

(12) **PATENTSKRIFT**

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl⁸: **A 61 K 9/22** **A 61 K 31/435** **A 61 K 47/06** **A 61 K 47/30**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1987 01549**

(22) Indleveringsdag: **1987-03-26**

(24) Løbedag: **1987-03-26**

(41) Alm. tilgængelig: **1987-10-12**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **1999-11-29**

(30) Prioritet: **1986-04-11 SE 8601624**

(73) Patenthaver: **Aktiebolaget Haessle, 431 83 Moelndal, Sverige**

(72) Opfinder: **Karl-Erik Lennart Falk, Odonvaegen 57, 437 00 Lindome, Sverige**
Sven Morgan Hugosson, Goedestad 7332, 434 00 Kungsbacka, Sverige
Adam Rosinski, Raevekaerrsgatan 307, 431 33 Moelndal, Sverige
John Albert Sjoegren, Hoenekullavaegen 47 H, 435 00 Moelnlycke, Sverige

(74) Fuldmægtig: **Hofman-Bang & Boutard, Lehmann & Ree A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark**

(54) Benævnelse: **Farmaceutisk præparat med forlænget frigørelse og fremstilling deraf**

(56) Fremdragne publikationer:

DE A 3400106

Chemical Abstracts bind 104 (1986) nr. 174662y

Chemical Abstracts bind 99 (1983) nr. 128360d

Chemical Abstracts bind 92 (1989) nr. 135278s

Chemical Abstracts bind 77 (1972) nr. 39130g

Chemical Abstracts bind 70 (1969) nr. 17133p

Chemical Abstracts bind 92 (1980) nr. 82429h

(57) Sammendrag:

Et præparat med forlænget frigørelse af aktivt stof med meget lav opløselighed indeholder det aktive stof opløst eller dispergeret i et halvfast eller flydende ikke-ionisk solubiliseringsmiddel og har en vægtmængde solubiliseringsmiddel, der mindst er lig med mængden af aktivt stof.

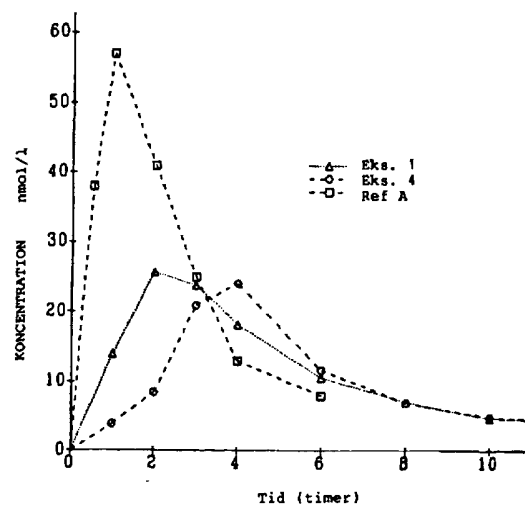


FIG. 1

Den foreliggende opfindelse angår farmaceutiske præparater med forlænget frigørelse af virksomme forbindelser med meget lav opløselighed, især substituerede dihydropyridiner, og fremgangsmåder til fremstilling deraf.

5

Det er opfindelsens formål at opnå et fast præparat med høj biotilgængelighed og forlænget frigørelse af et aktivt stof, der normalt har meget lav opløselighed.

- 10 Lægemidler med meget ringe opløselighed i vand frembyder problemer på grund af deres langsomme opløsningshastighed. Deres virkning kan blive alvorligt begrænset, og der kan optræde store individuelle variationer i absorption. Eksempler på medikamenter med meget lav opløselighed er
- 15 substituerede dihydropyridinforbindelser såsom nifedipin og felodipin. Nævnte dihydropyridiner betegnes almindeligvis som kalciumantagonister, som i stor udstrækning anvendes til behandling af kardiovaskulære sygdomme såsom iskæmisk hjertesygdom og arteriel hypertension. En af de nævnte
- 20 dihydropyridiner, nemlig felodipin har en opløselighed i vand på kun 0,5 mg pr. liter. Andre eksempler på lægemidler med meget lav opløselighed er griseofulvin, digoxin, oxazepam, fenytoin og cyklosporin.
- 25 Der er anført flere måder at forøge medikamentabsorptionen på i den hidtidige litteratur. En måde beskrives i DE-A-3024858, hvor en tungtopløselig substitueret dihydropyridin, nicardipin, anvendes i sin amorfe form for at opnå forøget absorption af det virksomme stof fra tarmen.
- 30 En anden måde fremgår af EP-A-47899, hvor meget små krystaller af praktisk taget uopløselig dihydropyridin, nifedipin, anvendtes for at forøge graden af biotilgængelighed. Disse såvel som andre fremgangsmåder beskrives også i "Techniques of solubilization of drugs", Ed S.H. Yalkowsky
- 35 i Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 12. Af særlig betydning for den foreliggende opfindelse er det, at der

kan anvendes overfladeaktive solubiliseringssmidler for at forøge biotilgængeligheden af lægemidler med meget lav opløselighed. Det angives, at forbedring af absorptionssegenskaberne kan tilskrives tre processer: (1) forøget befugtning, (2) forøget permeabilitet af membraner og (3) solubilisering. Den nævnte publikation beskriver flere eksempler og tjener som en god oversigt over "state of the art" vedrørende solubilisering af lægemidler, især med hensyn til at forøge biotilgængeligheden af lægemidler med meget lav opløselighed.

