



F 1000097686B



(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU**  
**UTLAGNINGSSKRIFT** 97686  
**C (45) Patentti myönnetty**  
**Patent meddelat 10 02 1997**

(51) Kv.1k.6 - Int.c1.6

A 61K 9/22

**SUOMI-FINLAND**  
**(FI)**

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	881657
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	08.04.88
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	10.09.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	08.04.88
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.96
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/SE86/00400
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
11.10.85 SE 8504720 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Aktiebolaget Hässle, 431 83 Mölndal, Sverige, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Dahlinder, Lars-Erik David, Rågkornsgatan 60, 431 40 Mölndal, Sverige, (SE)  
 2. Johansson, Mats Ove, Tångenvägen 13, 417 43 Göteborg, Sverige, (SE)  
 3. Sandberg, John Anders, Hökegårdsgatan 57, 431 38 Mölndal, Sverige, (SE)  
 4. Sjögren, John Albert, Kullbäckstorpsvägen 40, 435 00 Mölnlycke, Sverige, (SE)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä helmien valmistamiseksi tarkoituksena tuottaa hallitusti vapauttavia tuotteita**  
**Förfarande för framställning av korn för tillverkning av produkter med kontrollerad frisättning**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 2030501 (A 61K 9/00), EP A 13263 (A 61K 9/24)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Hallitusti vapautuva valmiste, joka sisältää lukuisia liukenemattomia helmiä, joille on levitetty yhtä tai useampia farmaseuttisesti aktiivisia yhdisteitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi ja käyttämiseksi hoidossa, jossa tarvitaan farmaseuttisesti aktiivisen yhdisteen hallittua vapautumista.

Preparat med kontrollerad utlösning innehållande ett flertal olösliga pärlor på vilke applicerats en eller flere farmaceutiskt aktiva föreningar, förfaranden för framställning därav och användning i terapi vari behövs kontrollerad utlösning av farmaceutiskt aktiv förening.

Menetelmä helmien valmistamiseksi tarkoituksena tuottaa hallitusti vapauttavia tuotteita - Förfarande för framställning av korn för tillverkning av produkter med kontrollerad frisättning

Tämä keksintö koskee menetelmää helmien valmistamiseksi tarkoituksena tuottaa hallitusti vapauttavia tuotteita.

Erilaisten tautien lääkehoidossa, esim. sydänverisuoni-, maha-suolitautilien ja kemoterapeuttisella alalla on edullista saada aikaan annetun lääkkeen vakiopitoisuus vereen. Näin ollen lääkkeen hallittua vapautumista farmaseuttisesta valmisteesta halutaan.

On tärkeää, että hallitusti vapautuva valmiste luovuttaa sen määrän lääkettä, joka tarvitaan riittävän ja tasaisen vaikutuksen ylläpitämiseen koko terapeuttisen annosväliajan ajan. Tämä tarkoittaa tavallisesti, että lääkettä on annettava vakionopeudella annetun lääkkeen tasaisen pitoisuuden antamiseksi vereen, millä on erityisen suuri merkitys lääkkeillä, joilla on pieni terapeuttinen indeksi, ts. pieni ero tehokkaan ja myrkyllisen pitoisuuden välillä. Lääkkeen viivytetyllä ja muuttumattomalla vapautumisella on myös suuri merkitys paikallisesti ärsyttävillä lääkkeillä, joilla on potentiaalinen vaara aiheuttaa maha-suolialueen häiriöitä, kun niitä on läsnä suuria paikallisia pitoisuuksia, tai lääkkeillä, joilla on lyhyt poistumispuoliintumisaika. Jälkimmäisessä tapauksessa voidaan saavuttaa harvemmin tapahtuva lääkkeen antaminen ja näin ollen potilaiden parempi mukautuvuus (vrt. Hayes R.B. et al., Clin. Pharm. Therap. (1977), 22, sivut 125-130) hallitusti vapautuvilla valmisteilla kuin tavanomaisilla annostusmuodoilla.

Lääkettä voidaan luovuttaa hallitulla tavalla millä tahansa antamiskeinolla, mutta valmisteilla tulee olla edullisesti joitakin yhteisiä piirteitä, esim. niiden tulee antaa lääkkeen

hallittu ja toivottava vapautuminen ja myötävaikuttaa toivottavaan absorptioon, niissä ei saa olla myrkyllisiä tai ärsyttäviä aineosia ja niiden tulee olla sopivia myös suurten annosten lääkkeisiin.

Esimerkkejä oraaliseen käyttöön tarkoitetuista lääkkeiden luovutussysteemeistä, joilla on lääkkeen hallittu vapautuminen, ovat liukenemattoman matriisityypin viivytetysti vapautuvat tabletit, kuten Durules<sup>®</sup>, ja osmoottisesti aktiivinen tabletti Oros<sup>®</sup>, Oros<sup>®</sup>-systeemiä on kuvattu US-patentissa 4 036 227 ja täydennysosassa julkaisuun British Journal of Clinical Pharmacology (1985), 19, 695-765, Theeuwes F. et al. Se koostuu pääaineosana olevan lääkeaineen tablettiytimestä, jota ympäröi puoliläpäisevä polymeerinen membraani, jonka läpi on porattu pieni aukko. Patentissa DE-A-2030501 kuvataan matriisityyppistä valmistetta, joka sisältää amorfista piidioksidia. Aktiivinen yhdiste vapautuu diffundoitumalla matriisin läpi. Edellä mainitut esimerkit ovat yhden yksikön systeemejä, joissa kaikki lääkeaine on keskitynyt yhteen yksikköön, kun taas tämä keksintö edustaa moniyksikköperiaatetta.

Patentista GB-A-1 542 414 tunnetaan seos, joka sisältää orgaanista tukimateriaalia, johon aktiivinen yhdiste on fysikaalisesti tai kemiallisesti sidottu, ja lasimateriaalia kosketuksessa sanottuun tukimateriaaliin. Lasi sisältää liukoisia metallioneja. Lääkkeen vapautumista hallitsee metalli-ionien liukeminen lasimateriaalista, mikä johtuu ioninvaihtoprosessista. On selvää, että lasi ei ole seoksen liukenematon inertti yhdiste.

Kirjallisuudessa on kuvattu useita sellaista varastovalmisteiden etuja, jotka sisältävät suuren määrän pieniä yksiköitä. On esimerkiksi mahdollista saada aikaan yksiköiden toistettava tyhjennys mahalaukusta suoleen, kun hiukkaset ovat alle 1-2 mm (vrt. Bogentoft C. et al.: Influence of food on the absorption of acetylsalicylic acid from enteric coated dosage forms. Europ. J. Clin. Pharmacol. (1978), 14, 351-355). Leviäminen mahasuolikanavan laajalle alueelle voi antaa toistettavamman läpi-

kulun kokonaisajan, mistä on etua absorptioprosessille (vrt. Edgar B. et al: Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine. *Bio-pharmaceutics & Drug Disposition* (1984), 5, 251-260). Lisäksi moniyksikkövalmiste on etusijalla yksittäislääkeyksikköön nähden, koska annos leviää suoleen. Paikallisen ärsytyksen ja useiden annosten kerääntymisen vaaran, joka johtuu ruoansulatuskanavan kokoonvetäytymisestä, katsotaan myös olevan pienempi (vrt. McMahan F.G. et al.; Upper gastrointestinal lesions after potassium chloride supplements; A controlled clinical trial, *The Lancet*, 13. marraskuuta 1059-1061).

Moniyksikkövalmisteen lisäetuna on, että se voidaan jakaa pienemmiksi annoksiksi, joilla kaikilla on samat absorptio-ominaisuudet. Tämä tekee mahdolliseksi saavuttaa suuremman joustavuuden annoksen koon valinnassa.

Tämä keksintö koskee menetelmää uuden valmistetyypin valmistamiseksi, joka antaa yhden tai useamman farmaseuttisesti aktiivisen yhdisteen hallitun vapautumisen.

