



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 166063

(51) int. Cl.⁸ A 61 K 47/38, 47/30, 9/54

(83)

(21) Patentsøknad nr.	852225	(86) Internasjonal søknad nr.	-
(22) Inngivelsesdag	03.06.85	(86) Internasjonal inngivelsesdag	-
(24) Løpedag	03.06.85	(85) Videreføringssdag	-
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.		(41) Alment tilgjengelig fra	05.12.85
		(44) Utlegningsdag	18.02.91
(71)(73) Søker/Patenthaver	STERWIN AKTIENGESELLSCHAFT, 9 Zeughausgasse, CH-6330 Zug, CH	(72) Oppfinner	PAUL JONATHAN HARRISON, Alnwick, Northumberland, JOHN RICHARD LANGRIDGE, Alnwick, Northumberland, CHRISTOPHER JOHN POTTER, Alnwick, Northumberland. England, GB

(74) Fullmektig Siv.ing. Audun Kristensen,
J.K. Thorsens Patentbureau A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 04.06.84, GB, nr. 8414220.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **BÆRERBELEGG TIL BELEGGING AV ET MEDIKAMENT FOR
OPPNAELSE AV ET FARMASØYTISK PREPARAT MED FOR-
LENGET FRIGIVELSE.**

(57) Sammendrag

En fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat, inneholdende f.eks. 5-(pyridinyl)-2(1H)-pyridon, i enhets doseform med forlenget virkningstid for oral tilførsel. Preparatet består av korn innesluttet i en gelatinkapsel eller lignende. Hvert korn består av en inaktiv partikulær kjerne hvortil det er festet et belegg av medikamentpartikler. Dette belegg er så omgitt av et belegg som fører til den forlengede virkningstiden, bestående av tre forskjellige polymerer som har forskjellig grad av oppløselighet for å oppnå en forlenget virkningstid av medikamentet både ved lave pH-verdier i magesekken og ved høyere pH-verdier utover i tarmen.

Fremstillingen av det belagte farmasøytiske preparat er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) utl.skrift nr. 138683,
Britisk (GB) patentsøknad, publ.nr. 2151920,
Fransk (FR) off.skrift nr. 2313915,
Svensk (SE) utl.skrift nr. 453797.

Foreliggende oppfinnelse vedrører et bærerbelegg, omfattende polymerer med forskjellige oppløselighetsegenskaper til belegging av en medikamentkomponent for oppnåelse av et farmasøytisk preparat med forlenget frigivelse, og det særegne er at bærerbelegget omfatter minst tre polymerer i blanding, idet en første av de ovennevnte polymerer er oppløselig i fordøyelsessaftene ved alle pH-verdier som er tilstede i mage- og tarmkanalen, en andre av de ovennevnte polymerer er i alt vesentlig uoppløselig i fordøyelsessaftene ved pH-verdier under 3, men oppløselig ved pH-verdier på 5 og større, og en tredje av de ovennevnte polymerer er uoppløselig i mage- og tarmkanalen ved alle pH-verdier som normalt finnes der, idet vektforholdet mellom mengden av den tredje polymer og summen av mengdene av de to andre polymerer er fra 3:2 til 2:1.

Disse og andre trekk ved oppfinnelsen fremgår av patentkravene.

Bruken av enteriske belegg på medikamenter for at medikamentene skal kunne passere uforandret gjennom pasientens magesekk og således sikre at den eller de aktive forbindelser frigis i pasientens tynntarm når pH normalt ligger mellom 5,5 og 7,5 og er nå en etablert behandlingsform. Dette forhindrer irritasjon av fordøyelseskanalen og er ofte hensiktsmessig da det således ikke blir nødvendig for pasienten å innta medikamentdosen oftere enn to til tre ganger pr dag for å opprettholde effektive medikamentkonsentrasjoner i blodet. Et betydelig antall syntetiske polymermaterialer har vært foreslått benyttet i slike preparater og beskaffenheten hos de belegg som benyttes i preparatene har variert betydelig avhengig av de ønskede resultater. De syntetiske polymermaterialene som har vært benyttet har omfattet polymerer av vinylmonomerer som vinylpyrrolidon og vinylacetatftalat og de halvsyntetiske cellulosederivatene som celluloseetere og karboksycelluloser, f. eks celluloseacetatftalat og hydrokxypropylmetylcelluloseftalat.

