



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3025/87
(22) Indleveringsdag: 15 jun 1987
(41) Alm. tilgængelig: 17 dec 1987
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 09 okt 1995
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 16 jun 1986 US 874988

(51) Int.Cl.6

A 61 K 31/195
A 61 K 9/22

(73) Patenthaver: *Merck & Co., Inc.; Rahway; New Jersey, US

(72) Opfinder: Robert E. *Dempski; US, Edward C. *Scholtz; US, Donald W. *Nibbelink; US, Scott A. *Reines; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Præparat til reguleret frigivelse af carbidopa og levodopa

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammen drag:

3025-87

En matrix eller et monolitisk lægemiddelindgiftssystem til kontrolleret frigivelse af carbidopa og levodopa består af de to lægemidler ensartet dispergeret i et polymert vehicel i en koncentration, der er større end opløseligheden af hvert lægemiddel i den polymere. Behandling af Parkinsons syge med præparatet med kontrolleret frigivelse giver adskillige fordele frem for behandling med de standardpræparater indeholdende carbidopa og levodopa, der for tiden anvendes.

3025-87

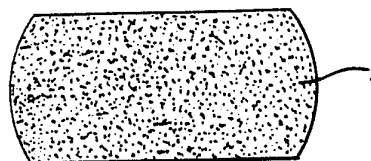


FIG. 1

Den foreliggende opfindelse angår et præparat til reguleret samtidig frigivelse af levodopa og carbidopa ved behandlingen af Parkinsons syge, hvorved man minimerer de uheldige reaktioner og ulemper, der ofte ses ved administrering af standardpræparater af carbidopa og levodopa.

"SINEMET"[®] (Merck & Co. Inc., Rahway, N.J.) er det indregistrerede varemærke for et terapeutisk middel, der er nyttigt ved behandlingen af idiopatisk Parkinsons syge. Det er en kombination af levodopa og carbidopa og tilvejebringes i tabletter med 10 mg carbidopa og 100 mg levodopa, 25 mg carbidopa og 250 mg levodopa og med 25 mg carbidopa og 100 mg levodopa. Den sædvanlige dosis er 3 til 4 tabletter dagligt.

Før "SINEMET" blev introduceret på markedet i 1975 blev Parkinsons syge behandlet med levodopa alene. Store doser levodopa var nødvendige for passende kontrol med Parkinsons syndrom, og der blev iagttaget alvorlige reaktioner, specielt emesis (opkastning). For at minimere disse uheldige reaktioner blev der gjort forsøg på at give levodopa på en måde, hvor stoffet afgives lidt efter lidt. Der var faktisk et produkt kaldet "Brocadopa Temtabs". Adskillige studier viste imidlertid ikke nogen fordel ved et sådant præparat med forsinket afgivelse frem for et standardpræparat. Se Eckstein et al., The Lancet, 24. februar 1973, side 431 ff, som side 432 anfører "for the majority of parkinsonians in our study sustained-release levodopa offered no definite advantage over a standard preparation". Også Curson et al., The Lancet, 7. april 1973, side 781, anfører "These results suggest there is no practical advantage to be gained by the use of an oral sustained-release preparation of levodopa".

Terapi med "SINEMET" er i høj grad accepteret som hjørnestenen ved behandling af idiopatisk Parkinsons syge.

Imidlertid er såkaldte "wearing-off" og "on-off" fænomener dukket op som hovedproblemer ved den langsigtede be-

5 handling af Parkinson syge. Efter to til tre års forløb begynder mange patienter at opleve svingende motoriske fluktuationer, som bliver i højere og højere grad invaliderende. Det væsentlige træk er en ændring fra mobilitet til immobilitet, som kan forekomme mange gange om dagen.

10 En forudsigelig nedgang af terapeutiske virkninger efter hver dosis "SINEMET" er kendt som "wearing-off" og kan først forekomme under sygdommens stadie II-III. Sådanne respons-fluktuationer forekommer hos 15 til 40% af patienterne efter to til tre års behandling og i en større procentdel med længere varighed af sygdommen. Fluk-
15 tuationer i levodopakoncentrationer, som følger "SINEMET" behandling, kan i sig selv bidrage til udviklingen af kliniske udsving.

