



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 304578

(13) B1

(51) Int Cl⁶ A 61 K 9/14

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19924104	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	22.10.1992	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	22.10.1992	(30) Prioritet	23.10.1991, US, 781620
(41) Alm. tilgj.	26.04.1993		
(45) Meddelt dato	18.01.1999		
(73) Patenthaver	E.R. Squibb & Sons Inc, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000, US		
(72) Oppfinner	Andrew Dennis, Barnston, Wirral Merseyside, England, GB Peter Timmins, Irby, Wirral Merseyside, England, GB Kevin Lee, Crewe, Cheshire, England, GB		
(74) Fullmektig	Dag Dawes, Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo		

(54) Benevnelse **Pulverformulering med flytekontrollert avgivelse**

(56) Anførte publikasjoner US 4424235, US 5456918

(57) Sammendrag

Et farmasøytisk pulverpreparat med flyteregulert avgivelse, som kan fylles i kapsler og som avgir et farmasøytisk middel med basisk karakter med regulert hastighet, uansett pH i omgivelsene, hvilket preparat innbefatter et basisk farmasøytisk middel, opp til ca. 45 vekt% av en pH-avhengig polymer som er et salt av alginsyre, så som natriumalginat, opp til ca. 35 vekt% av et pH-uavhengig hydrokarbon-geléringsmiddel med en viskositet på opp til ca. 100 000 centipoise i en 2% løsning ved 20°C, og eksipienser.

Den foreliggende oppfinnelse angår et pulverpreparat med flyteregulert avgivelse, fortrinnsvis en pulverfylt kapsel, for avgivelse av et farmasøytisk middel med basisk karakter med regulert hastighet, uansett pH i miljøet, og hvilket
5 preparat innbefatter opp til 45 vekt% av en pH-avhengig polymer som er et salt av en polyuronsyre så som alginsyre, og et pH-uavhengig hydrokarbon-geléringsmiddel, så som hydroksypropylmetylcellulose.

I henhold til den foreliggende oppfinnelse er det til-
10 veiebrakt et farmasøytisk preparat med flyteregulert avgivelse i form av et pulver, som fortrinnsvis er utformet som en pulverfylt kapsel, og som har langvarig legemiddelavgivelse ekvivalent med en tablett med liknende sammensetning, pH-uavhengighet når det gjelder avgivelseshastighet ekviva-
15 lent med en tablett med liknende sammensetning, og som likevel har flyte-egenskaper. Dette er spesielt overraskende, ettersom det inntil nå ikke har vært antatt å være mulig at kapsler fylt med løst pulver, kunne oppføre seg på samme måte som granulert materiale som hadde gjennomgått kompresjon
20 under dannelselse av tabletter (som beskrevet i Howard et al., US-patent nr. 4 792 452), og dessuten ha flyteegenskaper slik at det ville flyte på magesafter og derved forbedre tilgjengeligheten av legemidlet.

US 4 424 235 beskriver blandinger inneholdende L-Dopa og
25 en dekarboksylase inhibitor med regulert avgivelse. Blandingene er i form av en tablett eller kapsel for oral tilføring inneholdende en eller flere hydrofile hydrokolloider og er hydrodynamisk balansert til å inneha en spesifikk tyngdekraft på mindre enn én i kontakt med magevæske.
30 Imidlertid vil oppløsningshastigheten av medikamentet variere avhengig av tiden som tilbringes i magesekken noe som ikke fører til en kontrollert frigjøring ved ulike pH-betingelser.

Videre omtaler US 5 456 918 farmasøytiske ranitidine blandinger som inneholder alginsyre og et karbonat eller
35 bikarbonat som kan være i form av kalsiumkarbonat eller natriumbikarbonat. Karbonat og bikarbonat er karbondioksidproduserende bestanddeler som muliggjør at blandingen flyter i magesekken i en forlenget periode.

Pulverpreparatet med flyteregulert avgivelse ifølge oppfinnelsen vil avgi et farmasøytisk middel med basisk karakter med regulert hastighet forholdsvis uavhengig av pH i miljøet, slik at in vivo-forenlig avgivelse oppnås i hele gastro-intestinalsystemet, og vil ha flyteegenskaper slik at det vil ha forlenget oppholdstid i magesekken. Dette oppnås uten gassdannelse in situ, eller ved innarbeidelse av fett eller voksaktige faststoffer i matriksen. Opplosningsegenskapene opprettholdes også hovedsakelig uavhengig av pH uten behov for kalsium for bevirking av geléring.

Det farmasøytiske preparat med regulert avgivelse ifølge oppfinnelsen vil være i form av pulver (med en gjennomsnittlig partikkelstørrelse i området fra 25 til 1000 μm , fortrinnsvis fra 50 til 400 μm , og en egenvekt i området fra 0,1 til 0,8 g/cm^3 , og fortrinnsvis fra 0,15 til 0,55 g/cm^3), som kan fylles i en kapsel og som innbefatter et farmasøytisk middel med basisk karakter; en pH-avhengig polymer som er et vannløselig salt av en polyuronsyre, fortrinnsvis alginsyre, i en mengde på opp til 45 vekt% avhengig av beskaffenheten av det tilstedeværende farmasøytiske middel, fortrinnsvis fra 15 til 45 vekt%, og mer foretrukket fra 20 til 35 vekt%, basert på preparatet; et pH-uavhengig hydrokolloid-geléringsmiddel med en viskositet i området fra 15 til 100 000 centipoise, og fortrinnsvis fra 50 til 15 000 centipoise, i 2% løsning ved 20°C, i en mengde på opp til 35 vekt%, fortrinnsvis i området fra 5 til 20 vekt%, og mer foretrukket fra 8 til 17 vekt%, basert på preparatet; og eksipienser og andre vanlige pulverbestanddeler. Pulverpreparatet ifølge oppfinnelsen vil ikke inneholde kalsium-ioner, slik at det vil ikke være noen kalsium-ioner tilgjengelige til å vekselvirke med polyuronsyresaltene. Dessuten vil det ikke være noen gassdannelse, og ingen lipidmaterialer vil inngå, hvilket ville kunne frembringe flytbarhet.

Det er fremsatt teori om at ved oralt inntak av kapslene som er fylt med flytepulveret, med langvarig avgivelse ifølge oppfinnelsen, i surt vandig miljø så som i magesekken, trenger vann gjennom kapselveggen og starter overflatehydratisering av det pH-uavhengige hydrokolloide geléringsmiddel, under dannelse av et gelsjikt og innfangning av luft i

den mindre tette pulvermasse, og at dette forklarer kapselens flyte-oppførsel. I dette lav-pH-miljø dannes det alginsyre av alginatsaltet, og dette modifierer gelsjiktet. Erosjon av gelsjiktet gjør at mer tørr matriks gradvis blir utsatt for miljøet, og denne hydratiseres under supplering av gelsjiktet. Legemiddel oppløses i gelsjiktet og diffunderer ut i det omgivende vandige miljø. En viss vekselvirkning mellom det basiske legemiddel og polyuronsyren kan også inngå.