Fra DE-A-3400106 kendes præparater med kontrolleret frigørelse og indeholdende en eller flere naturlige, delvist syntetiske eller syntetiske polymerer, et eller flere lipofile og/eller hydrofile opløsningsmidler eller fortykningsmidler sammen med en eller flere farmaceutisk aktive forbindelser. I eksemplerne anføres det, at der anvendes et solubiliseringssmiddel i en vægtmængde i forhold til det aktive stof, som er meget mindre end 1:1.

Ved den medicinske behandling af forskellige sygdomme, fx inden for det kardiovaskulære, mave- og tarm- og kemoterapeutiske område, er det en fordel at have en konstant koncentration af det tilførte medikament i blodet. Derfor er det ønskeligt med en forlænget frigørelse af medikamentet fra det farmaceutiske præparat.

Det er vigtigt, at præparatet med forlænget frigørelse leverer den mængde medikament, der er nødvendig til opretholdelse af en tilstrækkelig og jævn effekt under hele det terapeutiske doseringstidsrum. Dette betyder sædvanligvis, at medikamentet skal frigøres med en konstant hastighed for at give en jævn koncentration af tilført medikament i blodet. Dette er særligt vigtigt for medikamenter med et lille terapeutisk indeks dvs. en lille forskel mellem effektiv og toksisk koncentration. En

forsinket og konstant frigørelse af medikamentet er også vigtigt for lokalirriterende medikamenter med potentiel risiko for at forårsage mave- og tarmforstyrrelser, når de er til stede i store lokale koncentrationer eller for
5 medikamenter med en kort udskillelseshalveringstid. I det sidste tilfælde kan der opnås en mindre hyppig tilførsel og således en bedre overensstemmelse med patienten (cf. R.B. Hayes et al, Clin. Pharm. Ther. (1977), 22, p. 125-130) med præparater med forlænget frigørelse sammenlignet med
10 konventionelle doseringsformer.

Chemical Abstracts, Vol. 104, 1986, 17446y, Columbus Ohio, USA refererer til kontrolleret frigivelse af nifedipin i tabletform, hvor tabletterne består af to forskellige
15 granuler, nemlig nifedipin + overfladeaktivt middel og nifedipin + en polymer, f.eks. 2-hydroxypropylethyl-cellulosephthalat. Ifølge nævnte dokument er det nødvendigt at anvende to slags granuler for at opnå en kontrolleret frigivelse, idet den første slags granulat giver en hurtig
20 frigivelse og den anden en forlænget frigivelse.

Chemical Abstracts, Vol. 99, 1983, No 128360d, Columbus, Ohio, USA refererer til nifedipin-formuleringer fremstillet ved at tilsætte alkohol til en blanding indeholdende
25 nifedipin og stearinsyrepolyoxyl-40, hvor nævnte blanding sprøjtes på granuler bestående af lactose og microkrystallinsk cellulose og nævnte granuler omdannes til tabletter.

30 Chemical Abstracts, Vol. 92, 1980, No. 135278s, Columbus Ohio Chemical Abstracts, Vol. 77, 1972, No 39130g og Chemical Abstracts, Vol. 70, 1969, No 17133p beskriver, at opløseligheden og opløsningen af bestemte lægemidler, f.eks. griseofulvin, stiger med forøgede koncentrationer af
35 bestemte ikke-ioniske overfladeaktive midler i opløsningsmediet.

Chemical Abstracts, Vol. 92, 1980, No 82429h, Columbus, Ohio refererer til en opløsning af nifedipin, glycerin og/eller propylenglykol og polyoxyethyleret ricinusolie
5 fyldt i bløde kapsler.

Et medikament i forlænget frigørelsesform (extended release) gives sædvanligvis oralt. Præparaterne skal fortrinsvis give en forlænget og reproducerbar frigørelse
10 af medikamentet og medvirke til en reproducerbar absorption, ikke have nogen toksisk eller irriterende bestanddele og også være egnet som medikament med høj dosering. Traditionelt opnås der forlænget frigørelse ved at kontrollere opløsning og/eller diffusion af medikamentet
15 fra doseringsformen. Der kan anvendes flere forskellige materialer til dette formål, fx vokser, fedtmaterialer, polymerer og naturlige, syntetiske og halvsyntetiske gummier.

