



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 320641

(13) B1

(51) Int Cl.

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19972880	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1995.12.18 PCT/US95/16530
(22)	Inng.dag	1997.06.20	(85)	Videreføringsdag	1997.06.20
(24)	Løpedag	1995.12.18	(30)	Prioritet	1994.12.22, US, 363451
(41)	Alm.tilgj	1997.06.20			
(45)	Meddelt	2006.01.09			
(73)	Innehaver	Merck & Co Inc , P O Box 100, NJ08889-0100 Whitehouse Station, , US			
(72)	Oppfinner	Gerald S. Rork, , Rahway, NJ, US James D. Pipkin, , Rahway, NJ, US			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS , Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Utleveringsanordning for legemiddelsuspensjon med regulert frigivelse og fremgangsmåte for fremstilling derav			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Anordning for regulert utlevering av et legemiddel, bestående av (i) en kjerne omfattende minst to lag, hvor minst ett lag omfatter et legemiddel og en polymersom danner mikroskopiske gelperler ved hydratisering, og minst ett lag som omfatter en polymer som danner mikroskopiske gelperler ved hydratisering, og (ii) et ugjennomtrengelig, uløselig belegg som kleber til og omgir kjernen og inneholder åpninger som eksponerer et område for hydratisering og frigivelse av de mikroskopiske gelperler.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Denne oppfinnelse angår en både nyttig og ny medikamentutleveringsanordning for avgivelse av et medikament til et bruksmiljø. Særlig angår oppfinnelsen en anordning med evne til å avgi en farmasøytisk aktiv bestanddel på en regulert måte ved nær nullte ordens hastighet. Doseringsformen består av en kjerne omgitt av et ugjennomtrengelig, uløselig belegg, hvor belegget har åpninger slik at utvalgte områder av kjernen blottlegges for anvendelse i omgivelsene. Beleggets sammensetning er slik at hydratisering av bestanddelene i kjernen kun skjer i de blottlagte deler av denne. Kjernen er sammensatt av minst to lag. Ett av disse inneholder en farmasøytisk aktiv forbindelse. Minst et annet lag som ikke inneholder noen farmasøytisk aktiv bestanddel, er også til stede. Minst én polymer som sveller og danner gellignende perler ved hydratisering, er innbefattet i hvert lag i kjernen.

I bruksmiljøet kommer biologiske væsker i kontakt med de blottlagte deler av kjernens overflate hvor hydratisering av den blottlagte polymer skjer. Etter som polymerpartiklene i den blottlagte overflate absorberer vann, dannes det mikroskopiske gelperler. Dersom den blottlagte del av kjernen både inneholder en farmasøytisk aktiv forbindelse og polymer som danner mikroskopiske gelperler, vil den farmasøytisk aktive forbindelse bli ført med polymeren når denne sveller og beveger seg inn i bruksmiljøet. Dersom den blottlagte del av kjernen kun inneholder polymeren, vil kun polymeren bevege seg inn i bruksmiljøet.

Regulering av polymerens hydratiseringshastighet, og følgelig avgivelseshastigheten for bestanddelene i den blottlagte kjerne til bruksmiljøet, oppnås ved å utstyre det ugjennomtrengelige, uløselige belegg med hull eller åpninger. Disse hull eller åpninger blottlegger avgrensede, forutbestemte deler av kjernens overflate. Siden alle sider rundt den blottlagte del av kjernens overflate er bundet av belegget, skjer hydratiseringen av polymeren kun i den utvalgte, blottlagte overflate av kjernen. Den resulterende suspensjon av mikroskopiske gelperler siver inn i bruksmiljøet.

Frigivelseshastigheten for den farmasøytisk aktive

bestanddel er ikke avhengig av løseligheten av legemidlet i den biologiske væske. Snarere er frigivelseshastigheten i det vesentlige avhengig av dannelseshastigheten for de mikroskopiske, gelatinøse perler i den blottlagte overflate av anordningen, og ved utsondringen fra anordningen blir legemidlet og alle andre eksipientmaterialer som er til stede, ført med. Frigivelseshastigheten kan derfor reguleres ved å regulere størrelsen og antallet på hull som avdekker overflaten av kjernen til omgivelsene.

10 Avgivelseshastigheten for den farmasøytisk aktive bestanddel er videre avhengig av sammensetningen av kjernelaget eksponert på overflaten, på et gitt tidspunkt. På denne måte kan det oppnås forsinket avgivelse eller avbrutt avgivelse ved å anvende et kjernelag som ikke inneholder den 15 farmasøytisk aktive bestanddel, samtidig som det kan sikres fullstendig avgivelse av den farmasøytisk aktive bestanddel.

Behovet for systemer som kan avgi både løselige og uløselige farmasøytisk aktive bestanddeler med konstant hastighet i en periode fra 4 til 24 timer, er allment fastslått. 20 Videre er behovet for en anordning som kan gi en programmert, forsinket start på avgivelsen også vel akseptert.

Det er foreslått flere løsninger på dette problem. Den eksisterende teknologi er basert overveiende på systemer med regulert diffusjon, men disse er effektive kun når de 25 løselige aktive bestanddeler avgis. En videre begrensning i det osmotiske system ligger i kravet om at osmogenten må oppløses i nærvær av den sveilbare polymer. Enhver uventet innvirkning mellom osmogenten og polymeren kan resultere i en uforutsett forandring i frigivelseshastigheten for den farmasøytisk aktive bestanddel. 30

Doseringsformer som er basert på dannelsen av en ekstra anordning med superstruktur, er også blitt beskrevet. Imidlertid kan disse skades under transitt in vivo, f.eks. i tarmkanalen. Dersom deler av superstrukturen brytes bort, vil 35 det overfor bruksmiljøet blottlegges større overflatearealer enn ønsket, og en uforutsigbar frigivelse av det aktive middel kan være resultatet.

I US patentskrift nr. 4.814.182 beskrives anvendelse av stenger eller blokker av prehydratisert og svellet poly-

etylenoksid-hydrogel. Polymeren impregneres med et biologisk aktivt middel under en hydratiseringsprosedyre. Den hydratiserte polymer tørkes deretter og belegges delvis med et ugjennomtrengelig, uløselig materiale. Ved anbringelse i et vandig miljø vil polymeren svelle, men den løses ikke opp eller går i stykker. Den innesluttete aktive bestanddel frigjøres fra polymeren ved diffusjon. Frigivelsesmekanismen er basert på det løselige medikaments evne til å diffundere gjennom den rehydratiserte hydrogel og vandre inn i det vandige miljø.

10 I US patentskrift nr. 4.839.177 beskrives anvendelse av hydrogeler som er gitt definerte geometriske former ved pressing, og som blandes med biologisk aktive bestanddeler, hvor en del av anordningen er festet til en "hjelpeplattform" fremstilt av et uløselig polymermateriale. Ved hydratisering vil den svellbare, gelbare hydrogel ekspandere utover anordningen og danne en superstruktur hvorfra det aktive middel frigjøres enten ved diffusjon, dersom det aktive middel er løselig, eller ved erosjon, dersom det aktive middel er uløselig. Dannelsen og opprettholdelsen av superstrukturen er av-
20 gjørende for at denne anordning skal kunne være vellykket.

