



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 5607/82
(22) Indleveringsdag: 17 dec 1982
(41) Alm. tilgængelig: 19 jun 1983
(44) Fremlagt: 28 jan 1991
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 18 dec 1981 US 332348

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 9/22

- (71) Ansøger: *Forest Laboratories Inc.; 919 Third Avenue; New York; NY 10022, US
(72) Opfinder: Joseph M. *Schor; US, Ashok *Nigalaye; US, Norman G. *Gaylord; US

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af en formet og komprimeret fast enhedsdosisform

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4226849, 3870790, 3590117, 3065143

(57) Sammendrag:

5607-82

Bærergrundmateriale til kombination med terapeutisk aktivt medikament og formning og presning af en fast doseringsenhed, der efter indgivelse har et regelmæssigt og forlænget frigørelsesmønster, idet bærergrundmaterialet er hydroxypropylmethylcellulose eller en blanding af hydroxypropylmethylcellulose og indtil 30 vægt% ethylcellulose beregnet på blandingen og/eller indtil 30 vægt% natriumcarboxymethylcellulose beregnet på blandingen, og hvori hydroxypropylmethylcellulosen har et hydroxypropoxyindhold på 9-12 vægt% og en gennemsnitsmolekylvægt efter antal på under 50.000.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af en komprimeret og formet fast enhedsdoseringsform med et regelmæssigt og forlænget frigivelsesmønster efter indgivelse, ud fra et bærer materiale og et terapeutisk aktivt medikament, hvor bærer materialet er hydroxypropylmethylcellulose eller en blanding af hydroxypropylmethylcellulose og op til 30 vægt% ethylcellulose beregnet på blandingens vægt og/eller op til 30 vægt% natriumcarboxymethylcellulose beregnet på blandingens vægt, og hvor hydroxypropylmethylcellulosen har et hydroxypropoxylindhold på 9-12 vægt%, ved blanding af bærer materialet med en terapeutisk dosis af det aktive medikament og komprimering og formning af blandingen under konventionelle betingelser til særskilte doseringsenheder.

Hydroxypropylmethylcelluloser kan fås i handelen i forskellige kvaliteter, som kan være forskellige med hensyn til methoxyl- og hydroxypropylindhold såvel som molekylvægt. Methoxylindholdet varierer fra 16,5 til 30 vægt%, og hydroxypropoxylindholdet varierer fra 4 til 32 vægt%, bestemt ved hjælp af den i ASTM D-2363-73 beskrevne metode.

Kommercielle betegnelser for forskellige hydroxypropylmethylcelluloser er baseret på viskositeterne af 2% vandige opløsninger ved 20°C. Viskositeterne varierer fra 15 cps. til 30.000 cps. og repræsenterer gennemsnitsmolekylvægte efter antal (Mn) varierende fra ca. 10.000 til over 150.000.

Christenson og Dale (US patent 3.065.143) redegjorde for anvendelse af visse hydrofile gummier, herunder hydroxypropylmethylcelluloser ved fremstillingen af en "tablet med forlænget frigørelse". Tabletten bestod i alt væsentligt af en blanding af et medikament og mindst en trediedel vægtdele af tablettens vægt af hydrofil gummi, som hurtigt absorberede vand og svulmede op ved 37°C til dannelse af en "blød slimagtig gelbarriere" på tabletoverfladen, når den bringes i kontakt med mavetarmkanalens vandige væsker.

Evnen til at danne en "blød slimagtig gel" ved kontakt med vandige væsker afhænger af molekylvægten af den hydrofile gummi omfattende hydroxypropylmethylcelluloser. Nødvendigheden af at anvende højmolekylære polymerer fremgår af redegørelser af dem, som udøver opfindelsen igølge US patent nr. 3.065.143. Eksemplerne 1 og 7 omhandler således anvendelsen af en kvalitet af hydroxypropylmethylcellulose med en viskositet på 4.000 cps., et methoxylindhold på 28-30 vægt%, et hydroxypropoxylindhold på 7,5-12 vægt% og en talmæssig middelmolekylvægt på 93.000, som beregnet fra dataene i "Handbook of Methocel Cellulose Ether Products" (The Dow Chemical Co., 1974). Eksemplerne 4 og 5 omhandler anvendelsen af hydroxypropylmethylcellulose med et methoxylindhold på 19-24 vægt% og et hydroxypropoxylindhold på 4-12 vægt% i en kvalitet med henholdsvis en viskositet på 4.000 cps. (talmæssig middelmolekylvægt 89.000) og i en kvalitet med en viskositet på 15.000 cps. (talmæssig middelmolekylvægt 124.000).

