



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

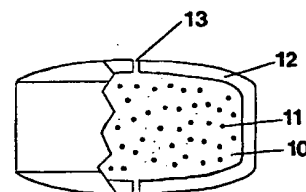
- (51) Int.Cl.: **A 61 K 9/22**
- (21) Patentansøgning nr: **PA 1986 00485**
- (22) Indleveringsdag: **1986-01-31**
- (24) Løbedag: **1986-01-31**
- (41) Alm. tilgængelig: **1986-08-02**
- (45) Patentets meddelelse bkg. den: **2004-11-22**
- (30) Prioritet: **1985-02-01 US 697105**
- (73) Patenthaver: **MERCK & CO, INC., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA**
- (72) Opfinder: **Gordon L. Amidon, 555 E. William Street, Apartment 21A, Ann Arbor, Michigan 48104, USA**
Jennifer B. Dressman, 555 E. William Street, Apartment 21A, Ann Arbor, Michigan 48104, USA
Takeru Higuchi, 2811 Schwarz Road, Lawrence, Kansas 66044, USA
- (74) Fuldmægtig: **Zacco Denmark A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark**

(54) Benævnelse: **Lipid-osmotisk pumpe**

(56) Fremdragne publikationer:
Ingen

(57) Sammendrag:

Den foreliggende opfindelse angår en lipid-osmotisk pumpe, der omfatter en kerne omgivet af en i vand uopløselig væg, hvor kernen omfatter et i alt væsentligt i vand uopløseligt aktivt middel, som er lipid-opløseligt og/eller lipid-befugteligt, mindst en med vand ublandbar lipid-bærer, som er væskeformig ved temperaturen for den påtænkte anvendelse, til at opløse og/eller suspendere det aktive middel og mindst et osmotisk middel til at sikre frigørelse af lipid-bæreren fra pumpen, og den i vand uopløselige væg har en tykkelse på ca. 1 til 1000 μm , er foretrukket befugtet af lipid-bæreren frem for en vandig opløsning af det osmotiske middel, har en vandpermeabilitet på ca. 1×10^{-18} til ca. $4 \times 10^{-15} \text{ cm}^3 \text{ s/g}$, er fremstillet ud fra mindst en polymer, der er vandpermeabel, men i alt væsentligt upermeabel for det osmotiske middel, og et middel til frigørelse af det aktive middel gennem den i vand uopløselige væg.



US patentskrifterne nr. 4 350 271 og 3 995 632 beskriver dispensere, der enten absorberer vand og kvælder til dispenser-
ring af en lipofil væske eller osmotisk indtageligt vand for
at skubbe en bevægelig barriere, som igen dispergerer en væ-
5 ske, som er flydende ved anvendelsestemperaturen. De to opfin-
delser ligner således hinanden derved, at lipofil væske dis-
pergeres ved hjælp af et tryk dannet ved den indbyrdes virk-
ning mellem vand og en opkvædelig polymer eller med et osmo-
tisk middel. Den foreliggende opfindelse har lighedspunkter
10 med virkningen af disse dispensere derved, at den også disper-
gerer en lipid-bærer ved hjælp af vandindtagning og samvirken
med et osmotisk middel. Den foreliggende opfindelse er imid-
lertid meget forskellig fra disse patenterede dispensere i
struktur og i virkningsmekanisme: (1) det osmotiske middel og
15 lipid-bæreren er foretrukket tilstede som en ensartet blanding
frem for at være adskilt af en fjernelig barriere eller være
tilstede som separate lag, (2) lipid-bæreren frigøres fore-
trukket over det osmotiske middel ved hjælp af en foretrukket
befugtning af den indre overflade af den polymere væg af lipi-
20 det; intim kontakt mellem lipid-bæreren og den polymere væg
hjelpes af grænsefladens spændingsforskelle mellem lipid-
bæreren og opløsningen af det osmotiske middel dannet ved op-
løsning af det osmotiske middel i det indtrængende vand; li-
pid-bæreren frigøres gennem åbninger eller porer i den polyme-
25 re væg; og (3) det osmotiske middel frigøres, sekundært i for-
hold til lipid-bæreren, hvorimod den opkvædelige polymer og
det osmotiske middel i ovennævnte patenterede dispensere for-
bliver inde i dispenserne. Den foreliggende opfindelse har så-
ledes den fordel at være i stand til at frigøre aktive stoffer
30 i rækkefølge, idet det første frigøres i lipid-bæreren og det
andet i opløsningen af det osmotiske middel. Et aktivt middel
kan faktisk tjene som osmotisk middel i dette tilfælde. Den
foreliggende opfindelse kan let udformes i form af tabletter,
organer, doseringsformer baseret på mange partikler og lignen-
35 de. På grund af disse enestående egenskaber, hvor det er mu-

ligt at frigøre aktive midler i rækkefølge ifølge opfindelsen, er det muligt at anvende den i en større udstrækning ved kontrolleret frigørelse af disse stoffer.

- 5 Den osmotiske pumpe ifølge opfindelsen har den fordel, at den er lettere at fremstille.

Den foreliggende opfindelse angår et osmotisk aktiveret system til dispensering af fordelagtige, foretrukket farmakologisk aktive midler, som har ringe opløselighed i vand. Systemet omfatter et indre kernekammer med et eller flere aktive stoffer, en eller flere lipid-bærere og et eller flere osmotiske midler, foretrukket i blanding, omgivet af et indelukkende vægmateriale. Kernen har den evne, at ved anvendelsestemperaturen, legemstemperaturen for farmaceutiske anvendelser, er lipid-bæreren flydende eller bliver flydende, og den holder det aktive middel på opløst eller suspenderet form. Væggen består af et eller flere polymerlag med det inderste lag foretrukket befugtet af lipidet over den vandige opløsning af det eller de osmotiske midler. Væggen består af et lag, der er permeabelt for vand, og som kan, men ikke behøver, indeholde et permeabilitetsmodificerende middel og/eller et blødgøringsmiddel. Lipid-bæreren indeholdende det aktive middel frigøres fra systemet enten via huller og/eller porer i væggen som følge af en vandindtrængning gennem væggen ind i det indre kernekammer; hastigheden kontrolleres af vægsammensætningen og dimensionerne. Tilstrækkeligt osmotisk middel er tilstede til at sikre fuldstændig pumpning af lipid-bæreren ved en kontrolleret hastighed.

30 US 4,256,108 beskriver et osmotisk terapeutisk system, hvori kernen er sammensat af et enkelt osmotisk middel/lægemiddel eller en kombination af osmotisk middel og et aktivt middel der kan være opløselig i den eksterne væske, og væggen er gennemtrængelig for gennemgangen af væske og uigennemtrængelig

35

for lægemidlet, og lægemidlet og det osmotiske middel frigøres sammen gennem en udgang.

5 Det tilsigtes med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe, til farmaceutiske anvendelser, et osmotisk aktiveret system til kontrolleret afgivelse af farmakologisk aktive midler til biologiske receptorsteder over tidsrum på foretrukket 1 time til flere uger.

10 Væggen er det kritiske træk ved opfindelsen, ikke blot for at give en programmerbar væsketransport for kontrolleret frigørelse af middel, men indervæggen befugtes foretrukket af væskebæreren over den vandige opløsning af det eller de osmotiske midler, så at lipidfasen pumpes før den vandige fase.

15 Den foretrukne befugtning af væggen med lipid-bærer giver en tilstrækkelig grænsefladespænding til at forhindre frigørelse af den vandige fase, indtil lipid-bæreren er blevet pumpet.

20 Væggen kan være sammensat af enten uopløselige, ikke-eroderbare materialer blandet med additiver, der kan lække, eller bioeroderbare materialer indeholdende additiver, der kan lække. Bioeroderbare materialer vælges til at bioerodere efter et forudbestemt tidsrum, så bioerosion forekommer efter tidsrummet med frigørelse af middel.

25

Det tilsigtes også med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe et osmotisk system, der er let at fremstille til afgivelse af en forudbestemt dosis af et eller flere aktive midler ved en programmeret hastighed fra præparater med varieret geometri og størrelse i form af tabletter, pellets, multipartikulater og sådanne dermed beslægtede dosisformer, der er velkendte for fagmanden på området til oral, buccal, vaginal, rektal, nasal, okular, aural, parenteral og dermed beslægtede administreringsveje.

30

35

Nøglen til den foreliggende opfindelse ligger ikke i valget af det eller de aktive midler, der skal inkorporeres i lipidet, i anden henseende end, at det er i alt væsentligt uopløseligt i vand og opløseligt i lipid og/eller lipid-befugteligt. På lignende måde ligger nøglen til opfindelsen ikke i valget af det osmotiske middel. Nøglen til den foreliggende opfindelse ligger i anvendelsen af en med vand ublandbar lipid-bærer, som er væskeformig ved anvendelsestemperaturen, især legemstemperaturen, og i specifikationerne for den i vand uopløselige væg.

På tegningen viser

fig. 1 til 5 udførelsesformer for den lipid-osmotiske pumpe,

15

fig. 6 viser prøveudstyret anvendt i eksemplerne,

fig. 7 til 28 viser frigørelsesprofilerne for eksempel 1 til 12 og 14 til 22.

20

Den foreliggende opfindelse angår en lipid-osmotisk pumpe, der omfatter

(A) en kerne omfattende

25

(i) en fordelagtig aktiv mængde af mindst et i alt væsentligt i vand eller bufferet opløsning, uopløseligt aktivt middel, således at mindre end 10 % af det aktive middel adskilles i den vandige fase over tiden for lipidfrigørelse, og som er lipid-opløseligt og/eller lipid-befugteligt, hvilket aktive middel er en forbindelse, der kan frigøres fra systemet for at frembringe et fordelagtigt resultat,

30

(ii) en tilstrækkelig mængde af mindst en med vand blandbar

35

lipid-bærer, som er væskeformig ved temperaturen for den påtænkte anvendelse, til at opløse og/eller suspendere det aktive middel, og

- 5 (iii) en tilstrækkelig mængde af mindst et osmotisk middel til at sikre frigørelse af lipid-bæreren fra pumpen, og
- (B) omgivet af en i vand opløselig væg
- 10 (i) med en tykkelse på ca. 1 til 1000 μm ,
- (ii) foretrukket befugtet af lipid-bæreren over en vandig opløsning af det osmotiske middel,
- 15 (iii) med en vandpermeabilitet på ca. 1×10^{-18} til $4 \times 10^{-15} \text{ cm}^3 \text{ s/g}$,
- (iv) fremstillet ud fra mindst en polymer, der er vandpermeabel, men i alt væsentligt upermeabel for det osmotiske
- 20 middel, og
- (v) med et middel til frigørelse af det aktive middel gennem den i vand uopløselige væg.
- 25 Udtrykket "aktivt middel" som anvendt heri omfatter bredt enhver forbindelse eller blanding af forbindelser, der kan afgives fra systemet til opnåelse af et fordelagtigt resultat. Midlet må generelt være tilstrækkeligt uopløseligt i vand eller en pufret opløsning, så at mindre end ca. 10% af lægemid-
- 30 let indgår i den vandige fase under lipid-frigørelsestiden. Ved udtrykket "lipid-opløselig og/eller lipid-befugtelig" menes, at det aktive middel forbliver i forbindelse med lipid-bæreren frem for opløsningen af det osmotiske middel.

- Det aktive middel omfatter pesticider, herbicider, germicider, biocider, algicider, rodenticider, fungicider, insekticider, antioxidanter, plantevækstpromotorer, plantevækstinhibitorer, konserveringsmidler, desinfektionsmidler, steriliseringsmidler, katalysatorer, kemiske reaktanter, fermenteringsmidler, fodersupplementer, næringsstoffer, kosmetika, lægemidler, vitaminer, kønssterilisatorer, fertilitetsinhibitorer, fertilitetspromotorer, luftrensere, mikroorganismedæmpere og andre midler, der gavner anvendelsesmiljøet. Lægemidler foretrakkes.
- 10 Som anvendt heri omfatter udtrykket "lægemiddel" vilkårlige fysiologisk eller farmakologisk aktive stoffer, der giver en lokaliseret eller systemisk virkning i menneske eller dyr, hvilket udtryk omfatter husdyr, sports- og landbrugsdyr, såsom
- 15 får, geder, kvæg, heste og svin, til administrering til laboratoriedyr, såsom mus, rotter og marsvin, og til fisk, til fugle, reptiler og dyr i zoologiske haver. Udtrykket "fysiologisk" som anvendt heri betegner administrering af lægemiddel til opnåelse af normale mængder og funktioner. Udtrykket "fordelagtig" og "farmakologisk" betegner variationer i respons
- 20 mod mængder af lægemiddel omfattende terapeutica: Stedman's Medical Dictionary, 1966, af Williams & Wilkins, Baltimore, Md.
- 25 Udtrykket "lægemiddelformulering" som anvendt heri betegner, at lægemidlet er i den kerne, der er opløst eller suspenderet i lipid-bæreren. Det aktive lægemiddel, der kan afgives, omfatter uorganiske og organiske forbindelser uden begrænsning, herunder lægemidler, der virker på det perifere nervesystem,
- 30 adrenerge receptorer, colinerge receptorer, nervesystemet som sådan, skeletmuskler, kardiovaskulære, glatte muskler, blodcirkulationssystemet, synaptiske steder, neuroeffektorforbindelsessteder, endokrine systemer og hormonsystemer, det immunologiske system, det reproduktive system, skeletsystemet,
- 35 hormonsystemer, nærings- og udskillelsessystemer, inhibitorisk