En osmotisk doseringsform hvor det benyttes en semi-permeabel vegg inneholdende minst én "utløpsanordning" som går gjennom veggen, og som omgir en kjerne inneholdende et osmotisk middel, en nøytral og ioniserbar hydrogel og en aktiv bestanddel, er beskrevet i US patentskrift nr. 4.971.790. Beleggingen på denne anordning er gjennomtrengelig for vann fra det omgivende bruksmiljø. Vann trenger inn i kjernen gjennom den semipermeable membran, og så snart vannet er på innsiden av anordningen vil det oppløse det osmotiske middel og den ioniserbare hydrogel. Det vil bygge seg opp et trykk på innsiden av anordningen på grunn av ioniseringen av osmogenten. Til slutt vil den oppløste, ioniserbare hydrogel som inneholder legemidlet, den nøytrale hydrogel og andre kjerne-eksipienter, pumpes ut av kjernen gjennom en utløpsanordning og inn i
35 bruksmiljøet.

I US patentskrift nr. 4.915.954 beskrives en anordning som har en kjerne med to lag. Ett lag har hurtigere avgivelse enn det andre og er primært sammensatt av en blanding av hydroksypropylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose.

Det nederste lag kan også bestå av cellulosepolymerer, men med forskjellig eller høyere molekylvekt. Dette saktere lag kan også inneholde en hydrogel, fortrinnsvis polyetylenoksid. Anordningen krever en semipermeabel vegg. Behovet for å regulere veggtykkelsen (eller vekten på veggen) og innvirkningen av dette på permeabiliteten og følgelig frigivelsen, er vist i eksempel 4 og på fig. 7 i publikasjonen. Regulering av veggtykkelse er én av de store negative trekk ved osmotisk regulerte avgivelsesanordninger.

10 I europeisk patentsøknad 0 378 404 A2 beskrives et mikroporøst belegg på en hydrogel-osmotisk kjerne. Anordningen omfatter et belegg som det farmasøytisk aktive middel kan passere gjennom når anordningen utsettes for et vandig miljø. Som for de andre diskuterte anordninger, må det skje en fukting, 15 hydratisering eller løseliggjøring av kjernematerialet ved oppsuging av væske gjennom beleggingen for at denne anordning skal fungere.

I US patentskrift nr. 5.366.738 beskrives en anordning som i det vesentlige består av en homogen, sammenpresset 20 kjerne fremstilt av en blanding omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en farmasøytisk aktiv bestanddel og en polymer som danner mikroskopiske, gelatinøse perler ved hydratisering. Denne kjerne er belagt med et vannuløselig, vannugjennomtrengelig polymerbelegg som omgir kjernen og kleber 25 til denne. Belegget har flere åpninger som avdekker mellom 5 og 75% av kjernens overflate. Mens denne doseringsform tilveiebringer en anordning for regulert frigivelse av en uløselig, farmasøytisk aktiv bestanddel, så tilveiebringes ikke forsinket avgivelse.

30 Anvendeligheten av anordningene over ville øke dersom det fantes en anordning og en fremgangsmåte for å forbedre frigivelsen av de farmasøytisk aktive bestanddeler med konstant hastighet, og dersom det også var mulig med forsinket frigivelse av den farmasøytisk aktive bestanddel. En ytterligere forbedring ville oppnås dersom det kunne tilveiebringes 35 en doseringsform som ga periodevis utlevering av den farmasøytisk aktive bestanddel.

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

Oppfinnelsen angår en legemiddelanordning for regulert dannelse in situ og frigivelse av en suspensjon inneholdende et legemiddel, som er kjennetegnet ved at den består av:

5 (A) en presset kjerne som omfatter minst to lag, hvorav minst ett lag omfatter en blanding av en terapeutisk virkningsfull mengde, etter behov, av en farmasøytisk aktiv bestanddel, og en polymer som ved hydratisering danner mikroskopiske, gelatinøse perler; og minst ett annet lag omfattende
10 en polymer som ved hydratisering danner mikroskopiske, gelatinøse perler; og

(B) et vannuløselig, vann-ugjennomtrengelig, polymerbelegg som er påført kjernen og som omgir og kleber til kjernen, idet belegget har åpninger som blottlegger mellom
15 og 75% av kjernens overflate.

Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for fremstilling av anordningen for regulert frigivelse av et aktivt middel, som er kjennetegnet ved at

(A) lagene i kjernen fremstilles hver for seg ved
20 tørrblanding eller våtgranulering av polymeren, som ved hydratisering danner gelatinøse, mikroskopiske perler, og eksipenter, og tørrblanding eller våtgranulering av den farmasøytisk aktive bestanddel med polymeren, som ved hydratisering danner gelatinøse, mikroskopiske perler, og påkrevde eksipi-
25 enter,

(B) pressing av blandingsene til hensiktsmessige lagdelte kjerner,

(C) påføring av belegg ved enten fullstendig neddypping av hele kjernen eller ved dusjbelegging av hele kjernen, med
30 en suspensjon av beleggingsmaterialet, og

(D) forming av åpninger gjennom belegget for å blottlegge det ønskede område av kjernens overflate.

BESKRIVELSE AV TEGNINGER

35 Fig. 1 er en skjematisk gjengivelse av én utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse. Det ugjennomtrengelige, uløselige belegg (10) omgir anordningen fullstendig. Åpninger (11) tilveiebringer definerte steder hvor det skjer hydratisering av kjernens overflate så snart doseringsformen er anbragt

i bruksmiljøet. Kjernen er sammensatt av et sentralt lag (14) og to ytre lag (13). Sentrallaget (14) omfatter både den farmasøytisk aktive bestanddel (15) og polymeren (16) som ved hydratisering sveller og danner gelatinøse perler. De ytre lag
 5 av kjernen (13) inneholder polymeren (16), men ingen farmasøytisk aktiv bestanddel.

Fig. 2 og 3 er skjematisk gjengivelser av en ytterligere utførelsesform av kjernen, hvor en tablett (20) som inneholder den farmasøytisk aktive bestanddel (15) og
 10 polymeren (16) som ved hydratisering sveller og danner gelatinøse perler, er presset inn i en omhylling (21) av inert materiale som omfatter polymeren (16).

Fig. 4 er en skjematisk gjengivelse av en foretrukket utførelsesform av kjernen, hvor det er benyttet en to-lags
 15 kjerne. Ved denne utførelsesform omfatter ett lag av kjernen både den farmasøytisk aktive bestanddel (15) og polymeren (16), mens det andre lag av kjernen omfatter polymeren (16).

Fig. 5 viser en kurve som representerer frigivelsen av den farmasøytisk aktive bestanddel fra to utførelsesformer av
 20 den foreliggende oppfinnelse, og en sammenligning med frigivelsen fra en anordning med homogen kjerne som har samme antall hull i beleggingen.

NÆRMERE BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

25 Ved bruk vil vandig løsning fra bruksmiljøet komme i kontakt med den overflate av kjernen som er blottlagt inne i åpningene (11). Det tilgjengelige vann vil begynne å hydratisere polymeren (16) som danner mikroskopiske gelperler på overflaten av kjernen. Dersom det er til stede, vil det modulerende middel (ikke vist) for polymerhydratiseringen på den
 30 eksponerte overflate av kjernen, oppløses og danne det nødvendige miljø for regulert hydratisering av polymeren.