De andre eksempler i US patentskrift 3.065.143 beskriver anvendelsen af "særligt højviskøst" natriumcarboxymethylcellulose og carboxypolymethylen, idet begge har høje molekylvægte som effektive hydrofile gummier. I modsætning hertil angives det i eksempel 1, at 400 cps. methylcellulose er virkningsløst med hensyn til udøvelsen af opfindelsen. Denne polymer har en gennemsnitsmolekylvægt efter antal på 41.000 ("Handbook of Methocel Cellulose Ether Products", Loc. cit.).

Christenson og Huber (US patent 3.590.117) beskrev, at hydroxypropylmethylcellulose med høj viskositet, dvs. 15.000 cps., ikke gav en tilfredsstillende holdbar pastil, fordi pastillen skaller af i munden i stedet for at blive opløst jævnt. "Lavviskos" hydroxypropylmethylcellulose giver utilfredsstillende pastiller på grund af de dannede særligt viskøse og klæbrige spyt, som resulterer i en mundspærende reaktion (spalte 1, linie 29-47).

Anvendelsen af modificeret lavmolekylær hydroxypropylmethylcellulose per se og i blanding med enten ethylcellulose eller

natriumcarboxymethylcellulose som bærergrundmateriale i farmaceutiske materialer med forlænget frigørelse er beskrevet af Lowey og Stafford (US patent 3.870.790) og Schor (US patent 4.226.849). Den i disse patentskrifter omhandlede hydroxypropylmethylcellulose har en talmæssig middelmolekylvægt på 23.000. Den polymere modificeres imidlertid til anvendelse i faste doseringsenheder med forlænget frigørelse ved udsættelse for høj fugtighed og tørring i luftstrøm.

Der er således brug for yderligere forbedringer i bærergrundmaterialer indeholdende hydroxypropylmethylcelluloser til anvendelse ved fremstillingen af faste farmaceutiske doseringsenheder, som har forlænget frigørelse.

Formålet med den foreliggende opfindelse er således at an vise en fremgangsmåde under anvendelse af hydroxypropylmethylcellulose som bærer materiale til brug ved fremstillingen af oralt, buccalt eller under tungen, etc., administrerede pastiller eller tabletter såvel som suppositorier og andre faste enhedsdoseringsformer, som har et regelmæssigt og forlænget frigørelsesmønster for et systemisk absorberet medikament eller en deri inkorporeret aktiv bestanddel.

Endvidere er formålet med den foreliggende opfindelse at an vise en fremgangsmåde under anvendelse af et bærergrundmateriale med større stabilitet, større hårdhed, lavere sprødhed, reduceret vandopløselighed og et mere forlænget frigørelsesmønster ud fra hydroxypropylmethylcellulose til fremstilling af bedre enhedsdoseringsformer.

Det har nu overraskende vist sig, at formålet kan opnås ved at hydroxypropylmethylcellulosen har en talmæssig middelmolekylvægt på mindre end 50.000.

I overensstemmelse med den foreliggende opfindelse har det nu vist sig, at der kan opnås vigtige fordele og forbedringer i forhold til hidtidige produkter indeholdende hydroxypropylme-

thylcelluloser, som beskrevet i US patenterne 3.065.143, 3.870.790 og 4.226.849, ved at anvende ovennævnte lavviskose hydroxypropylmethylcellulosekvalitet med et hydroxypropoxylindhold på 9-12 vægt%.

5

Den i forbindelse med den foreliggende opfindelse anvendte hydroxypropylmethylcellulose har et methoxylindhold på 27-30 vægt%, et hydroxypropoxylindhold på 9-12 vægt% og en gennemsnitsmolekylvægt efter antal på under 50.000. Methoxyl- og hydroxypropoxylindholdene bestemmes ifølge testprocedurerne, som er beskrevet i ASTM D2363-72.

10

US patent 3.065.143 angiver, at en 4000 cps. kvalitet af hydroxypropylmethylcellulose med en gennemsnitsmolekylvægt efter antal på 93.000 er effektivt ved fremstillingen af en tablet med forlænget frigørelse indeholdende et aktivt medikament i kraft af dets evne til at danne en blød slimagtig gelbarriere på overfladen af tabletten, når den bringes i kontakt med vandige væsker, og når den udgør mindst en trediedel af tabletens samlede vægt.

15

20

Det har vist sig, at en lignende tablet fremstillet af en 50 cps. kvalitet af hydroxypropylmethylcellulose med en gennemsnitsmolekylvægt efter antal på 23.000 optræder på en helt anden måde i kontakt med vand og kun danner en ringe eller slet ingen slimagtig gelbarriere.

25

Når prøver af denne hydroxypropylmethylcellulose-kvalitet med et hydroxypropoxylindhold på under 9 vægt% fugtes og lufttørres i overensstemmelse med de i US patenterne 3.870.790 og 4.226.849 beskrevne fremgangsmåder og derefter blandes med et aktivt medikament og tableteres, giver de resulterende tabletter forlænget frigørelse af medikamentet, selvom de ikke danner den bløde slimagtige gel, som opnås, når der anvendes den mere højmolekylære hydroxypropylmethylcellulose.