20 Blandt gummierne udgør hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) en vigtig klasse på grund af sine pH-uafhængige egenskaber såvel som sin halvsyntetiske oprindelse. En oversigt over celluloseætere i hydrofil matrix til orale doseringsformer med kontrolleret frigørelse gives af D.A. Alderman, Int.J.
25 Pharm.Tech.& Prod.Mfr (1984), 5(3) 1-9. Den kemiske behandling af HPMC til frembringelse af en ønsket konstitution og anvendelsen af disse kvaliteter fremgår af US 3 087 790, US 4 226 849, US 4 357 469 og US 4 369 172. SE-A-8008646-5 beskriver en kombination af HPMC og hydroxypropylcellulose,
30 som anvendes til at kontrollere frigørelses hastigheden af et farmaceutisk aktivt stof.

Når der anvendes en hydrofil matrix, danner den opløselige polymer et gelatineagtigt lag rundt om tabletten, efter at
35 tabletten er udsat for mave- og tarmfluidier eller spyt. Frigørelsen af medikamentet er begrænset af den hastighed,

hvormed vand trænger ind i, og medikamentet diffunderer igennem, den dannede gel (Bamba et al, Int.J.Pharm. (1979), 2, 307). Nedbrydning af gelstrukturen er også en vigtig frigørelsesmekanisme for et medikament fra systemet. De
5 anvendte polymerer skal hurtigt hydratisere for at beskytte tabletten mod hurtig opløsning (Alderman 1984).

Absorptionshastigheden af medikamentet med meget lav opløselighed til cirkulation fra tarmsystemet er nært
10 forbundet med opløsningshastigheden. Eftersom en lav opløsningshastighed sædvanligvis resulterer i en lav grad af biotilgængelighed, er det vanskeligt at formindske absorptionshastigheden, dvs. forøge varigheden, uden samtidig at sænke graden af biotilgængelighed.

15 Det er formålet med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe et præparat med et medikament af meget lav opløselighed, der udviser forlænget og næsten konstant absorptionshastighed af medikamentet over en længere periode og samtidig opretholder en høj grad af biotilgængelighed. Opgaven løses ved at anvende et solubiliseringsmiddel som blandes med medikamentet med meget lav opløselighed. Egnede solubiliseringsmidler ifølge opfindelsen angives
20 nedenfor. Det aktive stof fortrinsvis opløses eller dispergeres i solubiliseringsmidlet. Blandingen af virksom forbindelse (medikament) og solubiliseringsmiddel kan fortyndes med vand eller tarmsaft uden væsentlig udfældning af det opløste medikament. I opløsningen indgår medikamentet i en micellestruktur dannet af solubiliseringsmidlet. Andre
25 almindeligt anvendte solubiliseringsmidler eller med opløsningsmidler kan ved fortynding forårsage udfældning af medikamentet. Blandingen af medikamentet og solubiliseringsmidlet inkorporeres i et farmaceutisk præparat som giver forlænget frigørelse.
30

35

Egnede medikamenter til præparatet med forlænget frigørelse er ifølge opfindelsen forbindelser kendetegnet ved deres meget lave opløselighed, mindre end 0,1 vægt% i vand. Desuden kan de solubiliseres i et solubiliseringsmiddel eller i en blanding af et solubiliseringsmiddel og vand. 5 Eksempler på egnede medikamenter ifølge opfindelsen er nogle substituerede dihydropyridiner, såsom nifedipin og felodipin. Felodipin er 4-(2,3-diklorfenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridindicarboxylsyreætylmetyler. Nifedipiner 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2-nitrofenyl)-3,5-pyridindicarboxylsyredimetyler. Felodipin og nifedipin er begge praktisk talt uopløselige forbindelser, og derfor er de meget egnede til at solubilisere. Andre eksempler på medikamenter med meget lav opløselighed er griseofulvin, 15 digoxin, oxazepam, fenytoin og cyklosporin.

Solubiliseringsmidler, der er egnede til præparater ifølge opfindelsen, er halvfaste eller flydende ikke-ioniske overfladeaktive midler, især sådanne, der indeholder polyætylenglykoler som estere eller ætere. De vælges fortrinsvis blandt polyætoxylerede fedtsyrer, hydroxylerede fedtsyrer og fedtalkoholer. Særligt foretrækkes det at vælge solubiliseringsmidlet blandt polyætoxyleret ricinus olie, polyætoxyleret hydrogenet ricinusolie, polyætoxyleret fedtsyre fra ricinusolie eller polyætoxyleret fedtsyre fra hydrogenet ricinusolie. Kommercielt tilgængelige solubiliseringsmidler, som kan anvendes, kendes under handelsnavnene "Cremophor"®, "Myrj"®, "Polyoxyl" 40 stearat, "Emerest" 2675, "Lipal" 395 og HCO 50. Et særligt foretrukket solubiliseringsmiddel er "Cremophor"®RH 40 (BASF). 25 30

