

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 152831 B



- (21) Patentansøgning nr.: 4091/77
(22) Indleveringsdag: 15 sep 1977
(41) Alm. tilgængelig: 18 mar 1978
(44) Fremlagt: 24 maj 1988
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 17 sep 1976 HU RI 596

(51) Int.Cl.⁴ A 61 K 9/32

- (71) Ansøger: *RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T.; 19-21; Gyomroi u.; Budapest X., HU
(72) Opfinder: Janos *Dobo; HU, Erzsebet *Takacs; HU, Gyozo *Hortobagyi; HU, Marianne *Skvorecz; HU, Ilona *Kolbe; HU, Katalin *Hoffmann; HU

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Fremgangsmåde ved fremstilling af biologisk aktive præparater med reguleret afgivelse af aktivt stof samt polymerbaseret væskeformigt overtrækspræparat til anvendelse ved fremgangsmåden

(56) Fremdragne publikationer

DK pat. nr. 92805, 93751, 100254
GB pat. nr. 1276089
NO pat. nr. 126115
SE freml. skrift nr. 324859
US pat. nr. 3655129

Fremgangsmåde ved fremstilling af biologisk aktive præparater med reguleret afgivelse af aktivt stof samt polymerbaseret væskeformigt overtrækspræparat til anvendelse ved fremgangsmåden

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde af den i krav 1's indledning angivne art ved fremstilling af biologisk aktive præparater, navnlig farmaceutiske præparater, med reguleret afgivelse af aktivt stof. Fremgangsmåden er ifølge opfindelsen ejendommelig ved det i 5 krav 1's kendetegnende del angivne.

Opfindelsen angår tillige et polymerbaseret væskeformigt overtrækspræparat til anvendelse ved fremgangsmåden til regulering af frigivelse af aktivt stof fra 10 biologisk aktive præparater, navnlig farmaceutiske præparater. Ifølge opfindelsen er overtrækspræparatet ejendommeligt ved det i krav 2's kendetegnende del angivne.

På flere forskellige tekniske områder og navnlig med hensyn til farmaceutiske præparater er der behov for 15 præparater med kontrolleret eller reguleret frigivelse eller afgivelse af aktive stoffer. I tilfælde af farmaceutiske præparater er en sådan egenskab af særlig betydning når der behøves et langvarigt, stabilt niveau i blodet af det i legemet indgivne aktive stof for at 20 opnå en ønsket terapeutisk virkning. Sådanne aktive stoffer er fx analgetika, farmaceutiske præparater som virker på kredsløbet og karsystemet, sedativer og antihi-staminer. Afgivelsen af det aktive stof sikres i forlænget tid ved indgivelse af friske doser af vedkommende 25 præparat med passende mellemrum, men som følge heraf finder der fluktuationer sted i koncentrationen af vedkommende stof i blodet. Denne ulempe bør elimineres ved hjælp af præparater med kontrolleret afgivelse af aktive stoffer.

30 Der kendes flere fremgangsmåder til fremstilling af præparater med reguleret afgivelse af aktive stoffer. Ved nogle fremgangsmåder blandes det aktive stof med inaktive stoffer såsom voksarter eller polymerer, og blandingen presses til tabletter. Fremstilling af såkaldte 35 skelettabletter er beskrevet i tysk patentskrift nr. 1.258.458. Der behøves en forholdsvis stor mængde inaktivt skeletmateriale for at fremstille sådanne tabletter, og de frembragte tabletter er derfor ret voluminøse og

ikke lette at synke. I mange tilfælde behøves en meget høj temperatur for at presse tabletterne, og ved sådanne høje temperaturer kan det aktive stof lide skade.

Det er kendt at overtrække granulater eller tabletter med en opløsning af en vandopløselig polymer i et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel; opløsningen kan også indeholde et blødgøringsmiddel for polymeren, et befugtningsmiddel, et hygroskopisk materiale og/eller en del af det aktive stof, der skal indgå i granulatet eller tabletterne. Ingen af de nævnte kendte additiver til den organiske opløsning af polymeren er ækvivalent med eller minder om vand (eller en fortyndet vandig opløsning for eventuelle yderligere additiver), og ingen af de nævnte kendte additiver har den samme tekniske virkning som den vandige fase der er finfordelt i polymeropløsningen.

I de danske patentskrifter nr. 92 805, 93 751 og 100 254, der står hinanden nær, er der angivet overtrækspræparater som indeholder en hård vandopløselig eller vand-dispergerbar voks med lavt smeltepunkt og et delvis hydrolyseret polyvinylacetat opløst i et sædvanligt lavtkogende organisk opløsningsmiddel. Der er ikke nævnt noget om en vandig fase dispergeret i en vandublandbar, kontinuerlig organisk polymerfase som er det væsentlige træk ved den foreliggende opfindelse.