Etter at flyteevnen er tapt, tømmes doseringsformen fra magesekken og støter på forandringer i pH. Under passering av legemidlet, som finnes i form av en gelért pulverplugg, fra magesekken og videre ned i fordøyelseskanalen, øker pH, og ved anvendelse av alginsyre som eksempel, bevirker dette omdannelse av syreformen i magesekken til et mer løselig salt. Geléringemidlet vil da få en mindre strukturert og mer fluid beskaffenhet. Legemiddel kan nå diffundere lettere gjennom gelsjiktet, og den resulterende økning i avgivelses-hastighet fra matriksen kompenseres for den reduserende drevende kraft for oppløsning ved de forhøyede pH-verdier, hvor løseligheten av et basisk legemiddel er lavere.

Pulverpreparatet med regulert avgivelse ifølge oppfinnelsen inneholder ikke kalsium-ioner, eller natriumbi-karbonat- eller annet karbondioksyd-dannende materiale, men det vil likevel flyte i magesekken i et lengre tidsrom.

Det farmasøytiske middel med denne basiske karakter vil være tilstede i preparatet ifølge oppfinnelsen i en mengde på opp til 75 vekt%, og fortrinnsvis opp til 60 vekt%.

Mange forskjellige medikamenter (med basisk beskaffenhet) som administreres oralt i tablettform, kan anvendes i form av et pulver fremstilt ifølge denne oppfinnelse. Disse innbefatter for eksempel adrenergiske midler så som salter av efedrin, desoksyfedrin, fenylefrin, epinefrin, albuterol, fenoterol, terbutalin og liknende, kolinerge midler så som salter av fysostigmin, neostigmin og liknende, antispasmod- midler så som salter av atropin, metantelin, papaverin og liknende, beroligende midler og muskelavslappende midler så som salter av flufenazin, tioridazin, trifluoperazin, klorpromazin, triflupromazin og liknende, depresjonsmotvirkende midler så som salter av amitriptylin, nortriptylin og

liknende, andre CNS-påvirkende legemidler så som BMS 181101, BMY 14 802, buspiron, nefazadon, gepiron og tiospiron, anti-histaminer så som salter av difenhydramin, klorfeniramin, dimenhydrinat, tripelennamin, perfenazin, klorprofenazin, 5 klorprofenpyridamin og liknende, kardioaktive midler så som salter av verapamil, diltiazem, gallapomil, cinnarizin, propranolol, metoprolol, sotalol, nadolol, og salter av hvilke som helst av de ovennevnte, antimalaria-midler så som klorokin og liknende, smertestillende midler så som propoksyfen, meperidin og liknende o.s.v., sympatomimetiske midler så 10 som salter av fenyylpropanolamin og pseudoefedrin. Andre terapeutiske midler med samme eller en annen fysiologisk virkning kan også anvendes i farmasøytiske preparater innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse.

15 Oppfinnelsen er spesielt tilpasset for kapsler med regulert avgivelse, fylt med pulver, som inneholder kalsiumkanalblokkeringsmidlet verapamil (vanligvis utformet i form av sitt hydroklorid), og diltiazem eller betablokkeren metoprolol (vanligvis utformet som tartrat).

20 De vannløselige salter av polyuronsyrer som er egnet for anvendelse i det foreliggende, innbefatter vannløselige salter av alginsyrer, for eksempel former som har høyt innhold av guluronsyre så som slike som stammer fra Laminaria Digitata, former som har høyt innhold av mannuronsyre så som 25 slike som stammer fra Ascophyllum Nodosum, og blandede former fra algekilder, så vel som vannløselige salter av pektinsyre, det vil si polygalakturonsyre.

Mengden av et salt av en polyuronsyre som vil være tilstede, vil avhenge av det tilstedeværende farmasøytiske 30 middel og kan være i området opp til under 50 vekt%, basert på pulverpreparatet. Vanligvis vil saltet av polyuronsyren være tilstede i en mengde i området fra 15 til 45 vekt%, og fortrinnsvis fra 20 til 40 vekt%, basert på preparatet. Slikt salt vil fortrinnsvis ha form av et salt av alginsyre, 35 så som et alkalimetallsalt så som natriumalginat eller kaliumalginat eller ammoniumalginat, og fortrinnsvis natriumalginat. Saltet av alginsyre vil ha en viskositet på opp til 500 centipoise eller mer i 1% løsning ved 25°C, og fortrinnsvis fra 5 til 350 centipoise. Man vil forstå at

blandinger av samme eller forskjellige alginsyresalter med samme eller forskjellige viskositeter, kan anvendes i det foreliggende.

Polyuronsyresaltet vil bli anvendt i et vektforhold i forhold til hydrokolloid-geléringsmidlet på i området fra 0,1:1 til 10:1, og fortrinnsvis fra 0,4:1 til 8:1.

Hydrokolloid-geléringsmidlet kan være av den komprimerbare eller ikke-komprimerbare type, og er vesentlig for utøvelsen av oppfinnelsen ved at det absorberer vann, sveller og danner et gelatinaktig sjikt. Det vil være av den type hvorved det tilveiebringes en viskositet på 50-100 000 centipoise i en 2% vandig løsning ved 20°C og vil ha en molekylvekt i området fra 80 000 til 300 000. Hydrokolloidet er således tilveiebrakt i en mengde på opp til 35 vekt%, basert på preparatet, og fortrinnsvis fra 3 til 15%.

Hydrokolloidet for anvendelse i pulverpreparatet ifølge oppfinnelsen vil ha en viskositet på mer enn 50 centipoise, som angitt ovenfor, og vil fortrinnsvis omfatte cellulosepolymerer som er cellulose-eterer så som metylcellulose, cellulosealkylhydroksylater så som hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksymetylcellulose eller hydroksyetylcellulose, cellulosealkylkarboksylater så som karboksymetylcellulose og karboksyetylcellulose, og alkalimetallsalter av cellulosealkylkarboksylater, så som natriumkarboksymetylcellulose og natriumkarboksyetylcellulose, så vel som karboksypolymetylen (molekylvekt 2,5-3,5 million). Natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og karboksypolymetylen er foretrukket. Det må imidlertid være klart at hvilket som helst hydrokolloid kan anvendes ved den foreliggende oppfinnelse, så som for eksempel akasiegummi, guar gummi, tragant gummi, xantangummi, et alkalimetallkaragenat, eller blandinger av disse.

Andre eksempler på egnede hydrokolloider er beskrevet i US-patent nr. 4 140 755.

Pulveret med langvarig avgivelse vil også innbefatte ytterligere spiselige ikke-toksiske bestanddeler som vanlig anvendte pulvermedisindoseringsformer. Således kan pulveret ifølge oppfinnelsen innbefatte én eller flere eksipienser i

vanlige mengder, så som laktose, sukker, mikrokrySTALLINSK cellulose, trecellulose, mannitol, sorbitol, ett eller flere smøremidler i en mengde i området fra 0,25 til 8 vekt%, basert på pulveret, og fortrinnsvis fra 0,5 til 5 vekt%, basert på pulveret, så som magnesiumstearat, stearinsyre, palmitinsyre, talk, karnaubavoks og liknende. Andre vanlige bestanddeler som eventuelt kan være tilstede, innbefatter konserveringsmidler, stabilisatorer, anti-tilheftingsmidler eller silika-strømningskondisjoneringsmidler eller glide- midler, så som silisiumdioksyd av varemerket Syloid, så vel som FD&C-fargestoffer.

Pulveret ifølge oppfinnelsen kan innføres i vanlige kapsler, så som harde gelatinkapsler, under dannelsen av det ferdige preparat ifølge oppfinnelsen.