Den aktive forbindelse blandet med solubiliseringsmidlet inkorporeres i et system med kontrolleret frigørelse omfattende et hydrofilt gelsystem. Ifølge opfindelsen blandes det solubiliserede medikament med et hydrofilt 35

gelsystem, nemlig en hydrofil kvælningsmatrix fx HPMC. Denne form for kontrolleret frigørelsesmekanisme er en egnet måde at kontrollere frigørelsen af medikament og solubiliseringssmiddel fra micellerne på. De tekniske egenskaber såvel som ydeevnen in vivo er gode. Af forskellige hydrofile materialer, som er afprøvet, er HPMC, hydroxypropylmethylcellulose, det bedste geldannende materiale. Andre eksempler på egnede forbindelser, der påvirker frigørelsen af den aktive forbindelse fra det hydrofile gelsystem, er guar gummi, xanthangummi, carboxypolymetylen, forskelligt celluloseagtigt materiale fx natriumcarboxymethylcellulose og hydroxypropylcellulose, laktose og aluminiumsilikat.

Præparatet ifølge opfindelsen indeholder 20-80 vægt%, fortrinsvis 30-50 vægt% af det hydrofile gelsystem.

Den største del af det hydrofile gelsystem har en viskositet under 100 cps. Det foretrakkes især at anvende HPMC med et hydroxypropoxylindhold på 4-12 vægt%, navnlig ca. 8,5 vægt% og en viskositet mindre end 100 cps, fx 6,15 og/eller 50 cps. Viskositeten bestemmes ved standardiseret metode beskrevet fx i United States Pharmacopeia XXI, 1985, p. 672.

Det sluttelige præparat er fx i form af en geltablet. Ved omhyggeligt valg af fyldstoffer og bindemidler såvel som geldannende materiale, kan præparatet bearbejdes til en kommerciel acceptabel form, fx en tablet eller en hård gelatinekapsel indeholdende det geldannende granulat, som udviser uventet god absorption af den aktive forbindelse såvel som forlænget varighed af virkningen. I præparatet ifølge opfindelsen varierer mængdeforholdene mellem den aktive forbindelse og solubiliseringssmidlet i området fra 1:1 til 1:10, fortrinsvis i området fra 1:2 til 1:6.

Følgende eksempler belyser opfindelsen.

Eksempel 1

5		g
	Felodipin	10
	"Cremophor"® RH 40	90
	Kalciumfosfat	250
	Hydroxypropylmethylcellulose 2910 6 cps	250
10	Xanthangummi	25
	Guargummi	25
	Natriumstearylfumarat	13

Præparatet ifølge eksempel 1 oparbejdedes til hydrofile
 15 matrixtabletter indeholdende 10 mg felodipin/tablet.
 Tabletterne fremstilledes på følgende måde:

Felodipin opløstes i "Cremophor"® RH 40 og den fremkomne
 opløsning blandedes omhyggeligt med bærematerialerne, HPMC,
 20 xanthangummi, guargummi og kalciumfosfat. Blandingen
 granuleredes med ætanol og tørredes. Der tilsattes
 natriumstearylfumarat som smøremiddel, og tabletterne
 fremstilledes ved kompression i en tabletmaskine.

25 Eksempel 2

		g
	Felodipin	10
	"Cremophor"® RH 60	90
30	Aluminiumsilikat	100
	Paraffin	80
	Hydroxypropylcellulose	7,4
	Natriumstearylfumarat	5,0

35 Præparatet ifølge eksempel 2 oparbejdedes til tabletter med
 kontrolleret frigørelse, af inert porøs matrixtype

indeholdende 10 mg felodipin/tablet. Tabletterne fremstilledes på følgende måde:

5 Felodipin opløstes i "Cremophor"® RH 60, og den fremkomne opløsning blandedes omhyggeligt med bærematerialerne aluminiumsilikat og paraffin. Blandingen granuleredes med en opløsning af hydroxypropylcellulose i ætanol og tørredes. Der tilsattes natriumstearylfumarat som smøremiddel, og tabletter fremstilledes ved kompression
10 i en tabletmaskine. Der opnåedes en kontrolleret frigørelse af felodipin ifølge in vitro resultaterne, 50% frigjort efter 2 timer og 100% frigjort efter 6 timer.