Tysk patentskrift nr. 1 617 351 (der svarer til norsk patentskrift nr. 126 115), angiver et overtrækspræparat som indeholder en vandopløselig, filmdannede polymer og et vandopløseligt eller alkaliopløseligt fast materiale som tillige virker som fyldstof i overtrækspræparatet. Der er ikke nogen findispergeret vandig fase til stede i overtrækket, og desuden oplyses fremgangsmåden ved fremstilling af overtrækket at være som følger: den vandopløselige polymer påføres i form af en vandig dispersion, vandet afdampes under overtræksproceduren således at det færdige overtræk ikke længere indeholder vand, men overtrækket består af en kontinuerlig fast polymerfilm med faste vandopløselige partikler indlejret deri. Denne

fremgangsmåde er således anderledes end den foreliggende fremgangsmåde.

Svensk fremlæggelsesskrift nr. 324 859 angiver anvendelse af dragéringsmateriale af polyamidtypen. Et
5 sådant dragéringsmateriale anvendes ikke ifølge den foreliggende opfindelse, hverken alene eller i blanding med monosakkarider eller polysakkarider. At påføre et overtræksmateriale i form af en opløsning (eller en emulsion eller suspension) er i og for sig sædvanlig praksis ved
10 overtræksningsmetoder og er ikke blandt de nye træk ved den foreliggende opfindelse. Det ved fremgangsmåden ifølge det svenske fremlæggelsesskrift dannede overtræk indeholder ingen dispergeret vandig fase og kan muligvis ligne det overtræk der opnås ved fremgangsmåden ifølge tysk patentskrift nr. 1 617 351.
15

De overtrukne tabletter, som er beskrevet i britisk patentskrift nr. 1 276 089, har et ensartet fast overtræk bestående af en blanding af et vandopløseligt fast bindemiddel (sukker) og et vandopløseligt filmdannende materiale (et cellulosederivat) med faste partikler af et farmaceutisk aktivt materiale indlejret deri. Dette faste overtræk fremstilles ved at man sprøjter kerner med en suspension af de nævnte partikler i en vandig acetoneholdig opløsning af bindemidlet og det filmdannende materiale
20 og til slut afdamper opløsningsmidlerne. Dette overtræksdannende væskeformige præparat adskiller sig i alle væsentlige henseender fra overtrækspræparatet ifølge den foreliggende opfindelse. Det i det britiske patentskrift beskrevne overtrækspræparat indeholder ikke nogen vandopløselig film og ingen findispergeret, flydende, vandig fase i filmopløsningen,
25 det udviser en helt anden type opførsel og også fremgangsmåden er ganske forskellig fra den i henhold til den foreliggende opfindelse anvendte fremgangsmåde.
30

Kun den overtræksfilm som er beskrevet i US patentskrift nr. 3 655 129 har en struktur med en vis lighed
35 med det overtræk der opnås ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse. Den omfatter en polymerfilm indeholdende en række celler indeholdende en flygtig væske

som er et ikke-opløsningsmiddel for de filmdannende polymerer. Heri består ligheden, men alle andre kendetegn er væsentligt forskellige fra det der anvises ifølge den foreliggende opfindelse, og på grund af disse forskelle er funktionen og virkningstypen helt anderledes. Det er et væsentligt træk ved overtrækspræparatet ifølge den foreliggende opfindelse at den flydende fase som er dispergeret i den filmdannende polymeropløsning er vand (eventuelt indeholdende additiver) som på ingen måde er mere flygtigt end det ikke-vandige, med vand ublandbare opløsningsmiddel for den filmdannende polymer. Den vandige væske (altså vandet med eventuelle additiver) skal ikke frigøres i dampform fra celler indlejret i polymerfilmen; tværtimod fordampes vanddråberne ikke når opløsningsmidlet for den filmdannende polymer afdampes under dannelse af filmen. Hverken den almene beskrivelse eller de specifikke eksempler i US patentskrift nr. 3 655 129 nævner anvendelse af vand eller en i hovedsagen vandig væskeblanding som "volatilizable non-solvent" i de nævnte celler; tværtimod anvendes der vand i en type af de i US patentskrift nr. 3 655 129 angivne produkter som opløsningsmiddel (flydende bærer) for den filmdannende polymermatrix (latex).

Det er et karakteristisk træk ved den foreliggende opfindelse at den filmdannende polymer er opløst i et med vandublandbart organisk opløsningsmiddel eller en med vand ublandbar opløsningsmiddelblanding, mens den filmdannende polymer i henhold til nævnte US-patentskrift kan opløses i vand eller acetone eller metylætylketon. Disse forskelle fører til et produkt af helt anderledes type, og også fremstillingsmåden er anderledes.