Keksintö koskee näin ollen menetelmää helmien valmistamiseksi tarkoituksena tuottaa hallitusti vapauttavia tuotteita, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että liuottimeen liuotettua farmaseuttisesti aktiivista yhdistettä levitetään tiiviille, liukenemattomalle ydinmateriaalille, jonka huokoisuus on alle 15 % ja jonka koko on 0,1-2 mm, liuotin kuivataan pois ja saadaan helmiä, jotka on päällystetty aktiivisen yhdisteen tiiviillä kerroksella ja joiden koko on 0,2-3,0 mm, minkä jälkeen saadut helmet päällystetään edelleen vapautumista säätävällä polymeerimembraanilla. Ydinmateriaalin koko on edullisesti 0,1-0,5 mm ja se koostuu liukenemattomasta inertistä materiaalista. Liukenematon tarkoittaa, että materiaali ei ole liukeneva veteen, fysiologisiin nesteisiin tai yleisiin nesteisiin, joita käytetään suonensisäiseen infuusioon. Esimerkkejä liukenemattomasta inertistä materiaalista ovat piidioksidi, lasi tai muovihartsihiukka-

kaset. Sopivia muovimateriaalien tyyppejä ovat farmaseuttisesti hyväksyttävät muovit, kuten polypropeeni tai polyeteeni, edullisesti polypropeeni. Ydinmateriaalilla tulee olla standardoitu koko ja muoto, edullisesti pallomainen tasisaisella pinnalla. Ydinmateriaalilla tulee edullisesti olla riittävän suuri tiheys, joka tekee sen sopivaksi leijukerosprosessiin. Lisäksi on tärkeää, että ydinmateriaalilla on suuri puhtausaste, ts., että se on vapaa liukoisista saastuttavista yhdisteistä.

Farmaseuttisesti aktiivinen yhdiste levitetään ydinmateriaalille edullisesti ruiskuttamalla liuoksesta. Aktiivinen yhdiste muodostaa tällöin tiiviin kerroksen liukenemattomalle ytimelle. Käytetyt farmaseuttisesti aktiiviset yhdisteet ovat sellaisia, joilla on sydänverisuoni- ja maha-suolialueen tai kemoterapeuttinen vaikutus, erityisesti adrenaliinin eritystä edistäviä beta-salpaajia ja antibiootteja. Esimerkkejä sopivista farmaseuttisesti aktiivisista yhdisteistä, joita voidaan levittää ydinmateriaalille, ovat alprenololin, metoprololin, quinidiinin, magnesiumin ja ampisilliinin suolat. Tuloksena olevien hiukkasten tai helmien koko on 0,2-3,0 mm, edullisesti 0,3-1,0 mm. On kuitenkin mahdollista muodostaa hallitusti vapautuvia valmisteita edellä esitetyn menetelmän mukaisesti useimmilla lääkkeillä, joille tällaisia valmisteita halutaan edellyttäen, että ne voidaan liuottaa liuottimeen, joka voidaan kuivata pois prosessin aikana.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut helmet ovat tiiviitä, mikä merkitsee, että huokoisuus on alle 15 %.

Helmet päällystetään polymeerimembraanilla, joka modifioi ja hillitsee lääkkeen vapautumista. Polymeerimembraani voi vapauttaa lääketta erilaisten vapautumisprofiilien mukaisesti, esim. pH-arvosta riippuen, suolistopohjustuksella, pH-arvosta riippumatta, viipymisajalla tai ilman sitä. Tärkein käyttö on pH-arvosta riippumaton, hallittu vapautuminen pH-alueella 1-8. Esimerkkejä sopivista polymeerisista materiaaleista ovat etyylliselluloosa, hydroksipropyylimetyylisellu-

loosa, hydroksipropyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyylif-talaatti (esim. HP 55), selluloosa-asetaatiftalaatti, Eudragit® RL, Eudragit® RS. Etyyliselluloosaa voidaan käyttää yksin tai yhdessä esim. vesiliukoisen polymeerin, kuten hydroksipropyylimetyyliselluloosan, kanssa päällystekerroksen läpäisevyyden säätämiseksi.

Etyyliselluloosaa on saatavissa laatuina, joilla on eri viskositeetit. Seuraavassa esitetyissä esimerkeissä käytetään etyyliselluloosalaatuja, joiden viskositeetit ovat 10, 50 tai 100 mPa.s, mutta myös muut etyyliselluloosatyyppit ovat sopivia.

Eudragit® on kaupp nimi useille kalvopäällystysaineille, jotka perustuvat akryylihartsiin ja joita valmistaa Röhm Pharma. Esimerkiksi Eudragit RL ja RS ovat kopolymeereja, jotka on syntetisoitu akryyli- ja metakryylihappestereistä, joissa on pieni kvaternääristen ammoniumryhmien pitoisuus. Näiden ammoniumryhmien moolisuhde jäljellä oleviin neutraaleihin (met)akryylihappestereihin on 1:20 Eudragit® RL-tuotteella ja 1:40 Eudragit® RS-tuotteella, mikä johtaa erilaisiin läpäisevyysominaisuuksiin. Muita Eudragit-muunnoksia, joita voidaan käyttää, ovat Eudragit L, Eudragit S ja Eudragit E.

Pigmenttejä ja/tai pehmittimiä voidaan lisätä polymeeriliuokseen membraanin teknillisten ominaisuuksien parantamiseksi tai vapautumisominaisuuksien muuttamiseksi. Esimerkkejä pehmittimistä, joita voidaan käyttää, ovat sitraattiesterit, asetyloidut monoglyseridit ja glyseriinitriasettaatti.

Uudella valmisteella on useita etuja, esimerkiksi hiukkaset sisältävät suuren prosenttimäärän aktiivista aineosaa eivätkä ole liukoisten inerttien yhdisteiden saastuttamia, kuten on asianlaita, kun esimerkiksi laktoosi- tai sokერიytimiä päällystetään terapeuttisesti aktiivisella yhdisteellä. Tämä on erityisen tärkeää, kun valmistetta käytetään ruoansulatuskanavan ulkopuolisella antamistavalla.

Käyttämällä esimerkiksi piidioksidia olevia pieniä tiiviitä hiukkasia on mahdollista saada erittäin kosentroituja aktiivisen yhdisteen helmiä (rakeita), mikä on etu suurille annosvalmisteille, esim. magnesiumkloridille.

Tämän uuden valmisteiden etuna on, että yleensä tarvitaan vähemmän polymeerimateriaalia viivytetyn lääkkeen vapautumisen saamiseen, kun liukenemattomia ytimiä päällystetään levittämällä niille aktiivista yhdistettä, verrattuna siihen, kun päällystetään valmisteita, joissa on liukoinen ydinmateriaali (vrt. kuva 1).

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettua valmistetta voidaan antaa eri reittejä, esim. oraalisesti tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti. Esimerkki suonensisäisestä antamistavasta on patentissa EP-B1-59694 kuvattu lääkkeenantolaite.

Käytettäessä tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja, aktiivisella yhdisteellä päällystettyjä helmiä oraalisella antamistavalla on mahdollista muodostaa valmisteesta rakeita, joilla täytetään kovia gelatiinikapseleita, paperitaitoksia tai joista muodostetaan tabletteja, ja saada silti haluttu plasmapitoisuusprofiili ja vaikutuksen kesto aika lääkkeen antamisen jälkeen.

Kun pienet helmet tabletoidaan, niihin sekoitetaan lisäaineita, jotka sisältävät esimerkiksi mikrokiteistä selluloosaa, kuten Avicel®-valmistetta, joka parantaa tabletointiominaisuuksia ja helpottaa tabletin hajoamista vapauttaen yksittäisiä helmiä.