Etter som polymeren (16) hydratiseres, vil den utsondres fra overflaten som mikroskopiske, gelatinøse perler. Til slutt
 35 vil hydratiseringen av det midterste lag (14) resultere i at dette lag befinner seg på overflaten hvor partiklene med legemiddel (15) frigjøres fra den omgivende overflate. Disse partikler av legemiddel (15) vandrer fra kjernens overflate og

inn i bruksmiljøet i suspensjon med de mikroskopiske, gelatinøse perler av hydratisert polymer (16).

Dersom åpninger bores i begge sideflater på anordningen, kan hydratisering pågå fra begge sider samtidig. Alternativt, når åpninger er boret i kun én sideflate på anordningen, vil hydratisering først skje i det ytterste lag nærmest åpningene, deretter i sentrallaget (14) og til slutt i det ytterste lag lengst fra åpningene. Når hydratisering av dette lag pågår, vil gelatinøse polymerperler utsondres fra anordningen gjennom åpningene og derved feie med seg gjenværende innhold av det midterste lag (14) fra kjernen og inn i bruksmiljøet. Denne feie-effekt resulterer i en forlengelse av den nullte ordens avleveringshastighet og gir en effektiv avgivelse av den farmasøytisk aktive bestanddel.

Figurer 2, 3 og 5 er definert i den følgende beskrivelse.

Figur 5 er en kurve som viser avgivelse av den farmasøytisk aktive bestanddel over tid fra to utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse, og en sammenligning med en standard anordning med homogen kjerne og med samme utførelse av hullene.

NÆRMERE BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Med den nye medikament-utleveringsanordning ifølge oppfinnelsen tilveiebringes regulert produksjon *in situ* og frigivelse av en suspensjon som inneholder et legemiddel, som omfatter:

(A) en presset kjerne som omfatter minst to lag, hvorav minst ett lag omfatter en blanding av en terapeutisk virkningsfull mengde, etter behov, av en farmasøytisk aktiv bestanddel, og en polymer som ved hydratisering danner mikroskopiske, gelatinøse perler; og minst ett annet lag omfattende en polymer som ved hydratisering danner mikroskopiske, gelatinøse perler; og

(B) et vannuløselig, vann-ugjennomtrengelig, polymerbelegg, som omgir og kleber til kjernen, hvor beleggingen har åpninger som blottlegger mellom 5 og 75% av kjernens overflate.

Med "medikament-utleveringsanordning" menes en doser-

ingsform som tilveiebringer en hensiktsmessig anordning for avgivelse av en farmasøytisk aktiv bestanddel eller et medikament til et subjekt som har behov for dette. Subjektet kan være et menneske eller ethvert dyr med behov for en slik farmasøytisk aktiv bestanddel. Anordningen er utformet slik at den er anvendelig for avgivelse av en farmasøytisk aktiv bestanddel ved enhver farmasøytisk akseptabel måte, så som ved å svelge den, holde den i munnen inntil legemidlet er utdelt, anbringe den i kinnhulrommet, eller lignende.

Med "regulert produksjon in situ" menes at frigivelses-hastigheten for den farmasøytisk aktive bestanddel, dvs. mengden farmasøytisk aktiv bestanddel frigitt fra anordningen til bruksmiljøet, følger et forutbestemt mønster. Således kan en forholdsvis konstant eller forutsigbar, varierende mengde av legemidlet utdeles i en bestemt tidsperiode.

Med "farmasøytisk aktivt middel" menes enhver forbindelse som vanligvis betegnes "medikament", eller tilsvarende, og som innbefatter ethvert fysiologisk eller farmakologisk aktivt stoff som frembringer en lokal eller systemisk effekt, eller effekter, hos dyr. Betegnelsen "dyr" innbefatter pattedyr, mennesker og primater, så som husdyr, kjæledyr, dyr for sport eller på gård, som sauer, geiter, kveg, hester og griser; laboratoriedyr som mus, rotter og marsvin; fisker, fjærfe, reptiler og dyrehage-dyr.

De farmasøytisk aktive bestanddeler som kan utdeles med den nye anordning ifølge oppfinnelsen, innbefatter uorganiske og organiske forbindelser uten begrensninger, innbefattende medikamenter som virker på de perifere nerver, adrenergiske reseptorer, kolinergiske reseptorer, nervesystem, skjelettmuskler, kardiovaskulært system, glatte muskler, blod-sirkulasjonssystem, synaptiske punkter, neuroeffektor-knutepunkter, endokrin- og hormon-systemer, immunsystem, forplantningssystem, skjelettsystemer, eutokoid-systemer, fordøyelses- og ekskresjons-systemer, inhiberings- og histamin-systemer, og de materialer som virker på sentralnervesystemet, så som hypnotika og sedativer.

Eksempler på farmasøytisk aktive bestanddeler er beskrevet i "Remington's Pharmaceutical Sciences", 16. utg., 1980, publisert av Mack Publishing Co., Eaton, Pa., og i "The

Pharmacological Basis of Therapeutics", av Goodman og Gilman, 6. utg., 1980, publisert av MacMillan Company, London, og i The Merck Index, 11. utg., 1989, publisert av Merck & Co., Rahway, N.J. Det oppløste medikament kan ha forskjellige former, så som ladede molekyler, ladede molekyllkomplekser eller ioniserbare salter. Akseptable salter innbefatter, men er ikke begrenset til, hydroklorider, hydrobromid, sulfat, laurylat, palmitat, fosfat, nitrat, borat, acetat, maleat, malat, trimetamin, tartrat, oleat, salisylat, metallsalter og aminer eller organiske kationer, f.eks. kvaternært ammonium.

Derivater av farmasøytisk aktive bestanddeler som estere, etere og amider, uten hensyn til deres ioniserings- og løselighetsegenskaper, kan anvendes alene eller blandes med andre forbindelser. En farmasøytisk aktiv bestanddel kan også anvendes i en form som ved frigivelse fra anordningen omdannes av enzymer, hydrolyseres ved kroppens pH, eller ved andre metaboliske prosesser til sin opprinnelige form, eller til en biologisk aktiv form. Det vil si at pro-medikamenter er spesielt innbefattet i definisjonen av de farmasøytisk aktive bestanddeler.

Bestemte eksempler på farmasøytisk aktive bestanddeler som kan tilpasses for anvendelse, innbefatter barbiturater som pentobarbital-natrium, fenobarbital, sekobarbital, tiopental og blandinger av disse; heterosykliske hypnotika som dioksopiperidiner og glutarimider; hypnotika og sedativer som amider og ureaer, eksemplifisert ved dietylisovaleramid og α -brom-isovalerylurea; søvndyssende og sedative uretaner og disulfaner; psykisk styrkende midler som isokarboksazid, nialamid, imipramin, amitryptylinhydroklorid, paragylen og protryptylinhydroklorid; beroligende midler som klorpromazin, promazin, flufenzain, reserpin, deserpidin og meprobamat; benzodiazepiner som diazepam og klordiazepoksid; antikonvulsanter som primidon, fenytoin og etosuksimid; muskelavslappende midler og midler mot parkinsons sykdom, som mefenesin, metokarbomal, syklobenzaprinhydroklorid, triheksylfenidylhydroklorid, levodopa/karbidopa og biperiden; blodtrykkssenkende midler som α -metyldopa og pivaloyloksyetylester av α -metyldopa; kalsiumkanalblokkere som nifedipin, diltiazemhydroklorid, diltiazemmalat og verapamilhydroklorid; analgetika som morfinsulfat,