Eksempel 3

15 -----

	g
Felodipin	20
"Cremophor"® RH 40	100
Polyvinylpyrrolidon	66,5
20 Cellulose, mikrokrySTALLINSK	62
Majsstivelse	29,5
Laktose	157
Ætylcellulose	36
Hydroxypropylmethylcellulose 2910 6 cps	12
25 Gelatinekapsler	

Præparat ifølge eksempel 3 oparbejdedes til kapsler med kontrolleret frigørelse indeholdende 20 mg felodipin/kapsel. Kapslerne fremstilledes på følgende måde:

30 Felodipin opløstes i Cremophor, og den fremkomne opløsning blandedes omhyggeligt med bærestofferne, polyvinylpyrrolidon, cellulose, majsstivelse og laktose. Blandingen befugtedes med vand og sfæroniseredes. De fremkomne
35 granuler tørredes og sigtedes, fraktionen 0,71-1,12 mm anvendtes. Kernerne blev overtrukket med ætylcellulose opløst

i en blanding af metylenklorid og ætanol. De overtrukne granuler fyldtes i hårde gelatinekapsler.

Eksempel 4

5 -----

	g
Felodipin	20
"Myrj"®51	120
Hydroxypropylmethylcellulose 2910 50 cps	200
10 Cellulose, mikrokrySTALLinsk	20
Laktose	167
Natriumstearylfumarat	10,5

15 Sammensætningen ifølge eksempel 4 bearbejdedes til tabletter med en kontrolleret frigørelse indeholdende 20 mg felodipin/tablet. Tabletterne fremstilledes på samme måde som beskrevet i eksempel 1.

Eksempel 5

20 -----

	g
Nifedipin	20
"Cremophor"® RH40	50
Hydroxypropylmethylcellulose 2910 50 cps	70
25 Hydroxypropylmethylcellulose 2910 6 cps	160
Cellulose, mikrokrySTALLinsk	6
Laktose	56
Aluminiumsilikat	94
Natriumstearylfumarat	10

30

Sammensætningen ifølge eksempel 5 bearbejdedes til hydrofile matrixtabletter indeholdende 20 mg nifedipin/tablet. Tabletterne fremstilledes på samme måde som beskrevet i eksempel 1.

35

Referenceeksempel A

Følgende eksempel omhandler den referencetablet, der anvendtes i in vivo undersøgelser.

5		g
	Felodipin	25
	Laktose	250
	Metylcellulose	0,5
	Polyvinylpyrrolidon	1,5
10	Magnesiumstearat	3

Sammensætningen ifølge referenceeksempel A bearbejdedes til hurtigopløsende, traditionelle tabletter indeholdende 25 mg felodipin/tablet. Tabletterne fremstilledes på følgende måde:

Felodipin findeltes og blandedes med laktose og metylcellulose. Blandingen granuleredes med vand og tørredes. Polyvinylpyrrolidon og magnesiumstearat tilsattes, og massen komprimeredes til tabletter.

Referenceeksempel B

		g
	Felodipin	66
25	Metylcellulose	13
	Mannitol	870
	Polyvinylpyrrolidon	30
	Cellulose, mikrokrySTALLinsk	40
	EtYlcellulose N 10	34
30	Polyætylenglykol 6000	41,8

Sammensætningen ifølge referenceeksempel B bearbejdedes til kapsler med kontrolleret frigørelse og indeholdende 10 mg felodipin/kapsel. Kapslerne fremstilledes på følgende måde:

35 Felodipin findeltes (micronized) og blandedes omhyggeligt med bærestofferne mannitol, metylcellulose, poly-

vinylpyrrolidon og cellulose. Blandingen befugtedes med vand og sfæroniseredes. De opnåede granuler tørredes og sigtedes, fraktionen 0,71-1,12 mm anvendtes. Kernerne blev overtrukket med ætylcellulose og polyætylenglykol opløst i en blanding af metylenklorid og isopropylalkohol. De overtrukne granuler hældtes i hårde gelatinekapsler.

Biofarmaceutiske undersøgelser

10 Felodipin

I vedhæftede fig. 1 belyses de gennemsnitlige plasmaværdier (nmol/l) for præparaterne ifølge eksempel 1, 4 og referenceeksempel A. En enkelt dosis på 20 mg felodipin i et præparat med kontrolleret frigørelse ifølge den foreliggende opfindelse blev givet til 6 raske mandlige forsøgspersoner. Plasmakoncentrationerne af felodipin blev sammenlignet med plasmakoncentrationerne efter en enkelt dosis af en hurtigtopløsende tablet indeholdende 25 mg felodipin. Det fremgår, at præparaterne ifølge opfindelsen gav lavere toppe i plasmakoncentrationen, mens den hurtigt opløsende tablet gav en uønsket høj top.

Arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) fra tiden 0 til uendeligt var:

Præparat	Dosis, mg	<u>AUC/dosis</u>	<u>nmol . h⁻¹</u>	<u>.1 . mg⁻¹</u>
Reference A	25		7,2	
Eksempel 1	20		8,8	
Eksempel 4	20		7,4	

Som det fremgår af denne tabel, var biotilgængeligheden af felodipin ikke formindsket i præparaterne med kontrolleret frigørelse.