Tämä keksintö tekee mahdolliseksi saada aikaan pienennetyn annostustaaajuuden ja silti lääkkeen lähes muuttumattoman pitoisuuden plasmaan koko jakson ajaksi, kunnes seuraava annos annetaan. Yksi annos päivässä on usein riittävä tällä uudella valmisteella.

Helmien valmistuksessa farmaseuttisesti aktiivinen yhdiste liuotetaan sopivaan liuottimeen, esim. metyleenikloridiin, etanoliin, isopropyylialkoholiin tai veteen ja ruiskutetaan liukenemattomalle ydinmateriaalille päällystysastiassa tai edullisesti leijukerroksessa ja liuotin kuivataan pois. Saatut helmet päällystetään sitten edellä kuvatulla polymeerikerroksella. Polymeeriseos liuotetaan liuottimeen, kuten etanoliin, isopropyylialkoholiin ja/tai metyleenikloridiin. Ruiskutus voidaan suorittaa päällystysastiassa, mutta on se edullista suorittaa leijukerroksessa. Etyyliselluloosa voidaan levittää myös vesidisersiosta (lateksi).

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettu valmiste on erityisen edullinen, kun halutaan saada terapeuttisesti aktiivisen yhdisteen hallittu ja muuttumaton vapautuminen.

Tätä keksinöä kuvataan yksityiskohtaisesti seuraavissa esimerkeissä:

### Esimerkit

#### Esimerkki 1

##### Ytimet

Metoprololifumaraatti	1440	g
Metyleenikloridi	9618	g
Etanoli 95 %	3888	g
SiO <sub>2</sub> (0,15-0,25 mm)	375	g

##### Polymeerikerros

Etyyliselluloosa, 10 mPa.s	265,6	g
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	58,4	g
Asetyylitributyylisitraatti	36,0	g
Metyleenikloridi	6141	g
Isopropyylialkoholi	1544	g

Leijukerrosrakeistimessa metoprololifumaraattia ruiskutettiin piidioksiditytimille 95-%:isen etanolin liuoksesta. 400 g näin muodostettuja helmiä (joe 0,4-0,60 mm) päällystettiin polymeeriliuoksella, joka sisälsi etyyyliselluloosaa, 10 mPa.s, hydroksipropyylimetyyliselluloosaa ja asetyylitributyylisitraattia ruiskuttamalla mainittujen aineiden liuosta metyleenikloridissa ja isopropyylialkoholissa. Päällystetyillä helmillä täytettiin sitten kovia gelatiinikapseleita.



Esimerkit 2-3 ja Vertailu 1

<u>Ytimet</u>	2	3	Vertailu 1
Metoprololisukkinaatti	1440 g	1440 g	1440 g
Metyleenikloridi	9618 g	9618 g	9618 g
Etanoli, 95 %	3888 g	3888 g	3888 g
SiO <sub>2</sub> (0,15-0,25 mm)	375 g		
Lasi (0,2 mm)		375 g	
NaCl (0,15-0,25 mm)			375 g

Polymeerikerros

400 g edellä kuvattuja rakeita (jao 0,4-0,5 mm) päällystettiin seoksella, joka sisälsi:

Etyyliselluloosaa, 10 mPa.s	52,3 g
Asetyyli-tributyylisitraattia	8,6 g
Metyleenikloridia	1111 g
Isopropyylialkoholia	218 g

Metoprololisukkinaattia ruiskutettiin piidioksidi-, lasi- ja natriumkloridytimille 95 %:sen etanolin ja metyleenikloridin liuoksesta. Näin muodostetut helmet päällystettiin polymeeriliuoksella, joka sisälsi 10 mPa.s:n etyyli-selluloosaa ja asetyyli-tributyylisitraattia liuotettuna metyleenikloridiin ja isopropyylialkoholiin, ruiskuttamalla. Kuva 1 esittää metoprololisukkinaatin kumulatiivista vapautumista 20 tunnin aikana. Kuten kuvasta voidaan nähdä, saatiin hallittu ja lähes muuttumaton aktiivisen yhdisteen vapautuminen, kun aktiivinen yhdiste levitettiin piidioksidille tai lasille, kun taas liukoista natriumkloridia oleva ydin johti huomattavasti suurempaan alkuvapautumisnopeuteen, mitä myös on kuvattu kuvassa 2 (vertailu 2 alla), jossa ydinmateriaalina käytettiin liukoista kaliumkloridia.

Vertailu 2

<u>Ytimet</u>	
Metoprololisukkinaatti	2000 g
KCl (0,1-0,2 mm)	400 g
Metyleenikloridi	13360 g
Etanoli 95 %	7900 g

400 g vertailuesimerkin 2 mukaisia rakeita päällystettiin kokoonpanolla, joka sisälsi:

Polymeerikerros

Etyyliselluloosaa, 10 mPa.s	135,3 g
Eudragit <sup>®</sup> RS	27,4 g
Asetyylitributyylisitraattia	27,4 g
Metyleenikloridia	4469 g
Isopropyylialkoholia	661 g

Rakeet muodostettiin edellisissä esimerkeissä kuvatulla tavalla.

Esimerkit 4-6

Ytimet

	Esimerkki		
	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
Metoprololisukkinaatti	1440 g	1440 g	1440 g
Metyleenikloridi	9618 g	9618 g	9618 g
Etanoli 95 %	3888 g	3888 g	3888 g
SiO <sub>2</sub> (0,15-0,2 mm)	375 g		
SiO <sub>2</sub> (0,25-0,3 mm)		375 g	
SiO <sub>2</sub> (0,4-0,5 mm)			375 g

400 g esimerkkien 4-6 mukaisia rakeita päällystettiin kokoonpanolla, joka sisälsi:

Polymeerikerros

	Esimerkin mukainen rae		
	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
Etyyliselluloosa, 10 mPa.s	187,2 g	144,0 g	92,2 g
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	46,8 g	36,0 g	23,0 g
Asetyylitributyylisitraatti	26,0 g	20,0 g	12,8 g
Metyleenikloridi	4428 g	3408 g	2168 g
Isopropyylialkoholi	1114 g	858 g	546 g

Valmisteet muodostettiin edellä kuvatulla tavalla. Liitteenä olevassa taulukossa 1 esitetään metoprololisukkinaatin vapautu-

minen 20 tunnin aikana. Kaikilla valmisteilla oli lääkkeen hallittu vapautuminen pitkän ajanjakson ajan.

#### Esimerkki 7

##### Ytimet

Magnesiumkloridi, heksahydraatti	1100 g
Etanoli 99,5 %	6200 g
Piidioksidi (0,15-0,30 mm)	400 g

##### Polymeerikerros

Etyyliselluloosa 50 mPa.s	533 g
Metyleenikloridi	14107 g
Isopropyylialkoholi	5481 g

Magnesiumkloridia ( $MgCl_2$ ) ruiskutettiin piidioksidiytimille 99,5 %:sen etanolin liuoksesta. 400 g näin muodostettuja helmiä päällystettiin 50 mPa.s:n etyylliselluloosalla metyleenikloridin ja isopropyylialkoholin liuoksesta, jolloin saatiin rakeita, jotka sisälsivät 347 mg/g magnesiumkloridia ( $MgCl_2$ ). Lääkkeen in vitro-vapautuminen oli 38 % 1 tunnin kuluttua, 58 % 2 tunnin kuluttua ja 82 % 6 tunnin kuluttua.

#### Esimerkki 8

##### Ytimet

Na-ampisilliini	600 g
Etanoli 95 %	894 g
Puhdistettu vesi	1020 g
Lasi (0,5 mm)	500 g

##### Polymeerikerros

Etyyliselluloosa, 100 mPa.s	15 g
Metyleenikloridi	600 g
Isopropyylialkoholi	150 g

Na-ampisilliinia ruiskutettiin lasiytimille etanoli/vesiliuoksesta. 500 g Na-ampisilliinihelmiä päällystettiin sitten 100 mPa.s etyylliselluloosan polymeeriliuoksella metyleenikloridi/

isopropyylialkoholissa. 40 minuutin in vitro-liuotuksen jälkeen 50 % lääkesisällöstä oli vapautunut helmistä.