Foretrukkede pulverpreparater med regulert avgivelse ifølge oppfinnelsen vil innbefatte følgende:

<u>Bestanddel</u>	<u>Vekt%</u>
Medikament (basisk) (f.eks. verpamil)	20-60
Basisk alginsyresalt (så som Na-alginat - viskositeter i området fra 5 til 350 ved 20°C i 1% løsning)	15-45
Hydrokolloid-geléringsmiddel (så som hydroksypropylmetylcellulose, f.eks. Methocel E4M, viskositet på 4000 cp i en løs- ning på 2% ved 20°C)	3-15
Eksipienser qs. til 100%	
Gjennomsnittlig partikkelstørrelse - 50-400 μm	
Egenvekt	0,15-0,55 g/cm^3

Figurene vil nå bli beskrevet i korthet.

Fig. 1 er et diagram som viser verapamil-oppløsnings- profiler for tablett og flytende pulverkapsel ved en kurvhas- tighet på 50 rpm (omdreininger pr. minutt) (pH 1, 0-1 time; pH 7,5, 1-12 timer);

fig. 2 er et diagram som viser hastighet av fluidinn- trengning i tablett og flytende kapsel i 0,1 M HCl;

fig. 3 er et diagram som viser hastighet av fluidinn- trengning i tablett og flytende kapsel i S.I.F. (pH 7,5);

fig. 4 er et diagram som viser verapamil-oppløsningsprofiler for tablett og flytende pulverkapsel ved en kurv hastighet på 100 rpm (pH 1, 0-1 time, pH 7,5, 1-12 timer);

5 fig. 5 er et diagram som viser verapamil-oppløsningsprofil for tablett og flytende pulverkapsel under anvendelse av oppløsningsapparat;

fig. 6 er et diagram som viser verapamil-oppløsningsprofiler for tabletter og flytende pulverkapsler i 0,1 M HCl ved en kurv hastighet på 50 rpm.

10 Følgende eksempler representerer foretrukkede utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1

15 Et flyte-pulverpreparat med vedvarende frigjøring, ved hvilket kalsiumkanal-blokkeringsmidlet verapamil-HCl langsomt kunne avgis in vitro, uansett pH i miljøet, i et tidsrom på opp til 10-12 timer eller mer, og med følgende sammensetning, ble fremstilt som beskrevet nedenfor.

<u>Bestanddel</u>	<u>Pr. doseringsenhet (mg)</u>
<u>Pulversammensetning</u>	
Verapamil-hydroklorid	240
Natriumalginat (300 cp)	135
25 Hydroksypropylmetylcellulose (Methocel E4M viskositet 4000 cp) (hydrofil polymer)	25,2
Avicel pH 101 (mikrokrystallinsk cellulose)	40,8
Laktose	8,3
30 Hydroksypropylmetylcellulose (bindemiddel - Methocel E5)	4,5
Magnesiumstearat (smøremiddel)	4,5

35 Verapamil-råmaterialet ble først siktet gjennom en sikt nr. 40 før den fordrede mengde for fremstilling ble veiet. Alle andre eksipienser ble siktet gjennom en sikt nr. 20 før veining. De nøyaktig veide pulvere ble gradvis gnidd i en egnet krukke, som deretter ble blandet i 10 minutter i en virvelblander. Ca. 450 mg av det blandede materiale

(gjennomsnittlig partikkelstørrelse 250 μm og egenvekt 0,3 g/cm^3) ble så fylt i grå harde gelatinkapsler med størrelse 0, og ifyllingsvektene ble nøyaktig notert.

5 Følgende materialer og metoder ble anvendt til utprøving av de ovennevnte kapsler.

A. Materialer

1) USP XXI simulert intestinalfluid uten enzymer (SIF)

10 6,8 g vannfritt kaliumdihydrogenortofosfat (KH_2PO_4) ble oppløst i destillert vann og fylt i en 1000 ml gradert sylind- der. Til denne løsning ble det tilsatt 190 ml 0,2 M natrium- hydroksydløsning og ytterligere 400 ml destillert vann.

Løsningen ble blandet grundig, pH ble justert til $7,5 \pm 0,1$ under anvendelse av 0,2 M natriumhydroksyd, og løsningen ble 15 deretter fortynnet til 1000 ml-merket med destillert vann.

2) USP XXI-saltsyre

8,8 ml konsentrert saltsyre (S.G 1.18) ble fylt i en 1000 ml gradert sylind- der som inneholdt 800 ml destillert 20 vann. Løsningen ble så fortynnet til 1000 ml-merket med destillert vann og blandet grundig.

3) Verapamil HCl-standardløsning

25 I 0,1 M saltsyre I en 1000 ml volumetrisk kolbe ble det innveid ca. 240 mg verapamil-HCl, og vekten ble nøyaktig notert. Dette ble oppløst i 5,00 ml metanol, fortynnet til volum med 0,1 M HCl og deretter blandet grundig.

I SIF Ovenstående ble gjentatt, men under anvendelse av SIF.

30

4) Verapamil-tabletter

For sammenlikning av avgivelsesprofiler ble det anvendt en forsøkstablett av verapamil HCl, 240 mg SR.

Tablettsammensetningen er vist i tabell 1.

35

TABELL 1

Sammensetning av "hjemmelaget" verapamil SR-tablett

<u>Råmateriale</u>	<u>mg/450 mg tablett</u>
Verapamil-HCl	240,00*
5 Methocel E4M	25,20
Manucol DMF	135,00
Avicel PH 101	40,80
Methocel E5	4,50
Magnesiumstearat	<u>4,50</u>
10	Totalt 450,00
Sepifilm 003	7,35
Sepisperse AP3149	6,15

15 * Ved de viste mengder er det antatt 100% potens av verapamil-HCl

B. Utstyr1) Oppløsningsapparat

20 Apparatet med roterende kurv. Ved denne undersøkelse ble det anvendt caleva multippel-spindel modell 7ST (G.B. Caleva Ltd., Dorset), utstyrt med et temperatur-regulert vannbad ($37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) og 1000 ml rundbunnede pyrexglass-oppløsningsbeholdere forsynt med lokk og prøverør.

25

2) Nedbrytingsapparat

Holdermontasjen med 4 kurver, av typen Erweka, modell ZT2 (F. Copley and Sons, Nottingham), ble anvendt. Denne maskin besto av 4 kurvholder-montasjer, som ble senket og hevet med en hastighet på 29-32 cykluser pr. minutt, i nedsenkingsfluidet, som var inne i et begerglass med lav form, ved en temperatur på mellom 35 og 39°C .

3) Spektrofotometer

35 Spektrofotometer av typen Hewlett Packard 8452A diode-rekke, utstyrt med en 1 cm kvartscelle, ble anvendt for oppnåelse av alle de spektroskopiske data. Dette er en enkeltstrålemaskin med ett kammer for en referanse/prøve-celle.

C. Eksperimentelt1) Fremstilling av pulverfylte verapamil-HCl
240 mg SR-kapsler

Det ble fremstilt kapsler ut fra tablettpreparatet, hvor
5 belegningsmaterialene var utelatt (Tabell 2).