166063

2

I enkelte tilfeller er det nødvendig med en delvis oppløsning av medikamentet i pasientens magesekk, særlig dersom en gradvis oppløsning i både magesekk og tynntarm er ønskelig. Dette fører til problemer pga forskjellene i pH-verdier som opptrer i magesekk og tarm og forskjellene i de kjemiske og fysiske egenskaper hos spesielle medikamenter når de utsettes for disse varierende pH-forhold. Generelt er forskjellene vanskelige å overvinne for medikamenter som inneholder en eller flere aminogruupper i molekylet. Individuelle løsninger må bli funnet for de spesielle problemer som opptrer for hvert system.

I to eller tre tilfeller hvor medikamentet bare er oppløselig ved pH-verdier mellom 1 og 4, kan en oppløsning naturlig finne sted i magesekken, men ikke i tynntarmen. For å overvinne dette problem er det foreslått at en hurtig oppløselig farmakologisk akseptert syre inkluderes i det indre eller i kjernedelen av hver medikamentenhet, idet syremengden kan være to eller tre molekyler pr medikamentmolekyl og dette muliggjør at tilstrekkelig sure betingelser etableres lokalt i tynntarmen slik at medikamentet kan oppløses og absorberes gjennom veggene i tynntarmen. Kjernen er omgitt av et halv-gjennomtrengelig belegg som inneholder en blanding av filmdannende materialer hvor det ene er oppløselig og det andre er uoppløselig i magesaftene (se US-patentskrifter 4.361.546, 4.367.217 og 4.438.091). Det er klart at på en slik måte kan en gradvis frigivning av medikamentet tilveiebringes og følgelig er der en gradvis absorpsjon gjennom veggene i magesekk og tynntarm. Frigivningen er imidlertid begrenset til de særskilte oppløselighetsegenskaper for medikamentet.

Et annet problem oppstår når et medikament har en høy oppløselighet ved den lave pH som finnes i magesaftene og en meget lavere oppløselighet ved den høye pH som finnes i tarmsaftene. Den lave oppløselighet kan likevel være tilstrekkelig for et preparat med forlenget frigivelse. Man har nå truffet på en medikamentgruppe hvor slike oppløselighets-

egenskaper finnes og hvor fremstilling av et preparat med forlenget frigivelse er påkrevd.

I GB-patentskrift 2.065.642 er det beskrevet en rekke 5-(pyridinyl)-2-(1H)-pyridoner som er rapportert å være nyttige som hjertestimulerende midler, men de har den ulempe at de fjernes raskt fra sirkulasjonen som vist ved plasmaprofilene som er oppnådd etter tilførsel til pasienter. Disse forbindelsene har vist seg å ha en mye større oppløselighet i magesaftene ved pH 1,5 enn de har ved pH 4,5. I et eksempel er oppløseligheten 50 ganger større ved pH 1,5 enn ved pH fra 5 - 8.

Formålet med den foreliggende oppfinnelse er derfor å tilveiebringe et bærerbelegg til belegning av medikamenter for oppnåelse av et preparat med forlenget frigivelse for oral tilførsel. Medikamentene har en høy oppløselighet i magesaftene og fjernes raskt fra sirkulasjonen, noe som kan forhindres ved anvendelse av ovennevnte bærerbelegg.

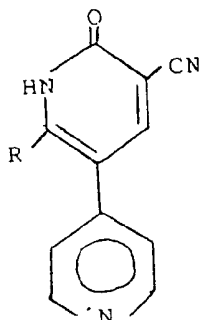
Det ovennevnte preparat med forlenget frigivelse består av en mengde korn som er innesluttet i en kapsel av et material som oppløses i fordøyelsessaftene hvor hvert av de ovennevnte korn har en indre partikulær kjerne med et belegg av partikler av nevnte medikament festet dertil og hvor det ovennevnte belegg er omgitt av et bærerbelegg som fører til forlenget frigivelse av det nevnte preparat og som består av minst tre polymerer i blanding. De tre polymerene er tilstede i et slikt forhold at det gir en vesentlig jevnere frigivelse av medikamentet når kornene passerer gjennom mage- og tarmkanalen.

