(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 150008 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 5164/81

(22) Indleveringsdag: 20 nov 1981

(41) Alm. tilgængelig: 21 maj 1983

(44) Fremlagt: 17 nov 1986

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: –

(51) Int.Cl.⁴: A 61 K 9/22
A 61 K 9/52

(71) Ansøger: A/S ALFRED *BENZON; København, DK.

(72) Opfinder: Helle *Bechgaard; DK, Peter *Houmøller; DK.

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et farmaceutisk oralt polydepotpræparat

(57) Sammendrag:

5164-81

Et farmaceutisk oralt polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse, i hvilket de enkelte enheder omfatter kerner, der i det væsentlige er homogene i tværsnit, og som indeholder partikler af et tungtopløseligt aktivt stof, idet kernerne er overtrukket med et overtræk, der i det væsentlige er modstandsdygtigt over for gastriske betingelser, men som er eroderbart under de betingelser, der er fremherskende i tyndtarmen, især et enterisk overtræk, der i det væsentlige er uopløseligt ved en pH på under 7, såsom Eudragit® S (et anionisk polymerisat af methacrylsyre og methacrylsyremethylester), fremstilles ved, at et aktivt stof findeles sammen med et stof, der er letopløseligt i intestinale væsker, såsom et anionisk detergent til opnåelse af partikler, der indeholder det aktive stof i grundig blanding med det letopløselige stof, de resulterende partikler kombineres til kerner, der er i det væsentlige homogene i tværsnit, sammen med bestanddele, der fremmer nedbrydningen af kernerne i intestinale væsker, såsom talkum og saccharose, de enkelte kerner overtrækkes med overtrækket, og en mangfoldighed af de overtrukne kerner kombineres til et kapsel- eller tabletpræparat.

Da overtrækket kun er eroderbart i et basisk miljø, afgives det aktive stof ikke, før enhederne kommer til et afsnit af tyndtarmen, der har basisk pH. Der opnås således en nedsættelse og forsinkelse af den maksimale plasmakoncentration, uden at omfanget af lægemiddeltilgængelighed påvirkes.

Et overtræk af den ovennævnte type kan også anvendes, når det aktive stof er et stof, der har en irriterende virkning på mavens slimhinde og/eller er ustabilt i et surt miljø.

DK 150008 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af et farmaceutisk oralt polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse af aktivt stof, hvilket polydepotpræparat har vigtige nye træk.

Mange fysiologiske faktorer har indflydelse på både den gastrointestinale transittid og afgivelsen af et lægemiddel fra en dosisform med kontrolleret afgivelse og således også på optagelsen af lægemidlet i det systemiske kredsløb. Dosisformer bør derfor være udformet på en sådan måde, at sådanne variable faktorer ikke forringer produktets effektivitet og sikkerhed.

Hos mennesker kan en reproducerbar gastrointestinal transittid for et depotpræparat kun opnås med et polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse.

Udtrykket "polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse" (Bechgaard & Hegermann Nielsen, 1978; se nedenstående bibliografi) skal forstås som et farmaceutisk præparat, der omfatter mangfoldige (typisk mindst 100) individuelle overtrukne (eller "mikroindkapslede") enheder, der er indeholdt i præparatet i en sådan form, at de enkelte enheder vil blive gjort tilgængelige fra præparatet ved henfald af præparatet i maven på dyr og mennesker, der har indtaget præparatet. Polydepotpræparatet kan typisk være en kapsel, der henfalder i maven, hvorved mangfoldige individuelle overtrukne enheder, som er indeholdt i kapslen, bliver tilgængelige, eller en tablet, der henfalder i maven, hvorved mangfoldige overtrukne enheder, der oprindeligt var kombineret i tabletten, bliver tilgængelige.

Lægemiddelafgivelse fra en dosisform med kontrolleret afgivelse kontrolleres sædvanligvis enten ved *diffusion* gennem et overtræk eller ved *erosion* af et overtræk ved en proces, der fx afhænger af enzymer eller pH. Betydningen af en pH-uafhængig diffusion med hensyn til at opnå en reproducerbar tilgængelighedshastighed og minimere variationer mellem patienterne og i den enkelte patient er kendt (britisk patentskrift nr. 1.468.172 og Bechgaard & Baggesen, 1980). Det er også kendt, at kontrolleret lægemiddelafgivelse in vivo kan

opnås gennem en erosionsproces ved enterisk overtrækning af et polydepotpræparat (Green, 1966; McDonald et al., 1977; Bogentoft et al., 1978).

Begge de ovennævnte typer af teknikker til formulering af polydepotpræparater med kontrolleret afgivelse tilsigter en kontrolleret afgivelse af aktivt stof i et forudbestemt mønster for at reducere og forsinke den maksimale plasmakoncentration uden at påvirke omfanget af lægemiddeltilgængelighed. Som følge af en lavere maksimal plasmakoncentration kan hyppigheden af uønskede bivirkninger reduceres, og som følge af forsinkelsen i den tid, det tager at nå den maksimale plasmakoncentration, og forlængelsen af tiden for den terapeutisk aktive plasmakoncentration, kan dosishyppigheden reduceres til en dosis, der kun indtages én eller to gange daglig, til forbedring af patientefterlevelsen.

En yderligere fordel ved polydepotpræparatet med kontrolleret afgivelse er, at høje lokale koncentrationer af det aktive stof i det gastrointestinale system undgås som følge af, at enhederne fordeles frit gennem hele mave-tarmkanalen uafhængig af mavetømningen. Hvis mavens slimhinde er mere følsom over for det aktive stof end tarmslimhinden, vil præparater med kontrolleret afgivelse, der forhindrer afgivelse af aktivt stof i maveområdet, være foretrukne; præparater af denne type er polydepotpræparater med kontrolleret afgivelse, i hvilke overtrækkene i det væsentlige er modstandsdygtige over for gastriske betingelser.

Den foreliggende opfindelse angår nyudviklinger i polydepotpræparater med kontrolleret afgivelse af aktivt stof, hvor enkeltenhederne er overtrukne med et eroderbart overtræk, og hvor formuleringen især har til formål at fremme opløseligheden af tungtopløselige aktive stoffer.

I henhold til opfindelsen findeles et tungtopløseligt aktivt stof sammen med et dispersionsfremmende stof, der er letopløseligt i intestinale væsker til opnåelse af partikler, som indeholder det aktive stof i grundig blanding med det dispersionsfremmende stof, de resulterende

partikler kombineres til kerner, der er i det væsentlige homogene i tværsnit, sammen med mindst én bestanddel, der fremmer nedbrydningen af kernerne i intestinale væsker, de enkelte kerner overtrækkes med et overtræk, der i det væsentlige er modstandsdygtigt over for gastriske betingelser, men som er eroderbart under de betingelser, der er fremherskende i tyndtarmen, og en mangfoldighed af de overtrukne kerner kombineres til et polydepotpræparat såsom et polydepotpræparat i kapsel- eller tabletform.

Der kendes farmaceutiske præparater, hvor et tungtopløseligt aktivt stof er blandet med en nedbrydningsfremmende bestanddel, og hvor der er anvendt tyndtarmseroderbare overtræk. Fx beskrives i USA-patentskrift nr. 4.173.626 et farmaceutisk præparat bestående af en kapsel, som indeholder uovertrukne kerner af indomethacin og én eller flere bærere og overtrukne kerner af indomethacin og én eller flere bærere. Disse kerner fremstilles ved, at indomethacinet blandes med bindemidler, et sprængmiddel (fx forskellige stivelsesarter, gummier eller agar) og fyldstoffer, og blandingen granuleres og pelleteres. En del af disse kerner forsynes med et overtræk, der langsomt går i opløsning, fx polyvinylacetat, methacrylsyreestere, polyvinylalkohol, etc. Der er imidlertid ikke tale om, at det tungtopløselige lægemiddel findeles sammen med et dispersionsfremmende stof til dannelse af partikler, i hvilket lægemidlet og det dispersionsfremmende stof er grundigt blandet, før blanding med en nedbrydningsfremmende bestanddel (eller andre farmaceutiske excipienser) til dannelse af kerner, således som det er tilfældet med fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