Fremstilling af præparater med reguleret afgivelse af aktive stoffer er blevet forbedret ved indførelse af visse overtræksfilm som sikrer den forsinkede afgivelse af det aktive stof ved diffusion. Der bruges forskellige homo- og copolymerer til fremstilling af sådanne film med passende diffusion, se fx britisk patentskrift nr. 833.458 og de tyske patentskrifter nr. 1.279.896 og 1.949.894. De udkrævede mekaniske

egenskaber og en passende fasthed af filmlaget opnås ved hjælp af blødgøringsmidler og andre additiver. Tilsætning af blødgøringsmidler er særlig betydningsfuld hvis grundsubstansen af den filmdannende polymer er en fast, glasagtig substans ved stuetemperatur såsom polymerer af akrylat- og metakrylattypen. Ved lagring af tabletterne diffunderer blødgøringsmidlerne og de forskellige additiver imidlertid let og vandrer fra de tynde filmlag. Der-

ved bliver tabletternes overtræksmateriale sprødt ved lagring, og permeabilitetsegenskaberne ændres. For at undgå dette bruges der i nogle tilfælde en forholdsvis større mængde blødgøringsmiddel. Anvendelse af en stor mængde blødgøringsmiddel er imidlertid en ulempe i andre henseender. En væsentlig del af blødgøringsmidlet eller -midlerne består af forholdsvis små molekyler af estertype eller polyalkoholtype, og de er derfor gode substrater for mikroorganismer. Det er derfor at anvendelse af blødgøringsholdige plaststoffer som indpakningsmateriale i fødevarerindustrien er begrænset. Ligeledes bør man være forsigtig med at bruge sådanne stoffer som beskyttelsesovertræk på farmaceutiske præparater. Det er vanskeligt at kontrollere afgivelse af aktive bestanddele ved hjælp af en film, hvis dens permeabilitet skal reguleres til et eller andet givet aktivt stof med molekyler med bestemt størrelse og bestemte diffusionsegenskaber. Det vil være ret kompliceret at frembringe en filmdannende polymer for molekylerne af hver enkelt slags aktivt stof, og man fremstiller derfor som regel den ønskede film ved at sammenblende en film med god og en med dårlig permeabilitet i passende indbyrdes mængdeforhold.

Det er imidlertid kendt at forskellige polymerer eller endog forskellige copolymerer med ens sammensætning, men dog med den forskel at der er varierende mængdeforhold mellem de forskellige monomerenheder, kan være meget dårligt blandbare. Efter fjernelse af opløsningsmidlet skiller sådanne polymerblandinger sig ofte, og der fremkommer et produkt med dårlig kvalitet.

Lignende problemer opstår når der skal fremstilles

plantebeskyttelsesmidler, insekticider, feromoner og andre biologisk aktive stoffer med forsinket eller forlænget virkning.

Den foreliggende opfindelse er baseret på den overraskende kendsgerning at der kan fremstilles et overtræk for præparater med kontrolleret afgivelse af et aktivt stof deri, hvis præparatet indeholdende det aktive stof overtrækkes med en polymerfilm der indeholder en findispergeret vandig fase. Det således fremstillede overtræk har den fordel at det dispergerede vandige lag gør overtrækket mere permeabelt.

Filmens permeabilitetsegenskaber kan modificeres yderligere hvis der sættes et eller flere additiver såsom blødgøringsmidler med relation til polymeren, befugtningsmidler, puffere eller hygroskopiske stoffer til den vandige fase.

Overtrækket på præparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er fordelagtigt fordi dets permeabilitetsegenskaber kan varieres inden for vide grænser ved passende valg af opløsningsmiddel eller opløsningsmiddelsystem og eventuelt af de additiver der indgår i den vandige fase. En yderligere fordel ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen består i at man ved at variere opløsningsmidlet eller opløsningsmiddelsystemet ikke behøver at opbevare og sammenblende to grundopløsninger for at opnå et overtræk med passende permeabilitet, men at man kan frembringe det til enhver tid ønskede overtræk direkte fra en enkelt stamopløsning inden for et bredt overføringsområde.

For at karakterisere permeabilitetsegenskaberne hos det ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede præparats overtræk vises i figur 1 permeabiliteten af p-nitrofenol som modelstof, belyst ved en film dannet af et overtrækspræparat ifølge opfindelsen, sammenlignet med en film dannet af den i handelen gående "Eudragit"[®] retard varnish på akrylatbasis med henholdsvis lav og høj permeabilitet på henholdsvis RS 12,5 og RL 12. Målingerne udførtes ved 37°C i en puffer af 0,1 molært natriumacetat ved pH 4 under passende omrøring. Gennemtrængningshastigheden gennem

filmen kontrolleredes på et spektrofotometer ved 405 nm. Resultaterne refererer til identisk filmtykkelse. Gennemtrængningen gennem en film af celluloseetriacetat fremstillet ved samme metode, men ikke indeholdende nogen dispergeret fase er så langsom at den ikke kan måles på den beskrevne måde.