Vekten av polymeren som er uoppløselig i fordøyelseskanalen er større enn summen av vekten av de to andre polymerene som er tilstede i det omtalte bærerbelegg. En passende vektfordeling av den uoppløselige polymer i forhold til vekten av de to andre polymerer i det omtalte bærerbelegg er som nevnt fra 3:2 til 2:1.

166063

4

Bærerbelegget i henhold til oppfinnelsen har vist seg særlig å være fordelaktig i forbindelse med fremstilling av pyridyl-(1H)-pyridoner i enhetsdoseform for oral tilførsel og med den generelle formel



(I)

hvor R representerer en alkylgruppe med 1 - 4 karbonatomer. Ved oral tilførsel av slike forbindelser er det funnet at konsentrasjonen av medikamentet i plasma raskt øker i løpet av den første timen og avtar så med omtrent to-tredjedeler av den maksimale konsentrasjon oppnådd i løpet av den andre timen. Deretter avtar konsentrasjonen med en redusert hastighet i løpet av den tredje og påfølgende timer. Dersom en enkel dose skal være tilstrekkelig til å opprettholde effektive konsentrasjoner i blodet hos en pasient i flere timer, f. eks 4 eller 8 timer, må en finne frem til et system der bare en del av den tilførte dose er tilgjengelig for absorpsjon på et gitt tidspunkt. Kontinuerlig frigivelse av medikamentet vil opprettholde effektive konsentrasjoner i blodet inntil neste dose tilføres. Oppløsningshastigheten (og dermed tilgjengeligheten) er funnet å være bestemt av pH i de enkelte deler og fordøyelseskanalen.

Når det gjelder pyridyl-pyridoner har man funnet at oppløsningshastigheten er størst i de områder i magesekken med lavest pH og oppløsningshastigheten avtar med økende pH i øvre del av tarmkanalen.

Derfor vil de anvendte polymerer og fordelingen av disse i det omtalte bærerbelegg bestemme frigivelsesegenskapene for medikamentet.

Foretrukket anvendes et inert material, f. eks et sukkerbasert material som inaktivt kjernematerial.

Kjernematerialet blir så belagt med medikamentpartikler i fast form. Det kan være nødvendig å omdanne et medikament til et derivat, som f. eks salt, for å få det i fast form. Medikamenter som er tilgjengelig i fast form må eventuelt males for å oppnå partikler som er tilstrekkelig små til at de passende kan festes til kjernematerialpartiklene. De sistnevnte partikler er av en størrelse som vil passer en sikt med en maskevidde tilsvarende US-standard nummer 25 og som vil bli holdt igjen av en sikt med en maskevidde tilsvarende US-standard nummer 30. For å feste de faste medikamentpartikler til det inaktive kjernematerial foretrekkes det at man anvender et godkjent vannoppløselig farmasøytisk klebemiddel som hydroksypropylmetylcellulose av passende type. Den anvendte hydroksypropylmetylcellulose kan være den som er kjent som "Pharmacoat 606" med viskositet 6-cps. En dispersjon av det faste medikament "Pharmacoat 606" fremstilles for å belegge de ovennevnte kjernematerialpartikler eller andre inaktive partikkelformede materialer i en belegningskolonne, og det belagte kjernematerial tørkes ved f. eks 60°C.

Bærerbelegget som fører til forlenget frigivelse består av minst tre polymerer, hvor hver polymer opptrer forskjellig i fordøyelseskanalen. Alle de tre polymerer kan være cellulosederivater og hver av polymerene kan være en blanding. Uansett om hver polymer er alene eller en blanding må de tilfredsstille visse krav med hensyn til oppløseligheten i fordøyelseskanalen.