I USA-patentskrift nr. 4.291.016 beskrives en matrixtablet bestående af en blanding af aktivt stof og et overfladeaktivt middel (fx natriumlaurylsulfat) og eventuelt bindemidler og fyldstoffer. Det beskrives i dette patentskrift, at det overfladeaktive middel forøger absorptionen af det aktive stof i organismen. Tabletten er overtrukket med et eroderbart overtræk, som opløses ved pH-værdier på 5-8 i løbet af 0,25-2 timer. Overtrækket består af fx celluloseacetatphthalat eller methacrylsyreestere. I US-patentskrift nr. 4.147.268 beskrives en med et eroderbart overtræk forsynet tablet bestående af en blanding

af digoxin og et farmaceutisk acceptabelt fyldstof samt eventuelt også et bindemiddel, glittemiddel og sprængmiddel (fx natriumlaurylsulfat) samt et effervescerende middel. En tablet, der er fremstillet som beskrevet i disse to patentskrifter, henfalder først efter erosion af overtrækket, hvorefter der sker en omgående afgivelse af det aktive stof. Ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstilles derimod et præparat bestående af en mængde overtrukne kerner, som efter at tabletten er henfaldet, frit fordeles gennem hele mave-tarmkanalen, hvilket bevirker, at absorptionsfasen af det aktive stof forlænges. De i de to USA-patentskrifter anvendte foranstaltninger medfører heller ikke den forøgede absorption af det aktive stof, som ifølge den foreliggende opfindelse opnås ved findelingen af det aktive stof sammen med det dispersionsfremmende stof.

De enkelte enheder i polydepotpræparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er pellets (overtrukne kerner). I pellets udgøres kernen af en kombination af aktivt stof og excipienser. I nærværende sammenhæng betegner udtrykket "kerner, der er i det væsentlige homogene i tværsnit" kerner, der hele vejen gennem kernelegemets tværsnit indeholder i det væsentlige den samme type sammensætning, som omfatter mikropartikler, der indeholder aktivt stof. Af denne definition fremgår det, at kernerne, som i det væsentlige er homogene i tværsnit, sædvanligvis består af en blanding af aktivt stof med én eller flere excipienser (og på trods af udtrykket "homogent" er denne blanding ikke nødvendigvis kvalitativt eller kvantitativt homogen i hele partiklens tværsnit, men kan have fx en koncentrationsgradient af én eller flere af dens bestanddele). I nærværende beskrivelse og krav er sådanne kerner, som er i det væsentlige homogene i tværsnit, for kortheds skyld ofte benævnt "kerner".

De eroderbare overtræk, der anvendes i præparaterne, som er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er overtræk, der i det væsentlige er modstandsdygtige under gastriske betingelser, men som eroderes under enhedens passage gennem tyndtarmen. Eroderbare overtræk kan være overtræk, der eroderes ved en proces, der fx afhænger de enzymer, som er til stede i det segment af tarmen, hvor

erosionen ønskes, herunder enzymer, der dannes af det dyr eller det menneske, til hvilket enheden administreres, og enzymer, som dannes af bakterier, eller ved bakteriel fermentering af det eroderbare overtræk. Som forklaret ovenfor kan eroderbare overtræk skelnes fra diffusionsovertræk, der er i det væsentlige uopløselige og ikke-eroderbare i gastrointestinale væsker, men som ved diffusion kan gennemtrænges af gastrointestinale væsker og opløst aktivt stof. (For fuldstændighedens skyld må det imidlertid bemærkes, at selv om det fremherskende bidrag til absorptionen fra eroderbare overtrukne enheder er fasen efter, at overtrækket er blevet eroderet, kan det ikke udelukkes, at en vis mængde aktivt stof vil blive frigjort gennem det ikke-eroderede overtræk ved diffusion.)

En vigtig klasse af eroderbare overtræk til anvendelse i de præparater, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er de såkaldte enterisk opløselige overtræk, som er overtræk, der i det væsentlige er uopløselige under de pH-betingelser, der er fremherskende i maven, men som er opløselige ved den pH, der er fremherskende i tyndtarmen, typisk en pH på over 4,5.

Partikler indeholdende aktivt stof

I henhold til opfindelsen inkorporeres de tungtopløselige aktive stoffer i kernerne i form af partikler, i hvilke de er grundigt blandet med et stof, der er letopløseligt i intestinale væsker, og som derfor fremmer dispersionen af det aktive stof. En sådan grundig blanding kan fx opnås ved, at det aktive stof findeles sammen med det dispersionsfremmende stof, idet begge stoffer fortrinsvis er i fast form under findelingen. Findelingen kan udføres ved at udsætte en blanding af partiklerne af det aktive stof sammen med partikler af det dispersionsfremmende stof for formaling, især formaling i et område med høj forskydning, fx i en stiftmølle eller en luftstrålemølle eller andet udstyr, der udøver en tilsvarende spænding. Den resulterende grundige blanding vil have form af partikler med en størrelse i et område på 1-10 µm, især 2-5 µm, i hvilke det aktive stof og det dispersionsfremmende stof er grundigt kombineret med hinanden ved konglomeration og/eller adsorption. Når et tungtopløseligt aktivt stof på denne

måde kombineres med et dispersionsfremmende stof, udviser de resulterende partikler en forbedret opløsning af det aktive stof, hvilket formodentlig skyldes, at det dispersionsfremmende stof, som er inkorporeret i partiklerne, fremmer dispersionen af det aktive stof, der derved mere effektivt udsættes for de intestinale væsker.

Det dispersionsfremmende stof, der ifølge opfindelsen inkorporeres i de partikler, der indeholder aktivt stof, kan i princippet være en hvilken som helst farmaceutisk tolerabel excipiens, der er letopløselig i intestinale væsker. Eksempler på sådanne stoffer er saccharose, glucose, mannitol, sorbitol eller lactose. Særlig effektive dispersionsfremmende stoffer er overfladeaktive midler såsom detergenter, især anioniske eller ikke-ioniske detergenter, fx natriumsalte af fedtalkoholsulfater, især natriumlaurylsulfat, sulfosuccinater, partielle fedtsyreestere af sorbitaner såsom sorbitanmonooleat (SPAN®), partielle fedtsyreestere af polyhydroxyethylensorbitaner såsom polyethylenglycolsorbitanmonooleat (Tween® 80) eller polyhydroxyethylen-fedtalkoholethere såsom polyhydroxyethylen-(23)-laurylethere (BRIJ® 35).

Mængden af dispersionsfremmende stof, der inkorporeres i de partikler, der indeholder aktivt stof, er sædvanligvis mindre end 100% beregnet ud fra det aktive stof, typisk højst 70% beregnet ud fra det aktive stof. Når det letopløselige stof er saccharose eller et andet dispersionsfremmende carbonhydrat findeles det fx sædvanligvis sammen med det aktive stof i en mængde på 40-60 vægtprocent beregnet ud fra det aktive stof. Når det dispersionsfremmende stof er et overfladeaktivt middel såsom et detergent, findeles det fortrinsvis med det aktive stof i en mængde på højst 10 vægtprocent beregnet ud fra det aktive stof, fortrinsvis ca. 5 vægtprocent.

Kerner

I henhold til opfindelsen er kernerne kerner, der i det væsentlige er homogene i tværsnit. Kernerne fremstilles typisk ved, at partiklerne, som indeholder det aktive stof i grundig blanding med det dispersionsfremmende stof, granuleres sammen med mindst én nedbrydnings-

fremmende bestanddel og andre excipienser, herunder fyldstoffer såsom carbonhydrater og derivater deraf såsom stivelse og stivelsesderivater, herunder mikrokrystallinsk cellulose, bindemidler såsom cellulosederivater, herunder methylcellulose og hydroxypropylmethylcellulose, polyethylenglycol, polyvinylpyrrolidon, agar eller gelatine, fx ved behandling i en blandemaskine med høj hastighed (for direkte at opnå kompaktformede kerner), eller ved behandling i en blandemaskine med planetbevægelse med påfølgende extrudering af blandingen i strenge med en forudbestemt diameter, der er tæt ved den for kernerne ønskede endelige tværsnitsdimension og behandling af strengene i en marumerizer eller i tilsvarende udstyr for at opnå kompaktformede kerner. Kernernes diameter er sædvanligvis tilpasset på en sådan måde, at den overtrukne kernes diameter er 0,4-1,2 mm, især 0,5-1,0 mm, i særdeleshed 0,5-0,8 mm såsom 0,5-0,7 mm. En foretrukken diameter for kernerne er 0,5-0,6 mm. Eksempler på nedbrydningsfremmende bestanddele er faste uopløselige materialer, der har en tendens til at modvirke en for stor komprimering af kernernes indhold under fremstillingen deraf og/eller at indføre glideevne mellem kernernes bestanddele og/eller geometrisk at indføre spændinger i kernerne og/eller at hæmme pakningen af kernernes indhold, således at der tilvejebringes hulrum mellem de partikler, der indeholder aktivt stof, såsom pladeformede legemer, fx talkum, eller kompaktformede legemer med en partikelstørrelse på 20-100 µm, især 50-75 µm, såsom aluminiumsilicat, zinkoxid, magnesiumoxid, titandioxid, kolloidt siliciumdioxid eller magnesiumtrisilicat.