hormon- og histaminsystemer, de materialer, der virker på det centrale nervesystem, såsom antidepressanter, herunder amiflamin, amitriptylin, alaproclat, protriptylin, doxepin, imipramin, trazedon, maprotilin, zimelidin, fluvoxarin, antipsykotiske-neuroleptiske midler, såsom chlorpromazin, haloperidol, thioridazin, trifluoperazin, MK-0212, remoxiprid, antikonvulsanter, såsom carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, sedative-hypnotiske midler, såsom triazolam, chlordiazepoxid, temazepam, chlorazepat, alprazolam, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, hydroxyzin, prazepam, meprobamat, butalbital, orphenadrin, chlorzoxazon, cyclobenzaprin, antiparkinsonmidler, såsom benztropin, carbidopa, levodopa, L 647 339, analgetika, såsom acetaminophen, oxycodon, hydrocodon, kodein, propoxyphen. Respiratoriske midler, herunder sympathomimetika, brochodilatatorer, antihistaminer, og antiasthmatiske, såsom diethylpropion, ephedrin, epinephrin, isoproterenol, metaproterenol, terbutalin, cyproheptadin, azatadin, diphenhydramin, promethazin, chlorpheniramin, brompheniramin, aminophyllin, theophyllin, albuterol, tranilast, enprofyllin og budesonid kan også anvendes. Kardiovaskulære og antihypertensive midler, herunder coronare vasodilatatorer, cardialglycosider, betablokkere, langsomme calciumkanal-blokkere, antiarrhythmika, perifere vasodilatatorer og midler mod pheochromocytoma, såsom isosorbiddinitrat, nitroglycerin, dipyridamol, digoxin, nadolol, propranolol, metaprolol, atenolol, timolol, disopyramid, procainamid, nifedipin, quinidin, lidocain, diltiazam, verapamil, prazosin, clonidin, hydralazin, methyldopa, captopril, metyrosin, enalapril, lysinopril, felodipin og tocainid kan også anvendes. Diuretika, såsom amilorid, spiranolacton, hydrochlorothiazid, chlorthiazid, acetazolamid, chlorthalidon, metolazon, furosemid, triamteren, methyclothiazid, ethacrynsyre, indacrinon, antiartereosclerotiske midler, såsom mevinolin, hormoner og steroider, herunder østrogener, såsom konjugerede østrogener, østradiol, ethinyløstradiol, diethylstilbesterol, progestiner, såsom progesteron, hydroxyprogesteron,

medroxyprogesteron, norethindron, glucocorticoider og mineralocorticoider, såsom hydrocortison, betamethason, dexamethason, methylprednisolon, prednisolon, prednison, triamcinolon og MK-0621 kan også anvendes. Nonsteroid antiinflammatoriske midler, antiarthritiske midler og midler mod gigt, såsom allopurinol, aspirin, fenprofen, ibuprofen, indomethacin, naproxen, phenylbutazon, sulindac, tolmetin, diflunisol, piroxicam, meclofenamat, penicillamin, probenecid og colchicin, gastrointestinale midler, herunder anticholinergika, antispasmodika, antidiarrheale og antiulcer-histamin-H₂-antagonister, såsom bethanechol, clidinium, dicycloin, meclizin, prochlorperizin, trimethobenzamid, loperamid, cimetadin, ranitidin, diphenoxylat, famotidin og omeprazol, orale hypoglycemika, såsom chlorpropamid, tolazamid og tolbutamid, anticoagulanter, såsom warfarin, phenindion og anisindion, antiinfektive midler, herunder antibiotiske, antimikrobielle, antivirale, antiparasitiske og antifungale midler, såsom cefoxitin, thiabendazol, cephalixin, tetracyclin, ampicillin, amoxicillin, sulfamethoxazol, cefaclor, erythromycin, penicillin, nitrofurantoin, minocyclin, doxycyclin, cefadroxil, miconazol, phenazopyridin, norfloxacin, clorsulon, fludalanin, pentizidon, cilastin, fosfonomycin, ivermectin, imipenem, arprinocid og foscarnet; næringssupplementer, herunder vitaminer, såsom isotretinoin (vitamin A), cholecalciferol (vitamin D), tocopheroler (vitamin E) og phytonadion (vitamin K); aminosyrer, såsom L-tryptophan og L-lysin; og lipider, såsom majsolie og triglycerider med mellemlang kæde kan også anvendes.

Lægemidlet kan fremstilles på forskellige former for at være egnet til anvendelse heri, såsom estere af syrer eller alkoholer og amider. Endvidere kan et lægemiddel, der er vandopløseligt, modificeres kemisk for at gøre det mindre vandopløseligt og mere lipid-opløseligt. Sådanne lægemidler eller komplekser kan afgives fra organet og kan konverteres af enzymer, hydrolyseres af legemsvæsker eller andre metaboliske processer til

en biologisk aktiv form. Midlet kan være i kernen som en opløsning, dispersion, på partikel- eller pulverform. Almindeligvis kan organet huse fra 1 µg til 5 g eller mere med individuelle organer indeholdende f.eks. 1 µg, 1 mg, 5 mg, 500 mg, 5 1 g eller lignende. En fordelagtig eller farmakologisk aktiv mængde er imidlertid tilstrækkelig i tilfælde af lægemidler.

Udtrykket "lipid-bærer" som anvendt heri omfatter bredt enhver forbindelse eller blandinger af forbindelser, der ikke er 10 blandbare med vand, og som er væskeformige ved temperaturen for den påtænkte anvendelse, legemstemperaturen i tilfælde af lægemidler. Dette udtryk omfatter triglycerider og triglyceridblandinger, der almindeligvis anvendes som suppositoriebaser, som er faste ved stuetemperatur, men smelter ved legems- 15 temperaturen, såsom kakaosmør, hårdt smør og i handelen tilgængelige materialer, der forhandles under varemærkerne "Witepsol"®, "Suppisere" ® og "Hydrokote" ® som suppositoriebaser. Omfattet er også carbonhydrider og carbonhydridblandinger, såsom mineral olie, vaseline-mineralolie-blandinger, saqualine 20 og carbonfluorider. Omfattet er også fedtsyrer, såsom oliesyre og estere, såsom isopropylmyristat, isopropylpalmatat. "Witepsol"®-suppositoriebaser (fremstillet af Dynamit Nobel Chemicals) er glycerolestere af blandinger af mættede vegetabiliske fedtsyrer, hvori laurylsyre er overvejende. De er afledt fra 25 rensset og specielt udvalgt palmefrøolie, såsom kokosnødde- og palmekerneolie. Mængden af lipid-bærer afhænger af midlets opløselighed i bæreren eller den mængde, der behøves til en suspension af lægemidlet. Denne mængde kan ligge mellem 5 mg og 5 g eller mere (til human og animal anvendelse).

30 Osmotiske midler inkorporeres i kernen for at tilvejebringe den påkrævede osmotiske drivkraft til frigørelse af lipid-bæreren og det aktive middel. Det osmotiske middel er foretrukket valgt således, at et osmotisk tryk på 8 til 500 atmosfærer (10^5 Pa) kan dannes, men osmotiske tryk over 0 er inden 35

for det betragtede område. Mængden af osmotisk middel afhænger af dets opløselighed i vand og kernens totalvolumen. En tilstrækkelig mængde osmotisk middel er nødvendig for at sikre fuldstændig pumpning af lipid-bæreren med en kontrolleret hastighed. Til fuldstændig pumpning af lipid ved en nulte-ordens hastighed er den mængde osmotisk middel, der kræves, den, der er nødvendig for at holde en mættet opløsning af osmotisk middel i hele lipid- pumpningstidsrummet. Forholdet mellem opløseligheden og massefylden (s/p) er således en indikation for effektiviteten af det osmotiske middel. Et lavere s/p-forhold indikerer et mere effektivt osmotisk middel. Det almindelige område for osmotisk middel, der anvendes, er 20 til 80 % af tabletvægten afhængigt af valget af osmotisk middel. Eksempler omfatter magnesiumsulfat, magnesiumchlorid, natriumchlorid, lithiumchlorid, kaliumsulfat, natriumcarbonat, natriumsulfit, lithiumsulfat, kaliumchlorid, calciumbicarbonat, natriumsulfat, calciumsulfat, surt kaliumphosphat, calciumlactat, d-mannitol, urinstof, inositol, sorbitol, magnesiumsuccinat, vinsyre, kulhydrater, såsom fructose, saccharose, glucose, α -d-lactose-monohydrat og blandinger deraf. Det eller de osmotiske midler kan være et eller flere i vand opløselige aktive midler; men et i vand uopløseligt aktivt middel er stadig påkrævet. Forbindelsen er til at begynde med tilstede i overskud og kan være på en vilkårlig fysisk form, såsom partikler, krystaller, pellets, tabletter, strimler, film eller granuler. Det osmotiske tryk af mættede opløsninger af forskellige osmotisk effektive forbindelser og for blandinger af forbindelser ved 37°C (legemstemperatur) i vand er angivet i tabel I. I tabellen er det osmotiske tryk angivet i atmosfærer, atm (10^5 Pa). Det osmotiske tryk er målt i et i handelen tilgængeligt osmometer, der måler samtryksforskellen mellem rent vand og den opløsning, der skal analyseres, og ifølge standardtermodynamiske principper omregnes damptryksforholdet i osmotisk trykforskel. I tabel I er der fremsat osmotiske tryk på 20 atm (10^5 Pa) til 500 atm (10^5 Pa) ; men opfindelsen omfatter selv-

sagt anvendelsen af lavere osmotiske tryk fra over 0 og højere osmotiske tryk end de, der er fremsat som eksempler i tabel I. I mave-tarm-kanalen vil den osmotiske trykgradient over væggen i kammeret f.eks. være fra mere end 0 op til 500 atm. Det vil sige, det osmotiske tryk i kammeret vil typisk være over 8 atm (10⁵ Pa) op til 500 atm (10⁵ Pa).

TABEL I

	Forbindelse eller blanding	Osmotisk tryk (atm)
10	Lactose-Fructose	500
	Dextrose-Fructose	450
	Saccharose-Fructose	430
15	Mannitol-Fructose	415
	Natriumchlorid	356
	Fructose	335
	Lactose-saccharose	250
	Kaliumchlorid	245
20	Lactose-Dextrose	225
	Mannitol-Dextrose	225
	Dextrose-Saccharose	190
	Mannitol-Lactose	170
	Saccharose	150
25	Mannitol-Lactose	130
	Dextrose	82
	Kaliumsulfat	39
	Mannitol	38
	Natriumphosphat, tribasisk, 12H ₂ O	36
30	Natriumphosphat, dibasisk, 7H ₂ O	31
	Natriumphosphat, dibasisk, 12H ₂ O	31
	Natriumphosphat, dibasisk, vandfrit	29
	Natriumphosphat, monobasisk, H ₂ O	28

Specifikationerne for væggen er summariseret i det følgende og omfatter:

- | | | |
|----|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 | 1. Vægtykkelse | 1 til 1000, foretrukket
50 til 300, mikron |
| 10 | 2. Vægbefugtelighed af lipid | Foretrukket befugtet af lipid-bæreren over den vandige opløsning af det osmotiske middel, foretrukket bedre end celluloseacetat CA-3205 |
| 15 | 3. Vandpermabilitet | 1×10^{-18} til 4×10^{-5} cm ³ s/g |
| | 4. Vandopløselige pore-dannende additiver | 0 til 150 dele, foretrukket
5 til 100 dele, pr. 100 dele vægpolymer(e) |
| 20 | 5. Blødgøringsmiddel og strømningsregulerende additiver | 0 til 100, foretrukket
5 til 50 dele, pr. 100 dele vægpolymer(e) |
| | 6. Frigørelsesmidler | Foretrukket åbninger, såsom porer eller huller
på 1 nm til 1 mm, foretrukket
0,01 til 200 μ . |

25 Den omhandlede i vand uopløselige væg, der er direkte i kontakt med kernen, må være foretrukket befugtet med det aktive middel opløst i lipid-bæreren over den vandige opløsning af det osmotiske middel, så at aktivt middel pumpes fremfor det osmotiske middel.

30 Et middel må være tilvejebragt for det aktive middel til at kunne frigøres gennem den i vand uopløselige væg. Dette opnås ved huller i væggen, f.eks. ved nærværelsen af porer og/eller et eller flere direkte huller.

En væg med kontrolleret porøsitet kan alment beskrives som havende et svampelignende udseende. Porerne kan være sammenhængende porer, der har en åbning på begge overflader af et mikroporøst lag, porer indbyrdes forbundet via bugtede stier af regelmæssig og uregelmæssig form, herunder kurvet, kurvet-linear, tilfældigt orienteret sammenhængende porer, hindret forbundne porer og andre porøse stier, der kan erkendes ved mikroskopisk undersøgelse. Generelt er mikroporøse lag defineret ved porestørrelsen, antallet af porer, den mikroporøse vejs bugtning og den porøsitet, som står i forhold til størrelsen og antallet af porer. Porestørrelsen for et mikroporøst lag kan let bestemmes ved at måle den iagttagne porediameter ved overfladen af materialet under elektronmikroskopet. Almindeligvis foretrækkes materialer med 5 til 95 % porer og en porestørrelse på 10 Å (10^{-10} m) og 200 mikron (μm).

Et vilkårligt poredannende additiv kan anvendes i den foreliggende opfindelse. Den mikroporøse væg kan være dannet in situ, med en poredanner, der fjernes ved opløsning eller lækning til dannelse af den mikroporøse væg under systemets drift. Porerne kan også være dannet i væggen før systemets drift ved gasdannelse inde i hældende polymeropløsninger, hvilket resulterer i hulrum og porer i den endelige form for væggen. Poredanneren kan være et fast stof eller en væske. Udtrykket væske omfatter i den foreliggende opfindelse halvfaste stoffer og viskose flydende materialer. Poredannerne kan være uorganiske eller organiske. De poredannere, der er egnede i forbindelse med den foreliggende opfindelse, omfatter poredannere, der kan ekstraheres uden nogen kemisk ændring i den polymere. Sådanne additiver omfatter alkalimetalsalte, såsom natriumchlorid, natriumbromid, kaliumchlorid, kaliumsulfat, kaliumphosphat, natriumbenzoat, natriumacetat, natriumcitrat, kaliumnitrat og lignende. Jordalkalimetalsaltene, såsom calciumchlorid, cal-

ciumnitrat og lignende kan også anvendes. Overgangsmetal-
saltene, såsom ferrichlorid, ferrosulfat, zinksulfat, cupri-
chlorid og lignende, kan også anvendes. Vand kan anvendes
som poredanner. Poredannerne omfatter organiske forbindel-
5 ser, såsom organiske syrer og saccharider. De organiske
syrer omfatter vinsyre, citronsyre og lignende. Sacchari-
derne omfatter sukkerarterne, saccharose, glucose, fructo-
se, mannose, galactose, aldohexose, altrose, talose, lac-
tose, monosaccharider, disaccharider og i vand opløselige
10 polysaccharider. Endvidere kan sorbitol, mannitol, organis-
ke alifatiske og aromatiske polyoler, herunder dioler og
polyoler, f.eks. polyoler, poly(alkylenglycoler), polygly-
coler, alkylenglycoler, poly(α - ω)alkylendiolester eller
alkylenglycoler, polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon og
15 i vand opløselige polymere materialer anvendes. Porer kan
også dannes i væggen ved afdampning af komponenter i en
polymer opløsning eller ved kemiske reaktioner i en poly-
mer opløsning, som udvikler gasser før eller under påførin-
gen af opløsningen til kernemassen, hvilket resulterer i
20 dannelsen af polymerskum, der tjener som den porøse væg
i forbindelse med opfindelsen. Poredannerne er ikke-toxiske,
og efter deres fjernelse dannes kanaler, der vil fyldes
med væske. Kanalerne bliver en transportvej for væsken.
I en foretrukken udførelsesform er de ikke-toxiske poredan-
25 nende midler valgt blandt uorganiske og organiske salte,
kulhydrater, polyalkylenglycoler, poly(α - ω)alkylendioler,
estere af alkylenglycoler og glycoler, der anvendes i et
biologisk miljø.

