



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **171004**

(13) B

(51) Int Cl⁵ A 61 K 9/26

Styret for det industrielle rettsvern

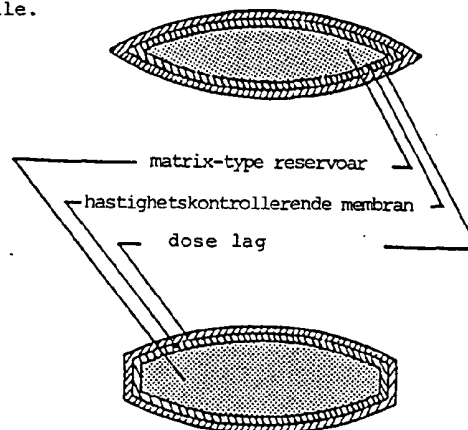
(21) Søknadsnr	852966	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	25.07.85	(85) Videreferingsdag	
(24) Løpedag	25.07.85	(30) Prioritet	26.07.84, IT, 48632/84
(41) Alm. tilgj.	27.01.86		
(44) Utlegningsdato	05.10.92		

(71) Patentsøker Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite SpA, 47, Viale Shakespeare, I-00144 Roma, IT
(72) Oppfinner Paolo Colombo, Pavia, IT
 Ubaldo Conte, Busto Arsizio (Varese), IT
 Alberto Reiner, Como, IT
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** **Fremgangsmåte for fremstilling av en utleveringsanordning som i nærvær av en oppløsningsvæske frigir en biologisk aktiv bestanddel ved en i praksis konstant hastighet under en utvidet tidsperiode**

(56) **Anførte publikasjoner** EP patentsøknad, publ. nr. 92060, DE off. skrift nr. 3013059, US patent nr. 4140756.

(57) **Sammendrag** En utleveringsanordning for en nulte ordens frigivelse av en aktiv bestanddel til en oppløsningsvæske innbefatter et reservoar bestående av en fast matrix av en homogen blanding av et polymert materiale, minst en del av den aktive bestanddel og et additiv er oppløselig i oppløsningsvæsken med negativ løselighetsvarme, et første belegg utenpå det faste matrixtype-reservoar, hvilket er en frigivelses-hastighetskontrollerende uoppløselig membran som modulerer den aktive bestanddels frigivelse ifølge den forønskede kinetikk; og en annen, beskyttende membran utenpå den frigivelseshastighetskontrollerende membran, bestående av et oppløselig polymert materiale.



Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en utleveringsanordning for en nulte ordensfrigivelse, dvs. ved konstant frigivelseshastighet, av en aktiv bestanddel i en væskefase hvori den aktive bestanddel enten i seg selv er oppløselig eller kan bringes i oppløselig tilstand. Denne regel for konstant frigivelseshastighet er beskrevet matematisk ved ligningen.

$$\frac{dQ}{dt} = \text{konstant}$$

hvori $\frac{dQ}{dt}$ er frigivelseshastigheten, og Q er mengde substans frigitt ved tiden t; eller alternativt, i integrert form, som

$$Q = \text{konstant} \times t,$$

hvilket viser at mengde frigitt substans er en lineær funksjon av tiden.

Uttrykket "aktiv bestanddel" er brukt her og er ment å tolkes i videste forstand som omfattende en hvilken som helst kjemisk substans eller forbindelse som vil gi en bioaktiv eller farmakologisk respons enten på anbringelsesstet eller på et sete i avstand derfra. Insekticider, gjødningsstoffer, farmasøytiske midler og næringsmidler er derfor inkludert, skjønt ikke som begrensende eksempler, i den til siktede mening av "aktiv bestanddel".

Behovet for midler som er passende for frigivelse av en aktiv bestanddel til en omgivelse hvori substansen er ment å være aktiv, ifølge et programmert frigivelsesskjema, har lenge foreligget innen flere teknologiske sektorer slik som f.eks. insekticid-, gjødnings-, farmasøytiske og helsekostindustrier.

Hensikten med en programmert frigivelse er å oppnå selektivitet og nøyaktighet i utlevering av den optimale mengde bioaktiv substans til det ønskede mål, samtidig som ikke-målseter påvirkes ytterst lite, i på forhånd utvalgte tidsrom og i så lang tid det måtte være ønskelig for å oppnå maksimal effektivitet.

På jordbruksområdet er f.eks. et mål å tilveiebringe en intens og forlenget insekticid aktivitet, og samtidig minisere forgiftning av jordsmonn og vann. På det farmakologiske området er det et mål å opprettholde et konstant

plasmanivå av et medikament innenfor det terapeutisk effektive område i lang tid.

Blant de kontrollerte frigivelsessystemer og anordninger er de med konstant frigivelseshastighet (nulte ordens frigivelseshastighet) gjenstand for spesiell interesse.

Selv om anvendelsesområdet for anordningen fremstilt ifølge oppfinnelsen på ingen måte er begrenset til det farmasøytiske felt, vil det i det etterfølgende for enkelhets skyld refereres til administrering av terapeutisk effektive substanser, for hvilke nødvendigheten av å tilveiebringe nulte ordens frigivelse av medikamentene er spesielt viktig.

For anvendelse i det farmasøytiske området kan anordningen fremstilt ifølge oppfinnelsen være en av de vanlige doseringstyper slik som tabletter, kapsler, pastiller, discoider, rektale og vaginale stikkpiller o.l. Flere doseringsanordninger av type med "forsinket frigivelse" eller "sakte frigivelse" er tilgjengelig på markedet. Imidlertid viser de farmakologiske analyser av blodprøver tatt fra pasienter som benytter slike typer, tilstedeværelse av en topp i plasmakonsentrasjonen (som hyppig forårsaker ubehagelige bivirkninger) fulgt av et plutselig fall i konsentrasjonen, godt under terskelen for terapeutisk effektivitet. I beste fall kan det oppnås en viss forlengelse av den terapeutiske aktivitet, men ulempene ved de konvensjonelle brukstyper med øyeblikkelig frigivelse er ikke eliminert.