TABELL 2Grunnresept anvendt for fremstilling av kapsler

	<u>Råmateriale</u>	<u>mg/450 mg kapsel</u>
10	Verapamil-HCl	240,00
	Methocel E4M	25,20
	Manucol DMF	135,00
	Avicel PH 101	40,80
	Methocel E5	4,50
15	Magnesiumstearat	4,50

D. In vitro-oppløsningsforsøk for Verapamil-HCl

240 mg SR-tabletter og -kapsler

Hver av de seks glass-oppløsningsbeholdere ble fylt med
20 1000 ml 0,1 M HCl og brakt til $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ under anvendelse av
det temperatur-regulerte vannbad. Luft ble så fjernet fra
mediet ved hjelp av helium, og temperaturen fikk gjeninn-
stilles til likevekt. Én prøve av doseringsformen som skulle
undersøkes, ble anbrakt i hver kurv, og forsøket ble startet
25 ved at kurvene ble senket ned i oppløsningsbeholderne og
rotert ved den for-bestemte hastighet (50 eller 100 rpm).

Etter 30 og 60 minutter ble 10 ml prøver filtrert
gjennom engangsfiltrene på $0,45 \mu\text{m}$, og de første 3 ml av
filtratet ble kastet; prøvene ble så analysert med hensyn til
30 verapamil under anvendelse av dioderekke-spektrofotometeret
som funksjonerte ved en analytisk bølgelengde på 260 nm og en
referanse-bølgelengde på 320 nm.

Umiddelbart etter 60 minutters-tidspunktet i 0,1 M HCl,
ble kurvene hevet ut av oppløsningsbeholderne. Hver beholder
35 ble tømt, skyllet, tørket og deretter fylt med nøyaktig 1000
ml SIF og brakt til $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ under anvendelse av det tempe-
ratur-regulerte vannbad. Deretter ble luft fjernet fra
mediet ved hjelp av helium, og temperaturen fikk innstilles
på nytt. Kurvene ble så på nytt senket, og oppløsingen fort-

satte med 10 ml prøver som ble fjernet under anvendelse av
plastsprøyter 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 og
1380 minutter etter at oppløsingen var blitt startet på nytt.
Prøvene ble filtrert gjennom éngangsfiltrene på 0,45 μm , og
5 de første 3 ml av filtratet ble kastet. Prøvene ble så ana-
lysert med hensyn til verapamil-HCl under anvendelse av
dioderekke-spektrofotometeret som funksjonerte ved en ana-
lytisk bølgelengde på 260 nm og en referansebølgelengde på
320 nm. De spektroskopiske data ble beregnet under be-
10 stemmelse av den prosentvise oppløsningsprofil.

E. Oppløsningsundersøkelse in vitro for verapamil-HCl 240 mg
SR-doseringsformer under anvendelse av et enkelt medium
(0,1 M HCl eller SIF)

15 Ved anvendelse av de betingelser som allerede er beskre-
vet i del D, ble oppløsnings tester og prøveanalyse utført for
de forskjellige doseringsformer, bortsett fra at i stedet for
at det ble foretatt en utskifting av medium etter 1 time, ble
det samme medium anvendt gjennom hele undersøkelsen.

20

F. Undersøkelse in vitro med hensyn til verapamil-avgivelse
fra verapamil-HCl 240 mg SR-tabletter og -kapsler under
anvendelse av nedbrytingsapparat

Hver av de fire flatbunnede glassbeholdere ble fylt med
25 500 ml 0,1 M HCl og brakt til $36 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ under anvendelse av
det temperatur-regulerte vannbad. Én prøve av doserings-
formen som skulle undersøkes, ble anbrakt i et enkelt prøve-
rør i hver holdermonetasje. Forsøket ble startet ved at
maskinen ble slått på, og holdermonetasjene ble gjentatte
30 ganger senket ned i og opp av mediet med en hastighet på 30
sykluser pr. minutt.

Prøver på 10 ml ble tatt fra hver beholder i en plast-
sprøyte etter 5, 10, 15, 30, 60 og 120 minutter. Prøvene ble
filtrert gjennom éngangsfiltre på 0,45 μm og analysert og
35 beregnet som tidligere.

Resultater og diskusjon

Når kapselpreparatet fylt med løst pulver ble under-
kastet pH-skiftings-oppløsningsforsøket (del D), ble den opp-

nådde avgivelsesprofil overraskende funnet å være lik avgivelsesprofilen for tabletten (fig. 1 - pH skiftet etter 1 time). Det ble også bemerket at kapslene steg til toppen av kurvene under forsøket, d.v.s. at kapslene viste flyteeenskaper.

Det vil fremgå at kapselveggen tjener til å holde tilbake pulverpluggen i begynnelsen, men etter hvert som fluid trenger inn gjennom gelatinveggen i anordningen, hydratiseres de tilstedeværende polymerer under dannelse av et viskøst gelsjikt rundt den tørre indre kjerne.

Kapsel-flytbarheten kan henføres til pulverblandingslave egenvekt ($0,35 \text{ g/cm}^3$). Undersøkelser har vist at kapslene kan flyte i opp til 5 timer i $0,1 \text{ M HCl}$. Etter dette tidsrom regner man med at det har trengt tilstrekkelig fluid inn i anordningen til at nok luft er fjernet fra kapselkjernen til at doseringsformens densitet stiger over densiteten av nedsenkingsfluidet. Undersøkelser utført angående inntrengningshastigheten for fluid i anordningene er vist på fig. 2 og 3 (hvor tørr indre kjerne er uttrykt som prosent av begynnelsesdiameter). Disse diagrammer viser at fremgangsmåtene hovedsakelig er forskjellige de to doseringsformer imellom, og også de to medier imellom. Det ser totalt ut til å være større hastighet for fluidinntrengning i kapselen, hvilket kanskje er forutsigbart på grunn av dennes større porøsitet. Det er også bemerkelsesverdig at kapselen ser ut til å gjennomgå en begynnelsesekspansjon når det gjelder diameteren av sin tørre indre kjerne.

Siden vanninntrengningshastighetene faktisk ser ut til å være forskjellige, kan man slutte at denne mekanisme bare er av mindre betydning for hastigheten av verapamil-avgivelse, siden disse er blitt vist å ha meget lik beskaffenhet.

Etter oral administrering, vil det være uunngåelig at anordningen utsettes for kraftigere påkjenninger i gastro-intestinalsysteemet enn de som frembringes ved 50 rpm i oppløsningsapparatet. Det er derfor aktuelt å undersøke hvordan kapsel-avgivelsesegenskapene er sammenliknet med avgivelsesegenskapene hos tabletten under kraftigere betingelser.

Fig. 4 viser at ved en kurvroteringshastighet på 100 rpm (pH skiftet etter 1 time), viser de to anordninger enda en

gang liknende avgivelsesprofiler. Hastigheten for frigjørelse av legemiddel økes med omtrent samme mengde i de to doseringsformer. Denne større legemiddelavgiveshastighet kan skyldes to faktorer så som hurtigere diffusjon av legemiddel ut av matriksen og øket erosjon av anordningen. Førstnevnte effekt vil oppstå på grunn av den mindre tykkelse av diffusjonssjiktet, og sistnevnte effekt på grunn av økte friksjonskrefter på anordningen. Under de betingelser som er i nedbrytingsapparatet, er det en større begynnelses-støtdose ved verapamil-avgivelse fra kapselpreparatet, men avgiveshastighetene ser deretter ut til å få en beskaffenhet som er meget lik totimers-undersøkelsestidsrommet (fig. 5; forsøk utført i 0,1 M HCl).