De mikroporøse materialer kan fremstilles ved ætset kerne-
30 sporing, ved afkøling af en opløsning af flydedygtigt po-
lymer til under frysepunktet med efterfølgende afdampning
af opløsningsmiddel til dannelse af porer, ved gasdannel-
se i en polymer opløsning, som efter hærkning resulterer
i poredannelse, ved kold- eller varmstrækning ved lav el-

ler høj temperatur, indtil porer dannes, ved udvaskning fra en polymer af en opløselig komponent med et passende opløsningsmiddel, ved ionbytningsreaktion og ved polyelektrolytprocesser. Processen til fremstilling af mikroporøse materialer er beskrevet i Synthetic Polymer Membranes af R.E. Kesting, kapitel 4 og 5, 1971, udgivet af McGraw Hill, Inc.; Chemical Reviews, Ultrafiltration, bind 18, side 373-455, 1934; Polymer Eng. and Sci., bind 11, nr. 4, side 284-288, 1971; J. Appl. Poly. Sci., bind 15, side 811-829, 1971; og i US patentskrift nr. 3 565 259; 93 615 024; 3 751 536; 3 801 692; 3 852 224 og 3 849 528.

En vilkårlig polymer, der er permeabel for vand og lipid-befugtelig, kan anvendes. Andre polymere, der er permeable for vand, men ikke særlig godt fugtes af lipid, kan tjene som ydre væglag, i tilfælde af, at mere end et væglag anvendes. Permeabiliteten af den polymere med hensyn til det eller de osmotiske midler må generelt være mindre end 5% af dets vandpermeabilitet. Eksempler på vandpermeable, lipid-befugtelige polymere såvel som vandpermeable overtræk for de ydre væglag omfatter celluloseacetat og dermed beslægtede celluloseestere, såsom cellulosediacetat, celluloseetriacetat, celluloseacetat-propionat og celluloseacetat-butyrat. Celluloseetriacetylater, såsom celluloseotrivalerat, celluloseotrilaurat, celluloseotripalmitat, celluloseotrisuccinat, celluloseotriheptylat, celluloseotricaprylat, celluloseotrioctanoat og celluloseotripropionat, kan også anvendes. Cellulosediestere, såsom cellulosedicaprylat og cellulosedipentanoat og estere fremstillet ud fra acylanhydrioler eller acylsyrer i en forestringsreaktion til opnåelse af estere indeholdende forskellige acylgrupper knyttes til samme cellulosepolymer, såsom celluloseacetatvalerat, celluloseacetatsuccinat, cellulosepropionatsuccinat, celluloseacetatoctanoat, cellulosevaleratpalmitat, celluloseacetatpalmitat og celluloseacetatheptanoat, kan også anvendes.

Yderligere polymere, der kan anvendes i forbindelse med den foreliggende opfindelse, omfatter celluloseacetat-acetoacetat, celluloseacetat-chloracetat, celluloseacetat-furoat, dimethoxyethylcelluloseacetat, celluloseacetat-5 carboxymethoxypropionat, celluloseacetatbenzoat, cellulosebutyratnaphtylat, celluloseacetatbenzoat, methylcelluloseacetat, methylcyanoethylcellulose, celluloseacetatmethoxyacetat, celluloseacetatethoxyacetat, celluloseacetat-dimethylsulfamat, ethylcellulose, ethylcellulose-dimethylsul-10 famat, celluloseacetat-p-toluensulfonat, celluloseacetat-methylsulfonat, celluloseacetat-dipropylsulfamat, celluloseacetat-butylsulfonat, celluloseacetatlaurat, cellulosestearat, celluloseacetatmethylcarbammat, agaracetat, amylose-triacetat-betaglucanacetat, betaglucantriacetat, acet-15 aldehyd-dimethylacetat, celluloseacetat-ethylcarbammat, celluloseacetat-phthalat, celluloseacetat-dimethylaminoacetat, celluloseacetat-ethylcarbonat, poly(vinylmethyl)-ether-copolymere, celluloseacetat med acetyleret hydroxyethylcellulose, hydroxyleret ethylenvinylacetat, poly(ortho-20 ester)(e), polyacetaler, semipermeabel polyglycolsyre eller semipermeabel polymælkesyre og derivater deraf, selektivt permeable associerede polyelektrolytter, polymere af acryl- og methacrylsyre og estere deraf, filmdannende materialer med en vandsorption på 1 til 50 vægt-% ved om-25 givelsernes temperatur med en for tiden foretrukken vandsorption på mindre end 30%, acylerede polysaccharider, acylerede stivelser, aromatiske nitrogenholdige polymere materialer, der udviser permeabilitet over for vandige væsker, membraner fremstillet ud fra polymere epoxider,30 copolymere af alkylenoxider og alkyglycidylethere, polyurethaner og lignende. Blandinger af forskellige polymere kan også anvendes.

De polymere, der er beskrevet, er kendt i teknikken, eller de kan fremstilles efter de procedurer, der er angivet i

Encyclopedia of Polymer Science and Technology, bind 3, side 325-354 og 459-549, udgivet af Interscience Publishers, Inc., New York, i Handbook of Common Polymers af Scott, J.R. og Roff, W.J., 1971, udgivet af CRC Press, Cleveland, Ohio; og i US patentskrift nr. 3 133 132; 5 3 173 876; 3 76 586; 3 541 055; 3 541 006 og 3 5464 142.

Det er almindeligvis ønskeligt fra et fremstillingsstandpunkt at opløse den polymere i et opløsningsmiddel. Eksempler på opløsningsmidler, der er egnede til fremstilling af væggen af det osmotiske organ, omfatter inerte uorganiske og organiske opløsningsmidler, der ikke påvirker kernen, væggen og de materialer, der danner den endelige væg, i uheldig retning. Opløsningsmidlerne omfatter bredt opløsningsmidler valgt blandt vandige opløsningsmidler, 10 alkoholer, ketoner, estere, ethere, alifatiske carbonhydrider, halogenerede opløsningsmidler, cycloalifatiske, aromatiske og heterocycliske opløsningsmidler og blandinger deraf. Typiske opløsningsmidler er acetone, diacetonealkohol, methanol, ethanol, isopropylalkohol, butylalkohol, 15 methylacetat, ethylacetat, isopropylacetat, n-butylacetat, methylisobutylketon, methylpropylketon, n-hexan, ethyl-lactat, n-heptan, ethylenglycol-monoethylether, ethylenglycol-monoethylacetat, methylen-dichlorid, ethylen-dichlorid, propylen-dichlorid, carbontetrachlorid, nitroethan, nitropropan, tetrachlorethan, ethylether, isopropylether, cyclohexan, cyclooctan, dimethylbromamid, benzen, toluen, naphtha, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, diglym, vand og blanding 20 deraf, såsom acetone og vand, acetone og methanol, acetone og ethylalkohol, methylen-dichlorid og methanol og ethylen-dichlorid og methanol. Eksempler på blandede opløsningsmidler er acetone-methanol (80:20), acetone-ethanol (90:10), methylen-dichlorid-methanol (80:20), dichlorethan-ethanol (50:50), nitroethan-ethanol (80:20), ethylacetat-ethanol (80:20), ethylen-dichlorid-methanol (80:20), methylen-dichlorid-methanol (78:22), acetone-vand (90:10), 35

chloroform-ethanol (80:20), methylen-dichlorid-ethanol (79:21), methylenchlorid-methanol-vand (75:22:3), carbon-tetrachlorid-methanol (70:30), udtrykt efter vægt, og lignende.

- 5 Eksempler på blødgøringsmidler, der er egnede i forbindelse med den foreliggende opfindelse, er blødgøringsmidler, der nedsætter temperaturen for anden-ordens faseovergang af væggen eller den elastiske modulus deraf; og også forøgelse af bearbejdeligheden af væggen, dens fleksibilitet og dens permeabilitet for vand. Blødgøringsmidler, der er anvendelige i forbindelse med den foreliggende opfindelse, omfatter såvel cycliske som acycliske blødgøringsmidler. Typiske blødgøringsmidler er valgt blandt phthalater, phosphater, citrater, adipater, tartrater, sebacater, succinater, glycolater, glycerolater, benzoater, myristater, 10 sulfonamider og halogenerede phenyler. Alment inkorporeres 0 til 100 dele blødgøringsmiddel eller en blanding af blødgøringsmidler i 100 dele vægpolymer(e).

- Specifikke eksempler på blødgøringsmidler omfatter dialkylphthalater, dicycloalkylphthalater, diarylphthalater 20 og blandede alkylarylphthalater, såsom diethylphthalat, dipropylphthalat, di-(2-ethylhexyl)-phthalat, diisopropylphthalat, diamylphthalat og dicaprylphthalat; alkyl- og arylphosphater, såsom tributylphosphat, tri-(2-ethylhexyl)-trimellitrat, trioctylphthalat, tricresylphosphat og trioctylphosphat, tricresylphosphat og triphenylphosphat; 25 alkylcitrat og citrater, såsom tributylcitrat, triethylcitrat og acetyltriethylcitrat; alkyladipater, såsom dioctyladipat, diethyladipat og di-(2-methoxyethyl)-adipat; dialkyltartrater, såsom diethyltartrat og dibutyltartrat; 30 alkylsebacater, såsom diethylsebacat, dipropylsebacat og dinonylsebacat; alkylsuccinater, såsom diethylsuccinat og dibutylsuccinat; alkylglycolater, alkylglycerolater, glycolestere og glycerolestere, såsom glycerol-

diacetat, glyceroltriacetat, glycerolmonolactat-diacetat, methylphthalylethylglycolat, butylphthalylbutylglycolat, ethylenglycoldiacetat, ethylenglycoldibutyrat, triethylenglycoldiacetat, triethylenglycoldibutyrat og triethylenglycoldipropionat. Andre blødgøringsmidler omfatter kamfer, N-ethyl-(o- og p-toluen)sulfonamid, benzophenon, N-cyclohexyl-p-toluensulfonamid.

Egnede blødgøringsmidler kan vælges til blanding med de vægdannende materialer ved at udvælge blødgøringsmidler, der har en høj opløsningsevne for materialerne, der er forenelige med materialerne over både behandlings- og anvendelsestemperaturområdet, der udviser bestandighed som udtrykt ved deres stærke tendens til at forblive i den blødgjorte væg, der giver materialet fleksibilitet, og som er ikke-toxisk over for dyr, mennesker, fjerkræ, fisk og reptiler. Procedurer til udvælgelse af et blødgøringsmiddel, der har de beskrevne egenskaber, er omhandlet i Encyclopedia of Polymer Science and Technology, bind 10, side 228-306, 1969, udgivet af John Wiley & Sons, Inc. Endvidere er en detaljeret beskrivelse vedrørende målingen af blødgøreegenskaber, herunder opløsningsmiddelparame-
tre og forenelighed, såsom Hildebrand-opløselighedsparameteren δ , Flory-Huggins interaktionsparameteren χ , og kohæsiv energidensiteten, CED, parametre, omhandlet i Plasticization and Plasticizer Processes, Advances in Chemistry Series 48, kapitel 1, side 1-26, 1965, udgivet af the American Chemical Society. Den mængde blødgøringsmiddel, der tilsættes, er almindeligvis en mængde, som er tilstrækkelig til at give de ønskede vægegenskaber, og den vil variere efter blødgøringsmidlet og vægmaterialerne. Sædvanligvis kan ca. 0 til 100 dele, foretrukket 5 til 50 dele, blødgøringsmiddel anvendes pr. 100 dele vægpolymer(e).

Udtrykkene "strømningsregulerende additiver", "strømnings-

forbedrende middel" og "strømningsnedsættende middel" som anvendt heri betegner en forbindelse, der, når den sættes til et vægdannende materiale, hjælper med at regulere strømningspermeabiliteten ind i kernen. Midlet kan være forud
5 valgt til at forøge eller nedsætte væskestrømmen. Midler, der producerer en markeret forøgelse i permeabilitet til væske, såsom vand, er ofte i alt væsentligt hydrofile, mens de, der producerer en udbredt reduktion i væsker, såsom vand, er i alt væsentligt hydrofobe. Strømningsregulatorerne kan i nogle udførelsesformer også forøge fleksibiliteten og porøsiteten af lagene. Eksempler på strømningsregulatorer er polyoler og derivater deraf, såsom polyalkylenglycoler med formlen $H-(O\text{-alkylen})_n\text{-OH}$, hvori den bivalente alkylengruppe er lige eller forgrenet og har 1 til
10 10 carbonatomer, og n er 1 til 500 eller derover. Typiske glycoler omfatter polyethylenglycol 300, 400, 600, 1500, 1540, 4000, 6000 og 20000 med formlen $H-(OCH_2CH_2)_n\text{-OH}$, hvori n er henholdsvis 5 til 500. Andre polyglycoler omfatter glycoler med lav molekylvægt, såsom polypropylen, polybutylen og polyamylen.
20

Yderligere strømningsregulatorer omfatter poly(α , β)alkylendioler, hvori alkylengruppen er lige eller forgrenet og har 2 til 10 carbonatomer, såsom poly(1,3)propandiol, poly(1,4)butandiol, poly(1,5)pentandiol og poly(1,6)hexandiol. Diolerne kan også omfatte alifatiske dioler med formelen $HOC_nH_{2n}OH$, hvori n er 2 til 10, og dioler er eventuelt bundet til et ikke-terminalt carbonatom, såsom 1,3-butylen-glycol, 1,4-pentamethylenglycol, 1,5-hexamethylenglycol og 1,8-decamethylenglycol; og alkylentrioler med 3 til 6
25 carbonatomer, såsom glycerol, 1,2,3-butantriol, 1,2,3-pentantriol, 1,2,4-hexantriol og 1,3,6-hexantriol.
30

Andre strømningsregulatorer omfatter estere og polyestere af alkylenglycoler med formlen $HO\text{-(alkylen-O)}_n\text{-H}$, hvori den divalente alkylengruppe omfatter de ligekædede grupper

og de isomere former deraf med 2 til 6 carbonatomer, og n er 1 til 14. Esterne og polyesternerne dannes ved omsætning af glycolen med enten en monobasisk eller en dibasisk syre. Eksempler på strømningsregulatorer er ethylenglycol-dipropionat, ethylenglycolbutyrat, ethylenglycoldiacetat, triethylenglycoldiacetat, butylenglycoldipropionat, polyester af ethylenglycol og ravsyre, polyester af diethylenglycol og maleinsyre og polyester af triethylenglycol og adipinsyre.