Nylig har et oralt administrerbart indometacinholdig farmasøytisk preparat blitt markedsført som frigir den aktive substans ved konstant frigivelseshastighet. Denne nye administreringsform (OROS) omfatter en kjernetablett inneholdende medikamenter og eksipienter, hvor minst en av disse utviser osmotisk aktivitet, og som er belagt med en semipermeabel polymer membran. Membranen er permeabel bare overfor vann og er forsynt med en liten åpning. Etter administrering forårsaker den osmotiske komponent i kjernen en innstrømning av vann som bevirker oppløsning av medikamentet. Forskjellen i osmotisk trykk fører til utstrømning av en mett medikamentløsning fra åpningen. Så lenge som uoppløst medikament og/eller osmotisk substans er tilbake er

trykkgradienten konstant, og hastigheten til utstrømningen av medikament gjennom åpningen forblir av nulte orden.

Fordi innholdet av medikament i systemet kontinuerlig avtar med tiden, går imidlertid medikamentkonsentrasjonen under metningsnivået, og den osmotiske trykkgradient og medikamentutstrømningshastigheten avtar eksponentielt mot null. Systemet opphører å virke når isoosmotiske tilstander inntreffer. Selv om omtrent 70% av medikamentinnholdet virkelig frigjøres på en nulte ordensmåte, representerer dette system en alvorlig hindring for kanalisering av hele medikamentløsningen gjennom åpningen i membranen.

Utstrømning av mettet medikamentløsning finner sted kun fra et praktisk talt punktformet område av OROS-tabletten, noe som medfører en ekstremt spesifikk lokalisering og en høy konsentrasjon av frigivelsen av aktiv bestanddel. Dette kan medføre, spesielt når den aktive bestanddel er så aggressiv som indometacin, skader på områder av magesekkens slimhinne som er utsatt for eller er lokalisert i umiddelbar nærhet av det frigjorte medikament. Hovedmålet med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av en utleveringsanordning for nulte ordens frigivelse av en aktiv bestanddel som ikke utviser de ulemper som de kjente anordninger og systemer er beheftet med.

Ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av en utleveringsanordning som i nærvær av en oppløsningsvæske frigir en biologisk aktiv bestanddel ved en i praksis konstant hastighet under en utvidet tidsperiode, hvilken anordning består av

- (a) et reservoar omfattende
- (i) en fast porøs matrix av homogent polymert materiale, hvilket er uoppløselig og usvellbart i oppløsningsvæsken;
 - (ii) et additiv som er oppløselig i oppløsningsvæsken og som har en negativ løslighetsvarme med hensyn på nevnte væske; og
 - (iii) den biologisk aktive bestanddel i det nevnte additiv og biologisk aktive bestanddel er anbrakt i porene av nevnte matrix;

(b) et første, homogent og kontinuerlig belegg av en filmdannende polymer utenpå nevnte reservoar, hvilken polymer er uoppløselig i nevnte oppløsningsvæske hvor nevnte belegg er permeabelt både overfor nevnte væske og overfor en oppløsning av nevnte aktive bestanddel i nevnte væske, og hvor tykkelsen av nevnte første belegg er slik at den etterkommer fullstendig forholdet:

$$\text{tykkelse} = \frac{DxSxC}{R} s$$

hvor

D er diffusjonskonstanten gjennom nevnte første belegg;

S er overflatearealet av nevnte første belegg;

C_s er metningskonstanten for den aktive bestanddel i oppløsningsvæsken; og

R er frigivelseshastigheten.

(c) et andre homogent og kontinuerlig belegg av et filmdannende polymert materiale som er oppløselig i oppløsningsvæsken, overtrukket nevnte første belegg.

Den andre, beskyttende membran, er homogen og innhyller kontinuerlig membranen som kontrollerer frigivelseshastigheten. Denne beskyttende membran er konstruert av et filmdannende polymert materiale som er løselig i oppløsningsvæsken.

Spesielt relevant for formålene med foreliggende oppfinnelse er tykkelsen, h , av membranen som kontrollerer frigivelseshastigheten. Tykkelsen, h , er utledet fra Fick's lov. Fick's lov fastsetter at når først betingelsen for stabiltilstand oppnås, forblir frigivelseshastigheten konstant og uavhengig av tiden dersom en løsning innesluttet i et reservoar som omsluttet av en kontinuerlig polymermembran og den termodynamiske aktivitet for løsningen beholdes konstant innen reservoaret. Når systemets energi tilsvarende diffusjonsenergien for løsningen gjennom membranen, er Fick's lov representert ved

$$\frac{dQ}{dt} = R = \frac{D S C_s}{h}$$

Siden D, S, C_s og h antas å forbli konstant, er mengden løsning som diffunderer gjennom membranen pr. tidsenhet

konstant, dvs. at diffusjonen foregår i samsvar med nulte ordens kinetikk.

Virkemåten av anordningen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse kan beskrives som følger.

5 Løsningsvæsken, f.eks. kroppsvæsker, oppløser først den beskyttende membran og hydrerer membranen som kontrollerer frigivelseshastigheten. Deretter penetrerer løsningsvæsken til innsiden av det faste reservoar og oppløselighetsprosessen av den aktive bestanddel settes således i
10 gang, enten fordi den er i seg selv oppløselig eller fordi dens løselighet aktiveres av "in situ"-tilstedeværelsen av egnede bufferkomponenter, hvilket demonstreres i detalj i det etterfølgende. Deretter oppnår konsentrasjonen av den indre løsningen metningsverdien C_S . Fra dette tidspunkt av,
15 og så lenge konsentrasjonen av den aktive bestanddel forblir lik C_S , vil mengden av frigjort bestanddel fra overflaten av membranen som kontrollerer utleveringshastigheten forbli proporsjonal med tiden; dvs. frigivelsen følger en nulte ordens frigivelseskinetikk. I motsetning til dette gir et
20 ikke-overtrukket reservoar en frigivelse av den aktive bestanddel som er proporsjonal med kvadratroten av tiden (Higuchi's lov).

