhydroklorid, er i området 300 μm til 2000 μm i diameter, beleggforholdet [(vekt av ethylcellulose + hydrofobt stoff/vekt av den medikamentholdige kjerne) x 100] til det indre dekklag er i om-

rådet 5-50 %, og ethylcellulosemengden som skal brukes i midt-dekklaget, er i området 0,1 til 10 % av mengden av kjernen belagt med det indre dekklag.

- 5 5. Fremgangsmåte ifølge krav 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at doseringsformen er
granuler med en partikkelstørrelse på 500 µm til 2500 µm i
diameter.
- 10 6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de forut-
gående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det hydrofobe stoff er
talkum, magnesiumstearat, kalsiumstearat, titanoksyd, utfelt
kalsiumcarbonat, sinkoksyd eller kolloidal silika.
- 15 7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de forut-
gående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at diltiazemet er i form
av hydrokloridsaltet.

20

25

30

35

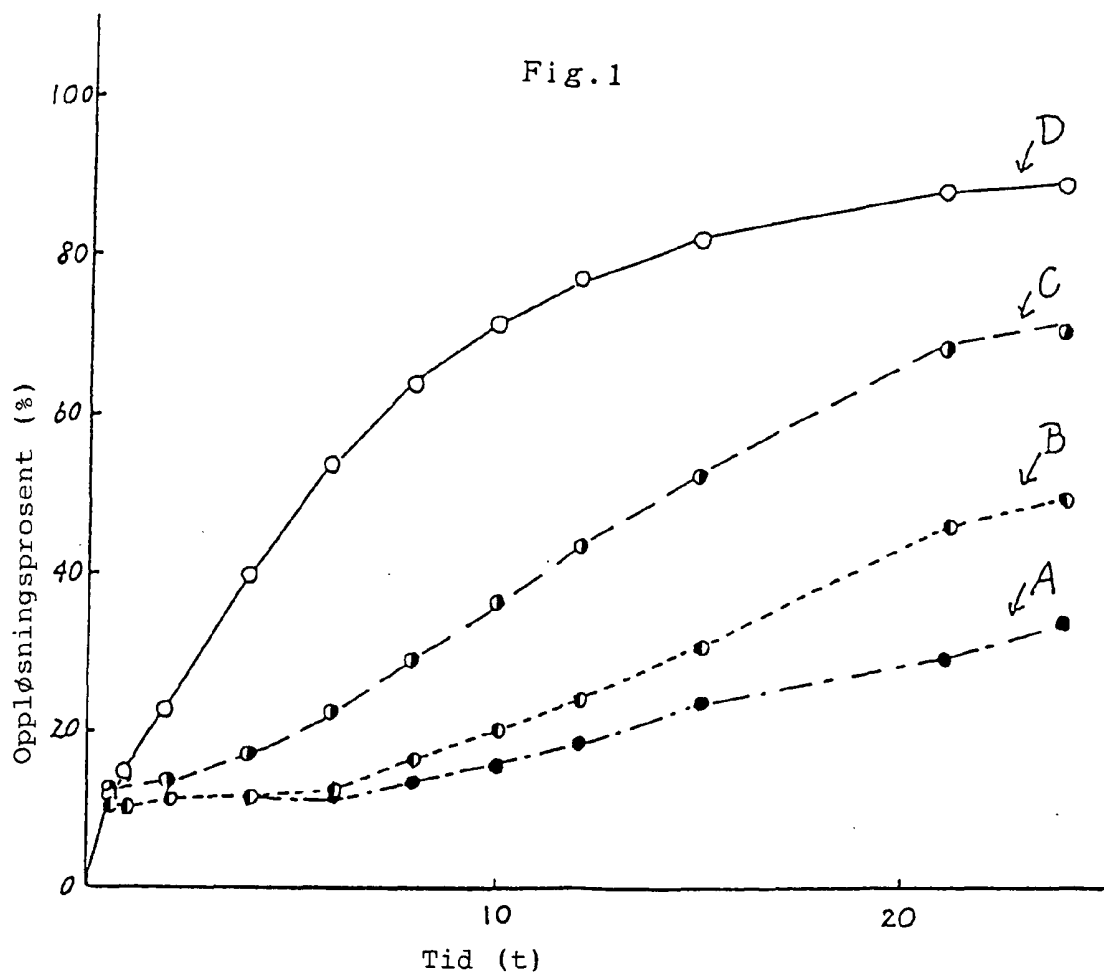


Fig.2

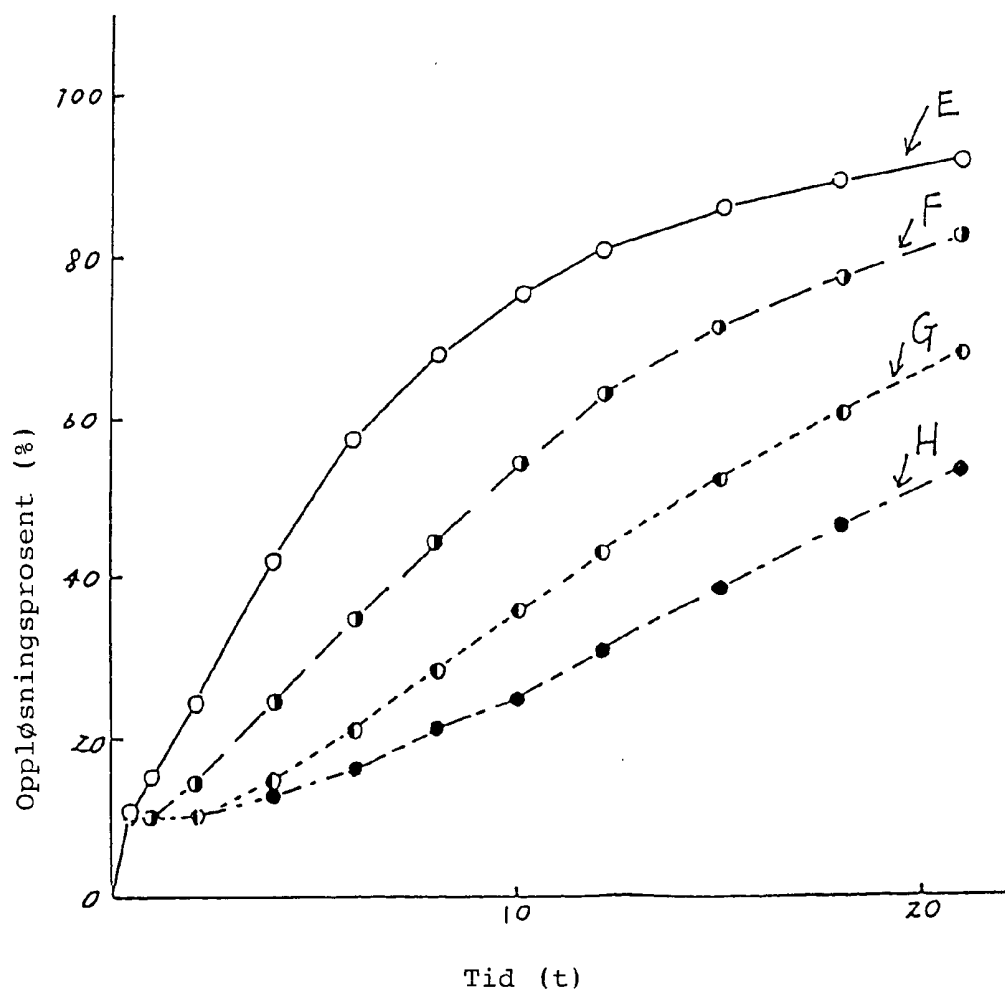
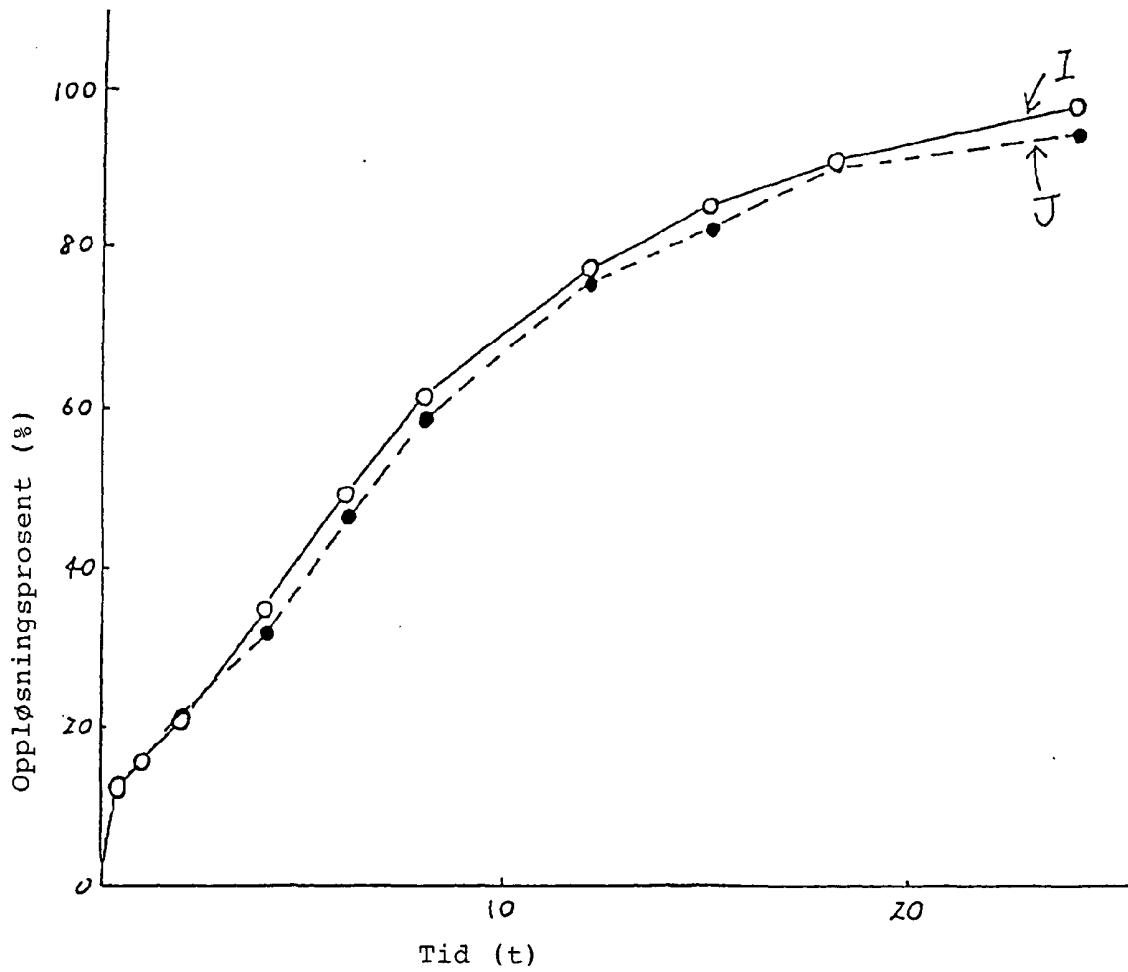


Fig. 3



176233