20 De kliniske manifestationer for "on-off" omfatter hurtige og uforudsigelige sving fra mobilitet til immobilitet. "On" perioder kan sædvanligvis korreleres med høje eller stigende mængder levodopa i plasma og er ofte forbundet med særlige, unormale ufrivillige bevægelser (dosisre-
25 lateret dyskinese (bevægelsesforstyrrelse)), mens "off" perioder almindeligvis, men ikke udelukkende, er forbundet med lave eller faldende koncentrationer af levodopa i plasma. Relationen mellem "off" perioder og lave levodopakoncentrationer i plasma og iagttagelsen af, at admi-
30 nistreringen af apomorfin under en "off" periode kan genetablere virkning, antyder, at de fleste sådanne perioder skyldes cerebral dopaminmangel. Hyppig dosisindgift hjælper til at afhjælpe svingende kliniske re-
spons, men dyskinese og bradykinetiske træk kan stadig
35 forekomme.

Intravenøs levodopa er blevet anvendt til at tilvejebringe stabile plasmakoncentrationer på 2000 til 5000 ng/ml i patienter med fremskreden Parkinsons syge. Denne procedure reducerer motoriske udsving, men optimalt respons i nogle patienter omfatter stadig tremor og bradykinesi eller mobilitet med dyskinesi. Måltider med højt proteinindhold forårsager et fald i respons uden at påvirke koncentrationer af levodopa i plasma, hvilket sandsynligvis inhiberer transport af levodopa til hjernen.

Ovennævnte betragtninger indikerer, at et dosispræparat af "SINEMET" har mindre hurtige opløsningsegenskaber, og tilvejebringelse af en jævnere plasmakoncentrationsprofil for levodopa ville være effektiv til at afhjælpe nogle, men ikke alle svingende terapeutiske respons.

Hvis udviklingen af kliniske fluktuationer fremmes ved svingende levodopakoncentrationer, kan et præparat med reguleret frigivelse også hjælpe med at forhindre forekomsten af "wearing-off" og "on-off" fænomener.

Ved hjælp af den foreliggende opfindelse tilvejebringes der nu en lægemiddelform med reguleret frigivelse af kombinationen af carbidopa og levedopa beregnet til at afhjælpe eller i det mindste lindre problemer forbundet med den standardiserede kombinationsterapi. Dyskinese og andre bivirkninger i det centrale nervesystem samt gastrointestinale bivirkninger kan reduceres i patienter, der er følsomme over for høje levodopakoncentrationer i plasma. Patienter med svingende symptomer vil påvirkes til mere konstante plasmalevodopakoncentrationer med et mere jævnt klinisk respons. Endvidere forventes reguleret frigivelse af "SINEMET" at repræsentere en mere hensigtsmæssig dosisform (dvs. tillade mindre hyppig medikation) for mange patienter, som kræver standardiseret "SINEMET" fire eller flere gange om dagen. En dosering to

gange daglig kan også blive mulig for nogle patienter.

Den nye frigørelsestablet for carbidopa/levodopa ifølge opfindelsen med reguleret frigørelse er en matrix eller et monolitisk lægemiddelafgivelsessystem indeholdende carbidopa og levodopa som aktive bestanddele. Systemet består af to lægemidler, der er ensartet dispergeret i et polymert vehikel i en koncentration, der er større end hvert lægemiddels opløselighed i det polymere vehikel, som enten er en enkelt polymer eller en kombination af polymerer.

Det hidtil ukendte præparat til reguleret frigivelse giver langsom frigivelse af begge lædemiddelkomponenter enten ved erosion eller ved en diffusionskontrolleret mekanisme, afhængigt af det særlige polymere vehikel.

Frigivelse af lægemiddel ved erosion foregår ved langsom sønderdeling af tabletoverfladen. Frigivelse af lægemidlet ved diffusion foregår enten via rummet mellem de makromolekylære polymerkæder eller gennem et porøst netværk fyldt med vandigt medium. Optimale erosions- eller diffusionsbetingelser kan opnås ved at kontrollere den krystallinske fases porøse struktur, kvædningsgraden, polymertypen, polymerforholdet, lægemiddelkoncentrationen og andre udprægede parametre.

På tegningen viser

fig. 1 et tværsnit af en tabletformet homogen polymermatrix med lægemiddelkomponenter 1, der er homogent dispergeret i matrixen.

Fig. 2 viser skematisk den samme polymermatrix 1 efter frigivelse af noget af lægemidlet ved diffusion ved indgang af væsker i de bugtede mikroporøse kanaler 2 efterfulgt af udgang af lægemiddelopløsning gennem samme bug-

tede vej. Denne matrix forbliver i alt væsentligt intakt under afgivelse af lægemiddelindholdet.