10 Den mængde strømningsregulator, der sættes til et materiale, er almindeligvis en mængde tilstrækkelig til at give den ønskede vægpermeabilitet, og den vil variere efter det lagdannende materiale og den anvendte strømningsregulator for at modulere permeabiliteten. Sædvanligvis kan 0 til 150 15 dele eller derover strømningsregulator anvendes pr. 100 dele vægpolymer(e) til opnåelse af de ønskede resultater.

Det kritiske træk ved den foreliggende opfindelse er befugtningen af væggen, foretrukket med lipid-bæreren frem for en mættet opløsning af det osmotiske middel. Et studium 20 er blevet foretaget for at vise denne foretrukne befugtningsevne under anvendelse af en række celluloseacetatfilm. Filmene blev fremstillet på glas ved afdampning af opløsningsmidlet fra en opløsning af den polymere. En sektion af klar, jævn film blev anvendt til at måle kontaktvinklen med enten en lipid-dråbe eller en dråbe mættet natriumchlorid. Filmene blev først bragt i ligevægt i enten 25 lipid-bæreren ("Witepsol"® H-35) eller mættet natriumchloridopløsning.

30 En sektion af den polymere blev derpå tørret under anvendelse af et stykke trækpapir og knyttet til en glasplade med hjælp af et stykke dobbeltklæbende tape. Glaspladen blev neddykket i lipidet, hvis der var tilvejebragt lige-

vægt i mættet natriumchlorid, eller i mættet natriumchlorid, når der var tilvejebragt ligevægt med lipid ("Witepsol" [®] H-35). Dråber af lipid ("Witepsol" [®] H-35) på mindre end 2 μ liter fik derpå lov at dannes gennem den mættede natriumchloridopløsning og kontakt med polymeroverfladen. Ligeledes fik dråber af mættet natriumchlorid lov at synke til overfladen af den polymere gennem lipidet. Målinger blev foretaget ved 37°C under anvendelse af et mikroskop udstyret med et mikrometerøjestykke, som kunne måle dråbens bredde og højde eller kontaktvinklen direkte; begge procedurer gav lignende resultater. Følgende tabel angiver resultaterne af dette studium.

TABEL II

Befugtelighed af forskellige cellulosefilm

Polymer ^a film	Kontaktvinkel	
	Mættet natrium- chloriddråbe	Lipid-dråbe ("Witepsol" [®] H-35)
Celluloseacetat- propionat "CAP-436-20"	150	51,5
Celluloseacetat- butyrat "CAB-553-0,4"	146	54,5
Celluloseacetat- "CA-436-805"	121	82,2
Celluloseacetat- "CA-398-10"	115	96,4
Celluloseacetat "CA-3205"	91	113

a) Celluloseacetater opnået fra Eastman Chemical Co.,
Kingsport, Tenn.

En mindre kontaktvinkel angiver større befugtning af den polymere med lipid-dråben.

Tabel II er ordnet efter faldende lipid-befugtelse. Faktisk er celluloseacetat "CA-320S" ikke foretrukket befugtet af lipidet; men celluloseacetat "CA-398-10" og polymere anført derover befugtes foretrukket af lipidet. Kravet til foretrukket befugtning af den indre vægpolymer af lipidet frem for af en mættet opløsning af det osmotiske middel er det kritiske træk ved den foreliggende opfindelse og er blevet vist eksperimentelt. Resultatet af eksempel 5, hvori "CA-320-S" blev anvendt som vægpolymer, viste, at foretrukket pumpning af lipidet ikke forekommer i dette tilfælde; hvorimod resultatet af eksempel 2, hvori "CA 398-10" blev anvendt som vægpolymer, viste, at den foretrukne pumpning af lipidet faktisk forekommer.

Under henvisning til fig. 1 til 5 er den lipid-osmotiske pumpe typisk i form af en enkelt overtrukket tablet. Fig. 1 til 5 har følgende træk og elementer.

Fig. 1 viser en typisk tablet, hvori kernen er et fast stof ved stuetemperatur og består af et eller flere aktive midler opløst eller suspenderet i lipid-bæreren 10 og osmotisk middel eller midler 11 omgivet af den i vand uopløselige væg 12, som kan påføres kernen ved sprøjteovertrækningsprocedurer. Væggen er sammensat af et polymert materiale, der er uopløseligt i de væsker, der omgiver tabletten i den tilsigtede anvendelse (sædvanligvis vand), og som har mekanisk producerede huller 13 til udpumpning af tabletindholdet.

Fig. 2 viser en typisk lipid-osmotisk tablet, som har en fast kerne ved stuetemperatur og består af et eller flere aktive midler opløst eller suspenderet i lipid-bæreren

14 og et eller flere osmotiske midler 15 omgivet af den i vand uopløselige væg, som består af to forskellige polymere materialer. En meget lipid-befugtelig væg 16 er i direkte kontakt med kernen, mens et noget mindre lipid-befugteligt lag 17 danner den ydre væg. Huller 18 til pumpning af tabletindholdet er fremstillet i begge væglag.

Fig. 3 viser en lipid-osmotisk pumpe, som har en fast kerne ved stuetemperatur og består af et eller flere aktive midler opløst i lipid-bæreren 19 og et eller flere osmotiske midler 20 omgivet af den i vand uopløselige væg 21, som i dette tilfælde har tilsat poredannere, der vil opløses i omgivelsesvæskerne ved anvendelse.

Fig. 4 viser et lipid-osmotisk organ, som kan fremstilles med enten en fast eller væskeformig kerne ved stuetemperatur og består af et eller flere aktive midler opløst eller suspenderet i lipid-bæreren 22 og et eller flere osmotiske midler 23 omgivet af en stiv uopløselig cylinder 24, hvortil der er limet polymere film 25. Huller 26 er blevet fremstillet i filmene for at tillade pumpning af indholdet, men poredannende additiver kunne også inkorporeres i polymer-filmene.

Fig. 5 viser en lipid-osmotisk pellet, som har en fast kerne ved stuetemperatur og består af et eller flere aktive midler opløst i lipid-bæreren 27 og et eller flere osmotiske midler 28 omgivet af den i vand uopløselige væg 29, som er blevet tilsat poredannere, der vil opløses i omgivelsernes væsker ved anvendelse og sive ud af væggen under dannelse af porer, gennem hvilke indholdet kan pumpes. På fig. 5 er der også vist en hård gelatinekapsel 31 fyldt med pellets 30, som illustrerer en administreringsmåde for denne type dosisform.

Fig. 6 viser organet anvendt i eksemplerne til måling af

frigørelse af lægemiddel og/eller lipid-bærer fra de lipid-osmotiske tabletter eller organer. Der anvendes en standardiseret US patentopløsningsflaske 10; men standardpadlen er blevet erstattet med en stang 1, som rotereres med ca. 8 omdr./min. For enden af skaftet er der et gummi-hjul 7 fastgjort til skaftet ved hjælp af en aksel 6, et mellemstykke 8 og en møtrik 9. Tabletten eller tabletterne 5 holdes på gummi-hjulet 7 med en klemme, så at når skaftet roterer, ligger hjulet an mod beholderen og roterer, hvilket igen giver tabletterne ca. 10 drejninger pr. minut. Ved drift fyldes kolben eller flasken med (900 ml) vand eller et andet opløsningsmedium 12, og et lag af isopropylmyristat 4 (100 ml) tjener til at samle og opløse lipid-bærer-dråberne 11, som dannes fra tabletten. Et plexiglas-låg 13 er udstyret med en holder 3, i hvilke rørene 2 er indsat, således at de holdes inden for IPM-laget. IPM pumpes kontinuerligt gennem en strømningscelle inde i et spektrofotometer (ikke vist). Plexiglaslåget 13 holder også en ledningscelle på plads.

20 EKSEMPEL 1

Lipid-osmotiske pumper er almindeligvis udformet som dosisformer i form af tabletter som vist i fig. 1 til 3. I dette og de følgende eksempler anvendes udtrykket tablet om den almindelige form og det almindelige udseende af disse lipid-osmotiske pumper. Tabletter til den osmotisk kontrollerede frigørelse af det fordelagtige lægemiddel timolol blev foretaget som følger: først blev 60 g i handelen tilgængelig "Witepsol" [®] H-35-suppositoriebase (lipid-bærer) og 40 g (40 til 60 mesh) reagenskvalitet natriumchlorid (osmotisk middel) og 2 g timolol på vandfri form som fri base (aktivt middel) og 0,14 g skarlagensrødt (lipid-opløseligt farvestof) smeltet sammen. Efter smeltning blev timolol og skarlagensrødt farvestof opløst i lipid-bæreren, og natriumchloridet blev suspenderet ved hurtig blanding. Det-

te materiale blev udhældt i en beholder med væskeformig nitrogen, hvilket forårsagede hurtig størkning. De større klumper af materiale blev opbrudt og omdannet til granuler ved at tvinge materialet gennem standardsigter, som var blevet forkølet med væskeformig nitrogen eller tøris. 5 Materialet blev passeret gennem en række sigter med progressivt faldende størrelse (stigende sigtetetal) til en slut-mesh på 20 til 25. Sigtearbejdet blev foretaget i et tørt rum med en fugtighed på 10 til 30%'s relativ fugtighed for at reducere mængden af vandkondensation på granu- 10 lerne. Faste tabletkerner blev fremstillet ved at tage ca. 400 mg af granulerne og komprimere dem på en "Carver"®-presse under anvendelse af kolde 3/8 inch kugleformede stempler til et tryk på 1 til 2 tons. Efter henstand 1 dag eller mere for at forøge hårdheden deraf blev tabletterne 15 overtrukket i en model "HCT-Mini Hi-coater"® (Freund). Ca. 500 ml 5/16 inch ekstra dybt konkave fyldstofstabetter fremstillet ud fra "Avicel"® PH101 (mikrokrystallinsk cellulose fremstillet af FMC Corporation), lactose, majsstivelse og magnesiumstearat blev anvendt til at fylde overtrækspanen og indstille overtræksbetingelserne for indgangslufttemperatur, udgangslufttemperatur og sprøjte- 20 hastighed, før lipid-tabletkernerne blev tilsat og overtrukket. Overtræksopløsningerne var som følger: Overtræksopløsning A indeholdt 700 ml dichlormethan (opløsningsmiddel), 300 ml absolut methanol (opløsningsmiddel), 5 g celluloseacetatbutyrat (Eastman CAB-553-0,4) og 1,25 g polyethylenglycol 400 (blødgøringsmiddel og strømningforbedrende middel). Opløsning B indeholdt 700 ml dichlormethan, 25 300 ml absolut methanol, 20 g celluloseacetat (Eastman Ca-398-10) og 5 g polyethylenglycol 400. Overtræksbetingelser blev fremsat som følger: Panderotation 24 omdr./min., atomeriserende luftstrømning 1 kg/cm², overtræksopløsningsstrømningshastighed 10 ml/min. og indgangslufttemperatur 35 (43°C) indstillet til at give en udgangslufttemperatur på 28 til 29°C. Efter stabilisering af betingelserne blev

lipid-tabletkernerne tilsat og overtrukket i 29 minutter med opløsning A efterfulgt af 70 minutter med opløsning B. Den totale tykkelse af det polymere overtræk var ca. 90 μ . De overtrukne tabletter (se fig. 2) fik lov at tørre ved stuetemperatur udsat for atmosfæren. Der blev lavet to huller, et i hver flade, under anvendelse af en nål med en diameter på 100 μ .

In vitro ydelsen af tabletter blev i vand målt under anvendelse af den i fig. 6 viste opstilling. Frigørelsen af lipid-bæreren indeholdende timolol og skarlagensrødt fra tabletten fandt sted gennem hullerne i hver flade. Smådråber af lipid brød ud fra overfladen af tabletten og steg til isopropylmyristatlaget (IPM) (jævnfør fig. 6), hvor de opløste timolol og skarlagensrødt, der blev frigjort. Frigørelses hastigheden for lipid-bærer blev vist ved at følge absorptionen af skarlagensrød i IPM-laget med tiden. Frigørelse af den vandige natriumchloridopløsning blev fulgt af måling af ledningsevnen af den vandige opløsning.

Fig. 7 viser frigørelsesprofilen for skarlagensrødt (*) (lipid-bærer og aktivt middel) fra tabletten såvel som det osmotiske middel, natriumchlorid (O). De kritiske træk ved det iagttagne system er: Først pumpes lipid-bæreren indeholdende det aktive middel ("Witepsol" [®]) og timolol) ved næsten konstant hastighed (nulte-orden) fra tabletten. Dernæst pumpes saltopløsningen efter lipid-frigørelse fra tabletten, hvilket viser den foretrukne pumpning af lipid-bæreren frem for den vandige opløsning, hvilket er et nøgletræk ved systemet.

Den tilsyneladende permeabilitet af overtrækket på disse lipid-osmotiske pumper kan beregnes ud fra følgende ligning:

$$\text{Tilsyneladende permeabilitet} = \frac{dv}{dt} \cdot \frac{h}{A} \cdot \frac{1}{\pi}$$

hvor dv/dt er volumenet af det pr. sekund pumpede lipid, h er overtrækstykkelsen, A er overfladearealet af tabletten, og π er det osmotiske tryk. Alle enheder er udtrykt i gram, centimeter og sekunder.