30

35

Selvom den lavviskose kvalitet af hydroxypropylmethylcellulose med et hydroxypropoxylindhold under 9 vægt% kan anvendes uden

forudgående behandling, dvs. uden fugtning og lufttørring ved fremstillingen af en tablet, som giver forlænget frigørelse af medikamentet, har blandingen af den ubehandlede polymer dårlig komprimerbarhed, og den deraf fremstillede tablet er blødere, spalter lettere i flager og smuldrer lettere end tabletter fremstillet af den behandlede polymer.

Når prøver af den lavviskose hydroxypropylmethylcellulosekvalitet med et hydroxypropoxylindhold på 9-12 vægt% blandes uden forudgående behandling med et aktivt medikament, har blandingen overraskende en fremragende komprimerbarhed, og de deraf fremstillede tabletter er hårde og tætte, og de smuldrer i væsentlig ringere grad end tabletter fremstillet med behandlet eller ubehandlet hydroxypropylmethylcellulose med et hydroxypropoxylindhold på under 9 vægt%. Tabletterne af den lavviskose hydroxypropylmethylcellulosekvalitet med et hydroxypropoxylindhold over 9 vægt% giver også en langsommere frigørelse af det aktive medikament, dvs., de giver forlænget frigørelse over en noget længere periode.

I modsætning til de forbedrede resultater, der blev opnået, når den polymere med et hydroxypropoxylindhold under 9 vægt% behandles ved fugtning og lufttørring før omdannelse til tabletter med forlænget frigørelse, har lignende behandling af den polymere med et hydroxypropoxylindhold over 9 vægt% ringe eller slet ingen indvirkning på komprimerbarheden af den polymere og egenskaberne af de deraf fremstillede tabletter.

Fremstillingen af "PHASAL"[®]-tabletter indeholdende lithiumcarbonat under anvendelse af hydroxypropylmethylcellulose med hydroxypropoxylindhold både under og over 9 vægt%, hver med og uden forudgående fugtning og tørring, er beskrevet i eksemplerne 1-4.

Eksempler 1-4

Phasal-tabletter indeholdende lithiumcarbonat blev fremstillet ud fra de følgende bestanddele:

5

	<u>Bestanddele</u>	<u>gram</u>	<u>mg/tablet</u>
	1 Lithiumcarbonat	150	300
	2 Hydroxypropylmethylcellulose	200	400
10	3 Kirsebæraroma	0,6	1,2
	4 Magnesiumstearat	0,4	0,8

Hydroxypropylmethylcellulose med forskellige hydroxypropoxy-
15 lindhold (HP) blev anvendt til fremstillingen af "PHASAL"®-
tabletterne med og uden forudgående fugtning og tørring. Der
blev anvendt følgende polymerer:

	<u>Nr.</u>	<u>HP, vægt%</u>	<u>Behandling</u>
20	A	8,0	Ingen
	B	8,0	Ja
	C	10,3	Ingen
	D	10,3	Ja

25

Bestanddelene 1 og 2 blev sammenblandet i en skål, bestanddel
3 blev tilsat, og efter blanding blev bestanddel 4 tilsat.
Blandingen blev foretaget i 20 min., og den resulterende
30 blanding underkastet komprimering i en tableteringsmaskine
med en strengpresse på 1,27 cm (0,5 inch) og et 1,27 cm (0,5
inch) stempel under et kompressionstryk på 1,55 kg/cm² (10
kg/inch²) til fremstilling af 500 tabletter med en gennem-
snitsvægt på 700 mg og en tykkelse på 0,465-0,525 cm (0,185-
35 0,205 inch).

Eksempel nr.	1	2	3	4	
Polymer	A	B	C	D	
HP, vægt%	8,0	8,0	10,3	10,3	
Behandling	ingen	ja	ingen	ja	
5	Hårdhed, kg	4,0	5,0	8,5	8,5
	Sprødhed, %	2,4	1,0	0,4	0,5
	Frigørelses hastighed, %				
	1. time	23,2	20,6	18,1	19,3
	4. time	54,0	65,8	52,3	47,3
10	7. time	95,3	96,1	75,8	76,1
	8. time	100	-	81,0	83,6
	14. time	-	-	95,1	100
	16. time	-	-	99,4	-