Den første polymer er oppløselig i fordøyelsessaftene ved alle pH-verdier som er tilstede i mage- og tarmkanalen. Når det gjelder pyridyl-pyridonene inkluderer dette pH-området hvor disse forbindelser utviser maksimal oppløselighet i fordøyelsessaftene og i dette tilfellet er den foretrukne polymer hydroksypropylmetylcellulose. Andre polymerer som kan anvendes er polyvinylpyrrolidon og natriumkarboksymetyl-

166063

6

cellulose. Når det er nødvendig å redusere medikamentets oppløselighetshastighet ved pH-verdier av størrelsesorden 1,5 bør andelen av denne polymer i blandingen være lav f. eks 15 - 20 vekt% eller mindre av polymerblandingen.

Den andre polymer som anvendes er i alt vesentlig uoppløselig i fordøyelsessaftene med pH-verdier under 3, men oppløselig ved pH-verdier på 5 og større. Anvendelse av en slik polymer sikrer at mens denne delen av bærerbelegget i alt vesentlig forblir intakt ved pH-verdier som normalt finnes i magesekken, dvs fra 1,5 - 2,0, øker permeabiliteten av bærerbelegget overfor medikamentet ved pH 5 eller høyere og denne økning i permeabilitet motvirker den reduserte oppløselighet av medikamentet for å redusere pH-avhengigheten for frigivelsestakten. Denne polymer kan begynne å løse seg opp ved pH-verdier under 5, f. eks ved pH 3,5 eller 4. Den foretrukne polymer for dette formål er hydroksypropylmetylcellulose-ftalat. Andre polymerer som passer for dette formål omfatter kopolymerer av de lavere alkylmetakrylatene og polyvinylacetatftalat.

Den tredje polymer som anvendes er uoppløselig ved alle de pH-verdier som normalt er tilstede i mage- og tarmkanalen. I den nedre del av mage- og tarmkanalen kan man normalt vente å finne pH-verdier på omtrent 7,5 og dette er den minimale verdi for uoppløseligheten av den tredje polymer. Den foretrukne tredje polymer er etylcellulose. Andre polymerer som kan benyttes er kopolymerer av lavere alkylmetakrylater hvor den kopolymeriserende monomer inneholder en hydrofil gruppe.

Andre faktorer som virker inn på medikamentets frigivelsestakt omfatter tykkelsen av bærerbelegget og mengdeforholdene av de tre polymerer som er tilstede. Når det gjelder tykkelsen på bærerbelegget er frigivelsestakten langsommere ved alle pH-verdier ved et tykkere bærerbelegg.

Vektforholdene mellom polymerene er viktig for medikamentets frigivelsestakt ved alle pH-verdier. Ved en økning av for-

holdet mellom den første polymer og den tredje polymer øker frigivelsestakten av medikamentet ved lave pH-verdier, dvs i magesekken, mens en reduksjon av dette forhold reduserer frigivelsestakten. En økning av forholdet mellom den andre polymer og den første polymer uten å forandre forholdet av den tredje polymer, øker frigivelsestakten ved pH-verdier over ca 5 og reduserer frigivelsestakten ved pH-verdier under ca 5.

For fremstilling av en enhetsdoseform kan man f. eks tilsette 18 vektdeler av de tre valgte polymerer til 261 vektdeler av et dispersjonsmedium. Når de tre polymerer er celluloseetere og eterestere, er etanol et passende medium. Den oppnådde blanding omrøres inntil den er godt blandet og et oppløsningsmiddel med lavt kokepunkt (f. eks metylenklorid) tilsettes og omrøringen fortsetter inntil oppnåelse av en klar oppløsning. Kjernematerial som er belagt med medikament anbringes i en belegningskolonne eller beholder og oppløsningen av de tre polymerer tilføres gradvis til kolonnen eller beholderen mens en varmluftstrøm strømmer gjennom inntil oppnåelse av tørt belagt kjernematerial omfattende bærerbelegget i henhold til oppfinnelsen.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Alle deler er uttrykt på vektbasis.

UNDEREKSEMPEL 1

Preparat "A"

Fremstilling av kjernematerial belagt med medikament

11 deler hydroksypropylmetylcellulose ("Pharmacoat 606") suspenderes i 111 deler destillert vann. Ytterligere 440 deler vann tilsettes til suspensjonen og blandingen omrøres inntil oppnåelse av en fortynnet "Pharmacoat"-suspensjon.