15

Eksempel 2

En flytende propranolol-pulverkapsel ifølge den foreliggende oppfinnelse fremstilles i henhold til fremgangsmåten ifølge eksempel 1, bortsett fra at verapamil-hydrokloridet erstattes med propranolol.

20

Eksempel 3

En flytende trifluoperazin-HCl-pulverkapsel ifølge den foreliggende oppfinnelse fremstilles i henhold til fremgangsmåten ifølge eksempel 1, bortsett fra at verapamil-hydroklorid erstattes med trifluoperazin-HCl.

25

Eksempel 4

En flytende diltiazem-HCl-pulverkapsel ifølge den foreliggende oppfinnelse fremstilles i henhold til fremgangsmåten ifølge eksempel 1, bortsett fra at verapamil-hydroklorid erstattes med diltiazem-HCl.

30

Det vil være klart at når det gjelder preparatene fremstilt i eksempler 2, 3 og 4, kan forholdet mellom HPMC/-alginat og viskositetsgrad for alginat modifiseres under oppnåelse av legemiddelavgivelse mer eller mindre uavhengig av pH i omgivelsene, i overensstemmelse med produktets behov in vivo.

35

Eksempel 5

En flytende metoprololtartratsalt-pulverkapsel ifølge den foreliggende oppfinnelse fremstilles i henhold til fremgangsmåten ifølge eksempel 1, bortsett fra at verapamil-hydroklorid erstattes med metoprololtartrat.

Eksempel 6

En flytende verapamil-pulverkapsel inneholdende natriumalginater med forskjellige viskositeter med følgende sammensetning ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1.

<u>Bestanddel</u>	<u>Mengde/pulverkapsel mg</u>
Verapamil-HCl	240
15 Natriumalginat 9 cp (målt ved 20°C i 1% løsning)	90
Natriumalginat 300 cp (målt ved 20°C i 1% løsning)	45
Hydroksypropylmetylcellulose	
20 4000 cp (E4M)	45
Hydroksypropylmetylcellulose	
5 cp (E5)	9
Mikrokrystallinsk cellulose	33,2
Laktose BP	8,3
25 Magnesiumstearat	<u>4,5</u>
	450,0 mg

Pulveret har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 250 μm og en egenvekt på 0,35 g/cm^3 .

P a t e n t k r a v :

1. Farmasøytisk preparat med flyteregulert avgivelse, i form av en pulverfylt kapsel fra hvilket det avgis et farmasøytisk middel med basisk karakter, med regulert hastighet, uansett pH i omgivelsene, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter et farmasøytisk middel med basisk karakter, en pH-avhengig polymer som er et salt av en polyuronsyre, i en mengde på opp til 45 vekt%, basert på preparatet; et pH-uavhengig hydrokollid-geléringsmiddel med en viskositet på fra 50 til 100 000 centipoise i 2% løsning ved 20°C, i en mengde i området opp til 35 vekt%, basert på preparatet, og bindemiddel, idet preparatet er fritt for kalsiumion og gassdannende forbindelser vil flyte i magesafter, og som vil ha legemiddelavgivelsesegenskaper i likhet med en tablett med liknende sammensetning.

2. Preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det har en egenvekt i området fra 0,1 til 0,8 g/cm³.

3. Preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse i området fra 25 til 1000 µm.

4. Preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det pH-avhengige salt av en polyuronsyre anvendes i et vektforhold i forhold til det pH-uavhengige hydrokolloid-geléringsmiddel i området fra 0,1:1 til 10:1.

5. Preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det pH-avhengige salt av en polyuronsyre anvendes i en mengde i området fra 15 til 45 vekt%, basert på preparatet, og det pH-uavhengige hydrokolloid-geléringsmiddel anvendes i en mengde i området fra 5 til 20 vekt%, basert på preparatet.

6. Preparat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det farmasøytiske middel
med basisk karakter anvendes i en mengde på opp til 75 vekt%,
basert på preparatet.

5

7. Preparat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det farmasøytiske middel
med basisk karakter er en kalsium-antagonist.

10

8. Preparat ifølge krav 7,
k a r a k t e r i s e r t v e d at kalsium-antagonisten er
et salt av verapamil, et salt av diltiazem, et salt av nicar-
dipin, et salt av nifedipin, et salt av gallapomil eller et
salt av cinnarizin.

15

9. Preparat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det farmasøytiske middel
med basisk karakter er en betablokker, et antihistamin, et
sympatomimetisk middel, en beta-adrenergisk agonist eller en
20 bronkodilator, eller et sentralnervesystem-legemiddel.

25

10. Preparat ifølge krav 9,
k a r a k t e r i s e r t v e d at betablokkeren er et salt
av propranolol, et salt av metoprolol eller et salt av nado-
lol, antihistaminet er et salt av klorfeniramin eller et salt
av difenhydramin, det sympatomimetiske middel er et salt av
fenylpropanolamin eller et salt av pseudoefedrin, den beta-
adrenergiske agonist er et salt av albuterol, fenoterol eller
et salt av terbutalin, og sentralnervesystem-legemidlet er et
30 salt av tioridazin, et salt av trifluoperazin, klorpromazin,
BMS 181101, BMY 14 802, buspiron, nefazadon, gepiron, tiospi-
ron.

35

11. Preparat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at hydrokolloid-gelérings-
midlet er hydroksypropylmetylcellulose, metylcellulose, hyd-
roksypropylcellulose eller en blanding av to eller flere
slike hydrokolloid-geléringsmidler.

12. Preparat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at saltet av en
polyuronsyre er et salt av alginsyre.
- 5 13. Preparat ifølge krav 12,
k a r a k t e r i s e r t v e d at saltet av alginsyre er
natriumalginat eller kaliumalginat.
14. Preparat ifølge krav 12,
10 k a r a k t e r i s e r t v e d at saltet av alginsyre har
en viskositet i området fra 4 til 300 centipoise i 1% løsning
ved 25°C.
15. Preparat ifølge krav 12,
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder alginsy-
resalter med to forskjellige viskositeter.
16. Preparat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det farmasøytiske middel
20 med basisk karakter er verapamil-hydroklorid, saltet av
alginsyre er natriumalginat, det hydrokolloide gelérings-
middel er hydroksypropylmetylcellulose med en viskositet på
fra 50 til 100 000 centipoise, og bindemidlet er hydroksy-
propylmetylcellulose med en viskositet på fra 5 til 15 centi-
25 poise.