For å opprettholde betingelsene som bestemmer en nulte ordens kinetikk i så lang tid som mulig, er det
25 vesentlig at konsentrasjonen av den aktive bestanddel forblir hovedsakelig lik C_S , og at pH innen systemet, diffusjonskoeffisienten, overflatearealet og tykkelsen av membranen som kontrollerer utleveringshastigheten forblir hovedsakelig konstant gjennom anordningens hele levetid.

30 Disse mål oppnås med foreliggende oppfinnelse gjennom både den passende utvelgelse av polymere materialer for det faste reservoaret og for membranen som kontrollerer utleveringshastigheten, og utvelgelse av passende additiver; spesielt de additiver som fremmer dannelse av kanalnett-
35 verket gjennom hele det faste reservoar, bufrer løsningen av aktiv bestanddeln, forhindrer svelling av det faste reservoar, og mykner membranen som kontrollerer utleveringshastigheten. Den kvalitative og kvantitative sammensetning av det faste reservoar bestemmes hovedsakelig av den aktive

bestanddels løselighet, som tydeliggjøres av den etterfølgende detaljerte beskrivelse av de forskjellige utførelsesformer av oppfinnelsen og de respektive komponenters deltagelsesmønster.

5

Fast matrixtype-reservoar

Det faste reservoar av matrixtypen omfatter fortrinnsvis fra 3 til 20 vekt% polymert materiale; fra 30 til 90 vekt% aktiv bestanddel; og fra 5 til 50 vekt% av et additiv som er løselig i oppløsningsvæsken med negativ løselighetsvarme.

10

Det polymere materiale skal være ikke-svellbart og uløselig i den aktive bestanddels løsningsvæske for å forhindre forandringer av membranen som kontrollerer frigivelseshastigheten slik som ved sprekkdannelse, og materialet bør være bioforenlig med farmasøytiske doseringsformer. Typiske materialer inkluderer celluloseacetat, høy viskositet hydroxypropylmethylcellulose, celluloseacetatpropionat, ethylcellulose og polymethacrylater.

15

Additivet som er løselig i oppløsningsvæsken med negativ løselighetsvarme er generelt en polyol, inkludert sukkerarter slik som mannitol, dextrose, sorbitol, xylitol og dess like. Både rollen dette tilleggsstoffet spiller og mengden derav er strengt avhengig av den aktive bestanddels løselighet. Imidlertid kan også en syre, f.eks. sitronsyre, anvendes.

20

25

Når den aktive bestanddel er løselig i oppløsningsvæsken virker additivet hovedsakelig som en mykner av membranen som kontrollerer frigivelseshastigheten.

30

Den negative løselighetsvarme er en vesentlig egenkap av additivet ved at det kan virke som en mykner, og dermed forhindre en økning av reservoarvolumet og resulterende modifisering av membranen som regulerer frigivelseshastigheten.

35

Når den aktive bestanddel er lite løselig virker additivet også ved å fremme dannelsen av et kanalnettverk i det faste reservoar, og dermed gradvis øke dets porøsitet. Følgelig maksimeres både oppløselighetsprosessen av den aktive bestanddel, og lettheten ved hvilken bestanddelen

tilflyter den indre overflate av membranen gjennom kanaler fylt med oppløsningsvæske. Dette bidrar til å opprettholde konsentrasjonen av den aktive bestanddel i løsningen innen systemet som er lik metningsverdien, C_s .

Når additivet bare virker som mykner er det tilstrekkelig at det faste reservoar inneholder fra omtrent 5 til omtrent 15 vekt% additiv mens - når det også virker som kanaldanner - inneholder det faste reservoar fra omtrent 15 til 50 vekt% tilleggsstoff.

Når den aktive bestanddel er oppløselig kan bestanddelen selv virke som kanaldanner. Med en sparsomt oppløselig bestanddel favoriseres oppløseligheten under nærvær av additivet som kanaldanner. I begge tilfeller øker porøsiteten av det faste reservoar ettersom mer og mer av den aktive bestanddel oppløses, uten at de ytre dimensjoner av det faste reservoar imidlertid påvirkes.

Dersom oppløseligheten av den aktive bestanddel påvirkes av pH i oppløsningsvæsken, innbefatter en eller flere passende buffersubstanser i det faste reservoar. Bufferne utvelges ut fra velkjente kriterier, avhengig av de kjemisk-fysikalske karakteristika for den bioaktive substans som skal bringes i oppløsning. Følgelig forblir pH i det indre system hovedsakelig konstant, og favoriserer en ensartet oppløsning av den aktive bestanddel. I slike tilfeller inneholder det faste reservoar av matrixtype opptil 30 vekt%, fortrinnsvis fra 5 til 20 vekt% av buffersubstansen.

Frigivelseshastighetskontrollerende membran

Det polymere materiale i den første, frigivelseshastighetskontrollerende membran må være en filmdannende polymer som er permeabel overfor den aktive bestanddel men uløselig i oppløsningsvæsken. Disse er essensielle forutsetninger slik at membranutformingene, spesielt tykkelse og overflateareal, ikke gjøres til gjenstand for forandringer som igjen vil påvirke frigivelseskinetikken til den aktive bestanddel. Polymeren må også være biologisk forenlig med farmasøytiske doseringsformer. Passende polymermateriale for den frigivelseshastighetskontrollerende membran innbefatter vinylpolymerer og kopolymerer, celluloser celluloseacetatpropionat, ethylcellulose, acrylpolymerer og kopoly-

merer o.l.