kodeinsulfat, meperidin og nalorfin; antipyretika og betennel-
 seshindrende midler som aspirin, indometacin, ibuprofen, nat-
 riumindometacintrihydrat, salisylamid, naproxen, colchicin,
 fenoprofen, sulindac, diflunisal, diclofenac, indoprofen og
 5 natriumsalisylamid; lokale bedøvelsesmidler som prokain, lido-
 kain, tetrakain og dibukain; antispasmodika og muskelsammen-
 trekkende midler som atropin, scopolamin, metscopolamin, oksy-
 fenonium, papaverin; prostaglandiner som PGE₁, PGE₂, PGF_{2α};
 antimikrobielle og antiparasittiske midler som penicillin,
 10 tetrasyklin, oksytetrasyklin, klortetrasyklin, kloramfenikol,
 tiabendazol, ivermectin og sulfonamider; antimalariamidler som
 4-aminokinoliner, 8-aminokinoliner og pyrimetamin; hormonelle
 og steroidale midler som deksametason, prednisolon, kortison,
 kortisol og triamcinolon; androgene steroider som metyltes-
 15 tosteron; østrogene steroider som 17α-østradiol, α-østradiol,
 estriol, α-østra-diol-3-benzoat og 17-etynyløstradiol-3-metyl-
 eter; progestasjonære steroider som progesteron; sympatomimet-
 iske medikamenter som epinefrin, fenylpropanolaminhydroklorid,
 amfetamin, efedrin og norepinefrin; hypotensive medikamenter
 20 som hydralazin; kardiovaskulære medikamenter som prokainamid-
 hydroklorid, amylnitritt, nitroglyserin, dipyridamol, natrium-
 nitrat og mannitolnitrat; diuretika som klortiazid, acetazol-
 amid, metazolamid, hydroklortiazid, amiloridhydroklorid og
 flumetiazid, natriumetakrynate og furosemid; antiparasittiske
 25 midler som befenium, hydroksynaftoat, diklorofen og dapson;
 antineoplastika som mekloreteamin, uracil-sennep, 5-fluorura-
 cil, 6-tioguanin og prokarbazin; β-blokkere som pindolol, pro-
 pranolol, metoprolol, oksprenolol, timololmaleat, atenolol;
 hypoglykemiske medikamenter som insulin, isofaninsulin; prot-
 30 amin-sink-insulin-suspensjon, globin-sink-insulin, fortynnet
 insulin-sink-suspensjon, tolbutamid, acetoheksamid, tolazamid
 og klorpropamid; antiulcus-medikamenter som cimetidin, raniti-
 din, famotidin og omeprazol, næringsmidler som askorbinsyre,
 niacin, nikotinamid, folinsyre, cholin, biotin, pantotensyre;
 35 essensielle aminosyrer; essensielle fett; oftalmiske medika-
 menter som timololmaleat, pilocarpinnitrat, pilocarpinhydro-
 klorid, atropinsulfat, skopolamin; elektrolytter som kalsium-
 glukonat, kalsiumlaktat, kaliumklorid, kaliumsulfat, natrium-
 fluorid, ferrolaktat, ferroglukonat, ferrosulfat, ferrofumarat

og natriumlaktat; og medikamenter som virker på α -adrenerge reseptorer, som klonidinhydroklorid; smertestillende medikamenter som acetaminofen, oksykodon, hydrokodon og propoksyfen; antihyperkolesterolmedikamenter som simvastatin, pravastatin, lovastatin og genfibrozil; antiinfeksjonsmidler som cefoxitin, cefazolin, cefotaxim, ciprofloxacin, cefalexin, norfloxacin, amprolium, ampicillin, amoxicillin, cefacloi, erytromycin, nitrofurantoin, minosyklin, doksisyklin, cefadroksil, miconazol, clotrimazol, fenazopyridin, klorsulon, fludalanin, pentizidon, cilastin, fosfonomycin, imipenem; gastrointestinale medikamenter som bethanechol, clidinium, disyklomin, meclizin, proklorperizin, trimetobenzamid, loperamid, difenoksyilat og metoklorpramid; antikoaguleringsmidler som warfarin, fenindion og anindion; og andre medikamenter som trientin, cambendazol, ronidazol, rafoxinid, dactinomycin, asparaginase, nalorfin, rifamycin, karbamezepin, metaraminol-bitartrat, allopurinol, probenecid, dietylpropion, dihydrogenerte ergot-alkaloider, nystatin, pentazocin, fenylpropanolamin, fenylefrin, pseudoefedrin, trimetoprim og ivermectin.

Ovenstående liste med medikamenter er ikke ment å være uttømmende. Mange andre medikamenter vil sikkert fungere med den foreliggende oppfinnelse.

Med "presset kjerne som omfatter minst to lag" menes at en blanding av bestanddeler omfattende et legemiddel, en polymer som danner mikroskopiske gelperler ved hydratisering, og andre bestanddeler som kan innvirke både på (1) produksjonshastigheten for suspensjonen, (2) stabiliteten av bestanddelene i doseringsformen, eller (3) egenskapene ved blanding eller pressing av blandingen, blandes på en slik måte at det dannes et jevnt produkt. Dette jevne produkt presses deretter i en pressform for å oppnå ønsket utformning, vanligvis i form av en tablett. Dette pressede produkt utgjør minst ett lag i den sammenpressede kjerne.

Videre omfatter en andre blanding av bestanddeler en polymer som danner mikroskopiske gelperler ved hydratisering, og andre bestanddeler som kan innvirke både på (1) produksjonshastigheten for suspensjonen, (2) stabiliteten av bestanddelene i doseringsformen, eller (3) egenskapene ved blanding eller pressing av blandingen, blandes på en slik måte

at det dannes et jevnt produkt. Dette jevne produkt presses deretter i en pressform for å oppnå ønsket utformning, vanligvis i form av en tablett. Dette pressede produkt utgjør minst ett lag i den sammenpressede kjerne.

5 Den "pressede kjerne som omfatter minst to lag" kan fremstilles manuelt eller ved anvendelse av automatisert utstyr, slik som beskrevet her.

I tillegg kan den "pressede kjerne som omfatter minst to lag" fremstilles ved anvendelse av en flerlags tablettpresse, 10 så som produsert av Manesty Macines Limited.

Den "pressede kjerne" kan ha mer enn to lag. Ved en utførelsesform av oppfinnelsen består den pressede kjerne av tre lag. Det midterste lag inneholder både den farmasøytisk aktive bestanddel og en polymer som ved hydratisering danner 15 mikroskopiske, gelatinøse perler, samt andre eksipienter som er nyttige ved produksjon, oppløsning og utlevering av laget. Et topp- og bunn-lag, som ligger inntil og over og under midt-laget, inneholder en polymer som ved hydratisering danner mikroskopiske, gelatinøse perler, samt andre eksipienter som er 20 nyttige ved produksjon, oppløsning og utlevering av laget, hvilke også er til stede i denne foretrukne utførelsesform.