15 Tabletternes hårdhed blev bestemt på et Pennwalt Stokes hårdhedsprøveapparat. Sprødheden blev bestemt i en Erweka Friabilator (Erweka-Apparatebau GmbH, Heuenstamm kr. Offenbach/Main, Vesttyskland) ved at måle vægttabet efter 3 min. rotation. Frigørelses hastigheden blev bestemt ved anvendelse af frigørelses hastighedsapparatet som beskrevet i NF XIV, 20 side 985. Fem tabletter blev anbragt i et 100 ml glas med skruelåg, og 60 ml af en pufret opløsning med den ønskede pH-værdi forud opvarmet til 37°C blev sat til glasset. Glas- 25 set blev lukket og roteret i NF-tidsfrigørelsesapparatet holdt ved 40 ± 2 omdrejninger/min. Med mellemrum på 1 time blev glasset åbnet, og den overliggende væske blev hældt gen- 30 nem en sigte og filtreret. Den opsamlede væske blev kvali- tativt overført til en 100 ml målekolbe. Tabletterne på sig- ten og prøveglasset blev vasket med deioniseret vand, idet vaskevæskerne blev sat til kolben. De vaskede tabletter blev sendt tilbage til prøveglasset fra sigten ved hjælp af den næste pufferopløsning, og det lukkede glas blev roteret i badet i den næste tidsperiode på 1 time. Der blev anvendt de i den efterfølgende tabel anførte pufrede opløsninger:

	Timer	pH		Timer	pH
5	1	1,2		9	7,5
	2	2,5		10	7,5
	3	4,5		11	7,5
	4	7,0		12	7,5
	5	7,0		13	7,5
	6	7,5		14	7,5
	7	7,5		15	7,5
	8	7,5		16	7,5

- 10 De fra tabletterne præparerede opløsninger blev analyseret med hensyn til koncentrationen af lithiumcarbonat frigjort fra tabletten. Fremgangsmåden blev fortsat, indtil mindst 90% af tabletten var blevet opløst og/eller i alt væsentligt hele medikamentmængden var blevet frigjort.
- 15 Hydroxypropylmethylcellulosen med et hydroxypropoxyindhold på 9-12 vægt% kan eventuelt blandes med ca. 0-30 vægt% af blandingen af ethylcellulose og/eller ca. 0-30% natriumcarboxymethylcellulose. Bærergrundmaterialets hydroxypropylmethylcelluloseindhold kan således variere fra 40 til 100%.
- 20 Den aktive bestanddel kan være af enhver medikamenttype, der virker lokalt i munden eller systemisk, og den kan i sidstnævnt tilfælde administreres oralt for at overføre den aktive bestanddel i mavetarmkanalen og i blodet, legemsvæsker og -væv, uden at der optræder overdrevne maksimalkoncentrationer. Den aktive bestanddel kan alternativt være af enhver
- 25 medikamenttype, der virker gennem mundens buccalvæv ved at overføre den aktive bestanddel direkte ind i blodbanen og således undgå, at det først passere leverstofsiftet, og at passerer uden om mave- og tarmvæskerne, som ofte har en uheldig
- 30 inaktiverende eller nedbrydende virkning på mange aktive bestanddele, med mindre de er specielt beskyttede mod sådanne væsker ved hjælp af tarmbelægning eller lignende. Den aktive bestanddel kan også være af en medikamenttype, som kan overføres til blodcirkulationen via de rektale væv.

Typiske eksempler på virksomme medikamenter omfatter antacida, anti-inflammatoriske stoffer, coronardilatatorer, cerebral-dilatatorer, periferiske vasodilatatorer, anti-infektionsmidler, psykotropiske midler, anti-maniske midler, stimulerende midler, anti-histaminer, afførende midler, dekongestanter, vitaminer, mave-tarm-sedativer, diarre-modvirkende præparater, anti-anginal-lægemidler, vasodilatatorer, antiarytmiske midler, anti-hypertensive lægemidler, vasokonstrictorer og migrænebehandlingsmidler, anti-koaguleringsmidler og anti-thrombose-lægemidler, analgetika, feberstillende midler, hypnotiske midler, sedativer, brækningsmodvirkende midler, kvalmemodvirkende midler, neuromuskulære lægemidler, hyper- og hypoglykæmiske midler, thyroide- og anti-thyroidepræparater, diuretika, spasme-modvirkende midler, uterin-afslappelsesmidler, mineral- og fødevareadditiver/anti-obesitas-modvirkende lægemidler, anabolske lægemidler, erythropoietiske lægemidler, astma-modvirkende lægemidler, slimløsnende midler, hostedæmpende midler, mykolytiske midler, anti-uricemiske lægemidler og lægemidler eller stoffer, der virker lokalt i munden.