I den hensikt at de karakteristiske trekk ved den frigivelseshastighetskontrollerende membran ikke skal for-
andres med tiden, er den myknende virkning som utøves av
5 additivet med en negativ oppløsningsvarme inneholdt i det
faste reservoar vesentlig. Den frigivelseshastighetskon-
trollerende membran kan i seg selv inneholde en myknende
substans, f.eks. dimethylpolysiloxan eller castorolje.

Tykkelsen av den frigivelseshastighetskontrollerende
10 membran er bestemt av den tidligere nevnte ligning. Gene-
relt ligger tykkelsen mellom 0,04 og 0,01 mm. I praksis
uttrykkes tykkelsen passende som milligramhinne/cm² over-
flateareal av fast reservoar, og en passende hinne tilsvarer
4-8 mg/cm².

15 Beskyttende membran

Det polymere materialet i den andre, beskyttende,
membran må være en filmdannende polymer, lett løselig eller
utspreddbar i oppløselighetsvæsken. Også denne polymer bør
være bioforenlig med farmasøytiske doseringstyper.

20 Fortrinnsvis er det polymere materialet i den beskyt-
tende membran et løselig cellulosederivat, aller helst lav
viskositet hydroxypropylmethylcellulose.

En del av den aktive bestanddel kan inkorporeres i
det polymere materialet av den beskyttende membran for å
25 tillate den aktive bestanddel å bli øyeblikkelig tilgjengelig
(dvs. i den hensikt å oppnå et hurtig terapeutisk
effektivt plasmanivå), for dermed å kompensere for tidsfor-
sinkelsen i frigivelsen av den aktive bestanddel. Denne
tidsforsinkelsen er selvsagt relatert til den tiden som er
30 nødvendig for at den frigivelseshastighetskontrollerende
membran skal hydreres og de korrekte betingelser for
arbeidslikevekt i anordningen oppnås. For dette formål kan
fra 5 til 20 vekt% av den aktive bestanddel inkorporeres i
den beskyttende membran.

35 Som tidligere angitt, vil bioforenlige polymere
materialer benyttes for fremstilling av farmasøytiske doser-
ingstyper. Den uttømte utleveringsanordning vil derfor lett
fjernes. Det er også mulig å benytte biologisk nedbrytbare
polymerer, forutsatt at det i løpet av anordningens levetid

(dvs. i det minste 10 til 12 timer etter den orale administrasjon) ikke forekommer noen vesentlige degraderingsfenomener.

Ifølge en utførelsesform som er særlig foretrukket når det gjelder en oralt administrerbar farmasøytisk doseringsform, tar anordningen form av en bikonveks discoid. Figur 1 og 2 viser tverrsnitt langs lengdeaksen av to slike utforminger. Fortrinnsvis, har reservoaret med bikonveks discoidform en diameter innbefattet mellom 6 og 16 mm; bøyningradius hos de sfæriske segmenter av den bikonvekse discoid er fra 10 til 18 mm og forholdet diameter:tykkelse av den bikonvekse discoid er fra 2 til 5.

I tilfeller der mengden aktiv bestanddel inneholdt i doseringsenheten er lavere enn omtrent 200 mg, er kantene av de motstående kuleformede segmenter hovedsakelig i forening med hverandre og discoiden antar den flate, lentikulære form vist i fig. 1.

I tilfeller der mengden aktiv bestanddel overskrider 200 mg/doseringsenhet, antar discoiden den vanlige form illustrert i fig. 2. Discoiden består av et sylindrisk legeme med de sfæriske segmenter over og under det sylindriske legeme.

Frengangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at den omfatter følgende trinn:

- 25 (1) sammenblanding av den aktive bestanddel og additivet ifølge (iii) ovenfor, utvalgt fra polyoler, mannitol, dextrose, sorbitol og xylitol, eller en syre, med en oppløsning av polymermaterialet ifølge (i) ovenfor i et organisk oppløsningsmiddel, granulering til en kornstørrelse mindre enn 420 μ , tørking og tilsetning av et smøremiddel til det tørkede granulat;
- (2) sammenpressing av blandingen fra trinn (1) i en tablettpresse ved et trykk på 2500-4000 kg/cm², ved hjelp av forsenkede stempler med diameter 12 mm, slik at det faste reservoar erholdes;
- 35 (3) påføring av den frigivelseskontrollerende membran på reservoaret ved å bringe reservoaret fra trinn (2) i kontakt med en fase inneholdende den første filmdannende polymer som er utvalgt fra vinylpolymer

eller kopolymer, cellulose, celluloseacetat, hydroksypropylmetylcellulose, celluloseacetat-propionat, etylcellulose, en akrylpolymer eller kopolymer, og

- 5 (4) påføring av den beskyttende membran på reservoaret belagt med den frigivelseskontrollerende membran, ved å bringe produktet fra trinn (3) i kontakt med en fase inneholdende den andre filmdannende polymer som er en hydroksypropyl-metylcellulose med lav
- 10 viskositet.

Trinnene (3) og (4) kan utføres i en åpen beholder ifølge kjente prosedyrer. I slike tilfeller kan den første og den andre filmdannende polymer anbringes som løsninger i organiske oppløsningsmidler. Alternativt kan trinnene (3)

15 og (4) utføres i henhold til velkjente væskesjiktteknikker.

Anordningen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse utviser flere fordeler i forhold til de tidligere kjente anordninger.