I denne utførelse er både toppen og bunnen av kjernen, som også er kjent som øvre og nedre overflate av kjernen, identiske. Følgelig er det, som ved den foretrukne utførelses- 25 form, ikke nødvendig å ta i betraktning den nøyaktige orientering av kjernen ved boring av åpninger eller hull i bare én side av kjernen. Det vil si at siden både topp og bunn av kjernen er identiske, kan åpningene bores i hvilken som helst side uten hensyn til orienteringen av tabletten. Dette resulterer i hurtigere bearbeiding av anordningen under boreprosessen og innfører også en programmert tidsforsinkelse i utleveringen av den farmasøytisk aktive bestanddel. 30

Den pressede kjerne inneholder en "terapeutisk effektiv mengde" av legemiddel og en polymer som ved hydratisering 35 resulterer i mikroskopiske gelperler. Med "terapeutisk effektiv mengde" menes den mengde farmasøytisk aktiv bestanddel som har vist seg å være tilstrekkelig til å oppnå den ønskede virkning under undersøkelser ved anvendelse av forbindelsen.

Andre eksipienter som laktose, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, stivelse, stearinsyre, kalsiumfosfat, glyserolmonostearat, sukrose; polyvinylpyrrolidon, gelatin, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, sorbitol, mannitol, polyetylglykol og andre bestanddeler som vanligvis benyttes som stabiliseringsmidler eller hjelpestoffer ved fremstillingen av tabletter, kan også være til stede i lagene i kjernen.

Den farmasøytisk aktive bestanddel kan være i et lag av kjernen i form av dispersjon, partikkel, granulat eller pulver. Den farmasøytisk aktive bestanddel kan også være blandet med et bindemiddel, dispergeringsmiddel, emulgator eller fuktemiddel og fargestoffer.

Den farmasøytisk aktive bestanddel kan utgjøre fra 0,01 vekt% til 75 vekt% av kjernen. I allmennhet kan utleveringsanordningen huse fra 0,05 mg til 5 g aktivt middel, eller mer, med individuelle anordninger inneholdende f.eks. 25 mg, 1 mg, 5 mg, 250 mg, 500 mg, 1,5 g eller lignende.

Den "polymer som ved hydratisering danner gelatinøse mikro-perler" som er anvendelige i den nye anordning ifølge oppfinnelsen, omfatter stort sett alle polymerer som ved hydratisering er i stand til å danne avgrensede mikroskopiske gelperler som kan være en bærer for en suspensjon, innbefattende legemidlet, etter som de dannes. Den benyttede geldannende polymer må også utsondres fra kjernens overflate på en slik måte at legemidlet føres med inn i bruksmiljøet. Etter hydratisering må de gelatinøse mikroperler ha tendens til å forlate overflaten og ta med seg legemidlet. Dette sikrer et konstant overflateareal eksponert for løsningsmidlet fra bruksmiljøet og opprettholder en passende frigivelseshastighet.

De "mikroskopiske gelatinøse perler" er sammensatt av avgrensede partikler av hydratisert polymer. Både størrelse og hydratiseringsgrad for disse mikroskopiske gelperler er karakteristiske for hver enkelt polymer. Eksempler på slik type polymer er "AQUAKEEP J-550" og "AQUAKEEP J-400", som er varemerker for natriumakrylat-polymer produsert av Seitetsu Kagaku Co., Ltd., Hyogo, Japan. Polymerene "AQUAKEEP" er som klasse beskrevet i US patentskrift nr. 4.340.706. Eksempler på denne

type polymer er også karboksypolymetylenene fremstilt av akrylsyre og tverrbundet med allylester av sukrose eller pentaerytritol og solgt under varemerkene "CARBOPOL 934P" og "CARBOPOL 974P", hvilke er varemerker for to polymerer av karbam-type produsert av B.F. Goodrich Chemical Company, Cleveland, Ohio. Karbam-polymerer er som klasse beskrevet i US patentskrift nr. 2.909.462 og i National Formulary XVII på s. 1911, CAS registreringsnummer 9003-01-4. Alle disse referanser innlemmes herved gjennom henvisning.

10 I tørr tilstand har partikler av "CARBOPOL 974P" og "CARBOPOL 934P" en størrelse fra 2 til 7 μm . Når disse partikler hydratiseres, dannes mikroskopiske gelperler med størrelse i området 20 μm . Når partikler av "AQUAKEEP J-550" eller "AQUAKEEP J-400" hydratiseres, kan diameteren på de mikroskopiske gelpartikler være i området fra 100 til 1000 μm .

Den "polymer-hydratiseringsmodulator" som er anvendelig for den nye anordning ifølge oppfinnelsen, omfatter stort sett alle vannløselige forbindelser som kan hindre eller forsterke hydratiseringshastigheten hos den geldannende polymer i kjernen. Blant de grupper forbindelser som kan gi slik virkning, er syrer, baser og saltene av syrer og baser som adipinsyre, sitronsyre, fumarsyre, vinsyre, ravsyre, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, betaminhydroklorid, natriumcitrat, arginin, meglamin, natriumacetat, natriumfosfater, kaliumfosfater, kalsiumfosfat, ammoniumfosfat, magnesiumoksid, magnesiumhydroksid, natriumtartrat og trometamin. Andre forbindelser som kan anvendes som modifikasjonsmiddel for polymerhydratiseringen innbefatter sukkere som laktose, sukrose, mannitol, sorbitol, pentaerytritol, glukose og dekstroser. Polymerer som mikrokrySTALLinsk cellulose og polyetylenglykol, samt overflateaktive stoffer og andre organiske og uorganiske salter, kan også anvendes for å moderere polymerhydratiseringen.

De hydratiseringsmodererende midler løses av de vandige media i omgivelsene og danner et miljø slik at pH, ionestyrke eller hydrofil karakter er hensiktsmessig for den ønskede hydratiseringshastighet av de polymere, mikroskopiske gelperler. For eksempel kan disse modereringsmidler for hydratisering forsterke eller forsinke nøytraliseringen av polymer-

ens syrefunksjonelle grupper som påvirker hydratiseringshastigheten.

Kjerneseksjonen inneholdende legemidlet, det hydratiseringsmodererende middel og polymeren for mikroskopiske
5 gelperler som beskrevet her, er typisk i form av en fast, konvensjonell tablett. Kjernelagene kan inneholde hjelpemidler for pressing og fortynningsmidler, så som laktose, som påhjelper fremstillingen av pressede tabletter. Kjernelagene kan
10 omfatte en blanding av midler som kombinert gir de ønskede fremstillings- og utleveringsegenskaper. Antallet midler som kan kombineres for fremstillingen av kjernen, er i og for seg uten øvre grense, mens den lavere grense er to bestanddeler, den geldannende polymer og legemidlet.

De foretrukne spesifikasjoner for kjernelaget som
15 inneholder den farmasøytisk aktive bestanddel kan oppsummeres som følger:

1. Mengde legemiddel i kjernen (størrelse): 0,01-75 vekt% av hele kjernens masse, eller 0,05 mg til 5 g eller mer (innbefatter doseringsformer for mennesker og dyr).
- 20 2. Polymer-hydratiseringsmodulator: 0-75 vekt% av hele kjernens masse.
3. Geldannende polymer: 5-75 vekt% av hele kjernens masse.

De foretrukne spesifikasjoner for laget som ikke
25 inneholder noen farmasøytisk aktiv bestanddel kan oppsummeres som følger:

1. Geldannende polymer: 5-75 vekt% av hele kjernens masse.
2. Polymer-hydratiseringsmodulator: 0-75 vekt% av hele
30 kjernens masse.