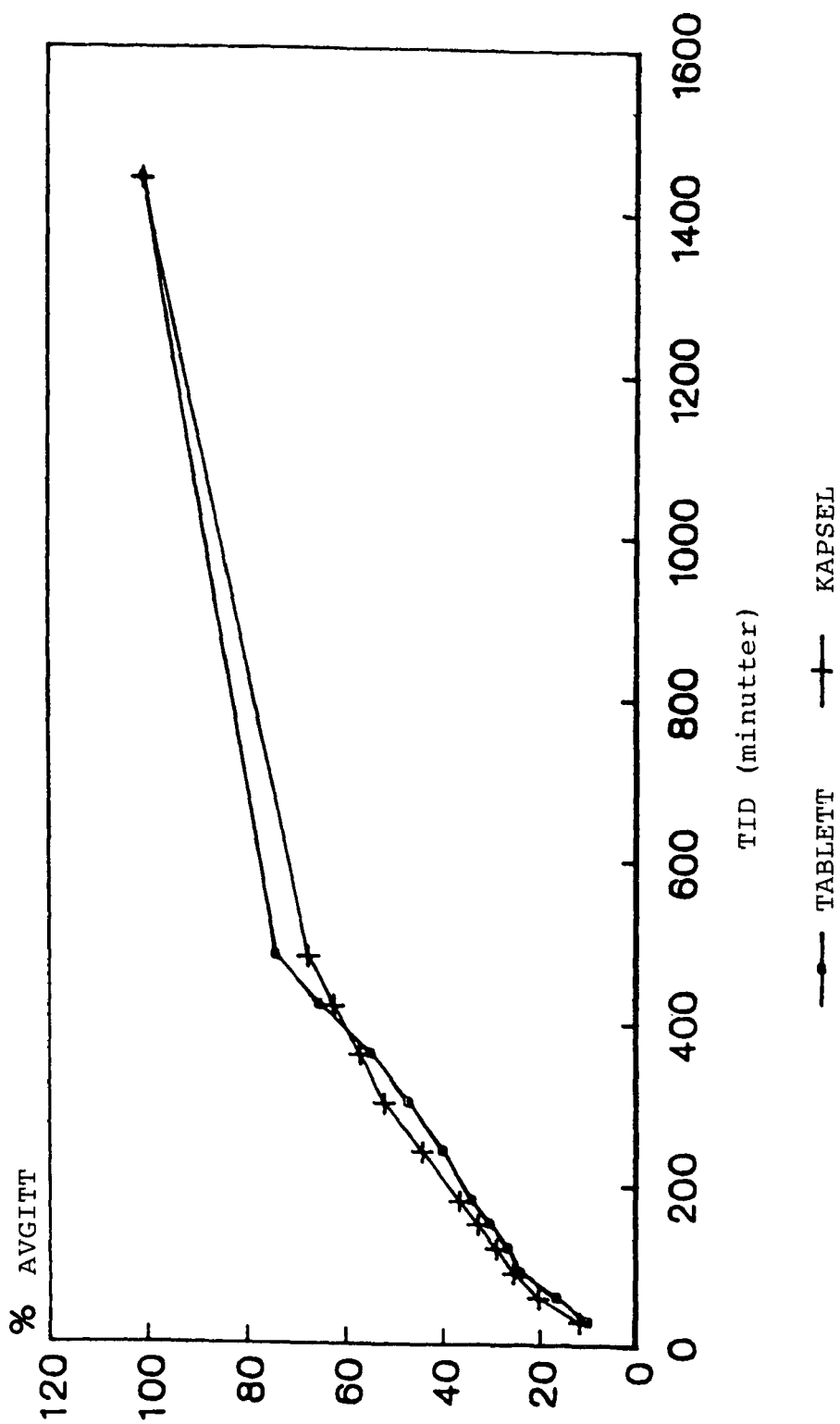


FIG. 1

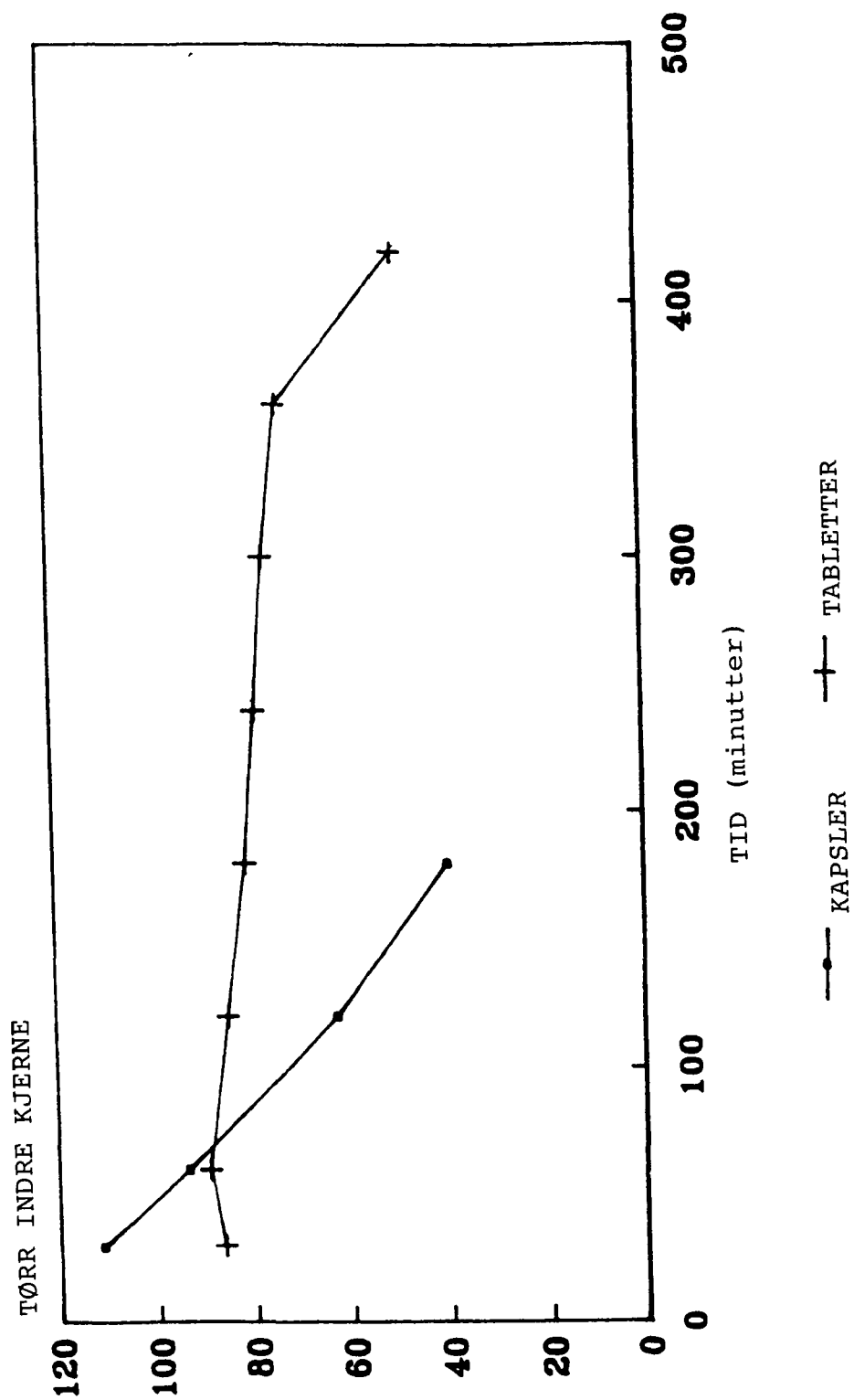


FIG. 2