Minst 70 vekt% av den aktive bestanddel frigjøres ved

20 en nulte ordens kinetikk, i de fleste tilfeller innen 4-8 timer. Dette kan demonstreres kvantitativt i in vitro modeller. Frigivelsen av aktiv bestanddel finner dessuten sted over hele overflaten av anordningen, og ikke fra en begrenset sone. Følgelig foregår utstrømningen av den

25 aktive bestanddel ved den ytre overflate av anordningen mer langsomt enn den utstrømning som finner sted fra tidligere anordninger, og faren for at et overskredet nivå av aktiv bestanddel skal frigjøres i et begrenset område er således minimalisert. Utilsiktet brudd på membranen som kontrol-

30 lerer frigivelseshastigheten er ekstremt usannsynlig på grunn av den dimensjonale stabilitet av det faste reservoar og membran og den myknede tilstand av membranen. Selv om membranen allikevel sprekker, fører dette imidlertid ikke til en plutselig frigivelse ("dose dumping") av hele inn-

35 holdet av aktiv bestanddel til omgivelsene. Det faste reservoar frigjør i dette tilfellet kun den aktive bestanddel med en hastighet proporsjonal med kvadratroten av tiden, idet reservoaret opptrer som en kontrollerende modulator for frigivelsen.

Den aktive bestanddels oppløselighet er også i høy grad uavhengig av oppløsningsvæskens pH og mulige variasjoner derav, siden pH av den mettede løsning av aktiv bestanddel innen anordningen forblir praktisk talt konstant.

5 Endelig oppnås en bemerkelsesverdig stabilitet og styrke av anordningen under håndtering og lagring, delvis på grunn av den beskyttende membran.

De følgende eksempler illustrerer typiske utleveringsanordninger ifølge fremstilt oppfinnelsen hvori den aktive 10 bestanddel er et oralt administrerbart medikament. I disse spesifikke eksempler antar ordningen den typiske form av en bikonveks discoïdtablett.

15

20

25

30

35

Eksempel 1Fremstilling av tabletter av lysinsaltet av indometacin(a) Fremstilling av fast matrixtype-reservoarer.

Med det formål å fremstille 1000 faste matrixtype-reservoarer, ble følgende mengder av produkter benyttet:

6	Lysinsalt av indometacin (aktiv bestanddel)	100 g
	Celluloseacetatpropionat (gjennomsnittlig molekylvekt \approx 75000)	10 "
10	Eastman Kodak, 482-20 type	
	Dinatriumfosfat	80 "
	Mannitol	70 "
	Talkum	60 "
	Magnesiumstearat	3 "

15 Den aktive bestanddel, natriumfosfat, mannitol og talkum ble tilført en pulverblander og blandet grundig inntil en fullstendig homogen blanding ble erholdt.

En løsning av det polymere materialet i 55 ml av 1:1 aceton:isopropanol ble fremstilt. Den tidligere erholdte 20 pulverblanding ble fuktet med denne løsning. Det resulterende materialet ble granulert gjennom en 800 μ -sil, tørket og granulert på nytt gjennom en 420 μ -sil.

Det således erholdte granulatet ble blandet med magnesiumstearat og underkastet en kompresjon ved hjelp av 25 uthulte dor med diameter på 12 mm, og ved et trykk på 3000 kg/cm², hvorved det ble fremstilt bikonvekse, lentikulære faste matrixtype-reservoarer (se fig. 1).

De geometriske karakteristika av slike reservoarer er som følger:

30	diameter	12 mm
	bøyningsradius av de sfæriske segmenter som former det bikonvekse reservoar	14 "
	diameter:tykkelseforhold	4 "
35	utvendig overflateareal av et sfærisk segment	1,15 cm ²
	areal av paret av sfæriske segmenter	2,30 "
	areal av den laterale overflate	0,30 "
	samlet overflateareal	2,60 "

(b) Påføring av den frigivelseshastighetskontrollerende membran.

For å påføre membranen som kontrollerer medikamentfrigivelseshastigheten, ble følgende produkter benyttet:

5	lav permeabilitet acrylpolymer (EUDRAGIT [®] RL, Röhm Pharma)	4,5 g
	høy permeabilitet acrylpolymer (EUDRAGIT [®] RL, Röhm Pharma)	18,2 "
	castorolje	0,6 "
10	aceton	110 ml
	isopropanol	110 "

Den frigivelseshastighetskontrollerende membran ble påført i en beholder ved støtvis sprøyting av den polymere løsning, etterfulgt av tørkingsintervaller med kald luft.

15 Tykkelsen av den frigivelseshastighetskontrollerende membran var 0,06 mm, tilsvarende 5,4 mg hinne/cm² av overflatearealet av det bikonvekse reservoaret av fast matrixtype.

(c) Påføring av den beskyttende membran.

20 For å påføre den beskyttende membran, ble følgende produkter benyttet:

	Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 606, Shin Etsu Chemical)	3,0 g
	Titandioxyd	1,0 "
25	Magnesiumcarbonat	2,5 "
	Indometacinlysinat	5,0 "
	Oppløsningsmiddelblanding (aceton:isopropanol 1:1)	88 ml

30 Den polymere løsning inneholdende den beskyttende membran ble påført i en beholder utenpå det faste matrixtypereservoar belagt med den frigivelseshastighetskontrollerende membran fra det forrige trinn.

35 Til den polymere løsning inneholdende den beskyttende membran, ble tilsatt 10 vekt% av den totale mengde aktiv bestanddel.

De kinetiske karakteristika av indometacinlysinatfrigivelsen, ble bestemt både i "in vitro" og "in vivo" modeller.

• "In vitro" modell.

In vitro forsøk ble utført både med (i) de ubelagte faste matrixtype-reservoarer, og (ii) de ferdiggjorte anordninger; dvs. de reservoarer som er belagt med både den frigivelseshastighetskontrollerende membran og den beskyttende membran ladet med en viss mengde av den aktive bestanddel som er ønskelig med hensyn på øyeblikkelig tilgjengelighet.