- 5 Den passende tilsyneladende permeabilitet af et tabletovertræk ifølge eksempel 1 er $3,6 \times 10^{-16} \text{ cm}^3 \text{ s/g}$, hvor

$$dv/dt = 3,5 \times 10^{-6} \text{ cm}^3/\text{s}$$

$$A = 2,5 \text{ cm}^2$$

$$h = 0,009 \text{ cm}$$

10 $\pi = 3,6 \times 10^8 \text{ g/cm-s}^2.$

EKSEMPEL 2

Tabletter (se fig. 1) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at overtræksopløsning A ikke blev anvendt; kun opløsning B blev anvendt. Overtrækstykkelsen var
 15 ca. 70 μ . Frigørelsesprofilen for disse tabletter er vist i fig. 8, hvor skarlagensrød frigørelse (*) (lipid-bærer og timolol) og det osmotiske middel natriumchlorid (O) er vist. Frigørelses hastigheden er større end i eksempel 1
 20 på grund af mangelen på celluloseacetatbutyratovertræk, som er mindre permeabelt for vand end celluloseacetat, og det polymere overtræk er ikke så tykt.

EKSEMPEL 3

Tabletter (se fig. 2) blev fremstillet efter proceduren
 25 ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at overtræksopløsning A indeholdt 700 ml dichlormethan, 300 ml absolut methanol, 20 g celluloseacetat (Eastman "CA-436-80S") og 8 g polyethylenglycol 400, og overtræksopløsning B indeholdt 700 ml dichlormethan,
 30 300 ml absolut methanol, 20 g celluloseacetat (Eastman

"CA-398-10") og 8 g polyethylenglycol 400. 700 ml opløsning A blev påført ved 10 ml/min. efterfulgt af 1000 ml opløsning B påført ved 8 ml/min. Total tykkelse af overtrækkene var ca. 150 μ . Frigørelsesprofilerne for skarlagensrød (*) (lipid og aktivt middel) og natriumchlorid (O) (osmotisk middel) er vist på fig. 9.

EKSEMPEL 4

Tabletter (se fig. 1) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at overtræksopløsning A indeholdt 750 ml methylenchlorid, 250 ml vandfri methanol, 20 g celluloseacetatpropionat (Eastman "CAP-482-20") og 5 g polyethylenglycol 400. Tabletter blev overtrukket med en hastighed på 8 ml/min. i 1 time som det eneste overtræksmateriale, som var ca. 70 μ tykt. Fig. 10 viser frigørelsesprofilerne for skarlagensrødt (*) (lipid-bærer plus lægemiddel) og natriumchlorid (O) (osmotisk middel). Frigørelseshastigheden var meget langsom på grund af den lavere permeabilitet af overtræksmateriale.

EKSEMPEL 5

Tabletter (se fig. 1) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at overtræksopløsning A indeholdt 750 ml dichlormethan, 250 ml vandfri methanol, 20 g celluloseacetat (Eastman "CA-320-S") og 5 g polyethylenglycol 400. Overtræksopløsningen blev påført med en hastighed på 6,5 ml/min. i 20 minutter, derpå ved 8 ml/min. i 150 minutter. Dette var det eneste overtræk, der blev påført disse tabletter, og det var ca. 115 μ tykt. Fig. 11 viser frigørelsesprofilerne for skarlagensrødt (*) (lipid-bærer og timolol) og natriumchlorid (O) (osmotisk middel). Resultaterne viser, at et overtræk så hydrofilt som celluloseacetat

(Eastman "CA-320-S") ikke er tilstrækkeligt befugtet af lipid-bæreren til at tillade at systemet virker rigtigt, dvs. pumper lipid frem for den vandige opløsning. Således må celluloseacetatovertræksmaterialer udvise bedre lipid befugtning end celluloseacetat (Eastman "CA-320-S"), såsom de overtræk, der er beskrevet i eksempel 1-4.

EKSEMPEL 6

Tabletter (se fig. 1) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at overtræksopløsning A indeholdt 700 ml dichlormethan, 300 ml absolut methanol, 20 g celluloseacetatbutyrat (Eastman "CAB-5534-0,4") og 5 g polyethylenglycol 400. Denne overtræksopløsning blev påført ved en hastighed på 8 ml/min. i 30 minutter som det eneste overtræk, som var ca. 70 μ tykt. Frigørelses hastigheden af timolol (*) blev også fulgt ved dets absorptionsmaksimum på 294 nm i den vandige fase, som var 900 ml saltsyreopløsning ved pH 1. Frigørelsen af timolol er vist i fig. 12. Frigørelsen af natriumchlorid blev ikke fulgt, men saltkrystaller var tilstede i enheden på det tidspunkt, hvori alt væsentligt alt lipid var blevet pumpet fra tabletten.

EKSEMPEL 7

Tabletter (se fig. 2) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at 40 g kaliumchlorid (osmotisk og aktivt middel) blev anvendt i stedet for natriumchlorid. Endvidere indeholdt de to overtræksopløsninger: Opløsning C, 750 ml dichlormethan, 250 ml vandfri methanol, 20 g celluloseacetat (Eastman "CA-436-80S") og 8 g polyethylenglycol 400; og opløsning D, 750 ml dichlormethan, 250 ml vandfri methanol, 20 g celluloseacetat (Eastman "CA-398-10") og

8 g polyethylenglycol 400. Opløsning C blev overtrukket ved 10 ml/min. i 75 minutter, og opløsning D ved 8 ml/min. i 120 minutter til en total overtrækstykkelse på ca. 185 μ . Frigørelses hastighederne for skarlagensrødt (*) (lipid-bærer og timolol) og kaliumchlorid (O) (osmotisk middel og lægemiddel) er vist i fig. 13. To forskellige lægemidler med to forskellige frigørelses hastigheder, i dette tilfælde timolol og kaliumchlorid, kan således anvendes.

EKSEMPEL 8

10 Tabletter (se fig. 2) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at 40 g "Witepsol" [®] H-35, 7,2 g mannitol, 2 g timolol og 0,14 g skarlagensrødt blev anvendt i kernematerialet. Desuden blev 10 mannitol-pellets på hver
15 ca. 16 mg (1/8" x 1/16" standard-konkave tabletter), og 207 mg af lipid-granulerne blev afvejet, og en tilstrækkelig mængde mannitol (25-40 mesh) blev tilsat at give en slutvægt på 420 mg. Blandingen blev derpå tabletteret som beskrevet i eksempel 1. Også overtræksproceduren var den
20 samme som beskrevet i eksempel 7. Frigørelses hastighederne for skarlagensrødt (*) (lipid-bærer og timolol) er vist i fig. 14.

EKSEMPEL 9

25 Tabletter (se fig. 2) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at 55 g "Witepsol" [®] H-35, 40 g natriumchlorid, 2 g indomethacinsyre (mindre end 50 mikron i partikelstørrelse) og 0,14 g skarlagensrødt udgjorde kernematerialet. Størstedelen af indomethacinen opløstes ikke
30 i lipid-bæreren og var tilstede som en suspension af fine partikler. Også overtræksopløsninger C og D var som beskrevet i eksempel 7, hvor C blev påført med en hastighed

på 5,1 ml/min. i 60 minutter, derpå 7,6 ml/min. i 30 minutter og 10 ml/min. i 15 minutter. Opløsning D blev påført ved 10 ml/min. i 45 minutter og 7,6 ml/min. i 45 minutter til en total tykkelse på ca. 150 μ . Endvidere blev der boret 500 μ huller i hver tabletflade.

Også frigørelsen af indomethacin blev fulgt i HCl ved pH 3 ved at vise absorbansen ved 365 nm (*) i IPM-laget og natriumchlorid (O) (osmotisk middel) ved ledningsevne. Resultaterne er vist i fig. 15. Dette eksempel viser, at systemet er i stand til at afgive et lipid-uopløseligt, men lipid-befugteligt lægemiddelstof frigjort som en suspension i lipid-bæreren.

EKSEMPEL 10

Tabletter (se fig. 2) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at 48 g "Witepsol" [®] H-35, 12 g "Witepsol" [®] E-76, 40 g natriumchlorid, 2 g cyclobenzaprin fri base og 0,14 g skarlagensrødt udgør kernegranulerne. 5 g natriumcarbonatpulver blev derpå tilsat og iblandes før tabletering. Overtræksopløsningerne C og D blev påført som beskrevet i eksempel 7. Frigørelsen af skarlagensrødt (*) (lipid-bærer og cyclobenzaprin) og natriumchlorid (O) (osmotisk middel) er vist på fig. 16.

EKSEMPEL 11

Tabletter (se fig. 2) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at 3 g indomethacin-butylester erstattede timolol som det aktive middel. Overtræksopløsninger C og D blev påført som beskrevet i eksempel 7. Opløsning C blev påsprøjtet med en hastighed på 8 ml/min. i 110 minutter og opløsning D ved 10 ml/min. i 30 minutter til en to-

tal tykkelse på ca. 100 μ .

Frigørelsesprofilen for skarlagensrødt (*) (lipid-bærer og indomethacin-butylester) og natriumchlorid (0) (osmotisk middel) er angivet i fig. 17.

5 EKSEMPEL 12

Tabletter (se fig. 2) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at 57 g "Witepsol" [®] H-35, 3 g "Witepsol" [®] S-55, 5 g ibuprofen, 40 g natriumchlorid og 0,14 g skarlagensrødt udgjorde materialet. Overtræksopløsninger C og D var som beskrevet i eksempel 7, og der blev overtrukket som beskrevet i eksempel 9. Frigørelses hastighederne for skarlagensrødt (*) (lipid-bærer og ibuprofen) og natriumchlorid (0) (osmotisk middel) er vist i fig. 18. Det 900 ml vandige frigørelsesmedium fra eksempel 1 blev indstillet til pH 3 med saltsyre til anvendelse i dette eksempel.

EKSEMPEL 13

Tabletter (se fig. 2) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at overtræksopløsning A indeholdt 20 g celluloseacetatbutyrat (Eastman "553-0,4") og 5 g polyethylenglycol 400 og blev påsprøjtet under anvendelse af freon-forstøversprøjte på tabletterne, som hærder på en flad overflade. Begge flader og kanter blev let dækket. Opløsning B blev fremstillet under anvendelse af varierende mængder (0, 2, 5, 10 og 15 g) polyethylenglycol 400 i denne overtræksopløsning, og 1000 ml blev påført hver portion. Frigørelsen af skarlagensrødt (lipid-bærer og timolol) blev fulgt, og tabel II viser virkningen af polyethylenglycol på frigørelses hastigheden.

TABEL II

Virkning af polyethylenglycol 400 på lipid-
frigørelses-hastigheden

<u>Procent polyethylen- glycol 400 i overtræk</u>	<u>Lipid-frigørelses- hastighed (mg/time)</u>
0	5,5 + 1,5
10	14 + 3
20	22 + 3
33	49 + 4
43	110 + 20

Hastighedsforøgelsen i lipid-frigørelse forøges med den procentvise andel af polyethylenglycol i overtrækket, specielt ved de højere procentdele.

EKSEMPEL 14

- 5 Et lipid-osmotisk organ blev fremstillet (se fig. 4) som følger: et plexiglasrør med en inderdiameter på 1 cm blev skåret ud til en længde på 5 mm. Et 25 μ tykt lag celluloseacetat (Eastman "436-80S") indeholdende 12,5 vægt-% PEG-400 blev limet med cyanoacrylat-lim på den ene ende. Cy-
- 10 linderen blev derpå fyldt med et præparat bestående af 60 g "Witepsol" [®] H-35, 40 g natriumchlorid, 2 g timolol fri base og 0,14 g skarlagensrødt. Systemet blev lukket ved limning af et lag af samme celluloseacetat på den tilbage-
- 15 blevne udækkede ende. Et hul på 100 μ blev lavet mekanisk i hver af celluloseacetatlagene. Samme rotationsfrigørelsesafprøvningsorgan for lipid-tabletter blev også anvendt (fig. 6), og hastigheden af frigørelse af skarlagensrødt (*) (lipid og timolol) blev målt ved prøvning af IPM-la-

get og måling af skarlagensrødt-koncentrationen under anvendelse af et spektrofotometer indstillet ved 515 nm. Natriumchlorid-frigørelsen blev målt ved kontinuerlig visning af ledningsevne for den vandige opløsning (0). Frigørelsesprofilerne er vist på fig. 19.

EKSEMPEL 15

Et lipid-osmotisk organ (se fig. 4) blev også fremstillet til at inkorporere en væskeformig lipid-bærer. Samme organ som beskrevet i eksempel 14 blev anvendt. Et 20 μ tykt ark celluloseacetat (Eastman "436-805" uden indhold af PEG-400) blev limet på den ene ende af cylinderen. Det granulære natriumchlorid (40 til 60 mesh) blev derpå anbragt i organet (200 mg), og systemet blev lukket ved limning af et ark af samme celluloseacetat-arkmateriale på den tilbageblevne udækkede ende. Cylinderen blev derpå fyldt gennem et lille hul i cylindervæggen med et præparat bestående af 100 g af en blanding af mineralolie og "Captex" ^R 300 (triglycerid med mellemlang kæde fremstillet af Industrial Products Group of Stokely-Van Camp) i et forhold på 3:1 efter vægt og 2 g timolol fri base og 0,14 g skarlagensrødt. Hullet blev derpå forseglet med lim. To 100 μ huller blev dannet mekanisk i celluloseacetatfilmen, og frigørelses hastigheden for skarlagensrødt (*) (lipid og timolol) og natriumchlorid (0) (osmotisk middel) blev målt som i eksempel 14. Frigørelsesprofilerne er vist på fig. 20.

EKSEMPEL 16

Tabletter (se fig. 2) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvori betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at der ikke blev tilsat noget timolol. Overtræksopløsningerne C og D ifølge eksempel 7 blev an-

vendt med undtagelse af, at PEG 1500 blev anvendt i stedet for PEG 400. Opløsning C blev overtrukket ved 11 ml/min. i 85 minutter og opløsning D ved 11 ml/min. i 15 minutter. Den totale overtrækstykkelse var ca. 125 μ . Frigørelsen af skarlagensrødt (*) (lipid-bærer) og natriumchlorid (O) (osmotisk middel) er vist i fig. 21.

EKSEMPEL 17

Tabletter (se fig. 1) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at den eneste overtræksopløsning indeholdt 1000 ml dichlormethan, 20 g celluloseacetat (Eastman "CA-436-80S") og 5 g diethylphthalat, overtrækstykkelsen var ca. 115 μ . Frigørelsen af skarlagensrødt (*) (lipid-bærer og timolol) og natriumchlorid (O) (osmotisk middel) blev fulgt som beskrevet i eksempel 14. Resultaterne er vist i fig. 22.