I vedhæftede fig. 2 belyses de gennemsnitlige plasmaværdier (nmol/l) for præparaterne ifølge eksempel 3 og referenceeksempel B. En enkelt dosis på 20 mg felodipin i et præparat med kontrolleret frigørelse ifølge den foreliggende opfindelse blev givet til 5 raske mandlige forsøgspersoner. Plasmakoncentrationerne af felodipin blev sammenlignet med plasmakoncentrationerne efter en enkelt dosis af et traditionelt præparat med kontrolleret frigørelse, dvs. uden solubiliseringssmiddel, indeholdende 10 mg felodipin. Det fremgår, at præparatet ifølge opfindelsen gav en lav top i plasmakoncentrationen og en betydelig grad af biotilgængelighed. Referencen gav ingen påviselig plasmakoncentration, hvilket klart indikerer behovet for et solubiliseringssmiddel, hvis der ønskes en kontrolleret frigørelseeffekt.

Nifedipin

På vedhæftede fig. 3 belyses de gennemsnitlige plasmaværdier (nmol/l) for præparatet ifølge eksempel 5 og et referencepræparat indeholdende nifedipin, "Adalat"® 10 mg (Bayer) (reference C). "Adalat"® er et præparat på markedet med hurtig frigørelse. En enkelt dosis af 20 mg nifedipin i et præparat med kontrolleret frigørelse ifølge den foreliggende opfindelse blev givet til 6 raske mandlige forsøgspersoner. Plasmakoncentrationerne af nifedipin blev sammenlignet med plasmakoncentrationen efter en enkelt dosis af referencepræparatet indeholdende 10 mg nifedipin. Det fremgår, at præparatet ifølge opfindelsen gav en lavere top for plasmakoncentrationen, mens referencepræparatet gav en uønsket høj top, på trods af den kendsgerning, at dosis var den halve. Der fremkommer ingen væsentlig reduktion i biotilgængeligheden, når reference C sammenlignedes med eksempel 5.

Arealet under plasmakonzentrationskurven fra tiden 0 til uendelig var:

<u>Præparat</u>	<u>Dosis, mg</u>	<u>AUC/dosis, nmol.h⁻¹ .1.mg⁻¹</u>
"Adalat"®, Bayer	10	46,5
Eksempel 5	20	36,0

- 5 Ovennævnte eksempler og vedhæftede figurer 1, 2 og 3 viser fordelene ved præparater med kontrolleret frigørelse ifølge opfindelsen sammenlignet med et traditionelt præparat eller et præparat med kontrolleret frigørelse uden solubiliseringssmiddel, som alle indeholder den samme aktive
- 10 forbindelse. Ved solubilisering af den aktive forbindelse med meget lav opløselighed er det muligt at opnå en tablet med en mere konstant plasmakonzentrationsprofil og uden uønskede høje toppe. Der opnåedes også en effekt under det forlængede tidsrum. Der er ofte en reduktion i graden af
- 15 biotilgængelighed, når der fremstilles medikamenter med meget lav opløselighed. Denne opfindelse tilvejebringer imidlertid en teknik til fremstilling af præparater med kontrolleret frigørelse af medikamenter med meget lav opløselighed, som har ovennævnte fordele og er uden
- 20 væsentlig reduktion i graden af biotilgængelighed.

P a t e n t k r a v

1. Fast præparat med forlænget frigørelse af et virksomt stof med en opløselighed mindre end 0,1 vægt% i vand,
5 k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder det aktive stof opløst eller dispergeret i et halvfast eller flydende ikke-ionisk solubiliseringsmiddel, udvalgt blandt estere og/eller ætere af polyætylenglykoler, og hvor vægtmængden af solubiliseringsmidlet mindst er lig med vægtmængden af
10 det aktive stof, og at frigørelsen kontrolleres af et hydrofilt gelsystem.
2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det ikke-ioniske solubiliseringsmiddel er udvalgt blandt
15 polyætoxylerede fedtsyrer, hydroxylerede fedtsyrer eller fedtalkoholer.
3. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det ikke-ioniske solubiliseringsmiddel er udvalgt blandt
20 polyætoxyleret ricinusolie, polyætoxyleret hydrogeneret ricinusolie, polyætoxylerede fedtsyrer fra ricinusolie eller polyætoxylerede fedtsyrer fra hydrogeneret ricinusolie.
- 25 4. Præparat ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at det ikke-ioniske solubiliseringsmiddel omfatter estere af hydrogenerede ricinusolie-fedtsyrer med oxyætyleret glycerol, navnlig "Cremophor"® RH 40.
- 30 5. Præparat ifølge krav 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at mængdeforholdet mellem det aktive middel og solubiliseringsmidlet er i området 1:1 til 1:10, fortrinsvis i området 1:2 til 1:6.
- 35 6. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at det aktive stof kan

solubiliseres i det ikke-ioniske solubiliseringsmiddel eller i en blanding af vand og det ikke-ioniske solubiliseringsmiddel.