For utførelse av slike forsøk ble et USP XXI "paddle" apparat benyttet med destillert vann ved 37°C som oppløsningsmedium.

Resultatene var som følger:

A - frigivelse av indometacinlysinat fra det faste matrixtype-reservoar.

	<u>Tid (min.)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament</u>	<u>Hastighet (mg/time)</u>
15	30	20	40
	60	54	54
	90	65	43
	120	75	37,5

B - frigivelse av indometacinlysinat fra det faste matrixtype-reservoar overtrukket med både den frigivelseshastighetskontrollerende membran og den beskyttende membran ladet med en viss mengde av medikamentet.

	<u>Tid (timer)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament</u>	<u>Hastighet (mg/time)</u>
25	1	14	14
	2	25	12,5
	3	40	13,3
	4	57	14,25
30	5	77	15,4
	6	93	15,5

De forutgående resultater viser at medikamentet er fullstendig frigitt fra det faste matrixtype-reservoar i løpet av omtrent fem timer. Etter at den frigivelseshastighetskontrollerende membran er belagt på reservoaret, forblir frigivelseshastigheten "in vitro" praktisk talt konstant t.o.m. den sjette timen.

"In vivo" eksperimenter.

En frisk frivillig person ble administrert den samme

- . anordning. Følgende plasmanivåer av aktiv bestanddel ble påvist.

	<u>Tid (timer)</u>	<u>mcg/ml</u>
	1	1,6
5	2	2,5
	5	3,2
	8	1,5
	12	1,1
10	24	0,8

Eksempel 2

Fremstilling av methisoprinol tabletter

(a) Fremstilling av faste matrixtype-reservoarer.

- 15 Med henblikk på fremstilling av 1000 faste matrixtype-reservoarer, ble følgende mengder av produkter benyttet:

	Methisoprinol	
	(aktiv bestanddel)	500 g
20	Celluloseacetatpropionat	
	(som i eksempel 1)	25,0 "
	Mannitol	10 "
	Magnesiumstearat	8,0 "

Blanding, granulering og sammenpresningsprosedyre var de samme som i eksempel 1.

- 25 De geometriske karakteristika av de faste matrixtype-reservoarer som således ble erholdt (se fig. 2) var identiske med de som er sammenholdt i eksempel 1, med unntak av at arealet av sideveggen var $1,32 \text{ cm}^2$, det totale arealet var $3,62 \text{ cm}^2$ og diameter:tykkelseforholdet var 2.

30 (b) Påføring av den frigivelseshastighetskontrollerende membran.

- Oppløsning av det polymere materialet og påføringsprosedyre var som i eksempel 1. Membrantykkelsen var 0,07 mm, svarende til 6 mg hinne/cm^2 overflateareal av fast 35 reservoar.

(c) Påføring av den beskyttende membran.

De samme prosedyrer som i eksempel 1 ble fulgt, med unntak av at det ikke ble tilsatt noen mengde aktiv bestanddel til den beskyttende membran.

• "In vitro" modell.

Prosedyrer og apparatur var de samme som i eksempel

1.

A - methisoprinolfrigivelse fra det faste matrixtype-
5 reservoar

	<u>Tid (min.)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament (mg)</u>
	30	225
	60	312
10	90	365
	120	405

B - methisoprinolfrigivelse fra det faste matrixtype-
reservoar overtrukket med både den frigivelseshastighetskon-
trollerende membran og den beskyttende membran.

	<u>Tid (timer)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament (mg)</u>
	1	53
	2	115
	3	173
20	4	223
	5	273
	6	315
	7	357

25 Eksempel 3

Fremstilling av tabletter av acetyl L-carnitinklorid

(a) Fremstilling av faste matrixtype-reservoarer.

Med henblikk på fremstilling av 1000 faste matrix-
type-reservoarer, ble følgende mengde av produkter benyttet:

30	Acetyl L-carnitin (aktiv bestanddel)	500 g
	Celluloseacetatpropionat (som i eksempel 1)	40 "
	Mannitol	50 "
35	Talkum	15 "
	Magnesiumstearat	10 "

Blanding, granulering og sammenpresningsprosedyrer var som i
eksempel 1, med unntak av at et trykk på 4000 kg/cm² ble
benyttet.

Geometriske karakteristika av de faste reservoarer (se fig. 2) var som i eksempel 2.

(b) Påføring av den frigivelseshastighetskontrollerende membran.

5 Oppløsning av det polymere materialet og påføringsprosedyrerne var som i eksempel 1. Membrantykkelsen var 0,08 mm, svarende til 6,5 mg hinne/cm² overflateareal av fast reservoar.

(c) Påføring av den beskyttende membran.

10 De samme prosedyrer som beskrevet i eksempel 1 ble fulgt, med unntak av at det ikke ble tilsatt noen mengde aktiv bestanddel til den beskyttende membran.

"In vitro" modell.

Prosedyrer og apparatur var de samme som i eksempel

15 1.

A - acetyl L-carnitinfrigivelse fra det faste matrixtype-reservoar.

	<u>Tid (min.)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament (mg)</u>
20	30	158
	60	242
	90	335
	120	395

25 B - acetyl L-carnitinfrigivelse fra det faste matrixtype-reservoar overtrukket med både den frigivelseshastighetskontrollerende membran og den beskyttende membran.

	<u>Tid (timer)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament (mg)</u>
	1	60
30	2	135
	3	210
	4	280
	5	348
	6	411

35

Eksempel 4

Fremstilling av tabletter av clometacinlysinat

(a) Fremstilling av faste matrixtype-reservoarer.