5 Fig. 3 er et tværsnit af en skematisk vist polymer matrix 1 efter frigivelse af noget af lægemidlet ved erosion af væsker, hvorved polymer 1 og aktiv bestanddel 2 er dispergeret i væsken som opløst materiale og suspenderet materiale.

10 Fig. 3a viser skematisk den polymere matrix 1 efter i alt væsentlig frigivelse af alt lægemidlet 2 ved erosion. Denne matrix sønderdeles fuldstændig under afgivelse af lægemiddelindholdet.

15 Det polymere vehikel er en monopolymer eller copolymer eller en kombination deraf og valgt blandt: vandopløselige polymere, såsom hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglycol, stivelse, methylcellulose; og mindre vandopløselige
20 polymere, såsom polyvinylacetat/crotonsyre-copolymer, polyvinylchlorid, polyethylen, celluloseacetat, polyvinylalkohol, ethylenvinylacetat-copolymer, polyvinylacetat, polymethylmethacrylat, ethylcellulose og lignende. Det foretrukne vehikel er en kombination af den vandopløselige
25 selige hydroxypropylcellulose og den mindre vandopløselige copolymere af polyvinylacetat og crotonsyre.

Andre komponenter i præparatet ifølge opfindelsen er eventuelt farvestoffer og tabletsmøremidler, såsom:
30 talsalte af syrer, herunder aluminiumstearat, calciumstearat, magnesiumstearat, natriumstearat og zinkstearat; fedtsyrer, carbonhydrider og fedtsyrealkoholer, herunder stearinsyre, palmitinsyre, flydende paraffin, stearylalkohol og palmitylalkohol; fedtsyreestere, herunder
35 glycerylmonostearat, glyceryl(mono- og di-)stearat, triglycerider, glyceryl(palmitinsyre)ester, sorbitanmonostearat, saccharosemonostearat, saccharosemonopalmitat

og natriumstearyl fumarat; alkylsulfater, herunder natriumlaurylsulfat og magnesiumlaurylsulfat; polymere, herunder polyethylenglycoler, polyoxyethylenglycoler og polytetrafluorethylen; samt uorganiske materialer, såsom
 5 talkum. Det foretrukne tabletsmøremiddel er magnesiumstearat.

I et typisk præparat ifølge opfindelsen er der følgende komponenter til stede i de angivne mængder:

10

<u>Komponent</u>	<u>Område</u>	<u>Mængde</u>	<u>Foretrukket område</u>
Levodopa	20-1200 mg	(1)	100-400 mg
Carbidopa	5-300 mg	(1)	25-100 mg
15 Vandopløselig polymer	0-120 mg	(2)	5-25 mg
Mindre vandopløselig polymer	0-120 mg	(2)	2-50 mg
20 Smøremiddel	0-25 mg		1-10 mg

(1) Det relative forhold mellem carbidopa og levodopa er foretrukket ca. 1:10 til 1:4.

25 (2) I et givent præparat er mindst en af de polymere til stede.

30 Fremgangsmåde til fremstilling af de hidtil ukendte præparat omfatter blanding af levodopa, carbidopa og farvestoffer med en hydroalkoholisk eller anden egnet opløsningsmiddeldispersion af den eller de polymere, tørring, formaling, blanding med smøremidlet og komprimering til tabletter.

35 Alternativt kan præparatet fremstilles ved at blande levodopa, carbidopa og farvestoffer og tilsætte hydroxypropylcellulose og/eller polyvinylacetat/crotonsyre-co-

polymer enten på tør form eller dispergeret i et opløsningsmiddel, såsom vand, alkohol eller hydroalkohol. Blandingen tørres, blandes med smøremiddel og komprimeres til tabletter.

5

Specifikke eksempler på præparatet ifølge opfindelsen er som følger:

Eksempel 1

10

<u>Ingrediens</u>	<u>Pr. tablet</u>
Levodopa USP	200 mg
Carbidopa, aq. USP	54 mg
15 Celluloseacetat	50 mg
Magnesiumstearat impalpabelt pulver NF	5,5 mg
FD & C blå nr. 1	1,0 mg

20

Eksempel 2

<u>Ingrediens</u>	<u>Pr. tablet</u>
Levodopa USP	200 mg
25 Carbidopa, aq. USP	54 mg
Vinylacetat/cronotonsyre-copolymer	6,5 mg
Hydroxypropylcellulose NF	17,0 mg
Magnesiumstearat impalpabelt pulver NF	3,0 mg
30 Rød 347 Mapico	0,4 mg
Gul D & C nr. 10 aluminium-lake HT	1,0 mg