Ved en annen foretrukket utførelsesform av kjernen presses først en tablett som omfatter den farmasøytisk aktive bestanddel og den geldannende polymer, og denne tablett legges deretter inn i en større ytre tablett som omfatter den
35 geldannende polymer men ingen farmasøytisk aktiv bestanddel. Dette resulterer i en anordning som omfatter en indre tablett presset inne i en inert omhylling av geldannende polymer slik at det avdekkes én sideflate av den indre tablett. Denne utførelsesform er vist på figurer 2 og 3.

Fig. 2 er en skisse av den endelige doseringsform hvor den indre tablett (20), som omfatter både den farmasøytisk aktive bestanddel og den geldannende polymer, og den større, inerte, ytre tablettomhylling (21), er vist. Fig. 3 viser den samme utførelsesform sett fra siden, og det kan ses at én overflate (22) av den indre tablett (20) er avdekket mot det omgivende miljø, mens kantene (23) og den gjenværende overflate (24) av den indre tablett (20) er omgitt av den større, inerte, ytre tablett (21).

10 Innlagte tabletter av denne type kan fremstilles manuelt ved å presse tabletten som omfatter både den farmasøytisk aktive bestanddel og den geldannende polymer, og så anbringe denne i en pressform som inneholder pulver for den større, ytre, inerte tablett, og pressing på nytt. I praksis må
15 pressverktøyet som anvendes til å fremstille de endelige, innlagte tabletter, ha minst 2,4 mm større diameter enn pressverktøyet som anvendes til å fremstille den indre tablett. Vanligvis har pressverktøyet som anvendes til å presse den endelige kjerne, fra 0,8 mm til 4,0 mm større diameter enn
20 pressverktøyet som anvendes til å fremstille den indre tablett.

Automatisk utstyr, så som "Manesty Drycoater" kan anvendes til å fremstille disse tabletter. Slikt utstyr er tilgjengelig fra Thomas Engineering, Hoffman Estates, IL 60195
25 eller Manesty Machines Limited, Evans Road, Speke, Liverpool L249LQ England.

Så snart kjernen er fremstilt kan den belegges, og det bores hull på beskrevet måte. Avhengig av hastigheten og ønsket profil på utleveringen av den farmasøytisk aktive bestanddel, kan hull anbringes i begge sideflater av anordningen eller kun i én side. Tilsvarende kan det være ønskelig å bore hull slik at kun deler av den indre tablettoverflate eksponeres.

Ved den mest foretrukne utførelsesform av kjernen ifølge
35 oppfinnelsen benyttes en tolags kjerne. Ved denne utførelsesform, som er vist på fig. 4, omfatter ett lag (30) den farmasøytisk aktive bestanddel og den geldannende polymer, mens det inerte lag (31) omfatter den geldannende polymer og ingen farmasøytisk aktiv bestanddel. Disse kjerner kan frem-

stilles manuelt ved å fylle en pressform med pulver som inneholder den aktive bestanddel, håndstampe dette lag med et flatt stempel eller et standard konkavt stempel med fortrinnsvis ikke mer enn 2224 N kompresjonskraft, ved anvendelse av en
5 Laboratory Press Model C eller en Stokes F Press Model 519-2. Deretter fylles det inerte pulver i pressformen på toppen av laget som inneholder den farmasøytisk aktive bestanddel, og komprimeres tilstrekkelig til å oppnå en hard kjerne, og deretter belegging ved å benytte fremgangsmåten som følger.

10 De to således fremstilte kjernelag kan belegges og bores ved å anvende de beskrevne fremgangsmåter. Dersom det imidlertid er ønskelig å ha åpninger på kun én sideflate av anordningen, må en identifikasjonsmekanisme anvendes slik at sideflaten som inneholder den farmasøytisk aktive bestanddel,
15 kan identifiseres under boreoperasjonen.

Disse sideflater identifiseres enklest ved sammensetning eller farge, og derved kan det benyttes en detektor til å identifisere den riktige sideflate for boreoperasjonen. Detektorer for dette formål kan anvende fotoakustisk spektroskopi,
20 infrarød og nær-infrarød spektroskopi, ultrafiolett og synlig spektroskopi, fluorescens-spektroskopi, magnetometri eller enhver annen hensiktsmessig teknikk kjent av fagfolk innen analytisk kjemi.

I tilfeller hvor den farmasøytisk aktive bestanddel, den
25 geldannende polymer og modereringsmidlet for polymerhydratisering viser den ønskede frigivelseshastighet, stabilitet og tilvirkningsegenskaper, så er det ingen kritisk øvre eller nedre grense for mengden farmasøytisk aktiv bestanddel som kan være innlemmet i kjernelaget. Forholdet mellom legemiddel og eksipient dikteres av det ønskede tidsrom og frigivelsesprofilen, og legemidlets farmakologiske aktivitet.

Generelt vil kjernelaget med den farmasøytisk aktive bestanddel inneholde 1-50 vekt% av et legemiddel blandet med ett eller flere andre oppløste stoffer. Representative stoff-
35 blandinger som kan frigjøres fra anordningen, og som kan fungere som et oppløst stoff, er uten begrensning de blandinger som er beskrevet.

Beleggingen, påført kjernen, er et materiale som er ugjennomtrengelig og uløselig i bruksmiljøet, som kan danne

filmer, og som ikke negativt påvirker den farmasøytisk aktive bestanddel, dyrekroppen eller verten. Beleggingen er ugjennomtrengelig for vann og også ugjennomtrengelig for det utvalgte produkt, legemiddel, moduleringsmiddel for
5 polymerhydratisering, eller andre bestanddeler i anordningen. Dette ugjennomtrengelige materiale er uløselig i kroppsvæsker og også ikke-eroderbart, eller det kan være bio-eroderbart etter en forutbestemt periode med bioerosjon ved slutten på perioden med påfølgende frigivelse av det aktive legemiddel. I
10 ethvert tilfelle er det ugjennomtrengelig for løsningsmiddel og oppløst stoff(er) som finnes i bruksmiljøet, og det er egnet for konstruksjon av anordningen.

Det polymere belegg påføres, og vil klebe til, hele kjernens overflate. Åpninger kuttet i belegget for å eksponere
15 kjernen, ved anvendelse enten av en mekanisk drill eller en laserdrill, en kjerneboringsanordning eller enhver annen farmasøytisk akseptabel anordning. Ved én utførelsesform anvendes en mekanisk drill til å frembringe åpningene. Ved en annen utførelsesform brukes en laser for å lage åpningene.

20 Åpningene gjør at ved bruk kommer løsning i kontakt kun med de eksponerte deler av kjernen. Antallet, størrelsen og utformingen av åpningene velges slik at det oppnås den utleveringshastighet som er påkrevet for å oppfylle et farmakologisk fastslått behov, siden hydratiseringen av polymeren
25 vil skje kun der hvor åpningene tillater kontakt mellom kjerne og løsningsmiddel.