Det har endvidere vist sig, at kernernes nedbrydning fremmes yderligere, når der inkorporeres partikler af et stof, der er let opløseligt i intestinale væsker, i den blanding, som kernerne er fremstillet af. Eksempler på sådanne stoffer er saccharose, glucose, mannitol, sorbitol eller lactose.

Det foretrækkes især at fremme kernernes nedbrydning i intestinale væsker ved en kombination af de to ovennævnte foranstaltninger, dvs. ved at inkorporere såvel en uopløselig som en opløselig nedbrydningsfremmende bestanddel. Et eksempel på en kombination af denne type er kombinationen af talkum og saccharose, som er vist i eksemplerne.

For at opnå en maksimal nedbrydning af kernerne foretrækkes det kun at anvende en ringe mængde bindemiddel, om overhovedet noget, i den blanding, som kernerne er fremstillet af.

Mængden af nedbrydningsfremmende bestanddele (uopløselige og/eller opløselige) er sædvanligvis mindst 20 vægtprocent, typisk mindst 40 vægtprocent, beregnet ud fra den samlede blanding af aktive stoffer og excipienser.

I henhold til et særligt aspekt af opfindelsen kan den forudbestemte kontrollerede afgivelse af det aktive stof ændres ved at ændre kernernes tæthed og således den tid, hvor kernerne når det forudbestemte segment af tarmen. Ved at forøge kernernes tæthed med en påfølgende forlængelse af transittiden af de overtrukne kerner (Bechgaard & Ladefoged, 1978) opnås en mere forsinket og længerevarende absorptionsfase, dvs. en længere periode, under hvilken absorptionen af det aktive stof finder sted, efter at stoffet er blevet afgivet ved erosion af overtrækket, hvorved det er blevet gjort tilgængeligt for absorption.

Eksempler på excipienser, som kan anvendes til at forøge kernernes tæthed, er beskrevet i U.S.A.-patentskrift nr. 4.193.985 og omfatter tunge partikelformige stoffer såsom bariumsulfat, titanoxid, zinkoxider og jernsalte.

Aktivt stof

Tungtopløselige aktive stoffer er vanskelige at formulere i overensstemmelse med kendte dosisformer med kontrolleret afgivelse. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er der tilvejebragt et præparat med en sådan sammensætning, at afgivelsen i tyndtarmen af det aktive stof, efter at overtrækket er eroderet, er forbedret.

I nærværende sammenhæng betegner udtrykket "tungtopløseligt aktivt stof" et stof, der kræver mere end 30 volumendele vand til opløsning af én vægtdel af det aktive stof ved omgivelsestemperatur. Eksempler på tungtopløselige aktive stoffer findes blandt næsten alle terapeuti-

ske grupper, herunder diuretika, antiepileptika, sedativer, antiarrhytmika, antirheumatika, β-blokkere, vasodilatoriske midler, analgetika, bronchodilatoriske midler, hormoner, orale antidiabetika, antihypertensiva, antiinflammatoriske midler og antidepressiva.

Blandt de tungtopløselige stoffer hører nogle vigtige stoffer til en gruppe, der kræver mere end 1000 volumendele vand til opløsning af én vægtdel af det aktive stof ved omgivelsestemperatur, eller endog mere end 10.000 volumendele vand.

Som eksempler på tungtopløselige aktive stoffer, der kan formuleres i henhold til opfindelsen, kan nævnes indomethacin, spironolacton, ibuprofen, furosemid, sulfadiazin, sulfamerazin, progesteron, reserpin, pyrviniumembonat, mofebutazon, hydrochlorthiazid, tetracyclin, tolbutamid, acetaminophen, testosteron, valproinsyre, østradiol, acetazolamid, erythromycin, jernsalte, hydralazin, carbamazepin, quinidin og hjerte-glycosider, fx digoxin.

Som eksempler på stoffer blandt de ovennævnte tungtopløselige stoffer, der kræver mere end 1000 volumendele vand til opløsning af én vægtdel af stoffet ved omgivelsestemperatur, kan nævnes spironolacton, ibuprofen, furosemid, hydrochlorothiazid, tolbutamid og testosteron.

Ved udnyttelse af opfindelsens princip er det muligt at opnå et omfang af tilgængelighed af et tungtopløseligt aktivt stof, der er det samme som eller bedre end omfanget af tilgængeligheden fra sædvanlige præparater og at reducere og forsinke den maksimale plasmakoncentration sammenlignet med sædvanlige præparater. Dette opnås ved at udnytte (i) det faktum, at enhederne fordeles frit gennem hele mave-tarmkanalen uafhængigt af mavetømningen, eftersom enhederne er tilstrækkeligt små til at passere pylorus, selv når sphincter er lukket, og (ii) det faktum, at der er en signifikant fysiologisk variation langs mave-tarmkanalen, herunder variation i pH og den kvalitative og kvantitative sammensætning af enzymer og mikroflora. I maven er pH-området bredt, nemlig pH 1-6, hvilket fortrinsvis skyldes en forøgelse i pH efter fødeindtagelse, medens pH i tyndtarmen er i

området 5-8. Variationen i det fysiologiske miljø i hele tyndtarmens længde kan udnyttes ved at indrette det eroderbare overtræk til at blive eroderet i et ønsket segment af tyndtarmen.

Overtræk

Det eroderbare overtræk, der påføres på kernerne, som er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er fortrinsvis et enterisk opløseligt overtræk, som påføres fra en opløsning og/eller suspension i et organisk opløsningsmiddel og/eller vand. Påføringen af overtrækket udføres typisk i et fluidiseret leje eller ved overtrækning i dragékedel. Eksempler på enteriske overtræksmaterialer, der kan anvendes til den nærværende opfindelses formål, er overtræk, der er valgt blandt gruppen bestående af acrylpolymerer og -copolymerer, fx et polymerisat af methacrylsyre og methacrylsyremethylester såsom Eudragit® S 12,5, Eudragit® S 12,5 P (der svarer til Eudragti® S 12,5, men som indeholder 1,25% dibutylphthalat), Eudragit® L 30 D eller Eudragit® L 12,5, shellak, celluloseacetatestere såsom blandede partielle estere af celluloseholdige phthalatgrupper, acetylgrupper og frie syregrupper (celluloseacetatphthalat), polyvinylacetatestere såsom polyvinylacetatphthalat, hydroxypropylmethylcelluloseestere såsom hydroxypropylmethylcellulosephthalat eller alkylenglycoletherestere af copolymerer såsom partiel ethylenglycol-monomethylether-ester af ethylacrylat-maleinanhydrid-copolymer, propylenglycol-monomethylether-ester af ethylacrylat-maleinanhydrid-copolymer, dipropylenglycol-monomethylether-ester af ethylacrylat-maleinanhydrid-copolymer eller diethylenglycol-monoethylether-ester af methylacrylat-maleinanhydrid-copolymer, N-butylacrylat-maleinanhydrid-copolymer, isobutylacrylat-maleinanhydrid-copolymer eller ethylacrylat-maleinanhydrid-copolymer.

Overtræksmaterialet kan være blandet med forskellige excipienser såsom blødgørere, inerte fyldstoffer, fx talkum, og pigmenter på i og for sig kendt måde.