- 5 7. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at det aktive stof indeholder et eller flere substituerede dihydropyridiner.
8. Præparat ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at
10 den susbstituerede dihydropyridin er nifedipin.
9. Præparat ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at den substituterede dihydropyridin er felodipin.
- 15 10. Præparat ifølge krav 1-9, k e n d e t e g n e t ved, at den hydrofile geldannende komponent omfatter 20-80 vægt% af præparatet.
11. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-10,
20 k e n d e t e g n e t ved, at det hydrofile gelsystem indeholder hydroxypropylmetylcellulose.
12. Præparat ifølge krav 11, k e n d e t e g n e t ved, at hydroxypropylmetylcellulosen har et hydroxypropylindhold på
25 4-12 vægt%.
13. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 10-11, k e n d e t e g n e t ved, at det hydrofile gelsystem in-
deholder carboxypolymetylen.
30
14. Fremgangsmåde til fremstilling af et fast præparat med forlænget frigørelse af et aktivt stof med en opløselighed som angivet i krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det aktive stof opløses eller dispergeres i et halvfast eller
35 flydende ikke-ionisk solubiliseringsmiddel udvalgt blandt estere og/eller ethere af polyæthylenglykoler i en mindst

lige så stor vægtmængde som det aktive stof, hvorefter blandingen på kendt måde inkorporeres, i et frigørelse kontrollerende hydrofilt gelsystem og formes til en farmaceutisk doseringsenhed.