Esimerkki 9

Ytimet

Metoprololisukkinaatti	1440 g
Metyleenikloridi	9618 g
Etanoli 95 %	3888 g
SiO <sub>2</sub> (0,15-0,25 mm)	375 g

Polymeerikerros

Etyyliselluloosa N-10	166,2 g
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	39,0 g
Asetyylitributyylisitraatti	22,8 g
Metyleenikloridi	3889 g
Isopropyylialkoholi	978 g

Tablettilisäaineet

Mikrokiteinen selluloosa	429,3 g
Maissitärkkelys	67,1 g
Laktoosipulveri	40,3 g
Polyvidoni	55,5 g
Puhdistettu vesi	314,7 g
Magnesiumstearaatti	1,2 g

Tablettipäällyste (12500 tablettia)

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 6 mPa.s	159,6 g
Polyetyleeniglykoli 6000	39,9 g
Väri, titaanidioksidi	39,9 g
Puhdistettu vesi	1356 g
Parafiini	1,6 g

Metoprololisukkinaatti ruiskutettiin piidioksiditytimille edellisissä esimerkeissä kuvatun prosessin mukaisesti. 400 g näin saatuja helmiä (jae 0,4-0,63 mm) päällystettiin edellä kuvatulla polymeeriliuoksella. Metoprololisukkinaatilla päällystetyt helmet sekoitettiin yhtä suuriin määriin lisäaineita ja 0,1 %:n

Mg-stearaattimäärän lisäyksen jälkeen kuiva seos puristettiin tableteiksi. Lopuksi tabletit päällystettiin päällystysastiassa edellä kuvatulla polymeeriliuksella.

Ydinmateriaalina käytetyn tiiviin  $\text{SiO}_2$ :n hyvin pienet hiukkaset, 0,15-0,25 mm myötävaikuttavat lääkkeen suureen pitoisuuteen muodostetuissa pienissä helmissä (0,4-0,63 mm) ja näin ollen lopullisen valmisteen pienentyneeseen kokoon.

Taulukkoon 1 on koottu lääkkeen vapautumistulokset esimerkkien 1-6 ja 9 ja vertailuesimerkkien 1 ja 2 mukaisille seoksille.

#### Biofarmaseuttiset tutkimukset

Tämän keksinnön oraalista muunnosta (esimerkki 9) on kuvattu kuvassa 3. Moniyksikkösystemiä sovellettiin metoprololisukkinaatille valmisteen löytämiseksi kerran päivässä tapahtuvalle annokselle, jolla saadaan tasainen plasmaväkevyysoprofiili 24 tunniksi.

Yksi 190 mg:n annos metoprololisukkinaattia (vastaa 200 mg metoprololitartraattia) tämän keksinnön mukaisessa hallitusti vapautuvassa valmisteessa annettiin 10:lle terveelle mieshenkilölle. Metoprololin plasmapitoisuuksia verrattiin plasmapitoisuuksiin hitaasti vapautuvan tabletin (Durules<sup>®</sup>) yksittäisannoksen jälkeen, joka perustui liukenemattoman matriisin periaatteeseen ja joka sisälsi 200 mg metoprololitartraattia. Kuten voidaan nähdä tämän keksinnön mukainen valmiste antoi lähes muuttumattoman metoprololin plasmapitoisuusprofiilin, kun taas matriisitabletti antoi epämieluisan korkean piikin plasmapitoisuuteen ensimmäisten tuntien aikana lääkkeen antamisen jälkeen.

Tämän keksinnön parhaan toteutustavan katsotaan tällä hetkellä olevan esimerkki 9.

Taulukko 1. Metoprololin kumulatiivinen in vitro-vapautuminen fosfaattipuskurissa pH-arvolla 6,8.  
Menetelmä: USP-laitte n:o II, pyörivä siipi nopeudella 100 rpm.

Esimerkki N:o	Kuva N:o	Ydin- materiaali	Metoprololin pitoisuus helmissä mg/g	Vapautumisprosentti ajan kuluessa (h)																
				1	2	3	4	6	8	10	12	14	16	18	20					
1		SiO <sub>2</sub>	434	1	2	5	11	25	39	52	62	69	74	78	81					
2	1	SiO <sub>2</sub>	703	9	15	22	27	38	47	56	64	71	78	84	88					
3	1	lasi	688	12	20	28	34	45	55	63	71	77	84	89	92					
Vertailu 1	1	NaCl	686	5	32	51	65	81	89	93	96	98	99	100	100					
Vertailu 2	2	KCl	619	8	23	32	40	53	63	73	79	84	87	90	92					
4		SiO <sub>2</sub>	513	1	2	3	8	21	34	48	61	72	80	84	88					
5		SiO <sub>2</sub>	565	1	2	4	8	19	29	40	51	62	71	78	83					
6		SiO <sub>2</sub>	620	4	8	12	17	28	37	46	54	62	68	74	79					
9	3	SiO <sub>2</sub>	533	7	13	18	23	33	43	52	61	69	76	82	86					

Förfarande för framställning av korn för tillverkning av produkter med kontrollerad frisättning

Föreliggande uppfinning hänför sig till ett förfarande för framställning av korn för tillverkning av produkter med kontrollerad frisättning.

Vid medicinsk behandling av olika sjukdomar, t ex i det kardiovaskulära, gastrointestinala och kemoterapeutiska området, är det en fördel att ha konstant koncentration av det administrerade läkemedlet i blodet. En kontrollerad frisättning av läkemedlet från den farmaceutiska beredningen är således önskvärd.

Det är viktigt att beredningen med kontrollerad frisättning frigör den mängd läkemedel, som är nödvändig för att upprätthålla en tillräcklig och jämn effekt under hela det terapeutiska dosintervallet. Detta innebär vanligen att läkemedlet bör frisättas med konstant hastighet för att ge en jämn koncentration av det administrerade läkemedlet i blodet, vilket är av speciell betydelse för läkemedel med litet terapeutiskt index, dvs en liten skillnad mellan den verk samma och toxiska koncentrationen. En fördröjd och konstant frisättning av läkemedlet är också betydelsefull för läkemedel som irriterar lokalt och således innebär en potentiell risk för att orsaka gastrointestinala störningar, när de är närvarande i höga lokala koncentrationer eller för läkemedel som på kort tid har eliminerats till hälften. I det senare fallet kan mindre tät administrering och därmed bättre fördragbarhet hos patienten (jfr Hayes R. B. et al., Clin. Pharm. Therap. (1977), 22, p. 125-130) erhållas med beredningar som har kontrollerad frisättning, i jämförelse med konventionella doseringsformer.

Ett läkemedel kan frisättas på kontrollerat sätt via vilken administreringsväg som helst, men beredningarna bör företrädesvis ha några gemensamma egenskaper, t ex ge en kontrolle-

rad och reproducerbar frisättning av läkemedlet och bidra till en reproducerbar absorption, inte innehålla några giftiga eller irriterande beståndsdelar och också vara lämpliga för läkemedel som ges i stora doser.

Exempel på avgivningssystem för läkemedel som används oralt och ger kontrollerad frisättning av läkemedlet är tabletter av olöslig matristyp som ger fördröjd frisättning, såsom Durules<sup>®</sup>, och den osmotiskt verksamma tabletten, Oros<sup>®</sup>. Oros<sup>®</sup>-systemet beskrivs i US-4036227 och i ett supplement till British Journal of Clinical Pharmacology (1985), 19, 695-765 av Theeuwes F. et al. Det består av en tablettkärna som innehåller läkemedelssubstans som huvudbeståndsdel, vilken är omgiven av ett semipermeabelt polymermembran genom vilket en liten öppning borraras. DE-A 2030501 beskriver en beredning av matristyp, som innehåller amorft kiseldioxid. Den aktiva föreningen frisätts genom diffusion genom matristypen. Exempelen ovan är enkel-enhet system, där all läkemedelssubstans koncentrerats i en enda enhet, medan föreliggande uppfinning bygger på multipel-enhet principen.