11 deler 1,2-dihydro-6-metyl-2-okso-5-(4-pyridinyl)-nikotinylnitril omrøres i "Pharmacoat"-suspensjonen til alt er godt blandet. 200 deler kjernematerial (sukrosebasert som

166063

8

vil passere en maskevidde tilsvarende US-standard nr 25 og holdes igjen ved en maskevidde tilsvarende US-standard nr 30) anbringes i en belegningskolonne eller beholder og den fortynnede "Pharmacoat"-suspensjon tilsettes gradvis mens en forstøvende varmluftstrøm føres gjennom. Etter at all "Pharmacoat"-suspensjonen er tilsatt, fortsettes varmluftstrømmen inntil det belagte kjernematerial er tørt.

EKSEMPEL 1

I en passende beholder er det anbragt 261 deler etanol, 11,70 deler etylcellulose, 3,60 deler hydroksypropylmetylcellulose og 2,70 deler hydroksypropylmetylcelluloseftalat. Blandingen omrøres inntil den er godt dispergert og 621 deler metylenklorid tilsettes dispersjonen. Det oppnås en klar oppløsning.

I en belegningskolonne eller beholder anbringes 222 deler belagt kjernematerial som er behandlet som beskrevet i under-eksempel 1. Mens en forstøvende varmluftstrøm føres gjennom kolonnen eller beholderen tilsettes gradvis den ovennevnte klare oppløsning til kolonnen eller beholderen. Etter tilsetning av hele oppløsningen til kolonnen eller beholderen fortsettes varmluftstrømmen inntil kjernematerialet er tørt.

Produktet som består av kjernematerial som først er belagt med medikament og deretter med et bærerbelegg bestående av tre polymerer fjernes fra kolonnen og etter avkjøling til romtemperatur veies det ut i mengder som hver inneholder den påkrevde medikamentmengde og innsluttes deretter i harde gelatinkapsler av standard type som lukkes.

EKSEMPEL 2

272,72 deler kjernematerial (som vil passere en maskevidde tilsvarende US-standard nr 25 og holdes igjen av en maskevidde tilsvarende US-standard nr 30) ble belagt med en blanding av 15,0 deler av det samme nitril og 15,0 deler hydroksypropylmetylcellulose (6 cps) som beskrevet i under-eksempel 1.

En belegningsoppløsning som gir et preparat med forlenget frigivelse fremstilles fra 6 deler etylcellulose, 2 deler hydroksypropylmetylcellulose (6 cps) og 2 deler hydroksypropylmetylcelluloseftalat og anvendes til å belegge det allerede belagte kjernematerial som beskrevet i eksempel 1. Den etterfølgende prosedyre er også som beskrevet i eksempel 1.

EKSEMPEL 3

Kjernematerial belegges med nitril som beskrevet i eksempel 2. En belegningsoppløsning som gir et preparat med forlenget frigivelse fremstilles fra 12,42 deler etylcellulose, 4,14 deler hydroksypropylmetylcellulose (6 cps) og 4,14 deler hydroksypropylmetylcelluloseftalat og den etterfølgende prosedyre er som beskrevet i eksempel 1.

EKSEMPEL 4

Kjernematerial belegges med nitril som beskrevet i eksempel 2. En belegningsoppløsning som gir et preparat med forlenget frigivelse fremstilles fra 15,95 deler etylcellulose, 4,91 deler hydroksypropylmetylcellulose og 3,68 deler hydroksypropylmetylcelluloseftalat og den etterfølgende prosedyre er som beskrevet i eksempel 1.

EKSEMPEL 5

114 deler kjernematerial (som vil passere en maskevidde tilsvarende US-standard nr-25 og holdes igjen av en maskevidde tilsvarende US-standard nr 30) ble belagt med en blanding som er fremstilt fra 15 deler av det ovennevnte nitril og 6,0 deler hydroksypropylmetylcellulose (6 cps) som beskrevet i under eksempel 1. En belegningsoppløsning som gir et preparat med forlenget frigivelse fremstilles fra 5,63 deler etylcellulose, 1,88 deler hydroksypropylmetylcelluloseftalat anvendes for å belegge det allerede belagte kjernematerial som beskrevet i eksempel 1. Den etterfølgende prosedyre er også som beskrevet i eksempel 1.