Typen og mængden af det påførte enterisk opløselige overtræk er tilpasset på en sådan måde, at der opnås modstandsdygtighed over

for gastrisk miljø og afgivelse i det ønskede segment af tyndtarmen. Mængden af overtræk er sædvanligvis 2-25 vægtprocent, beregnet som vægten af det tørre overtræk ud fra kernernes samlede vægt, typisk 4-12 vægtprocent (for kerner med en diameter på 0,5-0,6 mm).

I henhold til et aspekt af den foreliggende opfindelse vælges overtrækket således, at det fortrinsvis eroderes i den distale del af tyndtarmen. Et eksempel på et sådant overtræk er et enterisk opløseligt overtræk, der i det væsentlige er uopløseligt ved en pH på under 7.

I nærværende sammenhæng betegner udtrykket "et enterisk opløseligt overtræk, der i det væsentlige er uopløseligt ved en pH på under 7" et enterisk opløseligt overtræk, der under de forsøgsbetingelser, som er defineret i afsnittet "MATERIALER OG METODER" nedenfor, afgiver mindre end 15% af det aktive stof, der er indeholdt i den overtrukne kerne, inden for 1 time ved pH 6,5.

Det overtræk, der i det væsentlige er uopløseligt ved en pH på under 7, vil fortrinsvis samtidig effektivt afgive en stor mængde af det aktive stof, typisk mere end 90% af det aktive stof, der er indeholdt i kernen, inden for 1 time ved pH 7,5.

Fortrukne materialer til enterisk opløselige overtræk, der i det væsentlige er uopløselige ved en pH på under 7, er polymerisater af methacrylsyre og methacrylsyremethylester eller blandinger deraf. Et specifikt eksempel på et sådant overtræksmateriale er Eudragit® S (et anionisk polymerisat af methacrylsyre og methacrylsyremethylester med en densitet på 0,84 og en viskositet ved 20°C på 100 cP; forhandles af Röhm Pharma, Darmstadt).

Anvendelsen af et overtræk, der selektivt eller fortrinsvis eroderes i den distale del af tyndtarmen, har flere fordele:

For det første forlænges den tid, det tager at nå den maksimale plasmakoncentration som følge af, at enhederne skal bevæge sig

længere gennem tyndtarmen for at nå det distale segment af tyndtarmen, hvor pH er i området 7-8.

Det er kendt, at fysiologiske pH-variationer i det distale segment af tyndtarmen er små. Endvidere er pH-variationer forårsaget af fødeindtagelse også små i det distale segment. Som følge af disse meget stabile pH-betingelser giver præparaterne med kontrolleret afgivelse fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, i hvilket overtrækket har en sådan beskaffenhed, at det i det væsentlige er uopløseligt ved en pH på under 7, en særdeles reproducerbar absorptionsfase såvel hos den enkelte patient som patienterne imellem og er derfor foretrukne.

Som det fremgår af eksempel 5, er standardafvigelserne for biotilgængelighedsparametrene af et præparat, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, og i hvilket overtrækket er et enterisk overtræk, der i det væsentlige er uopløseligt ved en pH på under 7, af samme størrelsesorden, når præparatet administreres sammen med mad eller efter faste. Administrationen af de overtrukne kerner samtidig med fødeindtagelse påvirker ikke omfanget af tilgængeligheden.

På tegningen er

fig. 1 kurver, der viser gennemsnitskoncentrationerne af indomethacin i plasma efter enkelte orale doser på 75 mg i form af et sammenligningspræparat (vist med udfyldte cirkler) eller i form af overtræk A-kapsler ifølge opfindelsen (vist med cirkler) eller overtræk B-kapsler ifølge opfindelsen (vist med kryds), idet koncentrationerne er de koncentrationer, der er angivet i eksempel 4, og

fig. 2 kurver, der viser den gennemsnitlige plasmakoncentration af indomethacin efter enkelte orale doser på 75 mg i form af overtræk B-kapsler ifølge opfindelsen efter 12 timers faste (vist med cirkler) eller inden for 15 minutter efter fødeindtagelse (vist med udfyldte cirkler), idet koncentrationerne er de koncentrationer, der er angivet i eksempel 5.

Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler.

MATERIALER OG METODER

I eksemplerne blev der anvendt følgende materialer:

Indomethacin:	(2-[1-(4-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl]eddikesyre); BP 80
Natriumlaurylsulfat:	Ph Eur
Mikrokrystallinsk cellulose:	BP 79
Saccharosepulver:	Ph Eur
Talkum:	Ph Eur
Renset vand:	Ph Eur
Eudragit® S12,5:	Et anionisk polymerisat af methacrylsyre og methacrylsyremethylester med et tørstofindhold på 12,5%, en densitet D^{20} på 0,84, en viskositet ved 20°C på 100 cP; forhandles af Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, Forbundsrepublikken Tyskland.
Eudragit® L 12,5:	Et anionisk polymerisat af methacrylsyre og methacrylsyremethylester med et tørstofindhold på 12,5%, en densitet D^{20} på 0,84, en viskositet ved 20°C på 75 cP; forhandles af Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, Forbundsrepublikken Tyskland.

Eudragit® L 30 D:	Et anionisk polymerisat af methacrylsyre og methacrylsyremethylester med et tørstofindhold, som vandig dispersion, på 30%, forhandlet af Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, Forbundsrepublikken Tyskland.
Acetyltributylcitrat:	Citroflex® A-4: forhandles af Pfizer A/S, København, Danmark.
Isopropanol:	BP 80.
Polyvinylpyrrolidon:	BP 80 Add 81.
Furosemid:	(4-chlor-N-furfuryl-5-sulfamoylantranilinsyre) BP 80.
Triacetin:	(1,2,3-propantrioltriacetat) USP XX.

Bestemmelse af opløsning in vitro af pellets eller kerner:

In vitro opløsningshastigheder blev bestemt i henhold til Baggesen et al. (1981). Rotationshastigheden var 30 ± 1 rpm, og opløsningsmediet var 250 ml 0,1M saltsyre (pH 1,2) eller citratpuffer (0,05M, pH 4,5 eller 0,02M, pH 6,5) eller phosphatpuffer (0,05M, pH 7,5), holdt ved 37 ± 0,1°C. Afgivelse af aktivt stof i opløsningsmediet blev bestemt ved at måle absorbansen spektrofotometrisk ved 320 nm (indomethacin) eller 271 nm (furosemid).

EKSEMPEL 1

Fremstilling af indomethacinholdige kerner, som skal overtrækkes med et enterisk overtræk

Kerner (indeholdende 24% talkum) blev fremstillet ud fra 2,9 kg indomethacin, 0,2 kg natriumlaurylsulfat, 0,5 kg mikrokrystallinsk cellulose, 4,0 kg saccharosepulver og 2,4 kg talkum.

Indomethacinen blev findelt sammen med natriumlaurylsulfatet ved passage gennem en mølle under anvendelse af en 0,5 mm's sigte.

Den formalede blanding blev blandet med den mikrokrystallinske cellulose, saccharosen og talkummet i en blandemaskine med planetbevægelse.

10 kg af den resulterende blanding blev fugtet med 0,8 kg renset vand og blandet i en blandemaskine med planetbevægelse, indtil blandingen var en smule grynet.

Den fugtede blanding blev ekstruderet gennem en 0,5 mm's sigte. De første kg af ekstrudatet, der passerede sigten, var pulverformige og blev genekstruderet. Det resulterende ekstrudat havde form af strenge, der blev brudt af i længder på 10-30 cm.

2 kg af de ekstruderede strenge blev formet til kompaktformede kerner i en marumerizer, og de resulterende kompaktformede kerner blev tørret i et fluidiseret leje-tørringsapparat og sigtet gennem en separator, idet den øverste sigte var på 0,71 mm, og den underste sigte var på 0,46 mm.

På tilsvarende måde som beskrevet ovenfor blev der fremstillet kerner (indeholdende 10% talkum) ud fra 2,9 kg indomethacin, 0,2 kg natriumlaurylsulfat, 1,0 kg mikrokrystallinsk cellulose, 4,9 kg saccharosepulver og 1,0 kg talkum.

Afgivelsen af indomethacinen blev målt ved en pH på 7,5 som beskrevet under afsnittet "MATERIALER OG METODER" for de kerner, der indeholdt henholdsvis 24% og 10% talkum.