Från GB-A-1542414 är en beredning känd som innehåller ett organiskt bärarmaterial till vilket en aktiv förening är fysikaliskt eller kemiskt bunden samt ett glasmaterial i kontakt med nämnda bärarmaterial. Glaset innehåller lösliga metalljoner. Frisättningen av läkemedlet är reglerat genom upplösningen av metalljoner från glasmaterialet till följd av en jonutbytesprocess. Uppenbarligen är glaset inte en olöslig inert komponent av beredningen.

Åtskilliga fördelar hos depåberedningar, som innehåller ett stort antal små enheter, har beskrivits i litteraturen. Det är t ex möjligt att erhålla en reproducerbar tömning av enheterna från magen till tunntarmen när partiklarna är mindre än 1-2 mm (jfr Bogentoft C. et al: Influence of food on the absorption of acetylsalicylic acid from enteric coated dosage forms. *Burop. J. Clin. Pharmacol.* (1978, 14, 351-355). Dispersion över en stor yta i magtarmkanalen kan ge en mer



reproducerbar total tid för passagen, vilket är fördelaktigt för absorptionsprocessen (jfr Edgar B. et al: Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, (1984), 5, 251-260). Dessutom är en beredning med multipelenheter att föredra framför en enda läkemedelsenhet eftersom dosen sprids ut i tarmarna. Risken för lokal irritation och ackumulering av flera doser på grund av sammandragningar i matsmältningskanalen anses också att vara lägre, (jfr McMahan F.G. et al: Upper gastrointestinal lesions after potassium chloride supplements: A controlled clinical trial, *The Lancet*, Nov 13, 1059-1061).

En ytterligare fördel med en beredning innehållande multipelenheter är att den kan indelas i mindre portioner som alla har samma absorptionsegenskaper. Detta gör det möjligt att få en större flexibilitet när det gäller att välja storleken på dosen.

Föreliggande uppfinning hänför sig till ett förfarande för framställning av en ny typ av beredning som ger kontrollerad frisättning av en eller flera farmaceutiskt aktiva föreningar.

Uppfinningen avser således ett förfarande för framställning av korn för tillverkning av produkter med kontrollerad frisättning, vilket förfarande kännetecknas av att en farmaceutiskt aktiv förening upplöst i ett lösningsmedel appliceras på ett kompakt, olösligt kärnmaterial med en porositet av mindre än 15 % och med en storlek av 0,1-2 mm, lösningsmedlet torkas bort och korn belagda med ett kompakt skikt av den aktiva föreningen och uppvisande en storlek av 0,2-3,0 mm erhålls, varefter de erhållna kornen ytterligare belägges med ett polymermembran som kontrollerar frisättningen. Kärnmaterialiet har företrädesvis en storlek av 0,1-0,5 mm och består av olösligt inert material. Olösligt innebär att materialet inte är lösligt i vatten, fysiologiska vätskor

eller i vanliga vätskor som används för intravenös infusion. Exempel på olösliga inerta material är kiseldioxid, glas eller plasthartspartiklar. Lämpliga typer av plastmaterial är farmaceutiskt acceptabla plaster såsom polypropen eller polyeten, företrädesvis polypropen. Kärnmaterialet bör ha en standardiserad storlek och utformning, sfärisk med en jämn yta är att föredra. Företrädesvis bör kärnmaterialet ha en tillräckligt hög densitet, vilket gör det lämpligt för en fluidiserad bäddprocess. Vidare är det viktigt att kärnmaterialet har en hög renhetsgrad, dvs är fritt från lösliga förorenande föreningar.

Den farmaceutiskt aktiva föreningen anbringas på kärnmaterialet företrädesvis genom att en lösning sprutas på. Den aktiva föreningen bildar därmed ett kompakt skikt på den olösliga kärnan. Farmaceutiskt aktiva föreningar, som används är sådana som har kardiovaskulär, gastrointestinal eller kemoterapeutisk verkan, i synnerhet adrenergiska betablockerare och antibiotika. Exempel på lämpliga farmaceutiska föreningar som kan påföras kärnmaterialet är salter av alprenolol, metoprolol, kinidin, magnesium och ampicillin. De resulterande partiklarna eller kornen har en storlek på 0,2-3,0 mm, företrädesvis 0,3-1,0 mm. Det är emellertid möjligt att göra beredningar med kontrollerad frisättning enligt förfarandet ovan för de flesta läkemedel för vilka sådana beredningar är önskvärda, under förutsättning att läkemedlen kan lösas upp i ett lösningsmedel, som kan avdunsta under framställningen.

De enligt uppfinningen framställda kornen är kompakta, vilket innebär att porositeten är mindre än 15 %.

Kornen belägges med ett polymermembran som modifierar och kontrollerar frisättningen av läkemedlet. Polymermembranet kan frisätta läkemedel enligt olika frisättningsprofiler, t ex pH-beroende, magsaftresistent dragering, pH-oberoende med eller utan fördröjning. Den mest betydelsefulla användningen är pH-oberoende kontrollerad frisättning i pH-inter-

vallet 1-8. Exempel på lämpliga polymermaterial är etylcellulosa, hydroxipropylmetylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, hydroxipropylmetylftalat (t ex HP 55), cellulosaacetatftalat, Eudragit® RL, Eudragit® RS. Etylcellulosa kan användas ensamt eller i kombination med t ex en vattenlöslig polymer såsom hydroxipropylmetylcellulosa för att justera permeabiliteten av det täckande skiktet.

Etylcellulosa finns i varianter som har olika viskositet. I de nedan angivna exemplen används etylcellulosakvaliteter med en viskositet av 10,50 eller 100 mPas, men också andra sorters etylcellulosa är användbara.

Eudragit® är handelsnamnet för ett antal substanser, som används för filmdragering, vilka är gjorda utgående från akrylharts och framställs av Röhm Pharma. T ex är Eudragit RL och RS sampolymerer som syntetiserats av estrar av akryl- och metakrylsyra med litet innehåll av kvarternära ammoniumgrupper. Molförhållandet mellan dessa ammoniumgrupper och de återstående neutrala (met)akrylsyraestrarna är 1:20 för Eudragit® RL och 1:40 för Eudragit® RS, vilket ger olika permeabilitetsegenskaper. Andra varianter av Eudragit, som kan användas är Eudragit L, Eudragit S och Eudragit E.

Pigment och/eller mjukgörare kan sättas till polymerlösningen för att förbättra de tekniska egenskaperna hos membranet eller förändra frisättningsprofilen. Exempel på mjukgörare som kan användas är citratestrar, acetylerade monoglycerider och glycerintriacetat.

Den nya beredningen har åtskilliga fördelar, t ex innehåller partiklarna en hög procentsats aktivt ämne och är inte förorenade med lösliga inerta föreningar, vilket är fallet när kärnor av t ex laktos eller socker täcks med en terapeutiskt aktivt förening. Detta är speciellt viktigt när beredningen används för parenteral administrering.

Genom att använda små täta partiklar av t ex kiseldioxid som kärnmaterial är det möjligt att erhålla korn (granuler) som innehåller en hög koncentration av den aktiva föreningen, vilket är en fördel för beredningar som ges i stora doser, t ex magnesiumklorid.

En fördel med den nya beredningen är att det i allmänhet behövs mindre mängd polymermaterial för att erhålla fördröjd frisättning av läkemedlet, när de olösliga kärnorna belägges genom att på dessa applicera en aktiv förening i jämförelse med när beredningar som har ett lösligt kärnmaterial belägges (jfr Figur 1).