Med henblikk på fremstilling av 1000 faste matrix-

- type-reservoarer, ble følgende mengder av produkter benyttet:

	Clometacinlysinat, korresponderende til	
	clometacin (aktiv bestanddel)	150 g
5	Dinatriumfosfat	40 "
	Celluloseacetatpropionat	
	(som i eksempel 1)	10 "
	Mannitol	20 "
	Talkum	40 "
10	Magnesiumstearat	5 "

Blanding, granulering og sammenpresningsprosedyrer var de samme som i eksempel 1.

Geometriske karakteristika av de faste reservoarer (se fig. 1) var som i eksempel 1.

- 15 (b) og (c) som i eksempel 1.

"In vitro" modell.

Prosedyrer og apparatur var de samme som i eksempel 1.

- 20 A - clometacinlysinatfrigivelse fra det faste matrixtype-reservoar.

	<u>Tid (min.)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament (mg)</u>
	30	63
	60	91
25	90	105
	120	124

- 30 B - frigivelse av clometacinlysinat fra det faste matrixtype-reservoar overtrukket med både den frigivelseshastighetskontrollerende membran og den beskyttende membran ladet med en viss mengde av medikamentet.

	<u>Tid (timer)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament (mg)</u>
	1	15
	2	40
35	3	61
	4	78
	5	95
	6	116

Eksempel 5Fremstilling av tabletter av trimebutin(a) Fremstilling av faste matrixtype-reservoarer.

5 Med henblikk på fremstilling av 1000 faste matrix-
type-reservoarer ble følgende mengder av produkter benyttet:

	Trimebutin, base	
	(aktiv bestanddel)	140 g
	Celluloseacetatpropionat	
	(som i eksempel 1)	10 "
10	Vannfri sitronsyre	100 "
	Mannitol	45 "
	Talkum	35 "
	Magnesiumstearat	3 "

15 Blanding, granulering og sammenpresningsprosedyrer var de
sammes som i eksempel 1.

Geometriske karakteristika av de faste reservoarer
(se fig. 1) var som i eksempel 1.

(b) Påføring av den frigivelseshastighetskontrollerende
membran.

20 Oppløsning av det polymere materialet og påførings-
prosedyrene var de samme som i eksempel 1. Membrantykkelsen
var 0,05 mm, svarende til 5 mg hinne/cm² overflateareal av
fast reservoar.

(c) Påføring av den beskyttende membran.

25 De samme prosedyrer som i eksempel 1 ble fulgt.

"In vitro" modell

Prosedyrer og apparatur var de samme som i eksempel
1.

A - trimebutinfrigivelse fra det faste matrixtype-reservoar.

30	<u>Tid (min.)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament (mg)</u>
	30	20
	60	64
	90	80
35	120	105

B - trimebutinfrigivelse fra det faste matrixtype-reservoar
overtrukket med både den frigivelseshastighetskontrollerende
membran og den beskyttende membran ladet med en viss mengde
av medikamentet.

	<u>Tid (timer)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament (mg)</u>
	1	18
	2	30
5	3	50
	4	67
	5	90
	6	103

10 Eksempel 6Fremstilling av tabletter av trimebutin

Trimebutin tabletter ble også fremstilt som følger:

(a) Fremstilling av faste matrixtype-reservoarer.

15 Med henblikk på fremstilling av 1000 faste matrix-
type-reservoarer ble følgende av mengder produkter benyttet:

Trimebutin, base	135 g
Ethylcellulose	25 "
Vannfri sitronsyre	100 "
Talkum	44 "
20 Magnesiumstearat	1 "

Trimebutin, sitronsyre, talkum og 18,0 g av ethylcellulose ble grundig blandet i 20 min. Blandingen ble eltet med 70 ml av en 10% ethylcelluloseoppløsning i ethylacetat. Den resulterende blanding ble granulert gjennom en 800 μ -sil.

25 Granulatene ble tørket, blandet med magnesiumstearat og presset ved hjelp av hul 12 mm dor ved 3000 kg/cm². Geometriske karakteristika av de faste reservoarer (se fig. 1) var som i eksempel 1.

(b) Påføring av den frigivelseshastighetskontrollerende membran.

30 Denne membran ble påført i en beholder ved å sprøyte 6-8% oppløsning av 4:1 Eudragit RL/Eudragit RS i 1:1 isopropanol-aceton, inneholdende 1 vekt% av castorolje (22 mg av polymer pr. reservoar ble påført).

35 (c) Påføring av den beskyttende membran.

En 6% hydroxypropylmethylcelluloseoppløsning i isopropanol-CH₂Cl₂ (svarende til 60-70 mg av polymer pr. reservoar) ble brukt. Løsningen inneholdt også 15 mg av trimebutin pr. reservoar.

• "In vitro" modell

Prosedyren og apparaturen var den samme som i eksempel 1.

A - trimebutinfrigivelse fra det faste matrixtype-reservoar.

5	<u>Tid (min.)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament (mg)</u>
	20	47
	40	64,8
	60	77,0
10	80	87,8
	100	94,5
	180	115

B - trimebutinfrigivelse fra det faste matrixtype-reservoar overtrukket med både den frigivelseshastighetskontrollerende membran og den beskyttende membran ladet med en viss mengde av medikamentet.

15	<u>Tid (timer)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament (mg)</u>
	0,5	22,5
20	1	45,0
	2	82,5
	3	105,0
	4	120,0
25	5	127,5

Eksempel 7

Fremstilling av diltiazem tabletter

(a) Fremstilling av faste matrixtype-reservoarer.

Med henblikk på fremstilling av 1000 faste matrix-type-reservoarer ble følgende mengder av produkter benyttet:

	Diltiazem HCl	
	(aktiv bestanddel)	120 g
	Celluloseacetatpropionat	
	(se eksempel 1)	14 "
35	Mannitol	20 "
	Talkum	183 "
	Magnesiumstearat	3 "

Blanding, granulering og sammenpresningsprosedyrer var de samme som i eksempel 1: faste reservoarer som hver hadde en

. vekt på 340 mg ble således erholdt; tykkelse 3,2-3,3 mm.