Kurverne i fig. 1 er som følger.

Kurve 1: Transmissionskurven (gennemtrængelighedskurven for en celluloseetriacetatfolie indeholdende 50 vægt% dispergeret fase, hvor den dispergerede fase består af 8 vægtdele vand og 2 vægtdele polyætylenglykol med molekylvægt 6000. Folien var fremstillet ud fra en 10% opløsning og opløsningsmidlet bestod af 9 vægtdele diklormetan og 1 vægtdele toluen.

Kurve 2: Transmissionskurve for samme folie, blot med den forskel at opløsningsmidlet bestod af diklormetan uden toluen.

Kurve 3: Transmissionskurve for samme folie, dog med den forskel at den dispergerede fase bestod af 3 vægtdele glycerol og 7 vægtdele vand.

Kurve 4: Transmissionskurve for samme folie, dog med den forskel at opløsningsmidlet er rent diklormetan og at den dispergerede fase består af 3 vægtdele glycerol og 7 vægtdele vand.

Kurve 5: Transmissionskurve for en folie fremstillet af en opløsning af en filmdannende acrylpolymer af mærket "Eudragit"[®] RL 12,5 med 2% glycerol tilsat som blødgøringsmiddel.

Kurve 6: Transmissionskurve for en folie fremstillet af en opløsning af en filmdannende acrylpolymer af mærket "Eudragit"[®] RS 12,5 med 2% glycerol tilsat som blødgøringsmiddel.

Kurverne 5 og 6 viser at permeabiliteterne af de indbyrdes meget forskellige "Eudragit"[®] RS 12,5 og "Eudragit"[®] RL 12,5 er meget nær hinanden. I modsætning hertil viser kurverne 1-4 at permeabiliteten af overtrukket på præparatet fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan reguleres inden for vide grænser ved ændring af den dispergerede fase.

Som polymer bruges der fortrinsvis celluloseestere, navnlig celluløsetriacetat, eller polyvinylchlorid eller vinylchlorid-copolymerer, men også andre filmdannende eller hindedannende polymerer er velegnede.

5 Celluløsetriacetat foretrækkes ganske særligt fordi det forbliver ufordøjet (se Encyclopaedia of Polymer Science and Technology, bind 3, side 448, 1965), og skulle endelig en lille andel komme ind i stofskiftet så dannes der eddikesyre og cellulose, dvs. stoffer som alligevel er til stede i legemet i stor mængde.

10 Som blødgøringsmiddel indeholder den dispergerede fase fortrinsvis glycerol, polyætylenglykol, dioktylsulfat eller fosforsyreestere. Molekylvægten af blødgøringsmidlet er fortrinsvis større end molekylvægten af det aktive stof.

Som puffer i den dispergerede fase kan der fortrinsvis bruges sure og basiske puffere såsom natriumsalicylat, natriumcitrat og ionbytterstoffer.

20 Som befugtningsmiddel kan den vandige fase fortrinsvis indeholde natriumlayrylsulfat, natriumdioktylsulfosuccinat eller polyoxyætylen-sorbitan-monofedtsyreestere.

Når overtrækket skal bruges i forbindelse med farmaceutisk aktive stoffer må det tages i agt at additiverne skal være farmaceutisk acceptable.

25 Fordelene ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen består også i at additiverne i den vandige disperse fase ved lagring vil være i beskyttet tilstand, dvs. fri for alle bakterieinfektioner. Selv additiver der i og for sig let kan blive genstand for bakterieinfektioner kan bruges uden risiko i forbindelse med den foreliggende opfindelse fordi hovedparten af disse stoffer befinder sig i den vandige fase i opløst eller findispergeret tilstand. Derfor går disse stoffer kun successivt over i filmlagets organiske polymerfase, nemlig med den hastighed hvormed

30 de fordamper, frigives eller trænger igennem (transmitterer).

Overtrækket fremstilles ved at man opløser polymeren i et passende vandublandbart organisk opløsningsmid-

del eller opløsningsmiddelblanding og derefter dispergerer vand ind i opløsningen i en mængde på 2-30%, fortrinsvis 3-8% af opløsningens samlede rumfang, idet vandet om ønsket indeholder et eller flere additiver og eventuelt et aktivt stof eller en andel af det aktive stof.

Dispergeringen sker i en kolloidmølle. Ved en anden udførelsesform opdeles den mængde vand, som behøves til dannelsen af den vandige fase, i flere dele og de forskellige additiver opløses i disse dele, hvorefter de dispergeres særskilt i opløsningen af polymeren i et organisk opløsningsmiddel. Efter stabiliseringen af filmlaget vil der være flere dispersioner til stede i det, i det væsentlige uden at være blevet sammenblandet, og virkningen af de enkelte dispersioner vil afhænge af diffusionsprocessen i filmlaget. På denne måde opnås der mulighed for indarbejdelse af en vandig fase hvor additiverne er til stede i form af diskrete, ublandbare partikler eftersom partiklerne i den vandige dispersion ikke blander sig med hinanden og ikke ændrer sig efter dannelsen deraf.