Den mængde indomethacin, der blev afgivet ved en pH på 7,5 efter 10 minutter, fremgår af tabel 1.

TABEL 1

Mængde indomethacin afgivet ved pH 7,5 efter 10 minutter (gennemsnittet af en analyse af 2 prøver)	
Kerner med 24% talkum	98,4%
Kerner med 10% talkum	60,0%

Det fremgår af tabel 1, at forøgelsen i talkumindholdet fra 10% til 24% fører til en forøgelse i afgivelsen af indomethacin til en næsten kvantitativ afgivelse i løbet af 10 minutter.

Overtrækning af kerner med enterisk opløseligt overtræk:

En enterisk overtrækningssuspension blev fremstillet ved at homogenisere 9,0 kg Eudragit® S 12,5 sammen med 0,135 kg acetyltributylcitrat, 0,9 kg talkum og 7,965 kg isopropanol.

10 kg af de ovenfor beskrevne kerner, der indeholdt 24% talkum, blev overtrukket med 4,167 kg af denne overtrækningssuspension i et fluidiseret leje, og de resulterende pellets blev dækket med talkum.

Til fremstilling af en farmaceutisk dosisform blev mere end 1000 af disse pellets fyldt i en kapsel nr. 1. Hver kapsel indeholdt 75 mg indomethacin.

EKSEMPEL 2

Virkningen af dispersionsfremmende midler med hensyn til forbedring af opløsningen af det aktive stof.

På tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 1 (men uden findeling af indomethacinen sammen med noget dispersionsfremmende middel) blev der fremstillet kerner ud fra 3,2 kg indomethacin, 1,0 kg mikrokrystallinsk cellulose, 5,7 kg saccharosepulver og 0,1 kg polyvinylpyrrolidon. Disse kerner betegnes kerner, type 0.

En anden portion kerner, betegnet kerner, type SACH, blev fremstillet ud fra de samme bestanddele på tilsvarende måde med undtagelse af, at indomethacinen blev findelt sammen med saccharosepulveret i dette tilfælde ved passage gennem en mølle under anvendelse af en 0,5 mm's sigte.

På samme måde som beskrevet i eksempel 1 blev der fremstillet kerner ud fra 3,2 kg indomethacin, 0,2 kg natriumlaurylsulfat, 1,0 kg mikrokrystallinsk cellulose, 5,5 kg saccharosepulver og 0,1 kg polyvinylpyrrolidon. Disse kerner betegnes kerner, type NaLS.

Afgivelsen af indomethacinen blev målt ved pH 7,5 som beskrevet i afsnittet "MATERIALER OG METODER" for disse tre typer kerner.

Mængden af indomethacin afgivet ved pH 7,5 efter 10 minutter fremgår af tabel 2.

TABEL 2

Procentdel indomethacin afgivet ved pH 7,5 efter 10 minutter (gennemsnittet af en analyse af 2 prøver)	
Kerner, type 0	71,0%
Kerner, type SACH	92,8%
Kerner, type NaLS	97,1%

Det fremgår af tabel 2, at afgivelsen af indomethacin forøges betydeligt, når et dispersionsfremmende middel findeles sammen med indome-

thacinen, og at et dispersionsfremmende middel af detergenttypen fører til den hurtigste afgivelse.

EKSEMPEL 3

Indvirkning af overtræk, der er opløselige ved forskellige pH-værdier, på opløsningen af indomethacin

En enterisk opløselig overtrækningssuspension blev fremstillet som beskrevet i eksempel 1 ud fra 2,08 kg Eudragit® L 12,5, 2,08 kg Eudragit® S 12,5, 0,0625 kg acetyltributylcitrat, 0,417 kg talkum og 3,69 kg isopropanol.

Dette overtræk, som er opløseligt ved en pH-værdi over 6,5, blev kaldt Overtræk A.

En enterisk opløselig overtrækningssuspension blev fremstillet som beskrevet i eksempel 1 ud fra 4,16 kg Eudragit® S 12,5, 0,0625 kg acetyltributylcitrat, 0,417 kg talkum og 3,69 kg isopropanol.

Dette overtræk, der er opløseligt ved en pH over 7,0, blev kaldt Overtræk B.

Kerner, der indeholdt natriumlaurylsulfat og 24% talkum, fremstillet som beskrevet i eksempel 1, blev overtrukket med 10% af Overtræk A eller 10% af Overtræk B (procent tørstof i overtrækket beregnet ud fra kernernes vægt). Opløsningen af indomethacin fra de resulterende to typer pellets blev bestemt som beskrevet i afsnittet "MATERIALER OG METODER". Resultaterne er vist i tabel 3.

TABEL 3

Procentdel indomethacin afgivet ved pH 6,5 og pH 7,5 (gennemsnittet af en analyse af 3 prøver)				
	pH = 6,5			pH = 7,5
	10 m	30 m	60 m	60 m
Overtræk A	17,4	64,0	76,5	98,6
Overtræk B	6,5	9,0	9,8	100,7

Det fremgår af tabel 3, at de kerner, der var overtrukket med Overtræk A og Overtræk B, afgav indomethacinen kvantitativt ved pH 7,5 i løbet af 60 minutter, og at kernerne, der var overtrukket med Overtræk B, kun afgav ca. 10% indomethacin efter 1 time ved pH 6,5. Muligheden for at tilpasse det enterisk opløselige overtræk er meget vigtig, fordi det gør det muligt at fremstille præparaterne således, at de henfalder i et forudbestemt afsnit af tyndtarmen.

EKSEMPEL 4

Biotilgængelighed af indomethacin fra to polydepotpræparater med kontrolleret afgivelse

Lægemiddelformuleringer:

De to typer indomethacinholdige pellets, der var fremstillet i eksempel 3 (betegnet henholdsvis Overtræk A og Overtræk B) blev formuleret i hårde gelatinekapsler, der blev betegnet Overtræk A- og Overtræk B-kapsler. Hver af kapslerne i hver formulering indeholdt 75 mg indomethacin. Hurtigtudløsende kapsler af indomethacin (Indocid®, Merck, Sharp og Dohme Ltd.) blev anvendt som sammenligningspræ-

parat. Hver kapsel af sammenligningspræparatet indeholdt 25 mg indomethacin. Indomethacinen blev næsten fuldstændig afgivet fra dette kapselpræparat i løbet af 10 minutter ved pH-værdi 6,5.

Lægemiddeladministration:

Otte sunde normale voksne mandlige forsøgspersoner i aldersgruppen 21-24 år og med legemsvægt i området 60-80 kg blev udvalgt til denne undersøgelse.

Hver forsøgsperson fastede i 12 timer før lægemiddeladministrationen og forblev fastende i 4 timer derefter. Administrationen blev udført som et trevejs fuldstændigt krydsforsøg med 1 uge mellem doseringerne, i hvilke hver forsøgsperson oralt modtog én Overtræk A- eller B-kapsel eller tre kapsler af sammenligningspræparatet (total dosis på 75 mg) sammen med 100 ml vand. Der blev taget blodprøver (10 ml) før dosering og med intervaller i løbet af 24 timer derefter.

Måling af indomethacin i plasma:

Koncentrationerne af indomethacin i plasma blev målt ved en højtryksvæskechromatografimetode (HPLC). Plasma (200 µliter til koncentrationer mellem 0,1 µg/ml og 4 µg/ml eller 100 µliter til koncentrationer over 4 µg/ml, som indeholdt 1 µg mefenaminsyre som intern standard) blev blandet med phosphatpuffer (1 ml, 1M, pH-værdi 5,0) og ekstraheret med frisk destilleret diethylether (5 ml) i 10 minutter på en rotationsblander. Faserne blev adskilt ved centrifugering, og den organiske fase blev fjernet og inddampet til tørhed under nitrogen ved 37°C. Remanensen blev vasket ned til bunden af røret med en lille mængde ether, der derefter blev inddampet til tørhed.