EKSEMPEL 18

Tabletter (se fig. 1) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at overtræksopløsningen bestod af 1000 ml dichlormethan, 20 g ethylcellulose (DOW "EC-100") og 5 g polyethylenglycol 400. Overtræksopløsningen blev påført ved 8 ml/min. i 110 minutter og 10 ml/min. i 40 minutter. Overtrækstykkelsen var ca. 120 μ . Frigørelseshastighederne blev målt som beskrevet i eksempel 1 med undtagelse af, at 200 mg natriumlaurylsulfat blev sat til 900 ml vand i frigørelsesmediet. Frigørelseshastigheden for skarlagensrødt (*) (lipid-bærer og timolol) er vist i fig. 23. Natriumchlorid-frigørelsen blev vist, men der blev ikke frigjort noget i det tidsrum, hvor den viste lipid-frigørelse fandt sted.

EKSEMPEL 19

Tabletter (se fig. 2) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at overtræksopløsning A indeholdt 750 ml dichlormethan, 250 ml methanol, 60 g "Eudragit" [®] (Röhm Pharma "E-RS-100") og 15 g polyethylenglycol 400. Overtræksopløsning B indeholdt 750 ml dichlormethan, 250 ml methanol, 20 g celluloseacetat (Eastman "CA-398-10") og 5 g polyethylenglycol 400. Opløsning A blev overtrukket ved 3 ml/min. i 35 minutter, og opløsning B blev overtrukket ved 5,1 ml/min. i 45 minutter og derpå ved 15 ml/min. i 60 minutter. Den totale overtrækstykkelse var ca. 100 μ . Frigørelses hastighederne blev målt som beskrevet i eksempel 1 med undtagelse af, at 200 mg natriumlaurylsulfat blev sat til 900 ml vand i frigørelsesmediet. Frigørelses hastigheden for skarlagensrødt (*) (lipid-bærer og timolol) og natriumchlorid (0) (osmotisk middel) er vist i fig. 24.

EKSEMPEL 20

Tabletter (se fig. 2) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at "Witepsol" [®] H-19 erstattede "Witepsol" [®] H-35 i tabletkernen. Tabletter blev overtrukket med opløsning C og D ved samme procedure som i eksempel 7. Frigørelses hastigheder for skarlagensrødt (*) (lipid-bærer og timolol) og natriumchlorid (0) (osmotisk middel) er vist i fig. 25.

EKSEMPEL 21

Tabletter (se fig. 3) blev fremstillet efter proceduren ifølge eksempel 1, hvor betingelserne var som beskrevet med undtagelse af, at overtræksopløsningen blev fremstil-

let som følger: 30 g vinsyre blev opløst i 375 ml vandfri methanol. Denne opløsning blev derpå sat til en opløsning af 1125 ml dichlormethan indeholdende 30 g celluloseacetat (Eastman "CA-436-80S") og 7,5 g polyethylenglycol 400. Denne opløsning blev derpå påført tabletterne med en hastighed på 8 ml/min. i 110 minutter. Overtrækstykkelsen var ca. 105 μ . Frigørelses-hastighederne for skarlagensrødt (*) (lipid-bærer og timolol) og natriumchlorid (0) (osmotisk middel) er vist i fig. 26. Dette eksempel viser, at et mikroporøst overtræk kan påføres disse lipid-tabletter, så at lipid foretrukket kan pumpes fra tabletten frem for den vandige opløsning af det osmotiske middel. Lipidet blev observeret pumpet fra et meget stort antal porer over hele tablettens overflade.

15 EKSEMPEL 22

En multipartikulær dosisform (se fig. 5) ifølge opfindelsen blev fremstillet som følger: en blanding af 100 g natriumchlorid (osmotisk middel), formalet og sigtet til at passere en 140 mesh sigte og blive tilbageholdt på en 170 mesh sigte, 150 g "Witepsol" [®] H-35 (lipid-bærer) og 0,35 g skarlagensrødt (lipid-opløseligt farvestof) blev sat til et 250 ml rustfrit stålbageg og opvarmet til 45°C ved hjælp af en varmestrimmel. Bagegret blev modificeret for at tillade, at dets indhold dryppede gennem en 0,030 inch åbning forbundet til bunden; kraftig omrøring af den smeltede blanding blev opretholdt ved anvendelse af en mekanisk omrører. Blandingen blev holdt ved 45 til 50°C og fik lov at dryppe ned i adskillige liter væskeformig nitrogen til dannelse af individuelle sfæriske perler efter hurtig afkøling af den lille dråbe. Omrøring blev også vedligeholdt i den væskeformige nitrogenopsamlingsbeholder. De resulterende perler blev samlet ved dekantering af væskeformig nitrogen og fik lov langsomt at opvarme til stuetemperatur i løbet af flere timer i et miljø

med lav fugtighed. Perlerne var sfæriske eller kuglerunde af form og over 90 vægt-% faldt i størrelsesområdet med en diameter på 1,5 til 2,5 mm ved denne proces. Efter denne procedure blev der fremstillet en portion perler ud
5 fra en blanding af 66,7 g natriumchlorid (osmotisk middel), formalet og sigtet til at passere en 80 mesh sigte og blive tilbageholdt på en 140 mesh sigte, 100 g "Witepsol"® H-35 (lipid-bærer) og 5 g indomethacin-butylester (aktivt middel). De resulterende perler var hvide og havde kugleform;
10 over 90 vægt-% lå i størrelsesområdet med en diameter på 1,5 til 2,5 mm.

Et mikroporøst celluloseetriacetatovertræk blev påført perlerne som følger: en portion på 45 g perler indeholdende skarlagensrødt og en 30 g portion perler indeholdende indomethacin-butylester blev anbragt i en "Uni-Glatt"®
15 fluidiseret lejeovertrækker udstyret med en 4 inch Wurster-overtrækssøjle. Perlerne var lette at skelne fra hinanden på grund af deres farve. De blev overtrukket med en opløsning fremstillet af 50 g celluloseetriacetat (Eastman "CA-436-80S"),
20 12,5 g polyethylenglycol 400 (blødgøringsmiddel og strømningsforbedrende middel), 50 g vinsyre (vandopløselig poredanner), 750 ml dichlormethan og 250 ml methanol. Overtræksopløsningen blev påført på 20 minutter ved en strømningshastighed på 15 ml/min. med 2 atmosfæres
25 forstøvningslufttryk på sprøjtepistolen. Perlerne blev holdt i fluidiseret tilstand i overtrækssøjlen med en moderat strømning af uopvarmet luft fra omgivelserne. Efter tørring i enheden blev de overtrukne perler samlet; de var stadig lette at skelne på grund af deres farve; passende antal røde perler, indeholdende skarlagensrødt, og
30 hvide perler, indeholdende indomethacin-butylester, blev fraskilt til afprøvning. Perlerne havde en overtrækstykkelse på ca. 100 μ .

In vitro frigørelses-hastighederne for skarlagensrødt og

indomethacin-butylester fra disse overtrukne perlepræparater blev bestemt ved modificering af USP-Paddle-opløsningsmetoden: 900 ml vand ved 37°C omrørt ved 100 omdr./min. med 50 ml af et øvre lag af isopropylmyristat (IPM). 50 overtrukne perler med en total vægt på 364 mg indeholdende skarlagensrødt blev sat til en kolbe, og 50 overtrukne perler med en total vægt på 329 mg indeholdende indomethacin-butylester blev sat til en anden opløsningsbeholder. Efter tilsætningen af perlerne til beholderne blev der sat 50 ml IPM til hver beholder til hjælp ved analyse af det lipid-opløselige farvestof eller aktive stof, der skulle frigøres fra kernerne. Disse prøver af overtrukne perler er typiske for de mængder, der almindeligvis fyldes i hårde gelatinekapsler til oral administrering. Fig. 5 viser en hård gelatinekapsel 31 fyldt med mikroporøst overtrukne perler 30. Hver perle omfatter et mikroporøst overtræk 29 og en kerne indeholdende osmotisk middel 28 i en lipid-bærer 27 indeholdende det aktive middel. De overtrukne perler frigøres til mave-tarm-kanalen efter opløsning af kapselskallen. Frigørelses hastighederne for skarlagensrødt og indomethacin-butylester fra disse to præparater med mikroporøst overtrukne perler blev bestemt ved måling af absorban- sen af IPM-laget i opløsningsbeholderne ved 514 nm (skarlagensrødt) eller 320 nm (indomethacin-butylester). Frigørelsen af natriumchlorid blev bestemt ved måling af ledningsevnen for opløsningsmediet med en ledningsevnecelle af dyppetyper periodisk under frigørelsesprocessen. Før hver prøve blev de overtrukne perler omrørt kraftigt i nogle få sekunder for at fjerne eventuelle lipid-smådråber, der klyngede sig til deres ydre overflader. Efter 13,25 timers forløb blev de overtrukne perler knust i opløsningsbeholderen til frigørelse af eventuelt tilbageblevet indhold. En endelig prøve, efter knusning af de overtrukne perler, gav det totale prøveindhold; mængder frigjort på mellemtidspunkter er udtrykt som procentdel af det totale indhold i prøve og er vist i fig. 27 og 28 som afbildning

af procentandel skarlagensrødt (*), indomethacin-butyles-
ter (*) eller natriumchlorid (0) (osmotisk middel) fri-
gjort mod tiden.

Patentkrav

1. Lipid-osmotisk pumpe, kendetegnet ved, at den omfatter

(A) en kerne omfattende

5 (i) en fordelagtig mængde af mindst et i alt væsentligt i vand eller bufferet opløsning uopløseligt aktivt middel, således at mindre end 10 % af det aktive middel adskilles i den vandige fase over tiden for lipid-

10 frigørelse, og som er lipid-opløseligt og/eller lipid-befugteligt, hvilket aktive middel er en forbindelse der kan frigøres fra systemet for at frembringe et fordelagtigt resultat,

(ii) en tilstrækkelig mængde af mindst en med vand ublandbar lipid-bærer, som er væskeformig ved temperaturen for den påtænkte anvendelse, til at opløse

15 og/eller suspendere det aktive middel, og

(iii) en tilstrækkelige mængde af mindst et osmotisk middel til at sikre frigørelse af lipid-bæreren fra pumpen, og

20 (B) omgivet af en i vand uopløselig væg

(i) med en tykkelse på ca. 1 til 1000 μm ,

(ii) foretrukket befugtet af lipid-bæreren frem for en vandig opløsning af det osmotiske middel,

(iii) med en vandpermeabilitet på ca. $1 \cdot 10^{-18}$ til $4 \cdot 10^{-15}$

25 $\text{cm}^3 \text{ s/g}$,

(iv) fremstillet ud fra mindst en polymer, der er vandpermeabel, men i alt væsentligt upermeabel for det osmotiske middel, og

(v) med et middel til frigørelse af det aktive middel

30 gennem den i vand uopløselige væg.

2. Lipid-osmotisk pumpe ifølge krav 1, kendetegnet ved, at midlet til frigørelse af det aktive middel gennem den i vand uopløselige væg er et hul, der forbinder kernen med det yder

35 af den i vand uopløselige væg.

3. Lipid-osmotisk pumpe ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den i vand uopløselige væg er mikroporøs og således udgør et middel til frigørelse af det aktive middel gennem den i and uopløselige væg.
5
4. Lipid-osmotisk pumpe ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den mikroporøse, vand-upermeable væg er dannet ved dispergering af 5 til 100 dele poredannende additiv per 100 dele vægpolymer jævnt i væggen.
10
5. Lipid-osmotisk pumpe ifølge krav 4, kendetegnet ved, at det poredannende additiv er valgt blandt alkalimetalsalte, jordalkalimetalsalte, overgangsmetalsalte, organiske syrer, saccharider og organiske polyoler.
15
6. Lipid-osmotisk pumpe ifølge krav 3, kendetegnet ved, at den mikroporøse, i vand uopløselige væg er dannet ved en ætset kernesporing, opløsningsmiddelfordampning med gasdannelse, koldstrækning, varmstrækning, opløsningsmiddellækning, ionbytningsreaktion eller polyelektrolytiske processer.
20
7. Lipid-osmotisk pumpe ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den i vand uopløselige væg er sammensat af mindst to polymerlag, hvor den polymere, der er nærmest kernen, foretrukket befugtes af lipid-bæreren frem for en vandig opløsning af de osmotiske middel.
25
8. Lipid-osmotisk pumpe ifølge krav 1, kendetegnet ved, at lipid-bæreren er en væske med 37 °C.
30
9. Lipid-osmotisk pumpe ifølge krav 1, kendetegnet ved, at lipid-bæreren er valgt blandt triglycerider, kakaosmør, hårdt smør, mineralolie, vaseline-mineralolieblandinger, saqualin, carbonfluorider, fedtsyrer, estere og blandinger deraf.
35

10. Lipid-osmotisk pumpe ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den polymer, der anvendes til fremstilling af de i vand uopløselige væg, er valgt blandt celluloseacetat, cellulosediacetat, 5 cellulotriacetat, celluloseacetatpropionat og celluloseacetatbutyrat.