20

Typiske aktive medikamenter omfatter gastrointestinale sedativer, såsom metoclopramid og propanthelin-bromid, antacida, såsom aluminiumtrisilikat, aluminiumhydroxid og cimetidin, anti-inflammatoriske lægemidler, såsom phenylbutazon, indomethacin, naproxen, ibuprofen, flurbiprofen, diclofenac, dexamethason, prednison og prednisolon, coronar vasodilatatoriske lægemidler, såsom glyceryltrinitrat, isosorbiddinitrat og pentaerythritol-tetranitrat, perifere og cerebrale vasodilatatorer, såsom soloctidilum, vincamin, naftidrofuryloalat, co-dergocrinmesylat, cyclandelat, papaverin og nikotinsyre, infektionsmodvirkende stoffer, såsom erythromycinstearat, cephalixin, nalidixinsyre, tetracyklinhydrochlorid, ampicillin, flucloxacillinnatrium, hexaminmandelat og hexaminhippurat, neuroleptiske lægemidler, såsom fluazepam, diazepam, temazepam, amitriptylin, doxepin, lithiumcarboant, lithiumsulfat, chlorpromazin, thioridazin, trifluperazin, fluphenazin, piperothiazin, haloperidol, maprotilinhydrochlorid, imipramin og desmethylimipramin, centralnervestimulerende midler, såsom me-

35

thylphenidat, ephedrin, epinephrin, isoproterenol, amphetamin-sulfat og amphetaminhydrochlorid, anti-histaminer, såsom diphenhydramin, diphenylpyralin, chlorpheniramin og brompheniramin, diarre-modvirkende lægemidler, såsom bisacodyl og magnesiumhydroxid, det laxative lægemiddel dioctylnatriumsulfosuccinat, tilsætningsstoffer, såsom ascorbinsyre, alphetocopherol, thiamin og pyridoxin, spasme-modvirkende lægemidler, såsom dicyklomin og diphenoxylat, lægemidler, som påvirker hjerterytmen, såsom verapamil, nifedepin, diltiazem, procainamid, disopyramid, bretyliumtosylat, quinidinsulfat og quinidinglucolat, lægemidler, der anvendes ved behandlingen af hypertension, såsom propranololhydrochlorid, guanethidinmonosulfat, methyl dopa, oxprenolol-hydrochlorid, captopril og hydralazin, lægemidler, der anvendes ved behandlingen af migræne, såsom ergotamin, lægemidler, der bevirker, at blodet kan koagulere, såsom epsilonaminocaprønsyre og protaminsulfat, analgetika, såsom acetylsalicylsyre, acetaminophen, codeinphosphat, codeinsulfat, oxycodon, dihydrocodeintartrat, oxycodion, morfin, heroin, nalbuphin, butorphanoltartrat, pentazocinhydrochlorid, cyclazacin, pethidin, buprenorphin, scopolamin og mefenamsyre, lægemidler mod epilepsi, såsom phenytoin-natrium og natriumvalproat, neuromuskulære lægemidler, såsom dantrolen-natrium, stoffer, der anvendes ved behandlingen af sukkersyge, såsom tolbutamid, diabenase-glucagon og insulin, lægemidler, der anvendes ved behandlingen af dårlig skjoldbruskkirtelfunktion, såsom trijodthyronin, thyroxin og propylthiouracil, diuretiske lægemidler, såsom furosemid, chlorthalidon, hydrochlorthiazid, spironolacton og triampteren, det uterin-afslappende lægemiddel ritodrin, appetitdæpende midler, såsom fenfluramin-hydrochlorid, phentermin og diethylpropion-hydrochlorid, lægemidler mod astma, såsom aminophyllin, theophyllin, salbutamol, orciprenalinsulfat og terbutalinsulfat, slimløsnende midler, såsom guaiphenesin, hostedæpende midler, såsom dextromethorphan og noscapin, mycolytiske lægemidler, såsom carbocistein, anti-septiske midler, såsom cetylpyridiniumchlorid, tyrothricin og chlorhexin, dekongestantlægemidler, såsom phenylpropanolamin og pseudoephedrin, hypnotiske lægemidler, såsom dichloralphenazon og nitrazepam,

kvalme-modvirkende midler, såsom promethazin-theoclat, hæmo-
peutiske lægemidler, såsom ferrosulfat, folinsyre og calcium-
glyconat, uricosuriske lægemidler, såsom sulfinpyrazon, allo-
purinol og probenecid og lignende. Det må imidlertid forstås,
5 at enhedsdoseringsformen ifølge opfindelsen kan anvendes i
form af sublinguale pastiller, buccaltabletter, orale pastil-
ler, suppositorier og komprimerede tabletter, idet sidstnævnte
er beregnet til at sluges i form af en enhedsdosis, som efter
indtagelse i overensstemmelse med et foreskrevet system giver
10 langsom og regelmæssig frigørelse af aktive medikamenter uden
tilførsel i begyndelsen af en bestemt procentdel i tarmsystem-
et. Det må yderligere forstås, at opfindelsen ikke er begræns-
et til de ovenfor anførte medikamenter, der tjener som eksem-
pler.