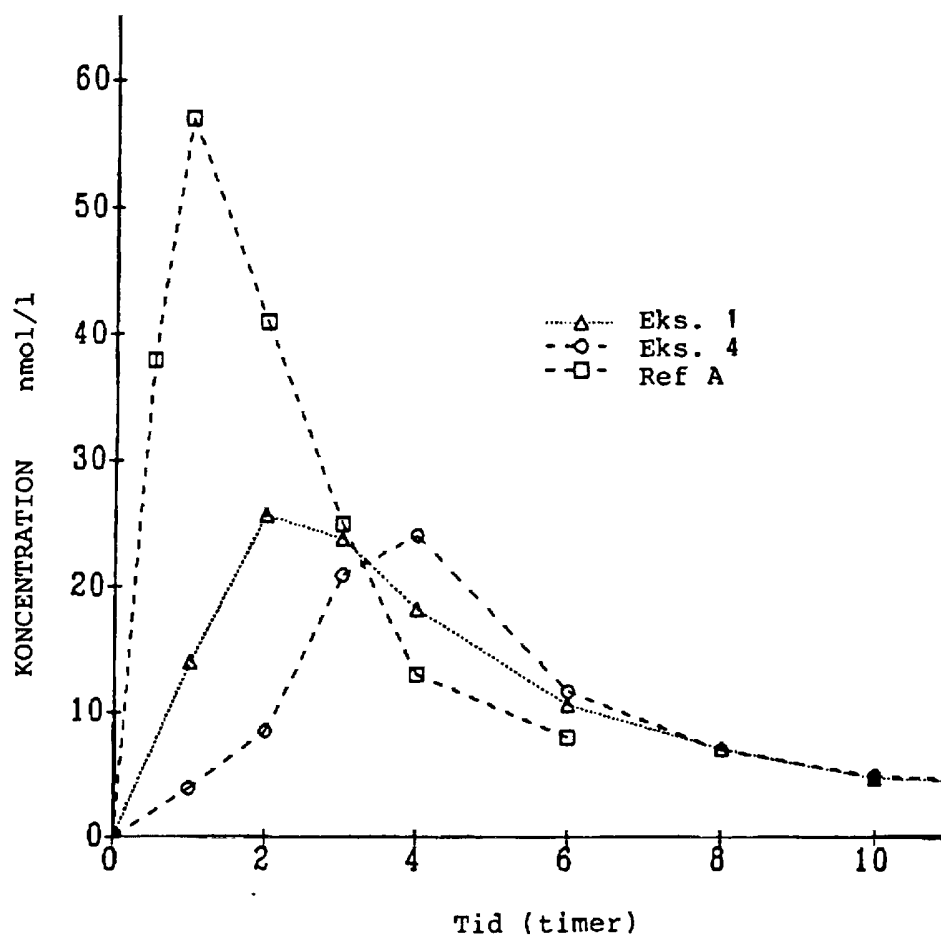


FIG. 1

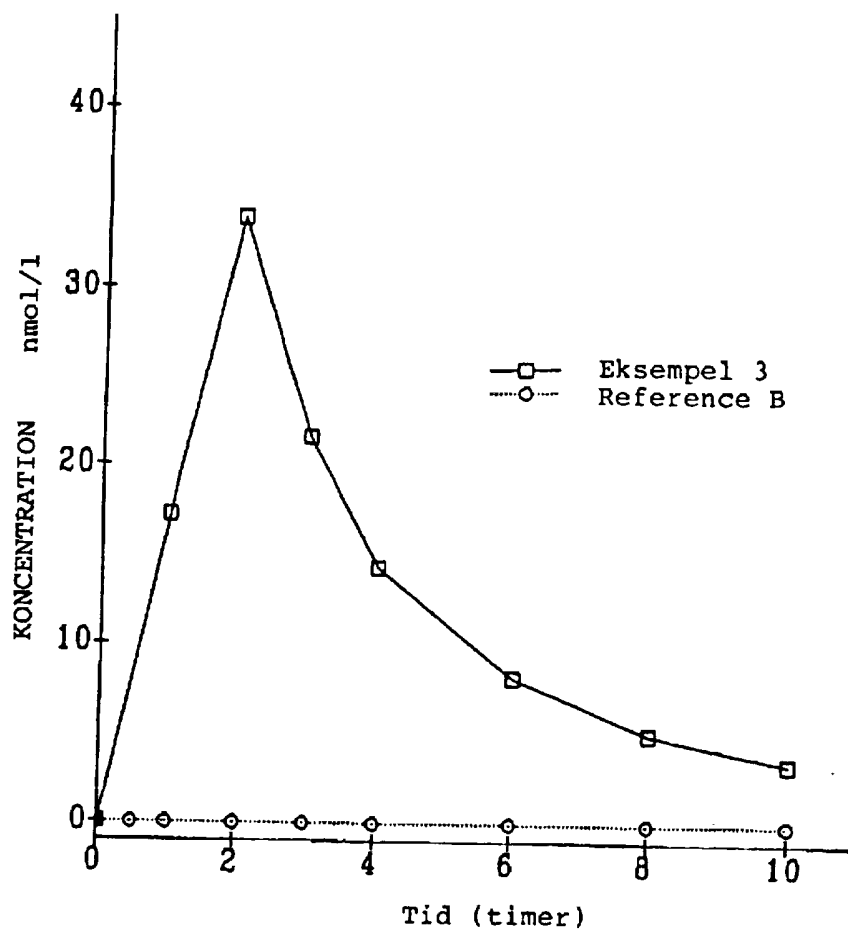


FIG. 2

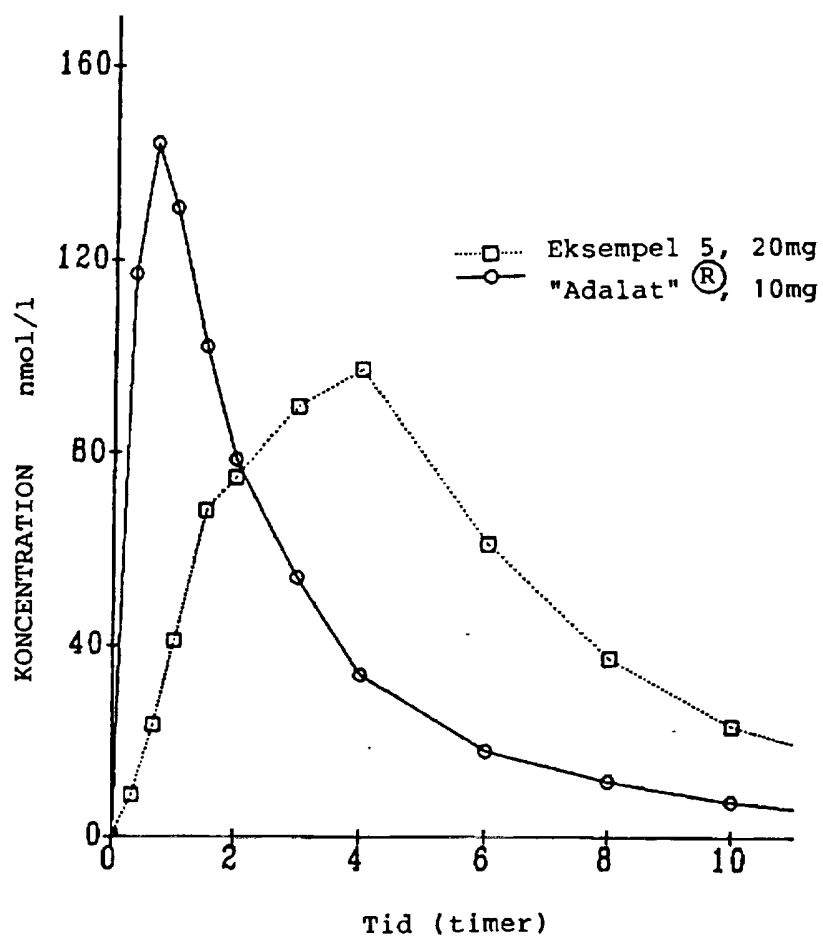


FIG. 3