Beredningen framställd enligt uppfinningen kan administreras via skilda vägar t ex oralt eller parenteralt. Ett exempel på intravenös administrering är via läkemedelsadministreringsanordningen, som beskrivs i EP-B1-59694.

När man använder de enligt uppfinningen framställda kornen överdragna med en aktiv förening för oral administrering är det möjligt att forma beredningen som granuler, vilka fylls i hårdgelatinkapslar, eller små påsar, eller forma dem till tabletter och ändå erhålla den önskade plasmakoncentrationsprofilen och längden av effekten efter administreringen.

När de små kornen formas till tabletter blandas de med tillsatsmedel innehållande t ex mikrokristallin cellulosa, såsom Avicel® som förbättrar tabletterinasegenskaperna och underlättar sönderfallet av tabletten, varvid de individuella kornen frisätts.

Uppfinningen gör det möjligt att erhålla en minskad doseringsfrekvens och ändå ha en nästan konstant koncentration av läkemedlet i plasma under hela perioden fram till nästa dos administreras. En enda dosering per dag är ofta tillräcklig med den nya beredningen.

Vid framställning av kornen upplöses den farmaceutiskt aktiva föreningen i ett lämpligt lösningsmedel t ex metylenklorid, etanol, isopropylalkohol eller vatten och sprayas på det olösliga kärnmaterialet i en dragékittel eller företrädesvis i en fluidiserad bädd och lösningsmedlet torkas bort. De erhållna kornen belägges sedan med ett skikt av en polymer såsom beskrivits ovan. Den polymera blandningen löses upp i ett lösningsmedel såsom etanol, isopropylalkohol och/eller metylenklorid. Sprayningen kan utföras i en dragékittel men sker företrädesvis i en fluidiserad bädd. Etylcellulosa kan också påföras från en vattenhaltig dispersion (latex).

Den enligt uppfinningen framställda beredningen är särskilt fördelaktig när en kontrollerad och konstant frisättning av en terapeutiskt aktiv förening är önskvärd.

Uppfinningen beskrivs i detalj i följande exempel:

#### Exempel

##### Exempel 1

##### Kärnor

Metoprololfumarat	1440 g
Metylenklorid	9618 g
Etanol 95 %	3888 g
SiO <sub>2</sub> (0,15-0,25 mm)	375 g

##### Polymerskikt

Etylcellulosa 10 mPas	265,6 g
Hydroxipropylmetylcellulosa	58,4 g
Acetyltributylcitrat	36,0 g
Metylenklorid	6141 g
Isopropylalkohol	1544 g

I en fluidiserad bädd granulator sprayades metoprololfumarat från en lösning av 95 % etanol på kärnor av kiseldioxid. 400 g av de så bildade kornen (fraktion 0,4-0,60 mm) täcktes med polymerlösningen innehållande etylcellulosa 10 mPas, hydr-

oxipropylmetylcellulosa och acetyltributylcitrat genom att en lösning av de nämnda substanserna i metylenklorid och isopropylalkohol sprayades på. De dragerade kornen fylldes sedan i hårdgelatinkapalar.

Exempel 2-3 och Referens 1

<u>Kärnor</u>	2	3	Ref 1
Metoprololsuccinat	1440 g	1440 g	1440 g
Metylenklorid	9618 g	9618 g	9618 g
Etanol 95 %	3888 g	3888 g	3888 g
SiO <sub>2</sub> (0,15-0,25 mm)	375 g		
Glas (0,2 mm)		375 g	
NaCl (0,15-0,25 mm)			375 g

Polymerskikt

400 g av granulerna (fraktion 0,4-0,5 mm) ovan täcktes med en beredning innehållande

Etylcellulosa 10 mPas	52,3 g
Acetyltributylcitrat	8,6 g
Metylenklorid	1111 g
Isopropylalkohol	218 g

Metoprololsuccinat sprayades på kärnorna av kiseldioxid respektive glas och natriumklorid från en lösning av 95 % etanol och metylenklorid. De så formade kornen dragerades genom sprayning med en polymerlösning innehållande etylcellulosa mPas och acetyltributylcitrat upplöst i metylenklorid och isopropylalkohol. Figur 1 visar den ackumulerade frisättningen av metoprololsuccinat under 20 timmar. Såsom kan ses från figuren erhöles kontrollerad och nästan konstant frisättning av den aktiva föreningen när den aktiva föreningen påfördes kiseldioxid eller glas, medan en kärna av lösligt natriumklorid resulterade i en avsevärt högre initial frisättningshastighet, vilket också illustreras i Figur 2 (Referens 2 nedan) där lösligt kaliumklorid användes som kärnmaterial.

Referens 2Kärnor

Metoprololsuccinat	2000 g
KCl (0,1-0,2 mm)	400 g
Metylenklorid	13360 g
Etanol 95	7900 g

400 g av granulerna enligt Referens 2 täcktes med en beredning innehållande

Polymerskikt

Etylcellulosa 10 mPas	135,3 g
Eudragit® RS	27,4 g
Acetyltributylcitrat	27,4 g
Metylenklorid	4469 g
Isopropylalkohol	661 g

Granulerna formades såsom beskrivits i tidigare exempel.

Exempel 4-6Kärnor

	Exempel		
	4	5	6
Metoprololsuccinat	1440 g	1440 g	1440 g
Metylenklorid	9618 g	9618 g	9618 g
Etanol 95 %	3888 g	3888 g	3888 g
SiO <sub>2</sub> (0,15-0,2 mm)	375 g		
SiO <sub>2</sub> (0,25-0,3 mm)		375 g	
SiO <sub>2</sub> (0,4-0,5 mm)			375 g

400 g av granulerna enligt exempel 4-6 täcktes med en beredning innehållande

Polymerskikt

	granulat enligt Exempel		
	4	5	6
Etylcellulosa 10 mPas	187,2 g	144,0 g	92,2 g
Hydroxipropylmetylcellulosa	46,8 g	36,0 g	23,0 g
Acetyltributylcitrat	26,0 g	20,0 g	12,8 g
Metylenklorid	4428 g	3408 g	2168 g
Isopropylalkohol	1114 g	858 g	546 g

Beredningarna framställdes såsom beskrivits ovan. I bifogade Tabell 1 anges frisättningen av metoprololsuccinat 25 under 20 timmar. Alla beredningar gav en kontrollerad frisättning av läkemedlet under en lång tidsperiod.

#### Exempel 7

##### Kärnor

Magnesiumklorid, hexahydrat	1100 g
Etanol 99,5 %	6200 g
Kiseldioxid (0,15-0,30 mm)	400 g

##### Polymerskikt

Etylcellulosa 50 mPas	533 g
Metylenklorid	14107 g
Isopropylalkohol	5481 g

Magnesiumklorid ( $MgCl_2$ ) sprayades på kärnor av kiseldioxid från en lösning av 99,5 % etanol. 400 g av de så bildade kornen dragerades med etylcellulosa 50 mPas från en lösning i metylenklorid och isopropylalkohol, varvid granuler innehållande 347 mg/g av magnesiumklorid ( $MgCl_2$ ) erhöles. Fri-sättningen in vitro av läkemedlet var 38 % efter 1 timme, 58 % efter 2 timmar och 82 % efter 6 timmar.

#### Exempel 8

##### Kärnor

Ampicillin-Na	600 g
Etanol 95 %	894 g
Renat vatten	1020 g
Glas (0,5 mm)	500 g

##### Polymerskikt

Etylcellulosa 100 mPas	15 g
Metylenklorid	600 g
Isopropylalkohol	150 g

Ampicillin-Na sprayades på kärnor av glas från en lösning i etanol/vatten. 500 g av ampicillin-Na-kornen dragerades med



en polymerlösning av etylcellulosa 100 mPas i metylenklorid/isopropylalkohol. Efter upplösning i 40 minuter in vitro hade 50 % av läkemedelsinnehållet frisatts från kornen.