(b) og

(c) Påføring av frigivelseshastighetskontrollerende membran

5 (25 mg av polymer pr. reservoar) og beskyttende membran (ikke noe aktiv bestanddel ble tilsatt) var som i eksempel 6.

"In vitro" modell

A - diltiazemfrigivelse fra det faste matrixtype-reservoar.

10	<u>Tid (min.)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament (mg)</u>
	15	40,0
	30	57,6
	45	69,6
15	60	80,4
	75	85,2

B - diltiazemfrigivelse fra det faste matrixtype-reservoar overtrukket med både den frigivelseshastighetskontrollerende membran og den beskyttende membran.

20	<u>Tid (timer)</u>	<u>Totalmengde frigjort medikament (mg)</u>
	0,5	14,4
	1	29,5
	2	67,6
25	3	89,9
	4	102,3

30

35

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av en utleveringsanord-
 5 ning som i nærvær av en oppløsningsvæske frigir en biologisk
 aktiv bestanddel ved en i praksis konstant hastighet under en
 utvidet tidsperiode, hvilken anordning består av

(a) et reservoar omfattende

(i) en fast porøs matrix av homogent polymert mater-
 10 iale, hvilket er uoppløselig og usvellbart i oppløs-
 ningsvæsken;

(ii) et additiv som er oppløselig i oppløsnings-
 væsken og som har en negativ løslighetsvarme med hen-
 syn på nevnte væske; og

15 (iii) den biologisk aktive bestanddel i det nevnte
 additiv og biologisk aktive bestanddel er anbrakt i
 porene av nevnte matrix;

(b) et første, homogent og kontinuerlig belegg av en
 filmdannende polymer utenpå nevnte reservoar, hvilken
 20 polymer er uoppløselig i nevnte oppløsningsvæske hvor
 nevnte belegg er permeabelt både overfor nevnte væske
 og overfor en oppløsning av nevnte aktive bestanddel
 i nevnte væske, og hvor tykkelsen av nevnte første
 belegg er slik at den etterkommer fullstendig forhold-
 25 det:

$$\text{tykkelse} = \frac{DxSxC}{R} s$$

hvori

30 D er diffusjonskonstanten gjennom nevnte første be-
 legget;

S er overflatearealet av nevnte første belegg;

C_s er metningskonstanten for den aktive bestanddel i
 oppløsningsvæsken; og

R er frigivelseshastigheten.

35 (c) et andre homogent og kontinuerlig belegg av et film-
 dannende polymert materiale som er oppløselig i opp-
 løsningsvæsken, overtrukket nevnte første belegg,

k a r a k t e r i s e r t v e d t r i n n e n e

- (1) sammenblanding av den aktive bestanddel og additivet ifølge (iii) ovenfor, utvalgt fra polyoler, mannitol, dextrose, sorbitol og xylitol, eller en syre, med en oppløsning av polymermaterialet ifølge (i) ovenfor i et organisk oppløsningsmiddel, granulering til en kornstørrelse mindre enn 420 μ , tørking og tilsetning av et smøremiddel til det tørkede granulat;
- (2) sammenpressing av blandingen fra trinn (1) i en tablettpresse ved et trykk på 2500-4000 kg/cm², ved hjelp av forsenkede stempler med diameter 12 mm, slik at det faste reservoar erholdes;
- (3) påføring av den frigivelseskontrollerende membran på reservoaret ved å bringe reservoaret fra trinn (2) i kontakt med en fase inneholdende den første filmdannende polymer som er utvalgt fra vinylpolymer eller kopolymer, cellulose, celluloseacetat, hydroksypropylmetylcellulose, celluloseacetat-propionat, etylcellulose, en akrylpolymer eller kopolymer, og
- (4) påføring av den beskyttende membran på reservoaret belagt med den frigivelseskontrollerende membran, ved å bringe produktet fra trinn (3) i kontakt med en fase inneholdende den andre filmdannende polymer som er en hydroksypropyl-metylcellulose med lav viskositet.

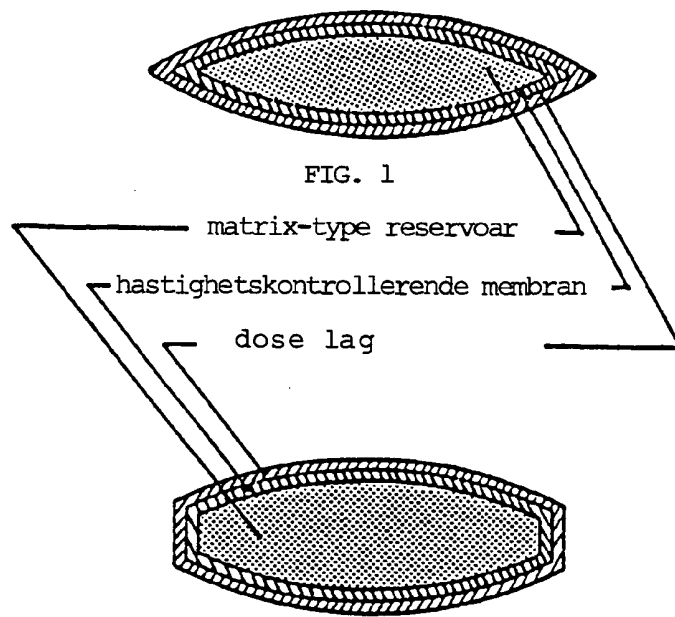


FIG. 1

matrix-type reservoir

hastighetskontrollerende membran

dose lag

FIG. 2