Beleggingen kan påføres ved å dyppe kjernene i en passende oppløsning av polymeren, eller ved å dusjbelegge kjernene med polymerløsningen. Blant polymerer som kan gi
30 denne type beskyttelse, er celluloseacetatbutyrat og polyvinylklorid. I tillegg kan andre materialer, så som mykgjørere, innbefattes i belegget for å forbedre stabilitet, farge og elastisitet, og for å gjøre påføringen lettere og forbedre opasiteten, forutsatt at disse bestanddeler ikke reduserer
35 beleggets ugjennomtrengelighet eller uløselighet. Tilsvarende kan forbindelser som trietylцитrat, tilsettes til beleggingen.

Beleggingen påføres med en tykkelse på 1-1000 μm , men fortrinnsvis typisk 10-500 μm , selv om både tynnere og tykkere belegginger faller innen rammen for oppfinnelsen.

Uttrykket "åpning", som anvendt her, betegner kanaler gjennom beleggingen, som blottlegger kjernens overflate overfor omgivelsene. Størrelse og antall åpninger velges slik at det oppnås den ønskede frigivelseshastighet. For å bestemme
5 åpningenes størrelse og antall må man ta i betraktning hydratiseringshastigheten hos den geldannende polymer, type og konsentrasjon av moduleringsmiddel for polymerhydratiseringen i kjernen, og legemidlets evne til å danne ioner. Åpningene er vanligvis anbragt i et jevnt mønster på begge sideflater av
10 anordningen, selv om de også kan anbringes hvor som helst på kjernen, innbefattende kantene, eller som tidligere beskrevet, på én sideflate. Åpningene er vanligvis sirkulære, men kan ha enhver utformning som resulterer i en hensiktsmessig frigivelseshastighet. Når åpningene er sirkulære, er diameteren i området
15 rådet fra ca. 0,1 mm til ca. 5 mm, med typiske diametre på 0,3-3,5 mm.

En utførelsesform av den ugjennomtrengelige vegg innbefatter en blanding av 8 vektdeler celluloseacetatbutyrat, 2 vektdeler celluloseacetat og 1 vektdel dietylftalat. Denne
20 blanding oppløses i en løsning av metylenklorid og metanol (3:1 volum/volum) og dusjes på kjernene til en tykkelse på ca. 250 µm. Et annet foretrukket belegg består av 5 vektdeler celluloseacetatbutyrat og 1 vektdel trietylcitrat oppløst i en blanding av aceton og metanol (3:1 volum/volum). Denne bland-
25 ing dusjes på kjernen, eller kjernene dyppes i blandingen slik at det påføres et belegg på ca. 100 µm.

Ved en foretrukket utførelsesform av den ugjennomtrengelige vegg anvendes en blanding av 10 vektdeler celluloseacetatbutyrat og 1 vektdel trietylcitrat. Denne blanding i en
30 mengde på 3 vekt/vol% oppløses i en løsning av aceton og etanol (3:1 volum/volum) eller metylenklorid og metanol (3:1 volum/volum) og dusjes på kjernene til en tykkelse på ca. 100 µm.

Polymerene anvendt i belegget som er beskrevet her, er kjent i faget eller kan fremstilles i henhold til fremgangsmåtene i "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", vol. 3, utgitt av Interscience Publishers, Inc., New York, eller i "Handbook of Common Polymers" av Scott, J.R. og Roff, W.J., 1971, utgitt av CRC Press, Cleveland, Ohio.

De følgende eksempler belyser fremstillingen av legemiddel-utleveringsanordningen ifølge oppfinnelsen og den regulerte frigivelse av én eller flere terapeutisk aktive bestanddeler til et bruksmiljø.

5

EKSEMPLER

EKSEMPEL 1

Tolags kjerner, hvor ett lag inneholdt en farmasøytisk aktiv bestanddel og en polymer som ved hydratisering dannet

10 mikroskopiske, gelatinøse perler, og et andre lag som ikke inneholdt den farmasøytisk aktive bestanddel, ble undersøkt som et tiltak for å forbedre utleveringsgraden fra en kjerne med et enkelt lag som inneholdt den farmasøytisk aktive bestanddel og polymer. Laget som inneholdt den farmasøytisk

15 aktive bestanddel hadde dobbelt så stor vekt som det inerte lag. Laget med farmasøytisk aktiv bestanddel inneholdt lovastatin (40 mg/lag), "CARBOPOL 974P" (16 mg/lag), trinatriumcitrat (32 mg/lag), laktose (16 mg/lag). Det inerte lag inneholdt "AVICEL PH101" (20 mg/lag), "CARBOPOL 974P" (8 mg/lag),

20 trinatriumcitrat (16 mg/lag) og laktose (8 mg/lag). Kjernene ble belagt med en ugjennomtrengelig vegg av en blanding av 20 vektdeler celluloseacetatbutyrat og 3 vektdeler trietylcitrat. Denne blanding, i 3 vekt/vol%, ble oppløst i en løsning av aceton og etanol (3:1 volum/volum) og dusjet på kjernene til

25 en tykkelse på ca. 100 µm, ved anvendelse av en "Freund Model HCT-Mini Hi-Coater" (panne).

To hull-konfigurasjoner ble vurdert: 39 x 0,5 mm hull boret i anordningens sideflate (se fig. 5, nr. 53), hvilket blottla kjernelaget som inneholdt den farmasøytisk aktive be-

30 standdel, og 22 x 0,5 mm hull i anordningens sideflate (se fig. 5, nr. 51) inntil laget som inneholdt den farmasøytisk aktive bestanddel.

Frigivelseshastigheten in vitro for begge sett anordninger ble målt ved 37 °C i isotonisk fosfatbuffer ved pH

35 7,4 inneholdende 0,4 vekt% natriumdodecylsulfat ved å anvende en "USP Apparatus II" ved 50 opm. Den kumulative prosent frigitt lovastatin ble tegnet opp som funksjon av tid og er vist på fig. 5. Det ble anvendt anordninger med en enkelt sammensatt kjerne med 39 x 0,5 mm hull (fig. 5, nr. 52) og 22 x 0,5

mm hull (fig. 5, nr. 51) som standarder. Som vist på fig. 5, hadde tolagsanordningen vesentlig forbedrede frigivelsespro-
filer sammenlignet med den sammensatte enkeltkjerne ved at
minst 20% lovastatin ble frigitt med en mer konstant hastighet
5 og over 95% av lovastatin-innholdet ble frigitt på under 20
timer. Dette er en 10-15% forbedring i kumulativ prosent fri-
givelse sammenlignet med anordningen med en enkelt sammensatt
kjerne.