15

Hydroxypropylmethylcellulosen med et hydroxypropoxylindhold
på 9-12 vægt% og en gennemsnitsmolekylvægt efter antal på
under 50.000 danner alene eller i blanding med ethylcellulose
og/eller natriumcarboxymethylcellulose, hvad der kaldes en
20 langtidsvirkende langsomt opløsende bærer af en sådan beskaf-
fenhed, at den har en beskyttende, lindrende og stødpude-
dannende virkning i legemet og bevirker, at det aktive medi-
kament udøver dets stigende optimale terapeutiske virkning
i mange timer, således at der helt ud kan drages terapeutisk
25 fordel af hele eller i alt væsentligt hele mængden af det
indgivne aktive stof. Denne høje virkningsgrad er en særlig
fordel ved opfindelsen.

Ved tilberedelse af tabletter, der indeholder en oralt admini-
30 strerbar systemisk absorberbar aktiv bestanddel, såsom et
af de tidligere nævnte medikamenter, blandes det orale bærer-
materiale omhyggeligt med medikamentet, som også foreligger
i pulverform eller granuleret form eller i opløsning, og
andre nødvendige bestanddele, som er sædvanlige ved tablet-
35 fremstilling, såsom magnesiumstearat, lactose, stivelse og
i almindelighed bindemidler, fyldstoffer, desintegrerings-
midler og lignende. En tilstrækkelig mængde af den samlede
blanding til at fremstille en ensartet portion af tabletter,
f.eks. 50.000, hver indeholdende en effektiv mængde aktiv

bestanddel, underkastes derpå tabletering i sædvanlige tabletteringsmaskiner ved et kompressionstryk på $0,62-2,32 \text{ kg/cm}^2$, og på grund af anvendelsen af det særlige bærer materiale ifølge opfindelsen ved tabletfremstillingen opnås et produkt, der har den ønskede hårdhed, lav sprødhedsgrad og en forudbestemt langvarig virkning og et regelmæssigt mønster for forlænget frigørelse, således at medikamentet er til rådighed i en periode på 1-24 timer afhængigt af den nøjagtige tablettørrelse, hårdheden og det særlige bærer materiale. På denne måde er det muligt at fremstille tabletter med forlænget eller langsom vedvarende frigørelse på forholdsvis simpel og økonomisk måde i kommerciel målestok i modsætning til de mere omstændelige og mere komplekse materialer og fremgangsmåder, der hidtil er blevet anvendt eller foreslået.

Fugtighedsindholdet i den ved fremstillingen af tabletterne med forlænget frigørelse anvendte bærer kan være af størrelsesordenen 0,1-10%, fortrinsvis 1-10%. Hvis fugtighedsindholdet ligger uden for dette interval, kan det bringes inden for intervallet ved anvendelse af tilstedeværende eller varm, tør eller våd luft under anvendelse af passende udstyr, herunder atmosfærisk luft, konvektion, tryk- eller vakuumkamre eller andet udstyr, der er velkendt af fagfolk på dette område. Fugtighedsindholdet i bæreren under tableteringen har indflydelse på, hvor uskadt den under et givet kompressionstryk fremstillede tablet er. Et fugtighedsindhold over 5% tillader således anvendelsen af lavere tryk, medens et lavere fugtighedsindhold kræver anvendelse af højere tryk til opnåelse af tabletter af tilsvarende kvalitet.

Fugtighedsindholdet i tabletten bestående af hydroxypropylmethylcellulose med et hydroxypropoxylindhold på 9-12 vægt% og en gennemsnitsmolekylvægt efter antal på under 50.000, medikamentet og andre bestanddele, hvis de indgår, har ringe eller slet ingen indvirkning på egenskaberne med hensyn til forlænget frigørelse og spiller en mindre rolle i sammenligning med den kemiske struktur af bæreren for hastigheden af frigørelsen af medikamenter. Medens frigørelsesmønsteret i det mindste delvis styres af størrelsen af tabletten eller andet formet emne såvel som af kompressionsgraden, indfører den kemiske struktur af hydroxypropylmethylcellulosen ligeledes en virkning og er den dominerende faktor ved reguleringen af frigørelses hastigheden.

Da den forlængede frigørelse af enhedsdoseringsformer fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse, som stammer fra anvendelsen af bærergrundmaterialet med en gennemsnitsmolekylvægt efter antal på under 50.000, skyldes bærerens kemiske struktur fremfor dannelsen af en blød slimagtig gelbarriere på overfladen af tablettens, når en højmolekylær bærer, som indgår i en mængde på mindst 33,3% af tablettens samlede vægt, bringes i kontakt med vandige væsker, som angivet i US patent 3.065.143, kan mængden af bærergrundmateriale i tablettens være så lav som 2% af tablettens samlede vægt. Mængden af bærergrundmateriale i tablettens påvirker direkte hastigheden og varigheden af frigørelsen af medikamentet og kan variere fra 0,5 til 99% af tablettens samlede vægt.