Biologiske præparater fremstillet i henhold til opfindelsen afgiver det aktive stof gennem overtrækket på reguleret måde. Hvis fx en tablet fremstillet ud fra et farmaceutisk aktivt stof overtrækkes på den beskrevne måde, vil fordøjelsesvæsker fra omgivelserne af præparatet, når det er indgivet i mave-tarmkanalen, komme frem til indersiden af præparatet ved at penetrere filmovertrækket og opløse det aktive stof.

Den mættede opløsning af det aktive stof diffunderer gennem overtrækket til omgivelserne i overensstemmelse med koncentrationsgradienten i forhold til omgivelserne.

Ved en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden opløses en polymer i et passende vandublandbart organisk opløsningsmiddel eller en sådan opløsningsmiddelblanding, hvorefter den vandige fase, der eventuelt kan indeholde et eller flere additiver og eventuelt også en del af det aktive stof, dispergeres i opløsningen, hvorpå den dannede overtræksdispersion påføres på overfladen af

korn eller tabletter indeholdende det aktive stof, hvorefter det organiske opløsningsmiddel afdampes og overtrækket derved stabiliseres.

5 Ved anvendelse af overtrækspræparatet ifølge opfindelsen kan der også fremstilles "skelettabletter" med reguleret afgivelse af aktive stoffer. I så tilfælde efterovertrækkes granulatet indeholdende det aktive stof ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, og efter tilsætning af de sædvanlige additiver presses granulatet til
10 tabletter.

Derved vil overtrækket på overfladen af kornene, som deformerer under presningen, delvis blive iturevet ved trykindvirkningen, og overtrækket fra forskellige korn bindes til en hinanden på kontaktoverfladerne overtræk-
15 overtræk. Derved dannes der en skeletstruktur af overtrækket, og det aktive stof angives langsomt fra hulrummene i skeletstrukturen.

Opfindelsens skal i det følgende belyses nærmere ved nogle eksempler.
20

Eksempel 1

100 g celluloseetriacetat opløses i 1200 ml diklor-
25 metan. Til denne opløsning sættes der 20 g polyætylenglykol med en gennemsnitlig molekyelvægt på 6000 i 80 ml vand, hvorefter den vandige opløsning dispergeres ved 20°C i en kolloidmølle i hvilken den vandige opløsning dispergeres i diklormetanfasen under dannelse af findelte emulgerede partikler med en gennemsnitlig diameter på 1-5 µm.
30 Den på denne måde fremstillede emulsion anbringes på kendt måde på overfladen af tabletter eller granuler indeholdende et farmakologisk aktivt stof med en molekyelvægt på 150-400. Overtrækket tørres ved højst 40°C. Når således fremstillede tableter kommer i kontakt med fordøjelses-
35 væsker, frigøres det aktive stof med jævn, langsom hastighed.

Eksempel 2

En opløsning af 20 ml glycerol i 80 ml vand sæt-
tes til en opløsning af 100 g vinylklorid-vinylacetat-co-
polymer (hvor forholdet mellem monomererne er 8:2). Blan-
5 dingen føres ved 20°C ind i en kolloidmølle hvor den van-
dige opløsning dispergeres i en diklormetanfase under dan-
nelse af findelte emulgerede partikler med en gennemsnitlig
diaméter på 1-5 µm. Den således dannede emulsion anbrin-
ges på kendt måde på overfladen af tabletter eller granu-
10 ler indeholdende et farmakologisk aktivt stof med en mo-
lekylvægt på 150-400. Derpå tørres overtrækket i en luft-
strøm ved en temperatur på ikke over 40°C. Når overtrukne
tabletter fremstillet på denne måde kommer i kontakt med
fordøjelseskapsler, frigøres det aktive stof med jævn,
15 langsom hastighed gennem overtrækket.

Eksempel 3

100 g celluloseetriacetat opløses i en blanding af
20 1080 ml diklormetan og 120 ml toluen og opløsningen be-
handles yderligere som beskrevet i eksempel 1. Den på den-
ne måde fremstillede filmdannende emulsion egner sig til
overtrækning af aktive stoffer med en molekylvægt på 300-
600.

25

Eksempel 4

1000 g bametansulfat [2-butylamin-1-(4-hydroxyfenyl)-
ætanolsulfat] og 1360 g laktose homogeniseres. Den homo-
gene pulverblanding befugtes omhyggeligt med 50 g poly-
30 vinylpyrrolidon i 450 g vand. Den våde masse granuleres
i en oscillerende granulator forsynet med en sigte med
maskevidde 2 mm og tørres på en bakketørrer eller i en
skabstørrer med fluidiseret leje. Den tørre masse granu-
leres på ny i en granulator forsynet med en sigte med en
35 maskevidde på 0,8 til 1,0 mm. Der tilsættes 20 g magnium-
stearat og 70 g talkum. Af den homogene blanding presses
der konvekse tabletter med en vægt på 250 mg og en dia-

meter på 9 mm ved hjælp af en passende tabletteringsmaskine.