Lægemiddelresterne blev opløst i methanol (50 µliter), hvoraf portioner på 20 µliter blev injiceret i HPLC-systemet, der bestod af en automatisk stråleføder og pumpe (Waters Associates Ltd., U.K.) forsynet med en ultraviolet fotometer til variable bølgelængder (Pye Unicam Ltd., U.K.), der blev indstillet til 260 nm (λmax for indomethacin i methanol). Den rustfrie stålsøjle (30 x 0,4 cm i diameter)

blev forud pakket med µ Bondapak C_{18} (silicagel forbundet med en organisk forbindelse med 18 carbonatomer; gennemsnitlig partikelstørrelse 10 µm, Waters Associates Ltd.) og en rustfri stål-præsøjle (7 x 0,2 cm i diameter) tørpakket med pelliculært Co:Pell® ODS (silicagel forbundet med en organisk forbindelse med 18 carbonatomer påført på faste partikler, partikelstørrelse 25-37 µm, Whatman Ltd., UK) blev installeret for at beskytte den analytiske søjle. Der blev udført chromatografi af reversfasetypen med en mobil fase af acetonitril (62%, v/v) i phosphatpuffer (0,1M, pH-værdi 4,0) ved en strømningshastighed på 2,5 ml/minut. Indomethacin og den interne standard (mefenaminsyre) blev elueret med retentionstider på henholdsvis 2,7 og 3,6 minutter.

Der blev konstrueret lineære kalibreringskurver over spidsarealforholdet mellem indomethacin og den interne standard ved analyse af plasma, der indeholdt disse forbindelser i koncentrationsområdet 0,1 µg/liter - 4 µg/liter. Standardfejlen ved at tage kalibreringslinjen som et mål for indomethacinkoncentrationen i dette område var 0,12 µg/ml. Genvindingen af den interne standard ved det tilsatte niveau på 5 µg/ml var 100% ± 4 S.D. (n = 5), og den gennemsnitlige genvinding af indomethacin i koncentrationsområdet 0,5 µg/liter - 4 µg/liter var 103% ± 3 S.D. (n = 5). Der fandtes ingen spidser på chromatogrammer af ekstrakter af prædosisplasma på stedet for den interne standard, men i nogle prøver af prædosisplasma fandtes der interfererende materiale på stedet for indomethacin svarende til maksimalt 0,1 µg/ml. Detektionsgrænsen blev derfor arbitrært sat til 0,1 µg/ml. Nøjagtigheden af målingen blev bedømt ved variationskoefficienterne af gennemsnittene af gentagne målinger (n = 6) på ± 17% ved 0,1 µg/ml, ± 2% ved 2 µg/ml og ± 4% ved 4 µg/ml. Kendte metaboliter af indomethacin intefererede ikke med målingen af det uændrede lægemiddel over en grænse på 0,1 µg/ml.

Databehandling:

Områder op til 24 timer (AUC) under plasmakoncentrations-tidskurverne blev beregnet ved trapezformlen. Eftersom plasmalægemiddelniveauer ved 24 timer efter doseringen var nær detektionsgrænsen,

blev disse områder anset for at være ækvivalente med områder op til uendelig tid. Eftersom lægemiddeladministrationen var ubalanceret med hensyn til doseringsforløb, blev AUC'er, maksimale plasmakoncentrationer og tidspunkterne for deres forekomst samt de tider, det tog at nå et plasmaniveau på 1,0 µg/ml, underkastet variansanalyse ved regressionsteknikker. Samlede præparatrelaterede virkninger blev undersøgt ved F-testen og præparatgennemsnit blev testet parvis ved de mindst signifikante forskelles metode (Snedecor & Cochran, 1967).

Resultater:

Spidser for gennemsnitlige plasmakoncentrationer af indomethacin på 4,9 µg/ml, 3,0 µg/ml og 2,3 µg/ml forekom efter enkelte orale doser på 75 mg af henholdsvis sammenligningspræparatet og Overtræk A- og B-kapselpræparatet, og disse spidser for gennemsnitsniveau forekom ved henholdsvis 1, 2 og 3 timer, jfr. fig. 1.

Indomethacin blev langsommere absorberet fra både Overtræk A- og B-kapslerne end fra sammenligningskapslerne og blev langsommere absorberet fra Overtræk D-kapslerne end fra Overtræk A-kapslerne.

Biotilgængelighedsparametrene er vist i tabel 4. Forskellene mellem præparaterne inden for disse parametre er særdeles signifikante med undtagelse af AUC.

TABEL 4

Gennemsnitsværdier af biotilgængelighedsparametre af indomethacin efter administration af sammenlignings- og Overtræk A- og B-kapslerne (standardafvigelserne er anført i parentes).

	Sammenligning	Overtræk A	Overtræk B
Areal (µg time/ml)	12,2 (4,0)	13,7 (4,3)	11,8 (2,4)
max. plasmaniveau (µg/ml)	5,5 (1,2)	3,8 (1,2)	2,9 (0,8)
Tid for max. niveau (timer)	1,0 (0,3)	2,1 (0,6)	3,5 (0,9)
Tid for 1 µg/ml[a] (timer)	0,4 (0,2)	1,2 (0,3)	2,4 (0,7)

[a] Tid efter doseringen, der er nødvendig for at nå et plasmaniveau på 1 µg/ml, beregnet ved interpolation.

Disse data lader formode en væsentligt langsommere absorptionshastighed efter administration af Overtræk B-kapslerne sammenlignet med Overtræk A-kapslerne og sammenligningspræparaterne. Omfanget af biotilgængelighed er imidlertid det samme efter administration af hvert præparat.

Diskussion

Formulering af indomethacin som polydepotkapsler med kontrolleret afgivelse, der omfattede med enterisk opløseligt overtræk overtrukne pellets af forskellig følsomhed over for et basisk miljø, påvirkede ikke omfanget af lægemiddel-biotilgængelighed, og lægemiddelabsorptionen var langsommere efter administration af disse pellets i sammenligning med standardsammenligningspræparatet. Absorptionshastighederne var i denne rækkefølge: sammenligningspræparat > Overtræk A-kapsler > Overtræk B-kapsler (tabel 4); det blev således vist, at disse absorptionshastigheder har den rækkefølge, som også gælder for deres opløsningshastigheder in vitro (tabel 3).

Den her omhandlede formuleringsteknik tager hensyn til transittiden for og fordelingen af pellets i hele mave-tarmkanalen (Bechgaard & Ladefoged, 1978) og det træk, at erosionen af overtrækket på pellets udelukkende sker i et basisk miljø. De anførte data bekræfter, at lægemiddelafgivelsen for disse pellets in vivo afhænger af en basisk pH-værdi, og at opløsningen sandsynligvis forekom i den distale del af mave-tarmkanalen, hvor pH er relativt høj (pH 6,5-7,5) og mindre variabel end i den proximale del af tyndtarmen, hvilken faktor er mere vigtig i ikke-fastende tilstand. Dette resultat underbygges yderligere af de iagttagne lave standardafvigelser fra biotilgængelighedsparametrene efter administration af Overtræk A- og B-kapslerne (tabel 4). Disse standardafvigelser var i samme størrelsesorden som de standardafvigelser, der forekom efter administration af standard-sammenligningspræparatet. De her omhandlede polydepotpræparater med kontrolleret afgivelse udgør således en pålidelig og reproducerbar kilde til indomethacin.

EKSEMPEL 5

Virkningen af mad på biotilgængeligheden af indomethacin fra et polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse

Lægemiddelformulering:

Overtræk B-kapsler, der hver indeholdt 75 mg indomethacin, som beskrevet i eksempel 4.

Lægemiddeladministration:

Ni sunde voksne mandlige forsøgspersoner i aldersgruppen 22-36 år og med en legemsvægt i området 63-70 kg blev udvalgt til denne undersøgelse.

Administrationen blev udført som et fuldstændigt krydsforsøg med 1 uges mellemrum mellem doseringerne, i hvilke hver forsøgsperson modtog en enkelt oral dosis på 1 kapsel (75 mg) sammen med 100 ml

vand, én gang efter 12 timers faste og én gang efter at de havde indtaget et morgenmåltid bestående af cerealier, æg, bacon og pølse, en skive ristet brød en kop kaffe, inden for 15 minutter før lægemiddeladministration. Der blev taget blodprøver før doseringen og med intervaller i 24 timer derefter.

Måling af indomethacin i plasma:

Koncentrationer af indomethacin i plasma blev målt ved en højtryksvæskechromatografimetode som beskrevet i eksempel 4.