35

Eksempel 3

	<u>Ingrediens</u>	<u>Pr. tablet</u>
5	Levodopa USP	200 mg
	Carbidopa, aq. USP	54 mg
	Carboxyvinyl-polymer	60 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	20 mg
	Magnesiumstearat, imalpabelt	
10	pulver NF	5,5 mg
	FD & C rød nr. 3	1,0 mg

15

20

25

30

35

Eksempel 4

	<u>Ingrediens</u>	<u>Pr. tablet</u>
5	Levodopa USP	200 mg
	Carbidopa, aq. USP	54 mg
	Vinylacetat/crotonsyre-	
	copolymer	5,0 mg
	Hydroxypropylcellulose NF	17,0 mg
10	Magnesiumstearat, impalpabelt	
	pulver NF	3,0 mg
	Rød 347 Mapico	0,4 mg
	Gul D & C nr. 10 aluminium-	
	lake HT	1,0 mg

15

Eksempel 5

	<u>Ingrediens</u>	<u>Pr. tablet</u>
20	Levodopa USP	200 mg
	Carbidopa, aq. USP	54 mg
	Hydroxypropylcellulose	90 mg
	Magnesiumstearat impalpabelt	
	pulver NF	8,0 mg
25	Rød 347 Mapico	0,4 mg
	Gul D & C nr. 10 aluminium-	
	lake HT	1,0 mg

30

35

Eksempel 6

	<u>Ingrediens</u>	<u>Pr. tablet</u>
5	Levodopa USP	400 mg
	Carbidopa, aq. USP	108 mg
	Polymethylmethacrylat	120,0 mg
	Magnesiumstearat, impalpabelt pulver NF	5,5 mg
10	FD & C rød nr. 3	0,4 mg
	Gul D & C nr. 10 aluminium-lake HT	1,0 mg

Eksempel 7

15	<u>Ingrediens</u>	<u>Pr. tablet</u>
	Levodopa USP	100 mg
	Carbidopa, aq. USP	54 mg
20	Ethylcellulose	20,0 mg
	Methylcellulose	5,0 mg
	Magnesiumstearat impalpabelt pulver NF	5,5 mg
	FD & C rød nr. 3	0,4 mg
25	Gul D & C nr. 10 aluminium-lake HT	1,0 mg

To præparater til reguleret frigivelse, nr. 1 og nr. 2, blev sammenlignet med standard "SINEMET" i 20 patienter med ukompliceret Parkinsons syge. Middeltal for legemsfejl var hinanden lig over 2 uger i patienter, som modtog nr. 1 eller standard "SINEMET" og i patienter, som modtog nr. 2 eller standard "SINEMET". (På grund af udformningen af dette studie var den gruppe på 10 patienter, som modtog nr. 1, forskellig fra den gruppe på 10 patienter, som modtog nr. 2, men alle patienter modtog standard "SINEMET").

	<u>Ingrediens</u>	<u>Pr. tablet (mg)</u>	
		<u>Nr. 1</u>	<u>Nr. 2</u>
5	Levodopa	100	200
	Carbidopa	50	50
	Polyvinylacetat/croton-		
	syre-copolymer	3	20
	Magnesiumstearat	1,7	5,5
10	Hydroxypropylcellulose	10	-

De farmakokinetiske profiler af præparaterne med forsin-

ket frigivelse var klart forskellige fra profilerne for

standard "SINEMET". Patienter på nr. 1 nåede spidsplasma-

15 levodopakoncentrationer $2,8 \pm 1,2$ timer efter dosering

sammenlignet med en $T_{\max}$ på $1,1 \pm 0,33$ timer med standard

"SINEMET". For nr. 2 præparatet var $T_{\max}$ $3,1 \pm 2,2$ timer

sammenlignet med $1,4 \pm 0,5$ timer med standard "SINEMET".

De 8 timers biotilgængeligheder for præparat nr. 1 og 2 i

20 forhold til standard "SINEMET" blev bedømt til at være

henholdsvis 86% og 75%.

Skønt middelspidsplasma-dopakoncentrationer for præparat

nr. 1 og nr. 2 kun var ca. halvdelen af det med "SINEMET"

25 opnåede, overskred 8 timers koncentrationen efter ad-

ministrering af præparat nr. 1 eller nr. 2 koncentra-

tionen med "SINEMET", hvilket indikerer forlænget frigi-

velse for begge CR-præparater.