Tabletterne overtrækkes i en dragéegryde med hele mængden af overtræksmateriale vundet ifølge eksempel 1.
5 Overtræksdispersionen påføres fortrinsvis på tabletterne ved hjælp af en pneumatisk eller hydraulisk sprøjtepistol. Opløsningsmidlet afdampes ved at der blæses varm luft på systemet.

10 Bامتansulfatet afgives til mave-tarmkanalen i løbet af flere timer fra den overtrukne tablet.

Eksempel 5

15 10 g reserpin og 1880 g laktose granuleres med en opløsning af 40 g polyvinylpyrrolidon i 360 g vand som beskrevet i eksempel 4. Der sættes 10 g magniumstearat og 60 g talkum til granulatet og det presses til konvekse tabletter med en vægt på 200 mg og en diameter på 8 mm.

20 Disse tabletter overtrækkes som beskrevet i eksempel 4 med et overtræk fremstillet på følgende måde:

25 1200 g celluloseetriacetat opløses i 1200 g diklorometan, og 1 g vinsyre, 1 g ascorbinsyre og 10 g polyætylenglykol med en gennemsnitlig molekylvægt på 6000 samt 1 g reserpin opløses i 87 ml vand. Den vandige opløsning dispergeres i opløsningen af celluloseetriacetat i diklorometan og tabletterne overtrækkes med den således dannede emulsion.

30 Reserpinet absorberes først fra tablettens overtræk i mave-tarmkanalen og derved fremkommer der en blodkoncentration af reserpin nødvendig for den terapeutiske virkning; vedligeholdelsesdosis afgives i løbet af flere timer fra tabletkernen gennem celluloseetriacetatet.

35 Eksempel 6

200 g isosorbiddinitrat og 40 g stearin opløses i 800 g kloroform. Kloroformopløsningen blandes med 2150 g laktose. Efter afdampning af kloroformen granuleres blan-

dingen med en opløsning af 50 g polyvinylpyrrolidon i 450 g vand som beskrevet i eksempel 4. Der sættes 60 g talkum til blandingen og presses konvekse tabletter med en vægt på 250 g og en diameter på 9 mm.

5 Tabletterne overtrækkes med en dispersion af celluloseetriacetat i henhold til eksempel 1 og på den i eksempel 4 beskrevne måde.

Eksempel 7

10 -----

På den i eksempel 4 beskrevne måde fremstilles der tabletter indeholdende 100 g bametansulfat, og tabletterne overtrækkes med et overtræk ifølge eksempel 3 ved hjælp af en fluidiseringsteknik. Forsøgsresultater med hensyn til afgivelse af det aktive stof i de på denne måde fremstillede tabletter er beskrevet nedenfor.

15 Udtrækningen af bametansulfatindholdet fra tabletterne afprøvedes i et elueringsmedium med en temperatur på 37°C. Ved forsøgets begyndelse brugtes der kunstig mavesaft (pH 1,3) som elueringsvæske, og for hver 60 minutter erstattedes halvdelen af opløsningen med kunstig tarmsaft (pH 7,3); det i opløsningen anbragte bametansulfat bestemtes samtidig i en prøve ved en spektrofotometrisk metode.

20 Elueringsmediets pH var successivt forøget (den såkaldte halvændringsmetode, K. Münzel: Arch. Pharm. 293, 766, 1960).

I figur 2 er den procentdel af det aktive stof, som blev udtrukket fra tabletterne, opstillet mod tiden.

30 Kurve 1 viser afgivelsen af det aktive stof fra uovertrukne tabletter.

Kurve 2 viser afgivelse af det aktive stof fra tabletter overtrukket med "Eudragit"[®] RS-overtræksmateriale.

35 Kurve 3 viser afgivelse af det aktive stof fra tabletter overtrukket med overtrækket opnået efter anvendelse af overtrækspræparatet ifølge opfindelsen.

Kurven viser at overtrækket opnået efter anvendelse af overtrækspræparatet ifølge opfindelsen giver konstant (kinetisk 0-hastighed) afgivelse af aktive stoffer.