Mønsteret for frigørelse af aktiv bestanddel fra enhedsdoseringsformen fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse kan reguleres i overensstemmelse med det særlige medikament og dets tilsigtede terapeutiske virkning. For en sublingual, oral eller buccal pastil eller tablet kan frigørelsesmønsteret variere fra ca. 15 min. til 12 timer. For oralt indgivne tabletter kan frigørelses-hastigheden være 4-8 timer, 8-10 timer, 10-12 timer, etc., efter ønske. For vaginale og rektale suppositorier varierer frigørelsesmønsteret for 3-36 timer og kan være herunder, når det er tilrådeligt. Forudbestemte frigørelsesmønstre af usædvanligt pålidelige og konstante egenskaber kan sikres. Dette er ofte meget vigtigt ud fra et medicinsk standpunkt, specielt ved behandlingen af patienter, der har coronarsygdomme, såsom angina pectoris, med nitroglycerin, eller beslægtede problemer i forbindelse med kredsløbsforstyrrelser eller unormale blodtrykstilstande eller psykotropisk/maniodepressiv-skizofreni. Opfindelsen er også særlig vigtig i forbindelse med behandlingen af sådanne lidelser som ulcereret væv eller mukøse læsioner og andre lidelser, som skyldes lokal hyperaciditet eller dårligt stofskifte i det fysiologiske system. Opfindelsen er derfor af en meget mangesidig og anvendelig karakter, som giver den et stort anvendelsesområde og slutanvendelse.

Eksemplerne 5 og 6 beskriver anvendelse af ubehandlede hydroxypropylmethylcelluloser med hydroxypropoxylinhold både under og over 9 vægt% ved fremstillingen af aspirintabletter, hvor bærergrundmaterialet kun udgør 16,5% af tablettens samlede vægt.

Eksempler 5-6

Aspirin.

Aspirintabletter indeholdende 650 mg/tablet blev fremstillet af følgende bestanddele:

Bestanddele	Gram	mg/tablet
1 Aspirin, krystallinsk	650	650
2 Hydroxypropylmethylcellulose	130	130
3 Lubritab	7	7

Hydroxypropylmethylcelluloser med forskellige hydroxypropoxylinhold (HP) blev anvendt ved fremstillingen af aspirintabletterne uden forudgående behandling.

Bestanddelene 1 og 2 blev sammenblandet i et PK-blandingsapparat i 20 min., bestanddel 3 blev tilsat, og blandingen blev fortsat i yderligere 10 min. Blandingens blev anvendt til at fremstille 1000 tabletter på Stokes B2-tabletteringsmaskine under anvendelse af 0,71 cm x 1,58 cm (0,281 inch x 0,625 inch) kapselformede matricer og stempler ved et kompressionstryk på 1,55 kg/cm² (10 kg/inch²). Tabletternes gennemsnitsvægt var 787 mg, og tykkelsen var 0,710 cm - 0,725 cm (0,280-0,285 inch).

Tabletternes hårdhed, sprødhed og frigørelses hastighed blev bestemt som tidligere beskrevet til opnåelse af følgende resultater:

Eksempel nr.	5	6
HP, vægt%	8,0	10,3
Behandling	ingen	ingen
5		
Hårdhed, kg	6,0	8,2
Sprødhed, %	0,5	0,3
Frigørelses hastighed, %		
10		
1. time	94,0	15,7
2. time	100	26,5
4. time	-	49,4
6. time	-	77,0
8. time	-	100
15		

Det fremgår, at den ubehandlede hydroxypropylmethylcellulose med et hydroxypropoxylindhold på over 9 vægt%, selv i lave koncentrationer, giver tabletter med god komprimerbarhed, således som det fremgår af hårdhed og sprødhed, samtidig med at der sikres forlænget frigørelse af medikamentet.

Eksempel 7

25 Vitamin.

Ascorbinsyretabletter indeholdende 500 mg/tablet blev fremstillet af ubehandlet hydroxypropylmethylcellulose med et hydroxypropoxylindhold på 10 vægt% og følgende bestanddele:

30

35

	Bestanddele	gram	mg/tablet
	1 Ascorbinsyre	250	500
	2 Hydroxypropylmethylcellulose		
5	(10 vægt% HP)	50	100
	3 Magnesiumstearat	0,5	1
	4 Stearinsyre	3	6

10 Bestanddelene 1 og 2 blev sammenblandet i 15 min., bestandde-
lene 3 og 4 blev tilsat, og blandingen blev fortsat i 5 min.
Blandingen blev anvendt til at fremstille 500 tabletter på
Stokes B2-maskine under anvendelse af 1,11 cm (7/16 inch) ma-
tricer og stempler. Tabletternes gennemsnitsvægt var 607 mg,
15 og hårdheden var 4 kg. Frigørelses hastigheden blev bestemt på
sædvanlig måde og gav følgende resultater:

	Tid	Frigørelses hastighed %
20	1. time	45,2
	2. time	76,5
	3. time	88,7
	6. time	100

25

Eksempel 8

Isosorbiddinitrat.