10 EKSEMPEL 2

Tabletter for regulert frigivelse av nifedipin ble fremstilt i henhold til følgende resept:

<u>Bestanddeler: Aktivt lag</u>	<u>mg/lag</u>
Nifedipin, mikronisert	33
"CARBOPOL 974P" NF	15
Dibasisk natriumfosfat (vannfritt) USP	37,5
Laktose, vandig NF (forstøvningstørket)	7,5
Povidon USP K-90	2,5
Magnesiumstearat NF	<u>0,5</u>
	96,0

15

<u>Bestanddeler: Inaktivt lag</u>	<u>mg/lag</u>
AVICEL PH101	33
"CARBOPOL 974P" NF	15
Natriumcitratdihydrat USP	37,5
Laktose, vandig NF (uformelig)	7,5
Povidon USP K-90	2,5
Magnesiumstearat NF	<u>0,5</u>
	96,0

Det mikroniserte nifedipin ble kombinert med dibasisk natriumfosfat, "CARBOPOL ", laktose og polyvinylpyrrolidon, blandet grundig og deretter granulert ved anvendelse av en vandig, alkoholisk løsningsmiddelblanding (10 vol% vann). Den solvatiserte masse ble passert gjennom en sikt nr. 20 og deretter tørket, først ved 60 °C i 2-4 timer, deretter ved 40 °C over natten. Magnesiumstearat ble siktet over det tørkede pulver og hele blandingen passert gjennom en sikt nr. 40. Samme fremgangsmåte ble benyttet for å fremstille det inaktive pulver med "AVICEL" i stedet for nifedipin. Det aktive pulver ble først fylt i en 7,14 mm standard konkav rund pressform og komprimert med en kraft på 890-3558 N, deretter ble det inaktive pulver fylt på det svakt komprimerte, aktive lag, og de to lag ble presset sammen med en kraft på 6672-8896 N. Den resulterende tykkelse var 4,3 mm, og hardheten var 18 kg. Tablettene ble belagt med følgende beleggblanding inntil en tykkelse på 100 µm ved å anvende en "Uniglat Fluidized Bed Column" dusjbelegger.

<u>Filmbelegg, bestanddeler</u>	<u>Mengde</u>
Celluloseacetatbutyrat (Eastman 381-20)	140 g
Trietylцитрат NF	14 g
Metylenklorid	3000 ml
Alkohol USP	1000 ml

20

I tablettene ble det mekanisk boret 16 x 0,45 mm diameter åpninger gjennom beleggingen på den aktive syreflate.

Tester på frigivelse in vitro ble utført ved å benytte "USP Apparatus 2" med 100 opm ved 37 °C i en fosfatbuffer med pH 7,4 inneholdende 2% natriumdodecylsulfat. Frigivelsen av legemiddel ble registrert med gjennomstrømmende UV-spektrofotometri ved 340 nm. Resultatene av denne undersøkelse er vist på fig. 6. To eller tre tabletter kan fylles i en gelatinkapsel for å gi 60 eller 90 mg doser.

P a t e n t k r a v

- 5 1. Legemiddelanordning for regulert dannelselse in situ og frigivelse av en suspensjon inneholdende et legemiddel, k a r a k t e r i s e r t v e d at den består av:
- (A) en presset kjerne som omfatter minst to lag, hvorav minst ett lag omfatter en blanding av en terapeutisk
10 virkningsfull mengde, etter behov, av en farmasøytisk aktiv bestanddel, og en polymer som ved hydratisering danner mikroskopiske, gelatinøse perler; og minst ett annet lag omfattende en polymer som ved hydratisering danner mikroskopiske, gelatinøse perler; og
- 15 (B) et vannuløselig, vann-ugjennomtrengelig, polymerbelegg som er påført kjernen og som omgir og kleber til kjernen, idet belegget har åpninger som blottlegger mellom 5 og 75% av kjernens overflate.
- 20 2. Anordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at polymeren er valgt blant natriumakrylatakrylat og allyleterne av sukrose eller pentaerytritol, og farmasøytisk akseptable salter av disse.
- 25 3. Anordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at mengden legemiddel i kjernen utgjør fra 1 vekt% til 75 vekt% av kjerneblandingen.
4. Anordning ifølge krav 1,
30 k a r a k t e r i s e r t v e d at legemidlet er en HMG CoA-reduktaseinhibitor.
5. Anordning ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemidlet er valgt
35 blant lovastatin, pravastatin og simvastatin.
6. Anordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at legemidlet er lovastatin.

7. Anordning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at mengden polymer som ved
hydratisering danner gelatinøse mikroskopiske perler i kjernen
5 utgjør fra 75 vekt% til 10 vekt% av kjerneblandingen.

8. Anordning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at kjerneblandingen også
omfatter et moduleringsmiddel for polymerhydratisering, valgt
10 blant syrer, baser, salter, sukkere, overflateaktive stoffer
og løselige polymerer.

9. Anordning ifølge krav 8,
k a r a k t e r i s e r t v e d at moduleringsmidlet for
15 polymerhydratisering er valgt blant natriumcitrat, betamin-
hydroklorid, natriumbikarbonat, natriumkarbonat og arginin.

10. Anordning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det uløselige,
20 ugjennomtrengelige belegg er valgt blant polyvinylklorid,
celluloseacetat, celluloseacetatbutyrat og etylcellulose.

11. Anordning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at åpningene i belegget
25 har diameter i området fra 0,5 mm til 2 mm.

12. Anordning ifølge krav 11,
k a r a k t e r i s e r t v e d at åpningene er anordnet i
et ujevnt mønster på overflaten av anordningen.

30

13. Legemiddel-utleveringsanordning ifølge krav 1, for
regulert dannelse in situ og frigivelse av en suspensjon inne-
holdende simvastatin,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den hovedsakelig består
35 av:

(A) en sammenpresset kjerne omfattende et første lag og
et andre lag, hvor det første lag omfatter en terapeutisk
effektiv mengde etter behov av simvastatin og en polymer som
danner gelatinøse mikroskopiske perler ved hydratisering; og

hvor det andre lag omfatter en polymer som danner gelatinøse mikroskopiske perler ved hydratisering, og

(B) en uløselig, ugjennomtrengelig, polymerbelegging som omgir og kleber til kjernen, og som inneholder åpninger som
s blottlegger mellom 10% og 75% av kjernens overflate.

14. Anordning ifølge krav 13,
k a r a k t e r i s e r t v e d at polymeren er "CARBOPOL
974P".

10

15. Anordning ifølge krav 13,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det uløselige,
ugjennomtrengelige, polymere belegg omfatter celluloseacetat-
butyrat og trietylцитrat.

15

16. Anordning ifølge krav 13,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den er i form av en
bikonveks tablett, hvor hver konvekse side av tablett er en
sideflate, og hver sideflate har minst to åpninger boret
20 gjennom belegget for å eksponere en del av kjernens overflate
for bruksmiljøet.

25

17. Anordning ifølge krav 16,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det er boret åpninger i
kun én sideflate.

18. Anordning ifølge krav 17,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det er boret fra 10 til
60 åpninger i én sideflate.

30

19. Fremgangsmåte for fremstilling av anordningen ifølge
krav 1 for regulert frigivelse av et aktivt middel,
k a r a k t e r i s e r t v e d at

(A) lagene i kjernen fremstilles hver for seg ved
35 tørrblanding eller våtgranulering av polymeren, som ved hydra-
tisering danner gelatinøse, mikroskopiske perler, og eksipi-
enter, og tørrblanding eller våtgranulering av den farmasøyt-
isk aktive bestanddel med polymeren, som ved hydratisering

danner gelatinøse, mikroskopiske perler, og påkrevde eksipien-
ter,

(B) pressing av blandingsene til hensiktsmessige lagdelte
kjerner,

5 (C) påføring av belegg ved enten fullstendig neddypping
av hele kjernen eller ved dusjbelegging av hele kjernen, med
en suspensjon av beleggingsmaterialet, og

(D) forming av åpninger gjennom belegget for å blott-
legge det ønskede område av kjernens overflate.

10

20. Fremgangsmåte ifølge krav 19,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den farmasøytisk aktive
bestanddel er lovastatin.

15 21. Fremgangsmåte ifølge krav 19,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den farmasøytisk aktive
bestanddel er simvastatin.