5

10

15

20

25

30

35

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af biologisk aktive præparater, navnlig farmaceutiske præparater, med reguleret afgivelse af aktivt stof, ved hvilken fremgangs-
- 5 måde der på tabletter eller et granulat indeholdende det eller de aktive stoffer påføres et væskeformigt overtræk indeholdende en filmdannende polymer opløst i et organisk opløsningsmiddel og det organiske opløsningsmiddel fordampes under dannelse af et fast overtræk på tab-
- 10 letterne eller granulatet med det eller de aktive stoffer, k e n d e t e g n e t ved at der anvendes et overtrækspræparat bestående af en organisk fase af en med vand u-
- 15 blandbar, filmdannende polymer opløst i et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel eller blanding af sådanne, og en vandig fase dispergeret i polymeropløsningen og bestående af vanddråber med en diameter under 20 μm , fortrinsvis mellem 1 og 5 μm , idet det samlede rumfang af den vandige fase udgør 2-30%, fortrinsvis 3-8% af overtrækspræparatets samlede rumfang, og at den dispergerede vandige fase om ønsket indeholder et eller flere vandopløselige additiver såsom blødgøringsmidler, puffer-
- 20 stoffer, befugtningsmidler og/eller hygroskopiske stoffer.
2. Polymerbaseret væskeformigt overtrækspræparat til
- 25 anvendelse ved den i krav 1 angivne fremgangsmåde til regulering af frigivelse af aktivt stof fra biologisk aktive præparater, navnlig farmaceutiske præparater, k e n d e t e g n e t ved at det indeholder en organisk fase af en vandopløselig, filmdannende polymer opløst
- 30 i et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel eller blanding af sådanne, og en vandig fase dispergeret i polymeropløsningen og bestående af vanddråber med en diameter under 20 μm , fortrinsvis mellem 1 og 5 μm , og ved at det samlede rumfang af den vandige fase udgør 2-30%,
- 35 fortrinsvis 3-8% af overtrækspræparatets samlede rumfang, hvorhos den vandige fase om ønsket indeholder et eller flere vandopløselige additiver såsom blødgøringsmidler,

pufferstoffer, befugtningsmidler og/eller hygroskopiske stoffer.