166063

10

EKSEMPEL 6

Kjernematerial belegges med nitril som beskrevet i eksempel 5. En belegningsoppløsning som gir et preparat med forlenget frigivelse fremstilles fra 6,0 deler etylcellulose, 1,90 deler hydroksypropylmetylcellulose (6 cps) og 2,10 deler hydroksypropylmetylcelluloseftalat. Den etterfølgende prosedyre er som beskrevet i eksempel 1.

Andre nitriler med generell formel 1 fremstilles i form av et preparat med forlenget frigivelse ved å gå frem på samme måte som beskrevet i de ovennevnte eksempler, og metoden kan også benyttes for andre faste medikamenter som har en halveringstid på fra 0,5 til 4 timer og som kan påføres på en kjerne som f. eks er sukrosebasert.

I tillegg til kjerner som er dannet av et eller flere vanligvis krystallinske sukkerarter, med eller uten cellulose, kan uorganisk material som kalsiumfosfat benyttes som kjerne-material.

Preparater med forlenget virkningstid er til stor hjelp for pasienten, da det betyr at pasienten ikke behøver tilførsel av en enhetsdose så ofte som ellers ville vært tilfelle for å opprettholde en effektiv konsentrasjon av medikamentet i blodet. Dette minimaliserer risikoen for å glemme å ta en dose i rett tid såvel som at man unngår nødvendigheten av å ta en dose i løpet av natten.

Virkingen av den kontrollerte frigivelsen in vivo som et resultat av bruk av preparater omfattende et bærerbelegg i overensstemmelse med den foreliggende oppfinnelse resulterer i en kontrollert og reproduserbar terapi ved at man unngår varierende plasmakonsentrasjoner av det medikament som anvendes. Slike variasjoner er ellers vanlige for et medikament med en halveringstid fra 1 til 3 timer. Det oppnås kontinuerlig frigivelse av medikamentet mens det passerer mage- og tarmkanalen ved anvendelse av de tre polymerer som beskrevet

ovenfor i form av et bærerbelegg og dette oppnås ved en enkel belegningsprosedyre.

De fremstilte preparater omfattende et bærerbelegg i overensstemmelse med den foreliggende oppfinnelse sammenlignes med kjente perler inneholdende den samme mengde 1,12-dihydro-6-metyl-2-okso-5-(4-pyridinyl)nikotinylnitril (forbindelse A), for å bestemme forbindelsens biotilgjengelighet. Preparatene med bærerbelegg i henhold til oppfinnelsen ble fremstilt ved å benytte inaktivt kjernematerial slik at hver kapsel inneholdt:

Forbindelse A	15,0 mg
"Pharmacoat 606"	6,0 mg
Inaktivt kjernematerial (maskevidde 25 - 30)	114,0 mg
Etylcellulose	6,0 mg
"Pharmacoat 606"	1,9 mg
HP-50 (hydroksypropylmetylcellulose)	2,1 mg

Totalvekten av kapselinnholdet var 145,0 mg og kapselen inneholdt 15,0 mg forbindelse A.

Perler som er fremstilt på vanlig måte inneholdt henholdsvis 5 mg og 10 mg av forbindelse A som hver ble gitt for å tilveiebringe referansemengden av forbindelse A. Sammensetningen av de to perler var følgende:

Kjerne:

Forbindelse A	10 mg	5 mg
Laktose	209 mg	104,5 mg
Pre-gelatinert stivelse	80 mg	40 mg
Mikrokrystallinsk cellulose		
"AVICEL"	100 mg	50 mg
Magnesiumstearat	<u>1 mg</u>	<u>0,5 mg</u>
Totalt i kjernen:	400 mg	200 mg

166063

12

Belegg:

Hydroksypropylmetylcellulose	8,33 mg	3,7 mg
Glyseryltriacetat	1,67 mg	0,739 mg
Titandioksyd	0,265 mg	1,480 mg
Quinolon gul lakkfarge	0,175 mg	0,0704 mg
Erytrosin lakkfarge	0,060 mg	
Indigo Carmin lakkfarge	_____	<u>0,0131 mg</u>
Totalt:	410,5 mg	206,0 mg

De vanlig anvendte perler og de ovennevnte kapsler ble gitt til et antall frivillige personer og plasmakonsentrasjonen av forbindelse A ble bestemt ved forskjellige tidsintervaller, fra 0,17 til 24 timer etter tilførsel. Kurver ble tegnet på grunnlag av de oppnådde resultater. En periode på en uke ble tillatt mellom første og andre gangs behandling.