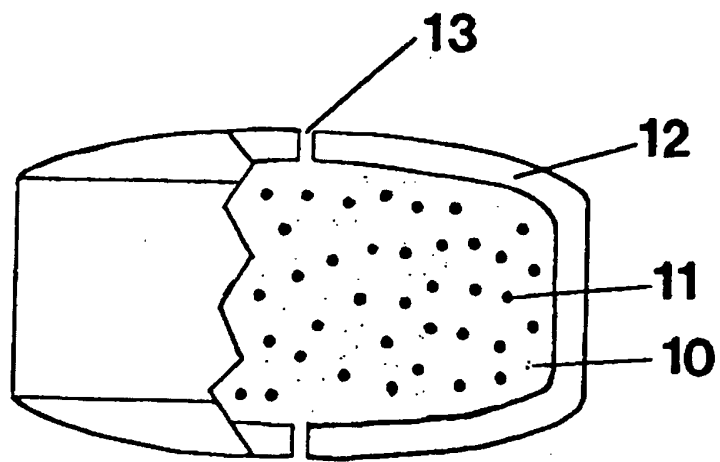


Fig 1

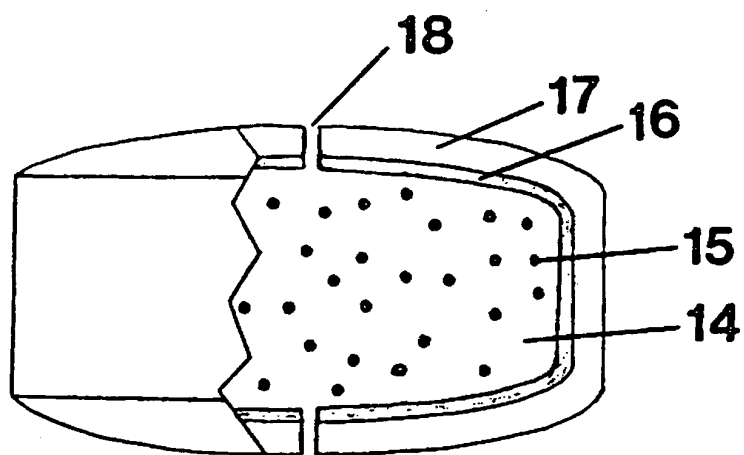


Fig 2

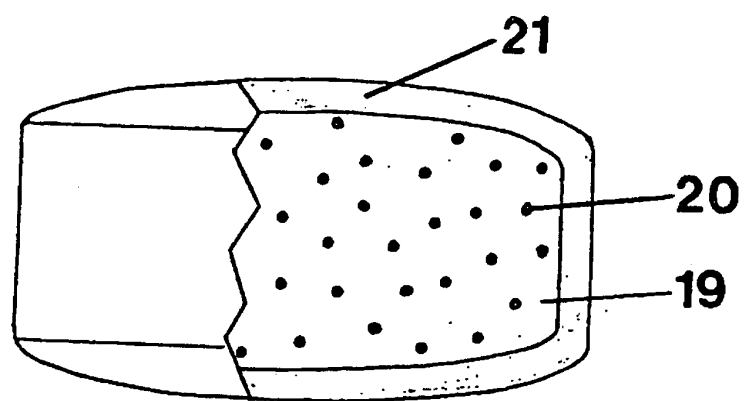


Fig 3

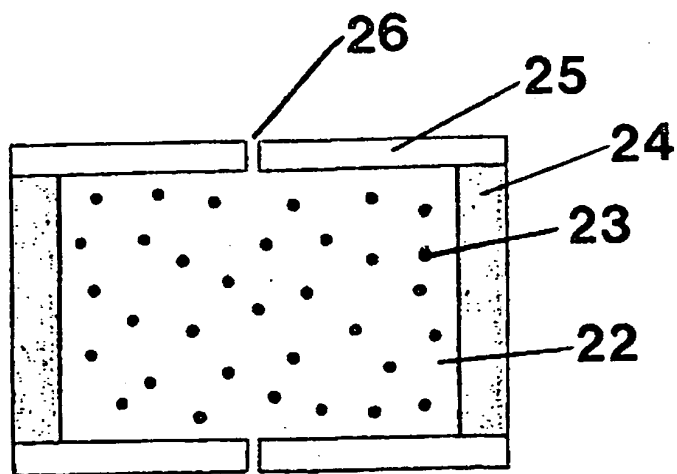


Fig 4

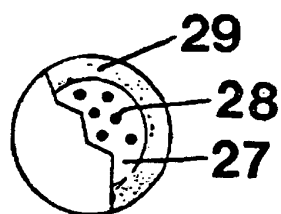
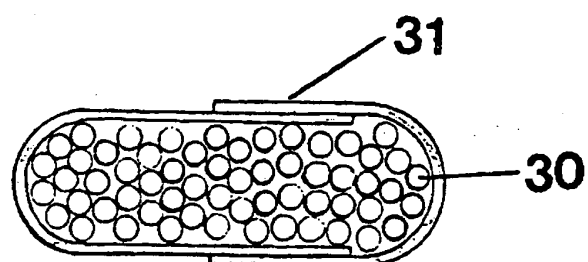