5

10

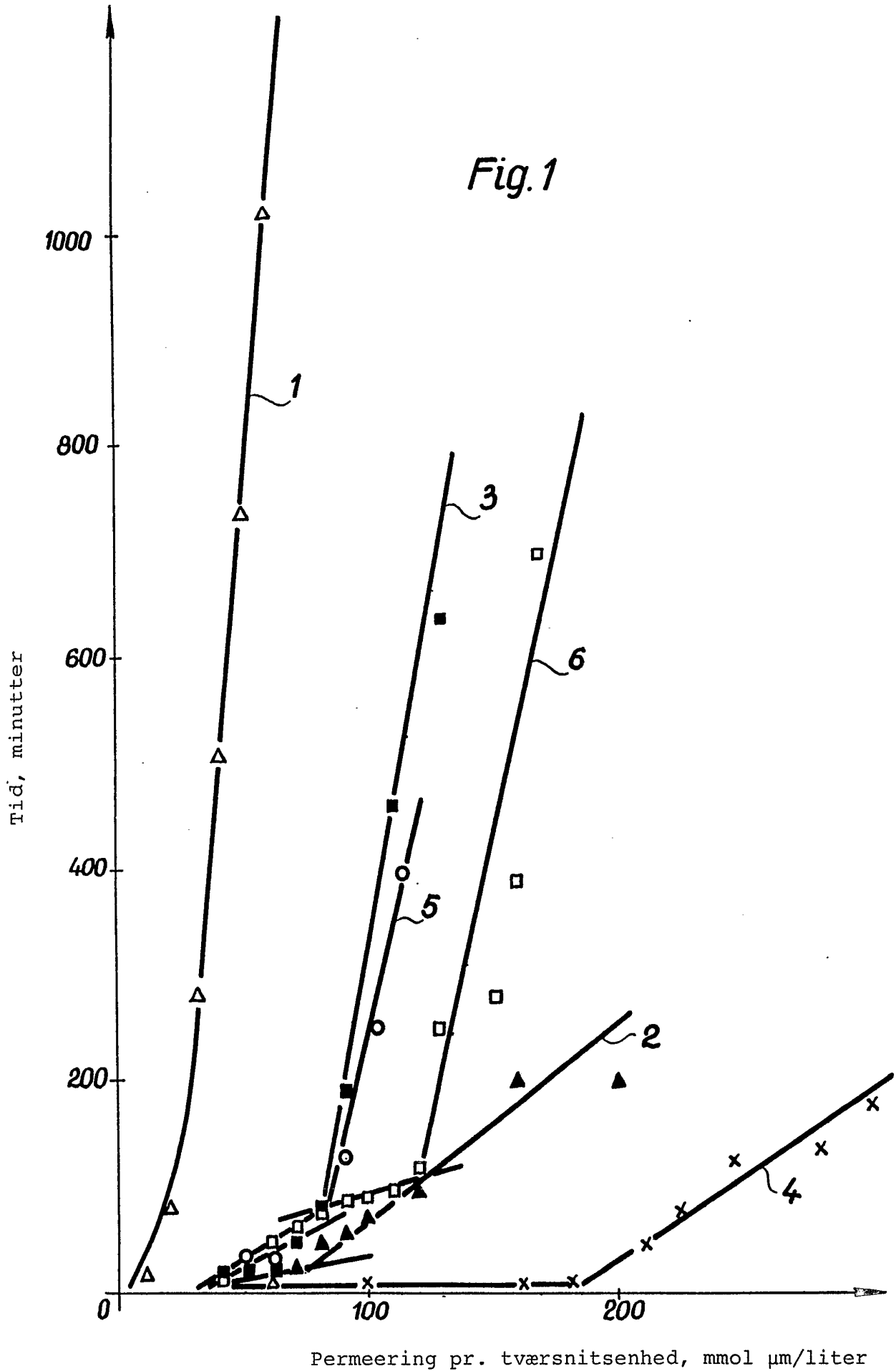
15

20

25

30

35



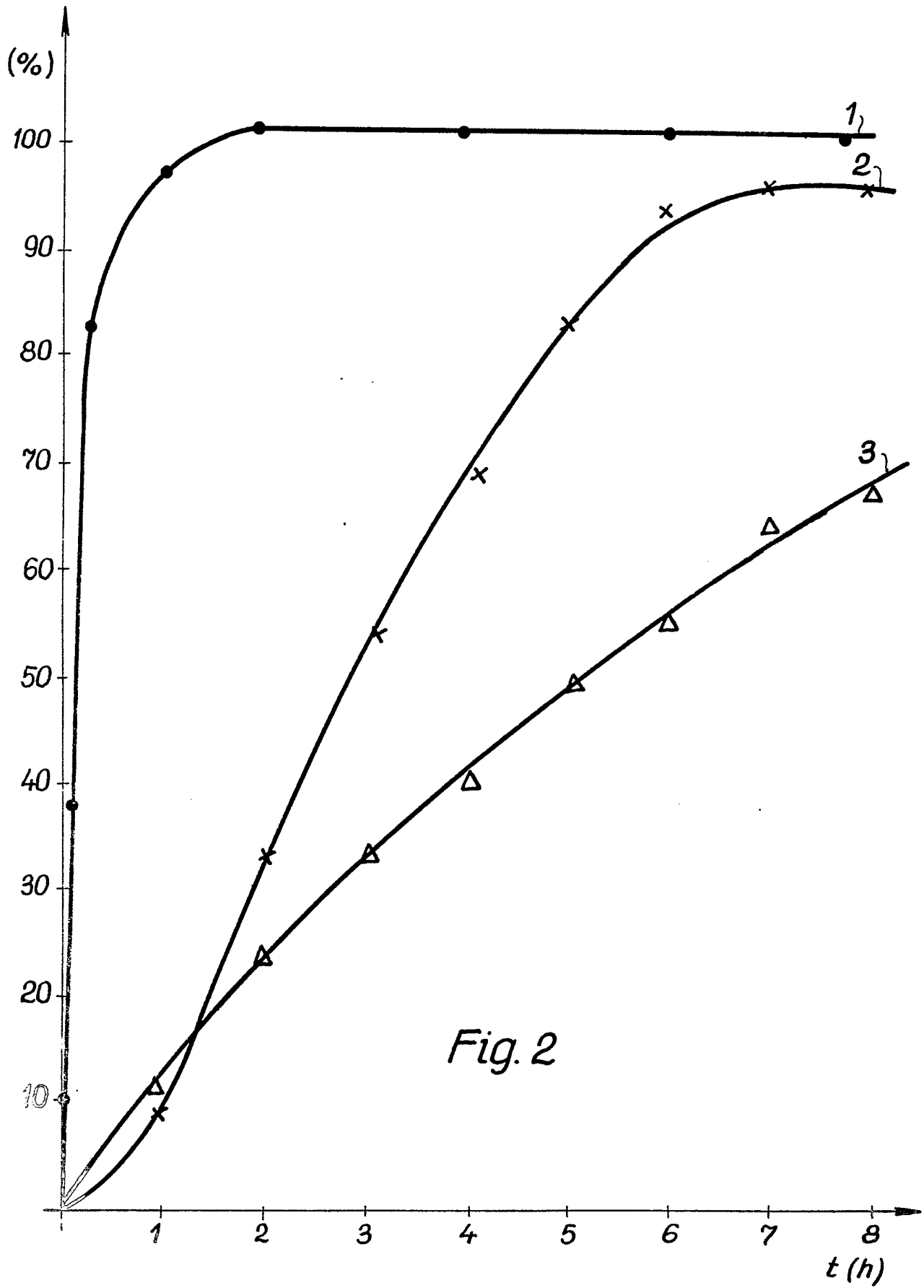


Fig. 2