Databearbejdning:

Områder op til 24 timer (AUC) under plasmakoncentration-tidskurverne blev beregnet ud fra trapezformlen. Maksimale plasmaniveauer og tidspunkterne for deres forekomst, AUC, og de tider, det tog at nå et plasmaniveau på 1 µg/ml, blev underkastet variansanalyser for krydsforsøg (Snedecor & Cochran, 1967) med forsøgspersoner, doseringsforløb, behandlinger og rester som faktorer i analysen. Den statistiske signifikans af behandlingsforskellene blev testet ved de mindst signifikante forskelles metode.

Resultater:

En spids for gennemsnitskoncentrationer af indomethacin i plasma på 1,9 µg/ml forekom 5 timer efter administration af 75 mg efter 12 timers faste, og indomethacin fandtes (0,2 µg/ml) i plasma, der var taget 24 timer efter dosering. Når der blev administreret 75 mg inden for 15 minutter efter indtagelse af et solidt morgenmåltid, forekom spidsen for gennemsnitsplasmaniveauer af indomethacin (1,8 µg/ml) 6 timer senere, og derefter mindskedes de gennemsnitlige plasmakoncentrationer af indomethacin til 0,4 µg/ml ved 24 timer, jfr. fig. 2.

Der fandtes to maksimale nivauer af indomethacinkoncentrationer i plasma hos de fleste forsøgspersoner efter administration med faste og også med fødeindtagelse, men denne effekt var mere udtalt, når doserne blev administreret sammen med mad.

Indomethacin formodes at gennemgå enterohepatisk recirkulering i mennesket, og de sekundære maksimale plasmaniveauer kan have været et udtryk for denne recirkulering.

De samlede hovedspidsplasmakoncentrationer og AUC var ikke signifikant forskellige (P>0,05) efter administration af Overtræk B-kapsler enten efter 12 timers faste eller sammen med mad (tabel 5).

TABEL 5

Gennemsnitlige biotilgængelighedsparametre af indomethacin. Standardafvigelser er angivet i parentes (analyse af 9 prøver)

	Fastende	Med fødeindtagelse	
Areal (µg/time/ml	13,8 (3,8)	12,5 (2,6)	NS
Max. niveau (ng/ml)			
Første	2,7 (0,8)	2,2 (1,0)	NS
Anden	0,5[a] (0,2)	1,1[b] (0,8)	NS
Tid for max. niveau (timer):			
Første	4,2 (1,4)	6,4 (2,2)	P<0,05
Anden	12,7 (1,0)	14,4 (6,8)	NS
Tid (timer) for at nå 1 µg/ml[a]	3,0 (1,3)	5,5 (2,6)	P<0,05

[a] Sekundære maksimumniveauer fandtes i plasmaet hos 6 forsøgspersoner
[b] Sekundære maksimumniveauer fandtes i plasmaet hos 7 forsøgspersoner
Signifikansniveauer henviser til behandlingsforskelle fra variansanalysen, NS = ikke signifikant (P>0,05).

De første maksimale plasmaniveau efter administration sammen med mad forekom senere end (6,4 timer) og var signifikant forskellig fra (P<0,05) administrationen efter 12 timers faste (4,2 timer), men tilsvarende tider for forekomst af de sekundære maksimumniveauer var

ikke statistisk signifikant forskellige. Den tid, der var nødvendig for at nå en plasmakoncentration på 1 µg/ml efter administration sammen med mad (5,5 timer), var længere end og signifikant forskellig fra ($P<0,05$) den tid, der var nødvendig for at nå en plasmakoncentration på 1 µg/ml efter faste (3,0 timer), hvilket fremgår af tabel 5.

DISKUSSION

Administration af Overtræk B-kapsler sammen med mad påvirkede ikke omfanget af lægemiddel-biotilgængelighed, men nærværelsen af mad nedsatte biotilgængelighedshastigheden, hvilket viste sig ved den senere og statistisk signifikant forskellige tid for forekomst af det første maksimale plasmaniveau og den tid, det tog at opnå en plasmakoncentration på 1 µg/ml. Fænomenet det dobbelte maksimumniveau gjorde sig også kraftigt gældende efter administration sammen med mad. Det omfang, i hvilket et samtidigt måltid påvirker biotilgængeligheden af indomethacin fra Overtræk B-kapsler, synes at være lige så stort som påvirkningen af biotilgængeligheden af indomethacin fra en almindelig indomethacinkapsel. Det bør understreges, at de observerede standardafvigelser af biotilgængelighedsparametrene var i samme størrelsesorden, når lægemidlet blev administreret sammen med mad eller efter en faste, hvilket fremgår af tabel 5. Polydepotpræparatet med kontrolleret afgivelse fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen udgør således en pålidelig og reproducerbar kilde til indomethacin, når det administreres sammen med mad.

EKSEMPEL 6

Fremstilling af furosemid-holdige kerner, der skal overtrækkes med et enterisk opløseligt overtræk

Kerner blev fremstillet ud fra 40 g furosemid, 10 g saccharosepulver, 10 g mikrokrystallinsk cellulose, 25 g saccharosepulver og 15 g talkum.

Furosemidet og 10 g af saccharosen blev passeret gennem en mølle under anvendelse af en 0,5 mm's sigte.

Pulveret blev blandet med den mikrokrystallinske cellulose, resten af saccharosen og talkummet i en blandemaskine med planetbevægelse.

100 g af den resulterende blanding blev fugtet med 12 g renset vand og blandet, indtil blandingen var en smule grynet.

Den fugtige blanding blev ekstruderet gennem en 0,5 mm's sigte.

Det resulterende ekstrudat blev formet til kompaktformede kerner i en marumerizer, og kernerne blev tørret i et fluidiseret leje; de tørre kerner blev sigtet, idet den øverste sigte var på 0,71 mm, og den underste sigte 0,46 mm.

Overtrækning af kernerne med enterisk opløselige overtræk

En enterisk opløselig overtrækningssuspension (C) blev fremstillet ved homogenisering af 11,4 g Eudragit® L 30 D sammen med 0,6 g triacetin og 8 g renset vand.

En anden enterisk opløselig overtrækningssuspension (D) blev fremstillet ved homogenisering af 25,0 g Eudragit® S 12,5 sammen med 0,375 g acetyltributylcitrat, 2,5 g talkum og 22,1 g isopropanol.

Portioner på hver 100 g af de ovenfor vundne kerner blev overtrukket med henholdsvis overtrækningssuspension C og D i et fluidiseret leje, og de resulterende pellets blev dækket med talkum.

Afgivelsen af furosemid fra de resulterende pellets blev bestemt som beskrevet i afsnittet "MATERIALER OG METODER". Resultaterne er vist i tabel 6.

TABEL 6

Procentdel furosemid afgivet ved pH 4,5 og pH 7,5
(gennemsnit af en analyse af 3 prøver)

	pH-værdi 4,5	pH-værdi 7,5
	120 m	30 m
Overtræk C	16,9	95,4
Overtræk D	14,3	96,5

Det fremgår af tabel 6, at afgivelsen af furosemid er næsten kvantitativ ved pH 7,5 og at furosemidet afgives meget langsomt ved pH 4,5.

BIBLIOGRAFI

Britisk patentskrift nr. 1 468 172

Europæisk patentansøgning nr. 79 850 110, offentliggørelsesnummer 0 013 262

USA patentskrift nr. 4 193 985

Baggensen S., Bechgaard H., & Schmidt K. (1981): "Content and dissolution uniformity testing of controlled-release products": The Repro-Dose® quality control procedure. *Pharm. Acta. Helv. 56,* 85-92.

Bechgaard, H. & Hegermann Nielsen, G. (1978): "Controlled release multiple-units and single-units doses". A literature review. *Drug - Develop. Ind. Pharm. 4,* 53-67.

Bechgaard, H. & Ladefoged, K. (1978): "Distribution of pellets in the gastrointestinal tract. The influence on transit time exerted by the density or diameter of pellets". *J. Pharm. Pharmacol. 30,* 690-692.

Bechgaard, H. & Baggesen, S. (1980): "Propoxyphene and norpropoxyphene: Influence of type of controlled release formulation on intra- and intersubject variations". *J. Pharm. Sci. 69,* 1327-1330.