Plasmaprøver ble tatt av hver frivillig etter 10, 20, 30 og 45 minutter i løpet av den første time etter tilførsel, deretter hver halvtime fra 1 - 4 timer og så 5, 6, 7, 11, 14 og 24 timer etter tilførsel. Parametrene som bestemmes omfattet den maksimale medikamentkonsentrasjon i plasma (C_{maks}) og tiden inntil oppnåelse av maksimal konsentrasjon (t_{maks}). Ut fra kurvene av plasmakonsentrasjon mot tid opp til siste prøvetagning, ble arealet under kurvene beregnet (AUC). Kurvene tilveiebringer plasmaprofiler hvorfra følgende gjennomsnittsverdier ble bestemt:

	<u>C_{maks}</u>	<u>T_{maks}</u>
	ng/ml	Tid (timer)
Vanlige perler	422	0,67
Kapsler	132	2,95

Plasmaprofilene oppnådd med kapsler var mye flatere og bredere enn profilene som ble oppnådd ved å benytte kjente perler.

Den gjennomsnittlige biotilgjengelighet var 92 %. Dette tallet baserer seg på arealet (AUC) under kurven bestemt som angitt ovenfor.

Antall frivillige med en biotilgjengelighet på minst 75 % av den som ble oppnådd for vanlige perler var 10 ut av 10 for kapslene. Tallet 75 % blir sett på som et kriterium for at et preparat skal ha en tilfredsstillende forlenget frigivelses-tid, og det er tydelig at dette konsekvent er oppnådd når det gjelder de ovennevnte kapsler. Ingen bivirkninger ble observert hos frivillige som mottok kapsler. Det er derfor tydelig at de sistnevnte kapsler er meget tilfredsstillende for utforming av preparater med høy oppløselighet i magesaftene og en lavere, men likevel vesentlig oppløselighet i saftene som er tilstede i tynntarmen, til å oppnå forlenget frigivelse.

PATENTKRAV:

1. Bærerbelegg, omfattende polymerer med forskjellige oppløselighetsegenskaper til belegging av en medikamentkomponent for oppnåelse av et farmasøytisk preparat med forlenget frigivelse,
k a r a k t e r i s e r t v e d at bærerbelegget omfatter minst tre polymerer i blanding, idet en første av de ovennevnte polymerer er oppløselig i fordøyelsessaftene ved alle pH-verdier som er tilstede i mage- og tarmkanalen, en andre av de ovennevnte polymerer er i alt vesentlig uoppløselig i fordøyelsessaftene ved pH-verdier under 3, men oppløselig ved pH-verdier på 5 og større, og en tredje av de ovennevnte polymerer er uoppløselig i mage- og tarmkanalen ved alle pH-verdier som normalt finnes der, idet vektforholdet mellom mengden av den tredje polymer og summen av mengdene av de to andre polymerer er fra 3:2 til 2:1.
2. Bærerbelegg som angitt i krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at ovennevnte første polymer utgjør 20 vekt% eller mindre av polymerblandingen.

166063

14

3. Bærerbelegg som angitt i krav 1 eller 2, karakterisert ved at ovennevnte første polymer er hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon eller natriumkarboksymetylcellulose.

4. Bærerbelegg som angitt i krav 1 - 3, karakterisert ved at ovennevnte andre polymer er hydroksypropylmetylcelluloseftalat eller en kopolymer av et lavere alkylmetakrylat og polyvinylacetatftalat.

5. Bærerbelegg som angitt i krav 1 - 4, karakterisert ved at ovennevnte tredje polymer er etylcellulose eller en kopolymer av et alkylmetakrylat med en komonomer som har en hydrofil gruppe.