#### Exempel 9

##### Kärnor

Metoprololsuccinat	1440 g
Metylenklorid	9618 g
Etanol 95 %	3888 g
SiO <sub>2</sub> (0,15-0,25 mm)	375 g

##### Polymerskikt

Etylcellulosa N-10	166,2 g
Hydroxipropylmetylcellulosa	39,0 g
Acetyltributylcitrat	22,8 g
Metylenklorid	3889 g
Isopropylalkohol	978 g

##### Tabletthjälpmedel

Mikrokristallin cellulosa	429,3 g
Majsstärkelse	67,1 g
Laktospulver	40,3 g
Polyvidon	55,5 g
Renat vatten	314,7 g
Magnesiumstearat	1,2 g

##### Tablettöverdrag (12500 tabletter)

Hydroxipropylmetylcellulosa 6 mPas	159,6 g
Polyetylglykol 6000	39,9 g
Färgämne, titaniumdioxid	39,9 g
Renat vatten	1356 g
Paraffin	1,6 g

Metoprololsuccinat sprayades på kärnor av kiseldioxid enligt den metod som beskrivits i föregående exempel. 400 g av de så erhållna kornen (fraktionen 0,4-0,63 mm) täcktes den ovan beskrivna polymerlösningen. De dragerade kornen av metoprololsuccinat blandades med tillsatsämnen i lika delar

och efter tillsats av Mg-stearat 0,1 % pressades den torra blandningen till tabletter. Slutligen dragerades tabletterna i en dragékittel med den ovan beskrivna polymerlösningen.

De mycket små partiklarna, 0,15-0,25 mm av tät SiO<sub>2</sub>, som används som kärmaterial bidrar till en hög halt läkemedel i de små korn som bildats (0,4-0,63 mm) och bidrar på så sätt till en minskad storlek hos den slutgiltiga beredningen.

Tabell 1 sammanfattar frisättningsdata av läkemedel för beredningarna enligt exemplen 1-6 och 9 samt referensexemplen 1 och 2.

#### Biofarmaceutiska studier

En tillämpning för oralt bruk av föreliggande uppfinning (Exempel 9) åskådliggörs i Figur 3. Multipelenhetssystemet tillämpades på metoprololsuccinat för att hitta en beredning för dosering i gång per dag med en jämn plasmakoncentrationsprofil under 24 timmar.

En enda dos av 190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 200 mg metoprololtartrat) i en beredning med kontrollerad frisättning enligt föreliggande uppfinning administrerades till 10 friska män. Plasmakoncentrationerna av metoprolol jämfördes med plasmakoncentrationerna efter en enda dos av en tablett med fördröjd frisättning (Durules® baserad på principen med olöslig matris, som innehöll 200 mg metoprololtartrat. Såsom kan ses gav beredningen enligt uppfinningen en nästan konstant plasmakoncentrationsprofil av metoprolol, medan matristabletten gav en oönskad hög uppgång i plasmakoncentrationen under de första timmarna efter administreringen.

Det bästa sättet att utföra uppfinningen anses för närvarande vara enligt exempel 9.

Tabell 1. Ackumulerad frisättning in vitro av metoprolol i en fosfathuffert med pH 6,8.  
Metod: UCP apparat Nr II, roterande paddel vid 100 rpm.

Exempel Nr.	Fig. Nr.	Kärn- material	Konc. metoprolol i kornen mg/g	Procentuell frisättning under tiden (h)																
				1	2	3	4	6	8	10	12	14	16	18	20					
1		SiO <sub>2</sub>	434	1	2	5	11	25	39	52	62	69	74	78	81					
2	1	SiO <sub>2</sub>	703	9	15	22	27	38	47	56	64	71	78	84	88					
3	1	glas	688	12	20	28	34	45	55	63	71	77	84	89	92					
Ref. 1	1	NaCl	686	5	32	51	65	81	89	93	96	98	99	100	100					
Ref. 2	2	KCl	619	8	23	32	40	53	63	73	79	84	87	90	92					
4		SiO <sub>2</sub>	513	1	2	3	8	21	34	48	61	72	80	84	88					
5		SiO <sub>2</sub>	565	1	2	4	8	19	29	40	51	62	71	78	83					
6		SiO <sub>2</sub>	620	4	8	12	17	28	37	46	54	62	68	74	79					
9	3	SiO <sub>2</sub>	533	7	13	18	23	33	43	52	61	69	76	82	86					

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä helmien valmistamiseksi tarkoituksena tuottaa hallitusti vapauttavia tuotteita, **tunnettu** siitä, että liuottimeen liuotettua farmaseuttisesti aktiivista yhdistettä levitetään tiiviille, liukenemattomalle ydinmateriaalille, jonka huokoisuus on alle 15 % ja jonka koko on 0,1-2 mm, liuotin kuivataan pois ja saadaan helmiä, jotka on päällystetty aktiivisen yhdisteen tiiviillä kerroksella ja joiden koko on 0,2-3,0 mm, minkä jälkeen saadut helmet päällystetään edelleen vapautumista säätävällä polymeerimembraanilla.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä helmien valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että ydinmateriaalin koko on 0,1-0,5 mm ja farmaseuttisesti aktiivisella yhdisteellä päällystetyn ydinmateriaalin koko on 0,3-1,0 mm.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä helmien valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että ydinmateriaali on piidioksidi.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä helmien valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että ydinmateriaalina ovat pienet lasihiukkaset.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä helmien valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että helmet sisältävät farmaseuttisesti aktiivista yhdistettä, jolle halutaan viivytettyä lääkkeen vapautumista.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä helmien valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että helmien sisältämää farmaseuttisesti aktiivista yhdistettä on määrä antaa oraalisesti tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti.
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä helmien valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että helmien sisältämää farmaseuttisesti aktiivista yhdistettä käytetään sydänverisuoni- tai mahasuolitautien tai kemoterapeuttisella alalla.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä helmien valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että helmien sisältämä farmaseuttisesti aktiivinen yhdiste on adrenergisen beta-salpausaineen suola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä helmien valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että helmien sisältämä farmaseuttisesti aktiivinen yhdiste on antibiootti.

#### Patentkrav

1. Förfarande för framställning av korn för tillverkning av produkter med kontrollerad frisättning, **kännetecknat** av att en farmaceutiskt aktiv förening upplöst i ett lösningsmedel appliceras på ett kompakt, olösligt kärnmaterial med en porositet av mindre än 15 % och med en storlek av 0,1-2 mm, lösningsmedlet torkas bort och korn belagda med ett kompakt skikt av den aktiva föreningen och uppvisande en storlek av 0,2-3,0 mm erhålls, varefter de erhållna kornen ytterligare belägges med ett polymermembran som kontrollerar frisättningen.

2. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av korn, **kännetecknat** av att kärnaterialet har en storlek på 0,1-0,5 mm och kärnaterialet belagt med den farmaceutiskt aktiva föreningen har en storlek av 0,3-1,0 mm.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av korn, **kännetecknat** av att kärnaterialet är kiseldioxid.

4. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av korn, **kännetecknat** av att kärnaterialet är små partiklar av glas.

5. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av korn, **kännetecknat** av att kornen innehåller en farmaceutiskt aktiv förening för vilken en icke omedelbar frisättning av läkemedel önskas.