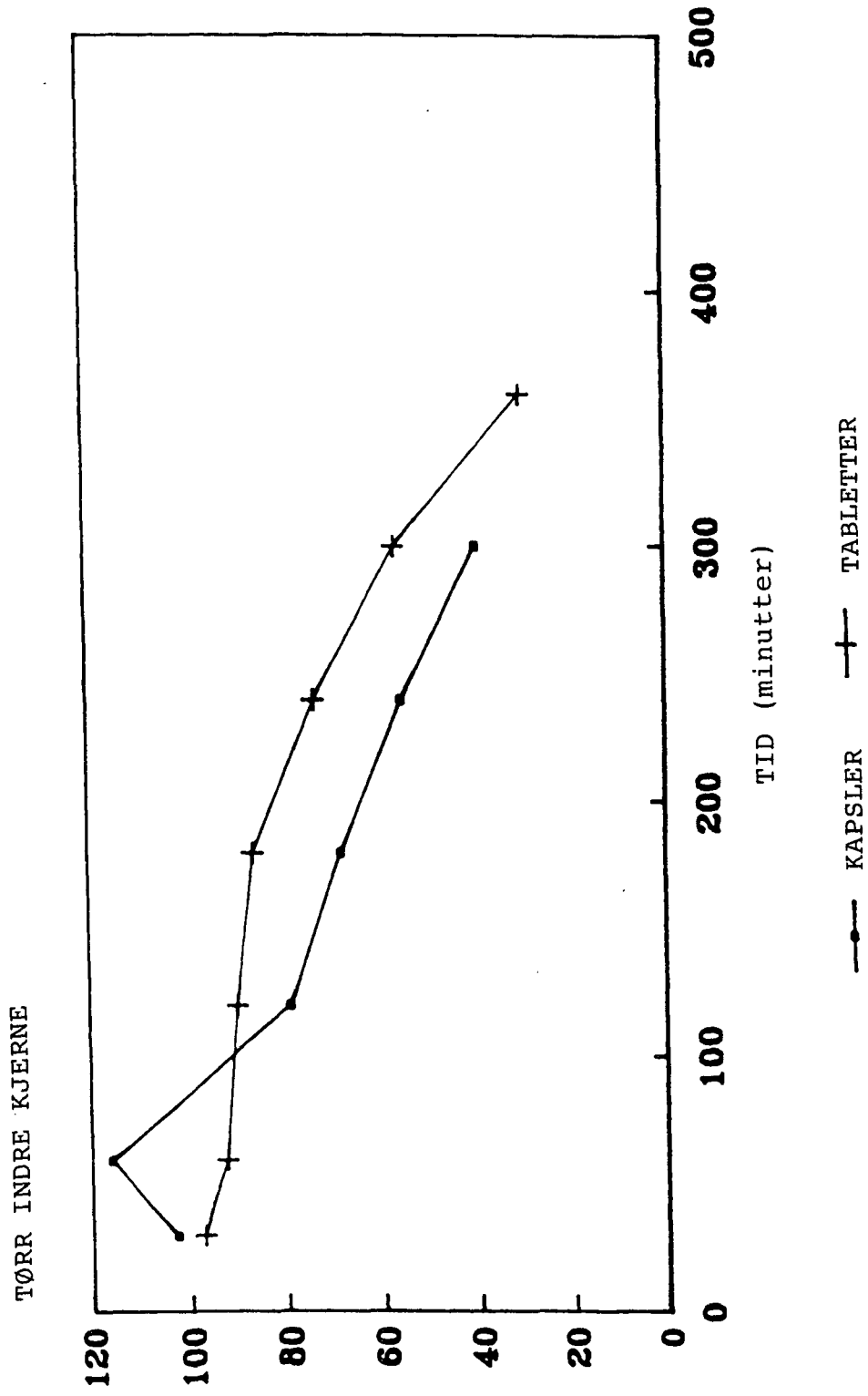


FIG. 3

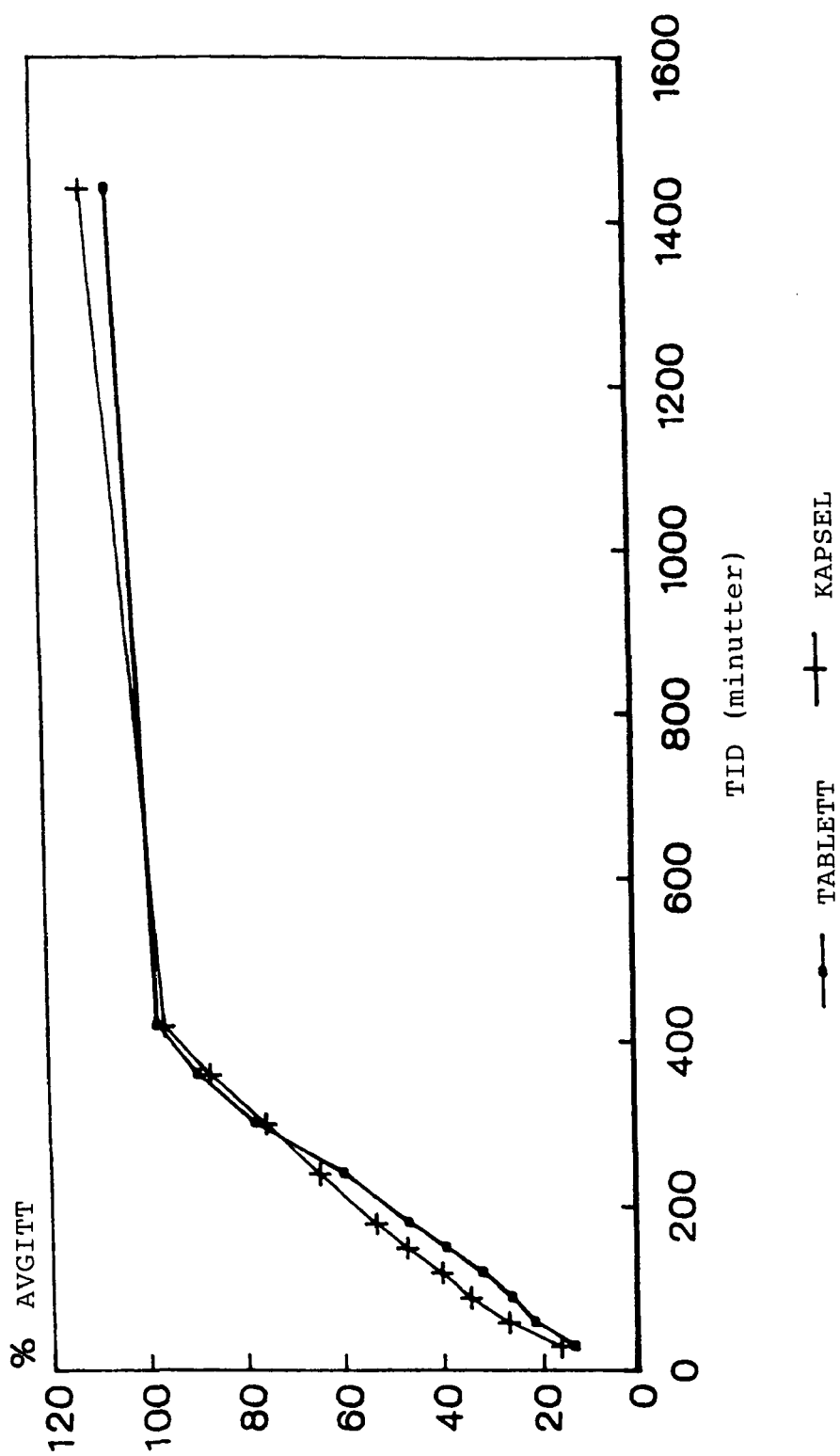


FIG. 4