Bogentoft, C., Carlsson, I. Ekenved, G. & Magnusson, A. (1978): "Influence of food on the absorption of acetylsalicylic acid from enteric-coated dosage forms". *Eur. J. Clin. Pharmacol. 14,* 351-355.

Green, D.M. (1966): "Tablets of coated aspirin microspherules - A new dosage form". *J. New Drugs 6,* 294-303.

McDonald, P.J., Mather, L.E. & Story, M.J. (1977): "Studies on absorption of a newly developed enteric-coated erythromycin base". *J. Clin. Pharmacol. 17,* 601-606.

Snedecor, G.W. & Cochran, W.G. (1967): "Statistical Methods". Iowa State University Press, Iowa, 271-275.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et farmaceutisk oralt polydepotpræparat med kontrolleret afgivelse af aktivt stof,
k e n d e t e g n e t ved, at et tungtopløseligt aktivt stof findeles sammen med et dispersionsfremmende stof, der er letopløseligt i intestinale væsker til opnåelse af partikler, som indeholder det aktive stof i grundig blanding med det dispersionsfremmende stof, de resulterende partikler kombineres til kerner, der er i det væsentlige homogene i tværsnit, sammen med mindst én bestanddel, der fremmer nedbrydningen af kernerne i intestinale væsker, de enkelte kerner overtrækkes med et overtræk, der i det væsentlige er modstandsdygtigt over for gastriske betingelser, men som er eroderbart under de betingelser, der er fremherskende i tyndtarmen, og en mangfoldighed af de overtrukne kerner kombineres til et polydepotpræparat såsom et polydepotpræparat i kapsel- eller tabletform.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at det aktive stof er et stof, der kræver mere end 30 volumendele vand til opløsning af 1 vægtdel af det aktive stof ved omgivelsestemperatur.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2,
k e n d e t e g n e t ved, at det tungtopløselige aktive stof er et stof, der kræver mere end 1000 volumendele vand til opløsning af 1 vægtdel af det aktive stof ved omgivelsestemperatur.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den bestanddel, der fremmer nedbrydningen af kernerne i intestinale væsker, tilhører gruppen af uopløselige legemer såsom pladeformede legemer, fx talkum, og/eller kompaktformede legemer såsom aluminiumsilicat, zinkoxid, magnesiumoxid, titandioxid, kolloidt siliciumdioxid eller magnesiumtrisilicat.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 4,
k e n d e t e g n e t ved, at den nedbrydningsfremmende bestanddel omfatter partikler af et stof, der er letopløseligt i intestinale væsker såsom saccharose, glucose, mannitol, sorbitol eller lactose.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5,
k e n d e t e g n e t ved, at de nedbrydningsfremmende bestanddele omfatter en kombination af talkum og saccharose.

7. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1 og 4-6,
k e n d e t e g n e t ved, partiklerne af det aktive stof kombineret med det dispersionsfremmende stof har en størrelse på 1-10 µm, især 2-5 µm.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 7,
k e n d e t e g n e t ved, at partiklerne indeholder det dispersionsfremmende stof i en mængde på højst 10 vægtprocent beregnet ud fra det aktive stof.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 7 eller 8,
k e n d e t e g n e t ved, at det dispersionsfremmende stof er et overfladeaktivt middel såsom et anionisk detergent.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 9,
k e n d e t e g n e t ved, at det overfladeaktive middel er natriumlaurylsulfat.

11. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-10,
k e n d e t e g n e t ved, at det eroderbare overtræk er et enterisk opløseligt overtræk.

12. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-11,
k e n d e t e g n e t ved, at overtrækket er et overtræk, der selektivt eroderes i den distale del af tyndtarmen.

13. Fremgangsmåde ifølge krav 12,
k e n d e t e g n e t ved, at det eroderbare overtræk er et enterisk opløseligt overtræk, der i det væsentlige er uopløseligt ved en pH på under 7.

14. Fremgangsmåde ifølge krav 13,
k e n d e t e g n e t ved, at det enterisk opløselige overtræk er et overtræk, der afgiver mindst 90% af det aktive stof inden for 1 time ved en pH-værdi på 7,5.

15. Fremgangsmåde ifølge krav 13 eller 14,
k e n d e t e g n e t ved, at det enterisk opløselige overtræk omfatter en acrylpolymer.

16. Fremgangsmåde ifølge krav 15,
k e n d e t e g n e t ved, at det enterisk opløselige overtræk omfatter et anionisk polymerisat af methacrylsyre og methacrylsyre-methylester eller blandinger deraf.

17. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-16,
k e n d e t e g n e t ved, at hver overtrukket kernes diameter er 0,4-1,2 mm, især 0,5-1,0 mm, især 0,5-0,8 mm, såsom 0,5-0,7 mm.

18. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 13-17,
k e n d e t e g n e t ved, at mængden af enterisk opløseligt overtræk er 2-25 vægtprocent beregnet ud fra de mangfoldige enheders samlede vægt.

19. Fremgangsmåde ifølge krav 18,
k e n d e t e g n e t ved, at kernerne hver især har en diameter på 0,5-0,6 mm, og at den mængde enterisk opløseligt overtræk, der påføres, er 4-12 vægtprocent beregnet ud fra kernernes samlede vægt.

Fremdragne publikationer:
DK ansøgninger nr. 1378/78, 5422/79, 61/81, 2212/81
DE offentliggørelsesskrift nr. 3029745
US patenter nr. 3857933, 4147768, 4173626, 4291o16.

Fig. 1.

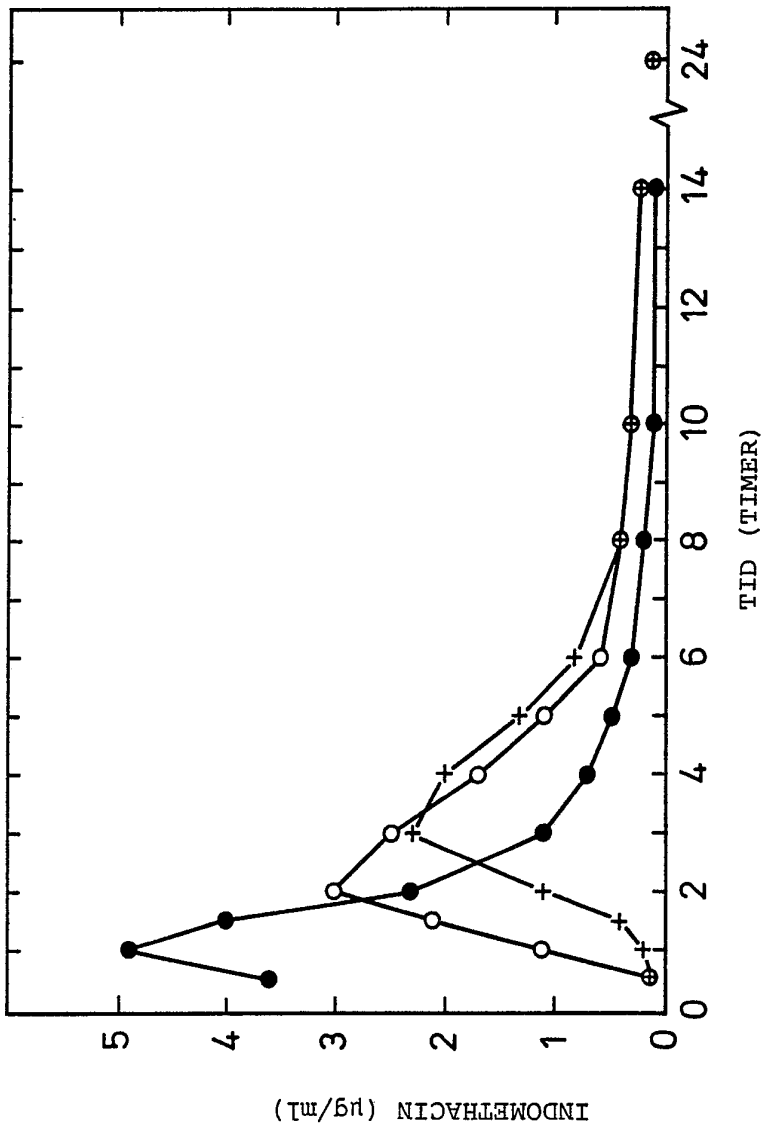


Fig. 2.