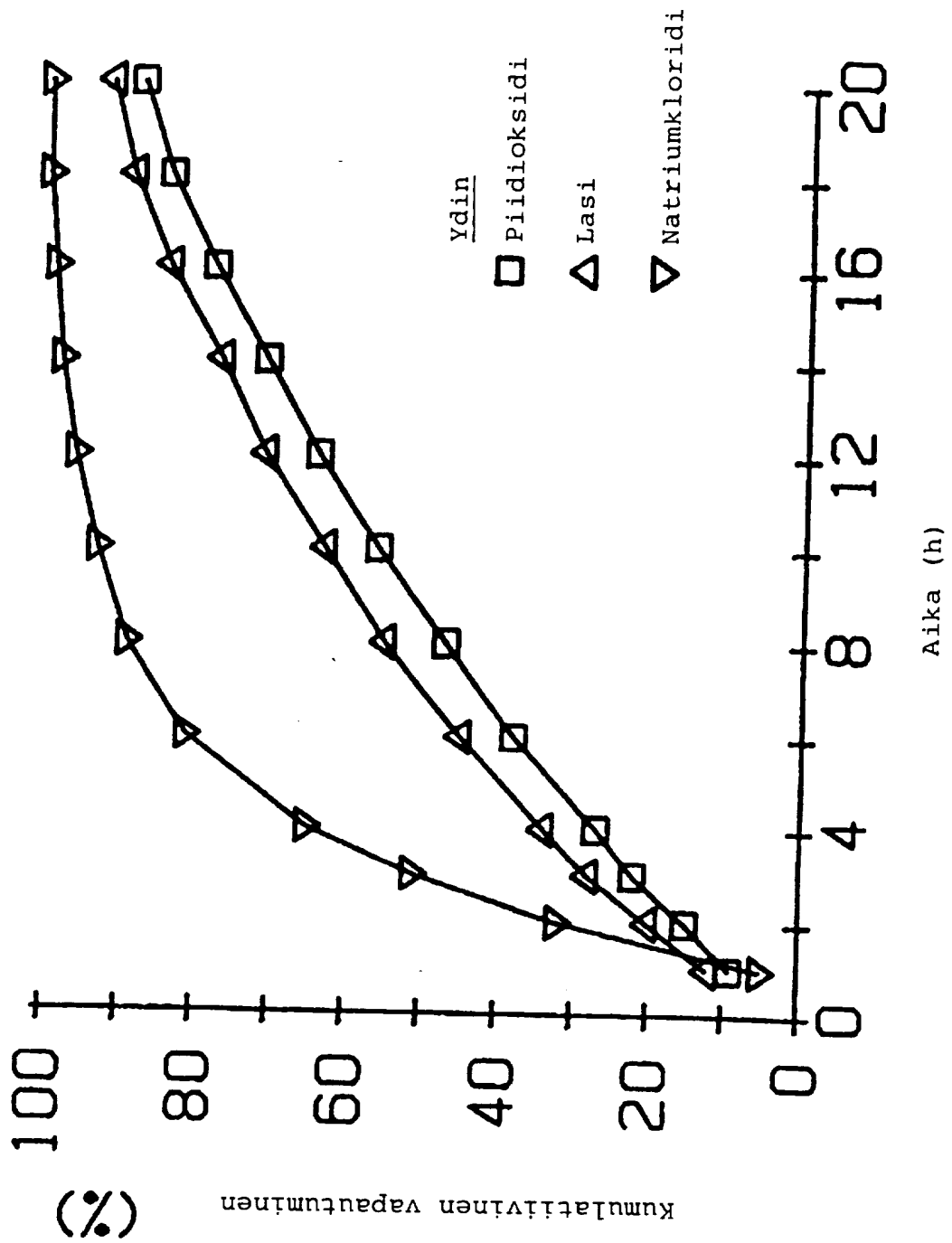
6. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av korn, **kännetecknat** av att den i kornen ingående farmaceutiskt aktiva föreningen är avsedd att administreras oralt eller parenteralt.

7. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av korn, **kännetecknat** av att den i kornen ingående farmaceutiskt aktiva föreningen används i det kardiovaskulära, gastrointestinala eller kemoterapeutiska området.

8. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av korn, **kännetecknat** av att den i kornen ingående farmaceutiskt aktiva föreningen är ett salt av en adrenergisk betablockare.

9. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av korn, **kännetecknat** av att den i kornen ingående farmaceutiskt aktiva föreningen är ett antibiotikum.

FIG. 1



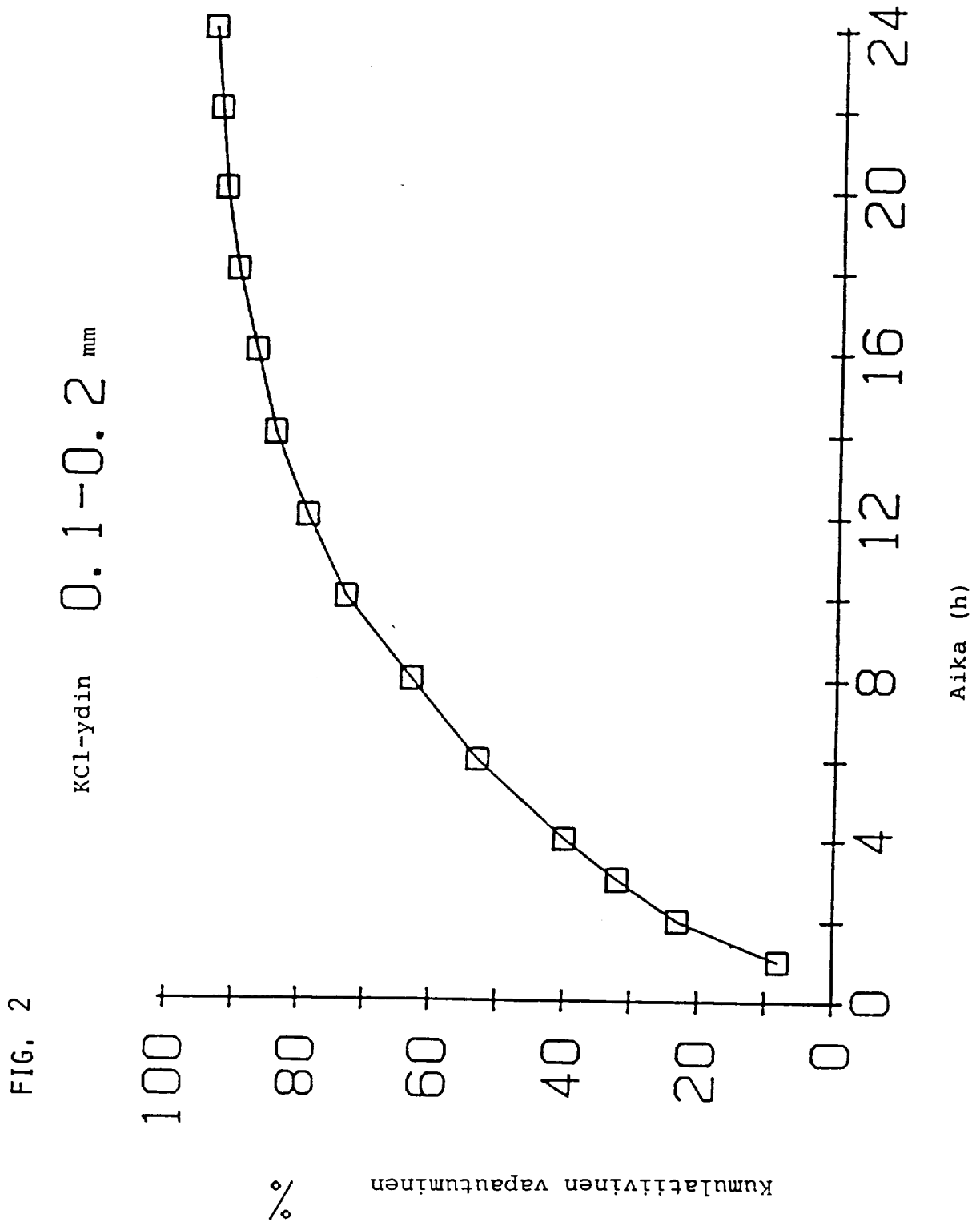




FIG. 3 Metoprololin keskimääräiset (n=10) plasmapitoisuudet yhden annoksen antamisen jälkeen. Annos: metoprololi vastaten 200 mg tartraattisuolaa