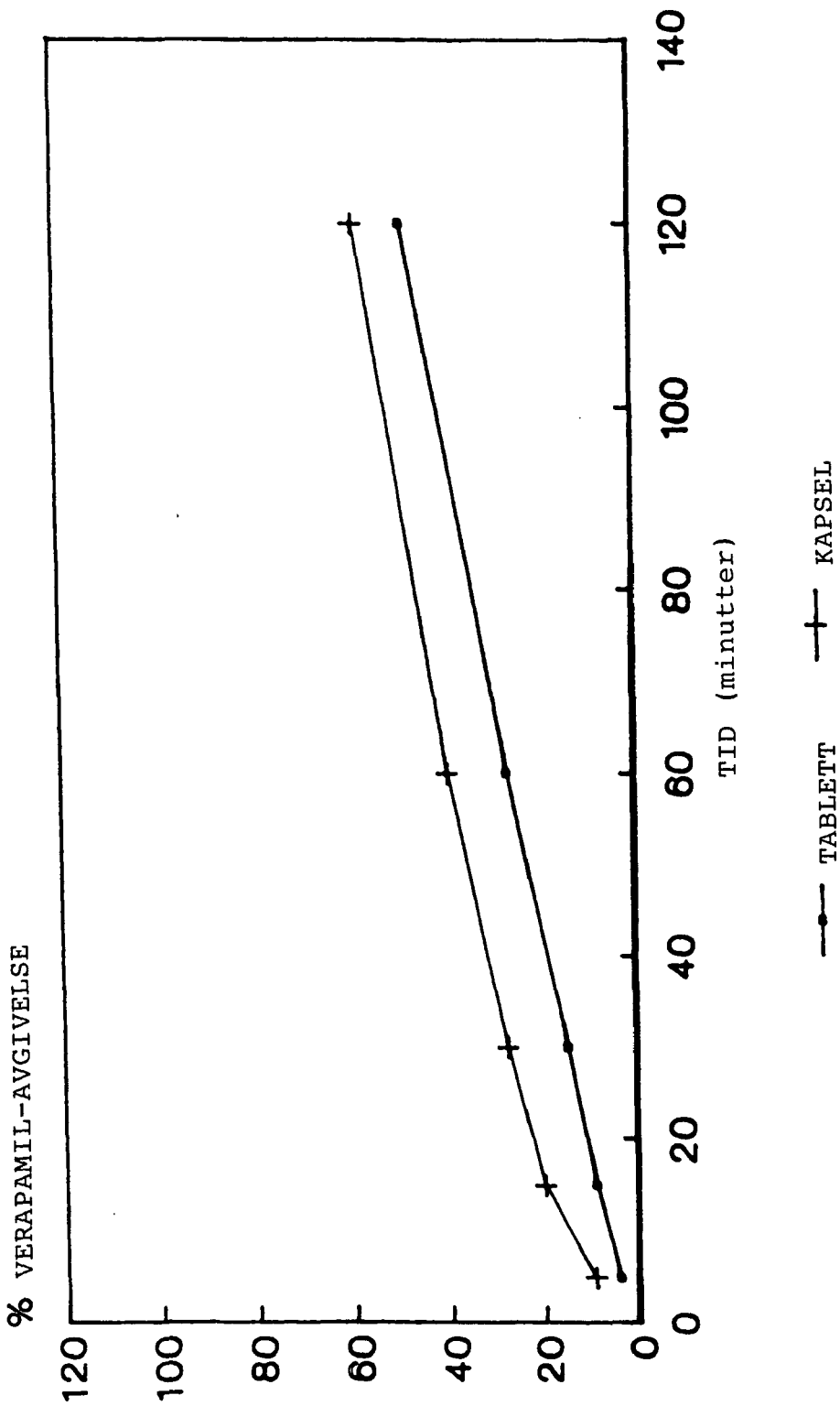


FIG. 5

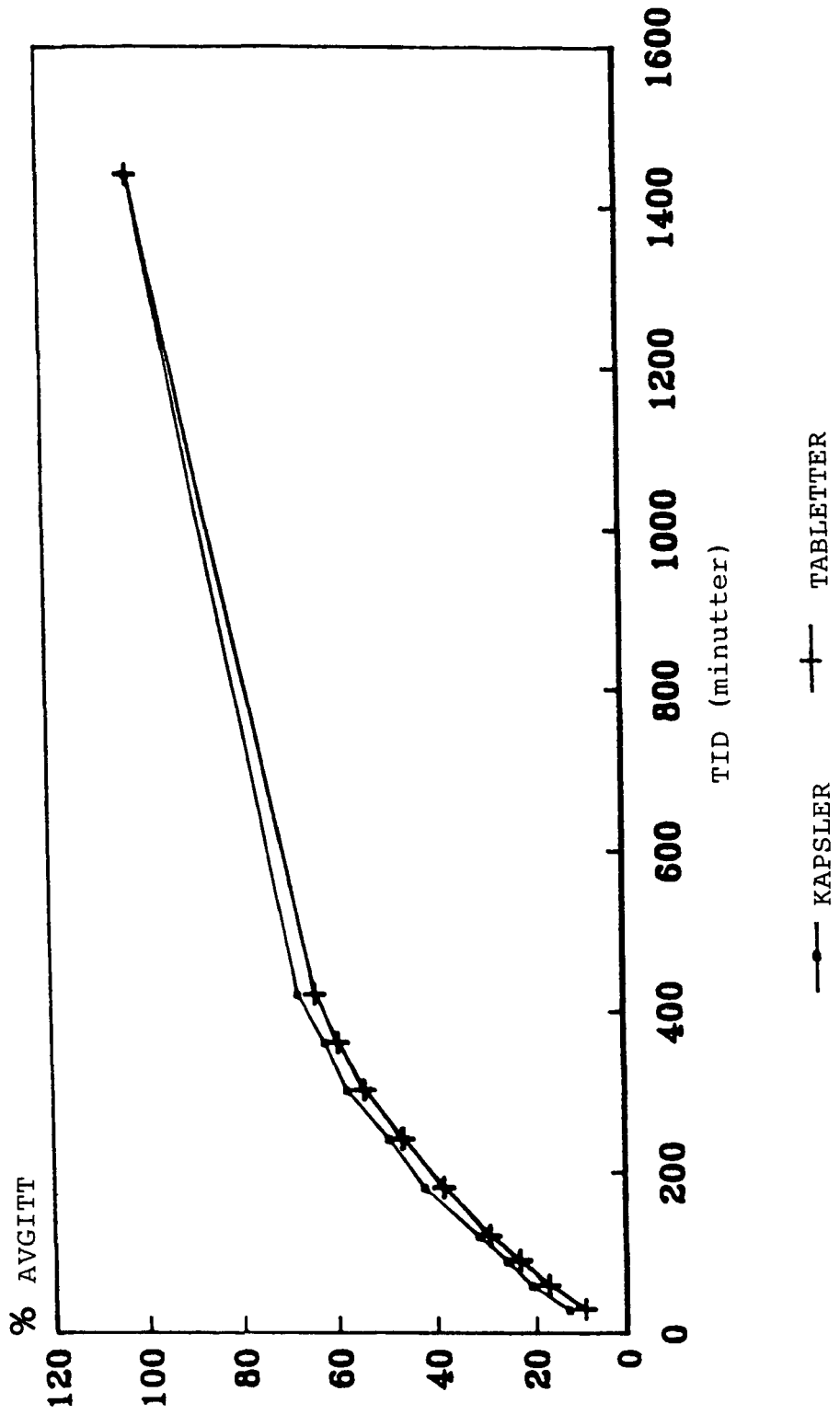


FIG. 6