30 Isosorbiddinitrat-buccaltabletter indeholdende 20 mg/tablet
blev fremstillet af ubehandlet hydroxypropylmethylcellulose
med et hydroxypropoxylindhold på 10 vægt% og følgende bestand-
dele:

35

	Bestanddele	gram	mg/tablet
1	Isosorbiddinitrat, 25% triturat	80	80
5	2 Lactose, vandfrit	40	40
	3 Hydroxypropylmethylcellulose	25	25
	4 Stearinsyre	3	3
	5 Syloid® 244	1	1

10

Bestanddelene 1, 2 og 3 blev sammenblandet i et blandingsapparat i 15 min., bestanddelene 4 og 5 blev tilsat, og blandingen blev fortsat i yderligere 5 min. Blandingen blev anvendt til fremstillingen af 1000 tabletter på en Stoke B2-maskine under anvendelse af 0,71 cm (9/32 inch) matricer og stempler. Tabletternes gennemsnitsvægt var 149 mg. Tabletterne havde følgende egenskaber:

15

20

Hårdhed, kg	3,7	
Sprødhed, %	0,3	
Frigørelses hastighed, %		
15 min.	42,7	
30 min.	73,8	
25	45 min.	88,7
	60 min.	100

25

30 Eksempel 9

Nitroglycerin.

35

Nitroglycerin-buccaltabletter indeholdende 6,5 mg/tablet blev fremstillet med hydroxypropylmethylcellulose (hydroxypropoxyl-indhold 10,3 vægt%) og følgende bestanddele:

	Bestanddele	gram	mg/tablet
1	Nitroglycerin, 10% i lactose-triturat	143	71,5
5	2 Lactose, vandfrit	80	40
	3 Hydroxypropylmethylcellulose	44	22
	4 Natriumcarboxymethylcellulose	44	22
	5 Stearinsyre	6	3
	6 Syloid® 244	2	1

10

Bestanddelene blev blandet på samme måde som beskrevet i eksempel 8 og blev presset til 500 tabletter under anvendelse af 0,71 cm (9/32 inch) matricer og stempler på en Stoke B2-maskine. Tabletternes gennemsnitsvægt var 159 mg. Tabletterne havde følgende egenskaber:

15

	Hårdhed, kg	2,3
20	Sprødhed, %	0,3
	Frigørelses hastighed, %	
	15 min.	61,4
	30 min.	93,8
	45 min.	93,8

25

De foreliggende sammensætninger og produkter viser udførelseseksempler for den foreliggende opfindelse. Mange forskelligartede virksomme stoffer kan indarbejdes i bærer materialet under den forudsætning, at det virksomme stof kan absorberes fra blodet eller væv fra tarmkanalen i almindelighed og andre overflader og områder i legemets indre og ydre. Den foreliggende opfindelse angår endvidere andre doserings- og indgivelsesformer, såsom f.eks. vaginale og rektale suppositorier, til indgivelse af præparater med forlænget frigivelse af virksomt stof. Især pastiller og tabletter virker oralt såvel som på de oropharyngeale-intestinale og øvrige tarmområder. Den samlede

35

dosis fastlægges på baggrund af de normale, medicinske over-
vejelser eller lægelige forskrifter, hvorved der ved inkorpor-
ering af tilstrækkelig høj dosis virksomt stof i den enkelte
enhedsdoseringsform kan opnås såvel systemiske som lokale vir-
5 kninger, hvorigennem den behandlede patologiske tilstand eller
den behandlede sygdom kan helbredes eller kontrolleres.

P a t e n t k r a v .

10

1. Fremgangsmåde til fremstilling af en komprimeret og
formet fast enhedsdoseringsform med et regelmæssigt og forlæn-
get frigivelsesmønster efter indgivelse, ud fra et bærer mate-
riale og et terapeutisk aktivt medikament, hvor bærer materia-
15 let er hydroxypropylmethylcellulose eller en blanding af hy-
droxypropylmethylcellulose og op til 30 vægt% ethylcellulose
beregnet på blandingens vægt og/eller op til 30 vægt% natrium-
carboxymethylcellulose beregnet på blandingens vægt, og hvor
hydroxypropylmethylcellulosen har et hydroxypropoxyindhold på
20 9-12 vægt%, ved blanding af bærer materialet med en terapeutisk
dosis af det aktive medikament og komprimering og formning af
blandingens under konventionelle betingelser til særskilte do-
seringsenheder, k e n d e t e g n e t ved, at hydroxypropyl-
methylcellulosen har en talmæssig middelmolekylvægt på mindre
25 end 50.000.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at hydroxypropylmethylcellulosen er blevet befugtet.

30

35