30 Baseret på disse resultater og de foretrukne 1:4-forhold

for tablet nr. 2, blev fire åbne kliniske og farmakokine-

tiske studier af præparat nr. 2 udført på patienter med

Parkinsons syge og med motoriske fluktuationer. Blandt 30

sådanne patienter (22 med "wearing-off" og 8 med

35 uforudsigelig "on/off") viste kun få mærkbar forbedring

med nedsat "off" tid og jævnt respons i dagens løb. Mange

andre nød godt af forbedring om natten, herunder bedre

søvn og mobilitet og forbedret funktion tidligt om morgenen. Forlænget forøget plasmalevodopakoncentrationer blev opnået, men blev forbundet med uforudsigelig variation.

5

Præparat nr. 2 viste sig at være yderst vanskeligt at anvende på grund af en mærkbar forsinkelse i igangsætning af respons efter hver dosis, et behov for en meget høj daglig dosis (150 til 400% af standard "SINEMET"), og meget ringe korrelation mellem doseringstid og stigning i plasmalevodopakoncentrationer. Faktisk var plasmakoncentrationerne om natten og tidligt om morgenen somme tider højere end om dagen, skønt dosering foregik i dagens løb og ikke om natten. Alvorlige, forsinkede og uforudsigelige perioder med dyskinease og tilsvarende forsinkede "off"-perioder blev iagttaget. B.I.D.-dosisadministrering var uden held i 9 af 9 patienter med svage til moderate fluktuationer. Præparat nr. 2 måtte gives næsten så ofte som standard "SINEMET" for de fleste patienters vedkommende.

Resultaterne af disse studier indikerede stærkt, at frigørelseshastigheden og biotilgængeligheden for tablet nr. 2 var for lav in vivo, og sandsynligvis meget følsom for virkninger fra mad og pH i maven. Det så ud til, at for mange patienters vedkommende blev en stor del af den daglige dosis opbevaret i maven og ikke frigjort før om natten. En fragmentmatrix med hurtigere opløsningsegenskaber, såsom nr. 1, havde styrke til at eliminere nogle af disse problemer.

Disse betragtninger førte til udviklingen af præparat nr. 3 (eksempel 4), som har de samme in vitro opløsnings-egenskaber og samme polymermatrix som nr. 1, men som indeholder 50 mg carbidopa og 200 mg levodopa. 50 patienter var involveret i studiet af præparat nr. 3, og indledende kliniske og/eller farmakokinetiske data er

tilgængelige fra ca. 40 af dem.

Alle fire forskere betragter præparat nr. 3 meget lettere at anvende end nr. 2 på grund af 1) forudsigelig
5 igangsætning af respons, 2) dosiskrav, som er sammenlignelige med eller lidt højere end standard "SINEMET" og 3) længere udtrukket terapeutisk virkning i dagens løb. De fleste patienter, som har fuldendt den initiale fase for nr. 3, bad om langsigtet behandling på grund af klinisk
10 forbedring. I almindelighed kan doseringshyppighed nedsættes med 25 til 50% med præparat nr. 3 i forhold til standard "SINEMET". Kliniske fluktuationer reduceres i dagens løb og undgås lejlighedsvis. Patienter med milde til moderate fluktuationer (specielt end-of-dose "wea-
15 ring-off") har størst glæde af præparatet, skønt halvdelen af de patienter, der er sværere angrebet, også får forbedret forhold. Farmakokinetiske data indikerer, at plasma-levodopakoncentrationer forlænges i 3 til 6 timer efter en dosis af præparat nr. 3 sammenlignet med 1 til 2
20 timer med standard "SINEMET".

Igangsætning af respons efter en enkelt dosis præparat nr. 3 er mindre hurtig end med standard "SINEMET" og kan vare 45 minutter. I patienter med fremskreden sygdom er
25 responset i nattens løb og tidligt om morgenen bedre med præparat nr. 3 end med standard "SINEMET", men betydeligt mindre end med præparat nr. 2. Plasma L-DOPA-koncentrationer korrelerer godt med disse iagttagelser derved, at mængden af L-DOPA om morgenen er moderat højere
30 med præparat nr. 3 end med standard "SINEMET", men mindre end med præparat nr. 2.

Dyskinese, mental konfusion og psykose er blevet iagttaget ved højere dosis i patienter, som har lignende bivirkninger med standard "SINEMET". Forlænget dyskinese
35 eller "off"-perioder har ikke været noget væsentligt problem hidtil.

Et andet præparat (eksempel 2) med opløsningsegenskaber, der ligger mellem egenskaberne for præparat nr. 2 og præparat nr. 3, er også blevet udviklet. Dette præparat giver fordele om natten for patienter, der er svært angrebne, frem for præparat nr. 3. Hvis igangsætning af respons er for langsom, kan der sættes en hurtigt frigørelseskomponent til dette præparat.

10

15

20

25

30

35

P a t e n t k r a v:

1. Præparat til reguleret oral frigivelse af et læ-
5 gemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en
ensartet dispersion af 5-300 mg carbidopa, 2-1200 mg
levodopa, 0-25 mg af et tabletsmøremiddel og eventuelt et
farmaceutisk acceptabelt farvestof, i et polymert vehikel
omfattende 0-120 mg af en vandopløselig polymer valgt
10 blandt hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellu-
lose, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglycol, stivelse og
methylcellulose og 0-120 mg af en mindre vandopløselig
polymer valgt blandt polyvinylacetat/crotonsyre-
copolymer, polyvinylchlorid, polyethylen,
15 celluloseacetat, polyvinylalkohol, ethylenvinylacetat-
copolymer, polyvinylacetat, polymethylmethacrylat og
ethylcellulose, med det forbehold, at ikke begge
polymermængder er 0 mg, hvorved carbidopa og levodopa
efter indgift frigives langsomt og samtidigt fra
20 præparatet.

2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at
det polymere vehikel er en kombination af en vandopløse-
lig polymer og en mindre vandopløselig polymer.

25 3. Præparat ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at
den vandopløselige polymere er hydroxypropylcellulose, og
den mindre vandopløselige polymere er polyvinylace-
tat/crotonsyre-copolymer.

30 4. Præparat til reguleret oral frigivelse af et læge-
middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det
omfatter en ensartet dispersion af 25-100 mg carbidopa,
100-400 mg levodopa, 1-10 mg af et tabletsmøremiddel og
35 eventuelt et farmaceutisk acceptabelt farvestof, i et po-
lymert vehikel omfattende 5-25 mg af en vandopløselig
polymer valgt blandt hydroxypropylcellulose,

hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidon,
polyethylenglycol, stivelse og methylcellulose og 2-50 mg
af en mindre vandopløselig polymer valgt blandt
polyvinylacetat/crotonsyre-copolymer, polyvinylchlorid,
5 polyethylen, celluloseacetat, polyvinylalkohol,
ethylenvinylacetat-copolymer, polyvinylacetat,
polymethylmethacrylat og ethylcellulose, hvorved
carbidopa og levodopa efter indgift frigives langsomt og
samtidigt fra præparatet.

10

6. Præparat ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at
det polymere vehikel er en kombination af en vandopløse-
lig polymer og en mindre vandopløselig polymer.

15

7. Præparat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at
den vandopløselige polymere er hydroxypropylcellulose, og
den mindre vandopløselige polymere er polyvinylace-
tat/crotonsyre-copolymer.

20

25

30

35

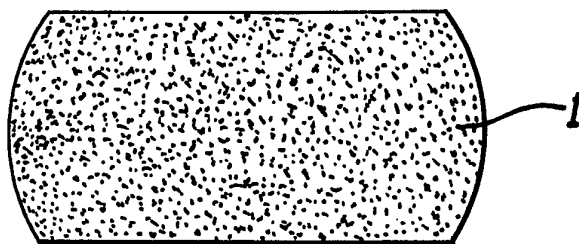


FIG. 1

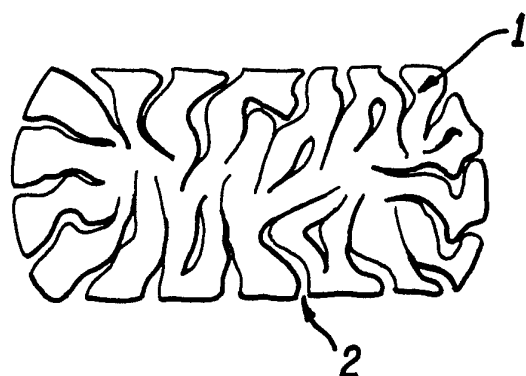


FIG. 2



FIG. 3



FIG. 3a