Fig 5

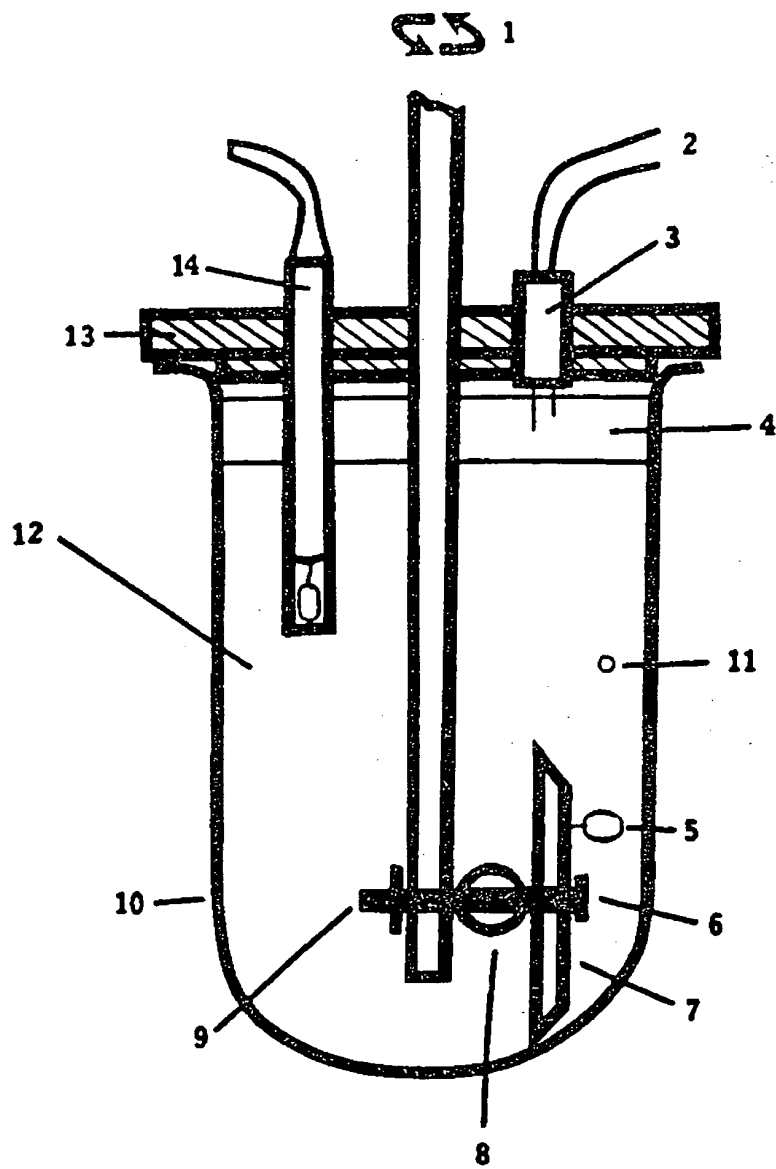


Fig 6

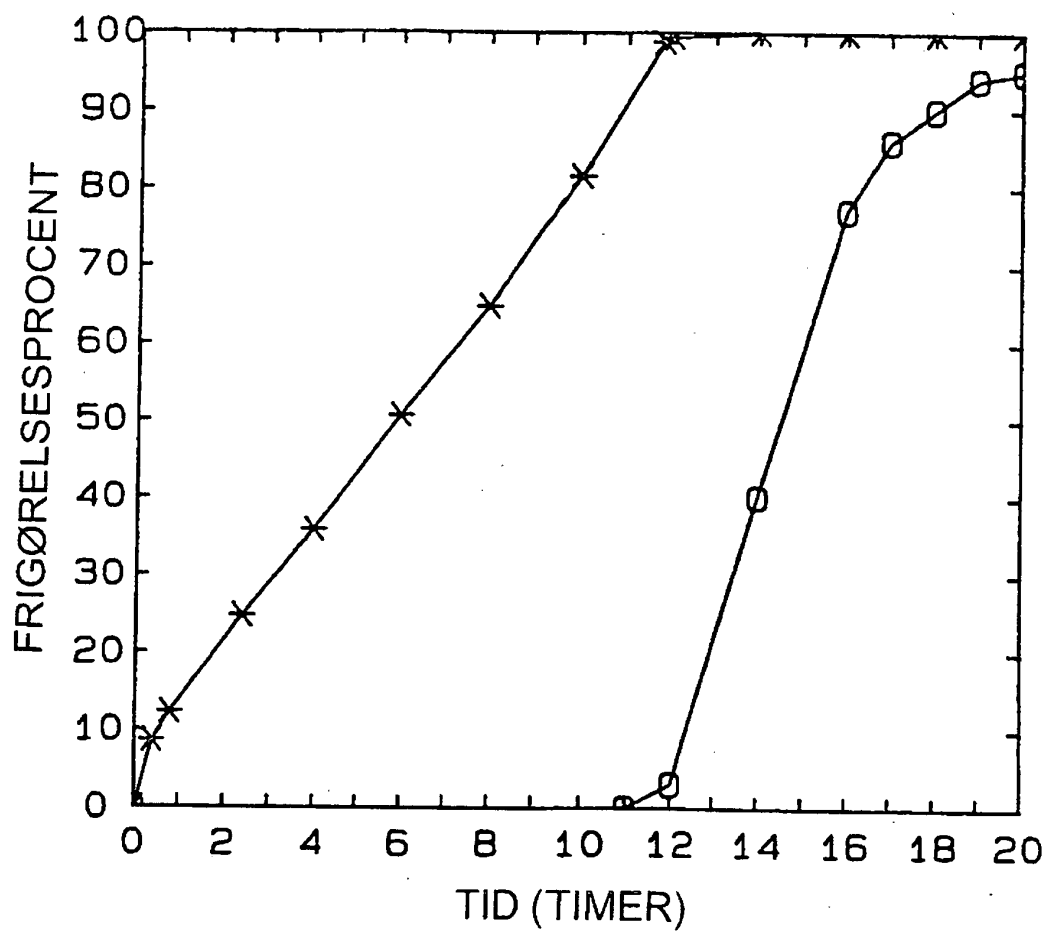


Fig 7

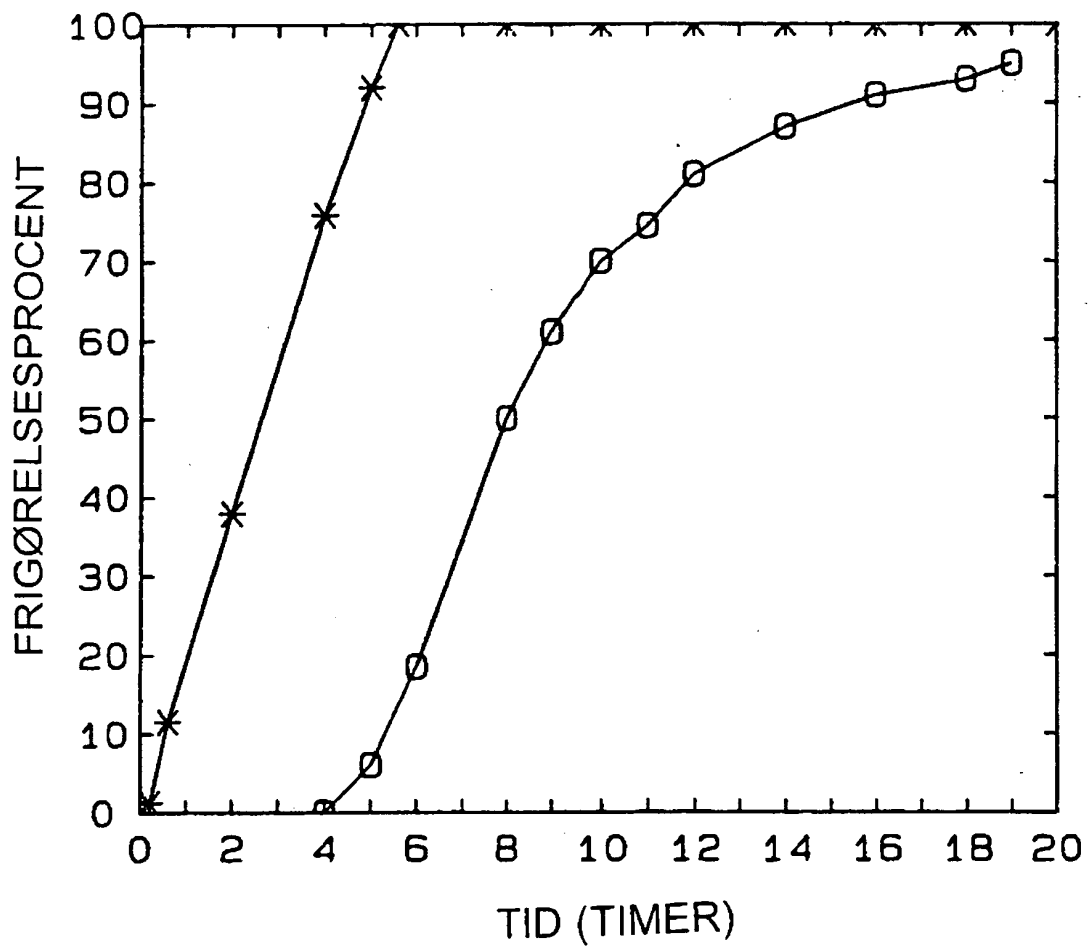


Fig 8

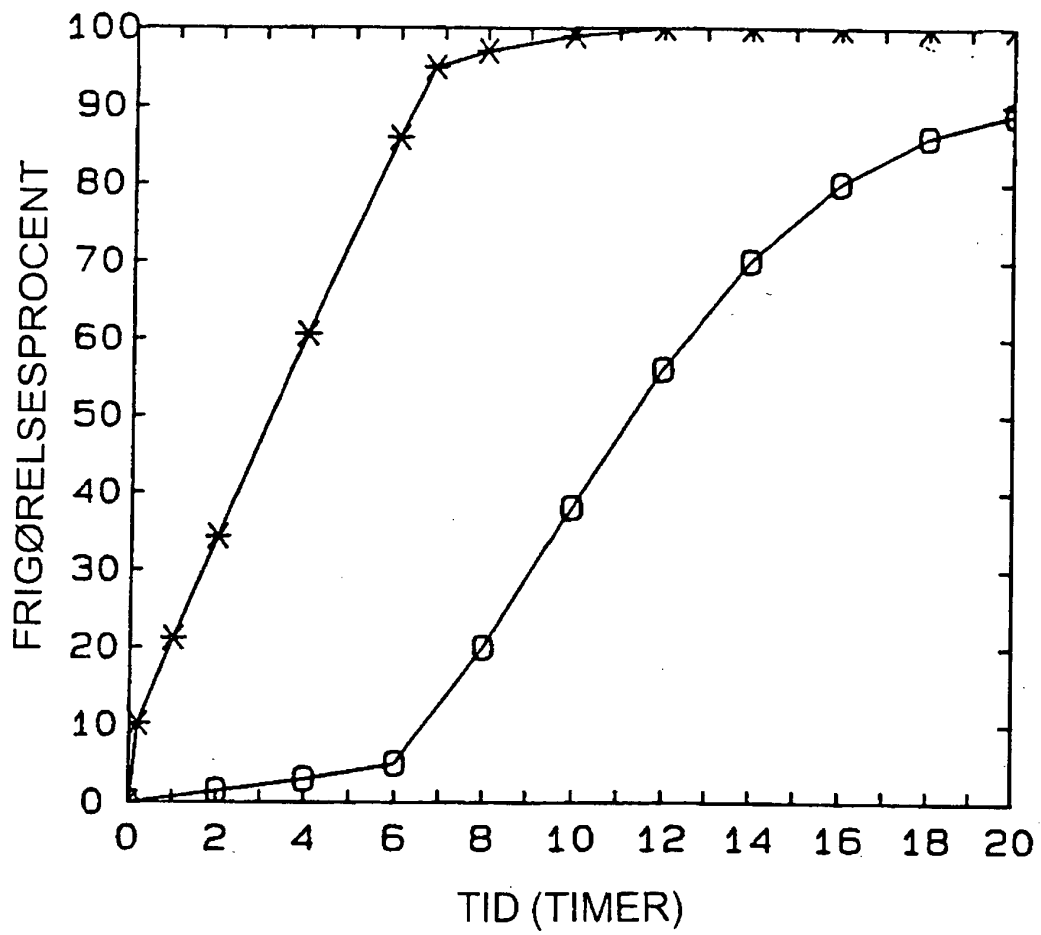


Fig 9

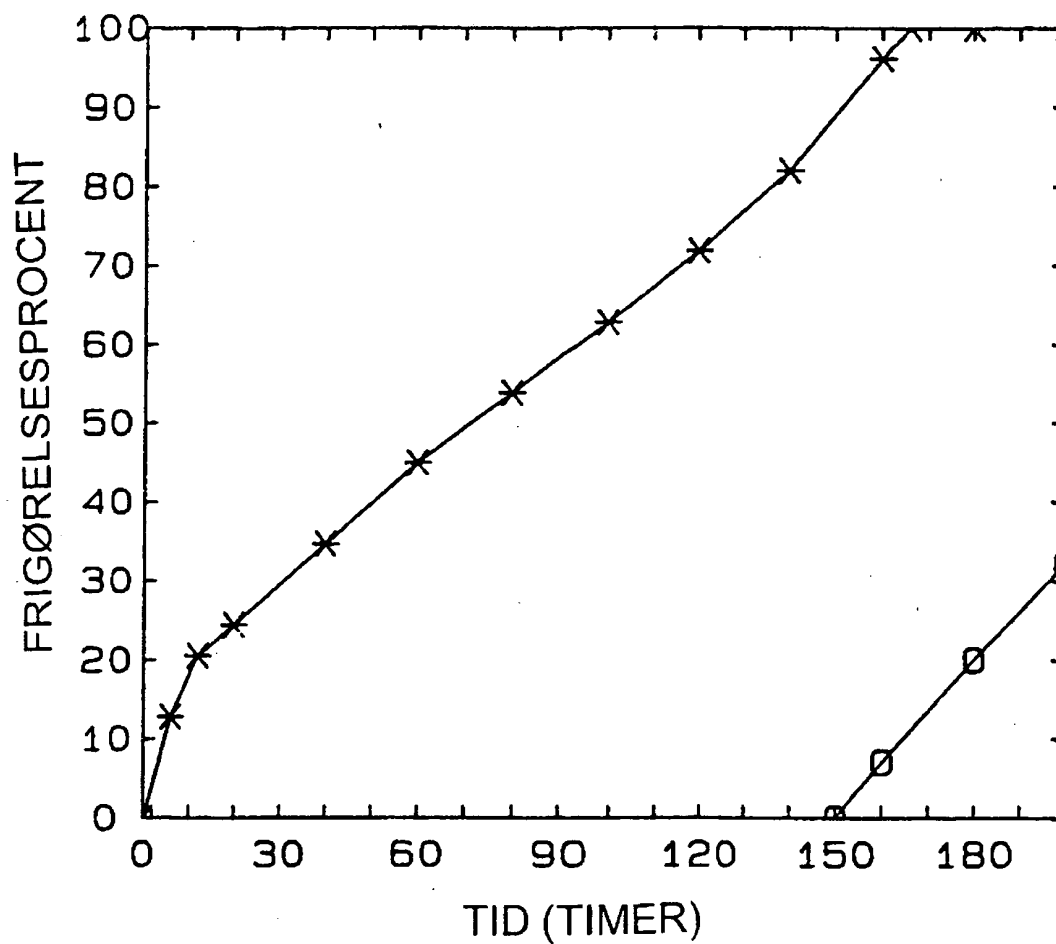


Fig 10

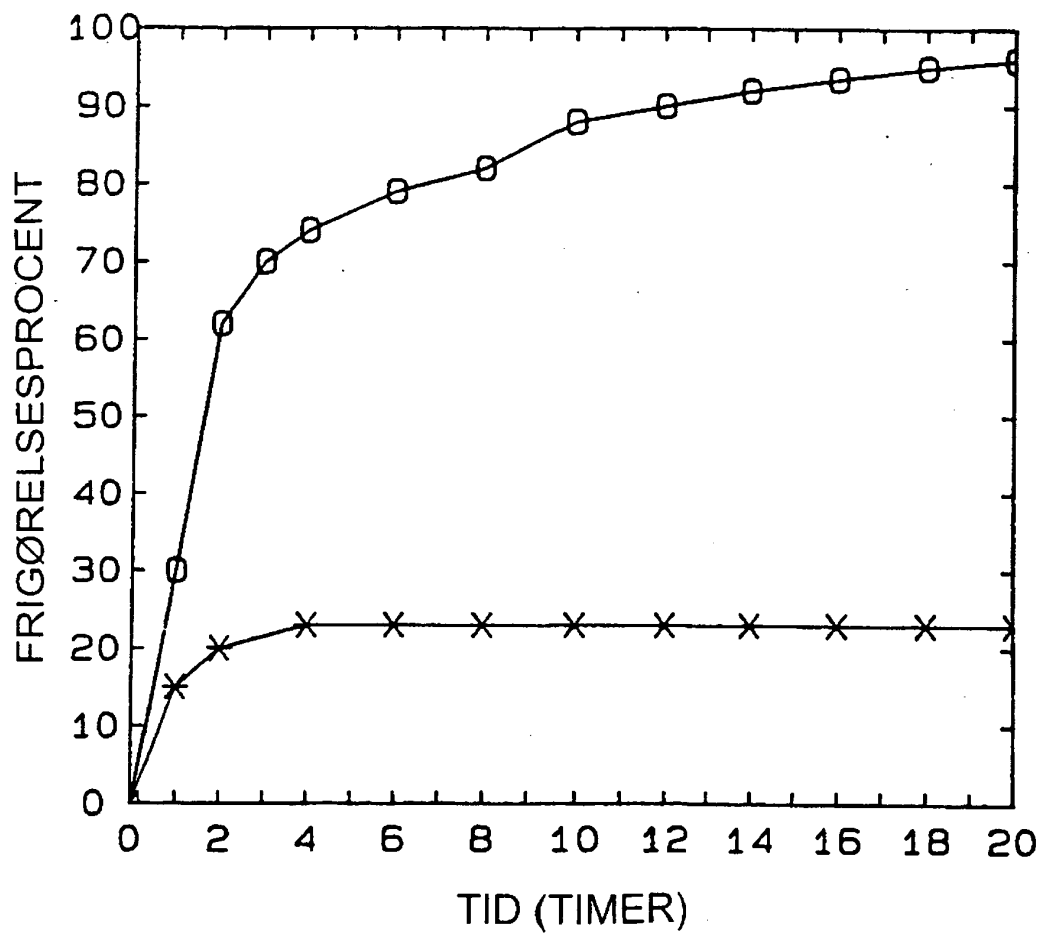


Fig 11

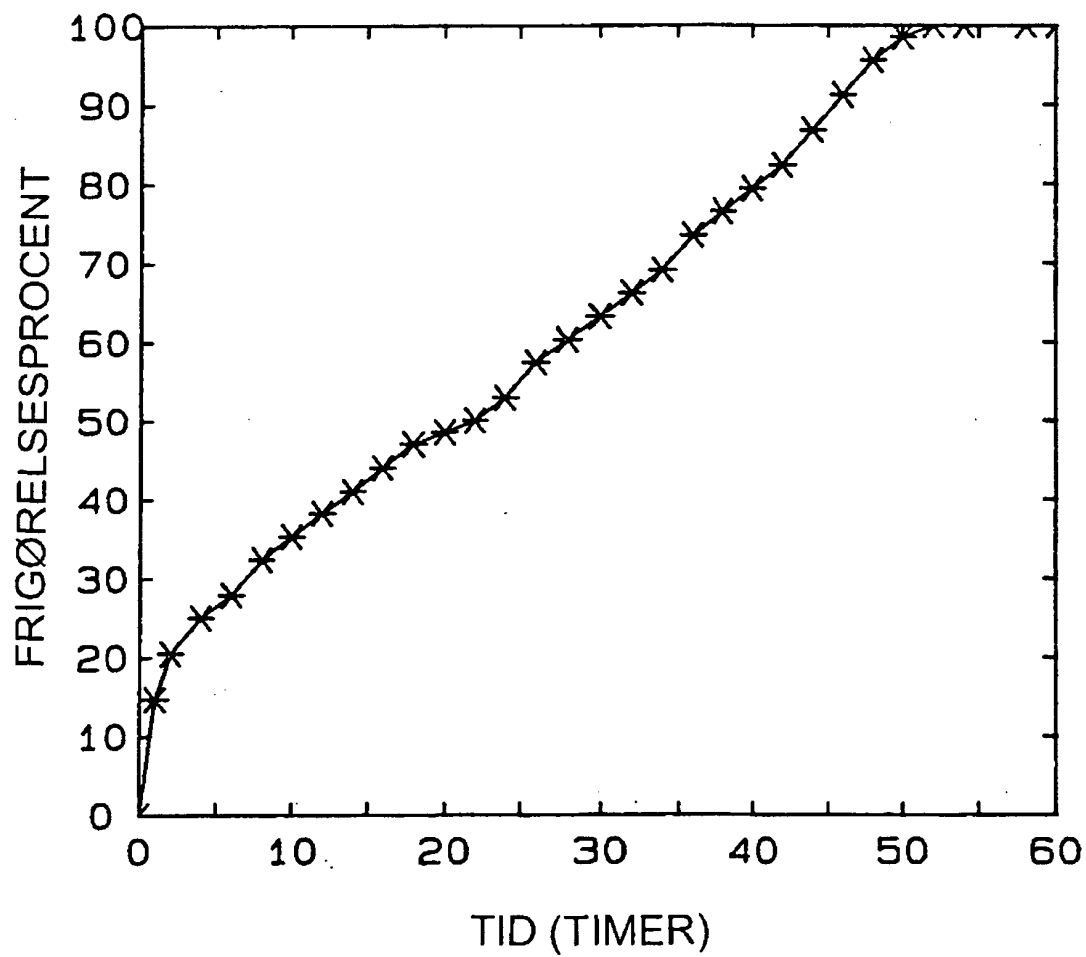


Fig 12

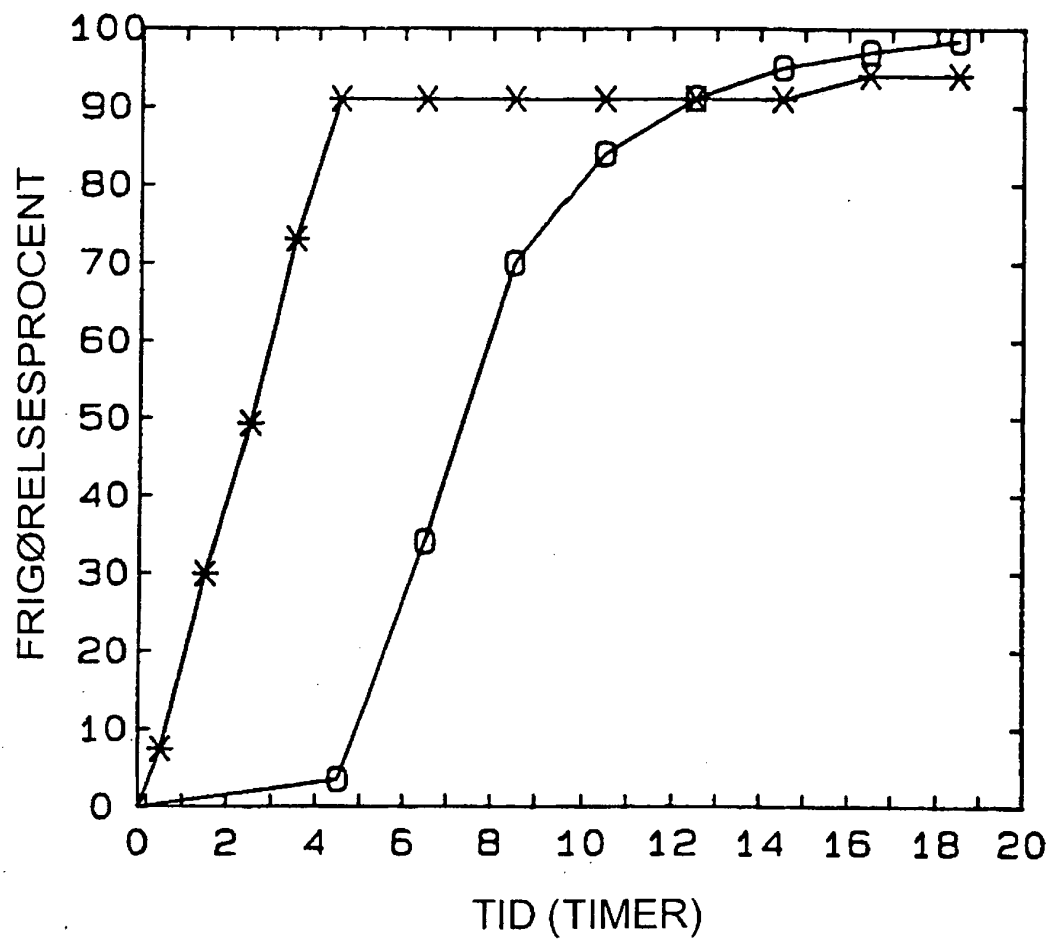


Fig 13

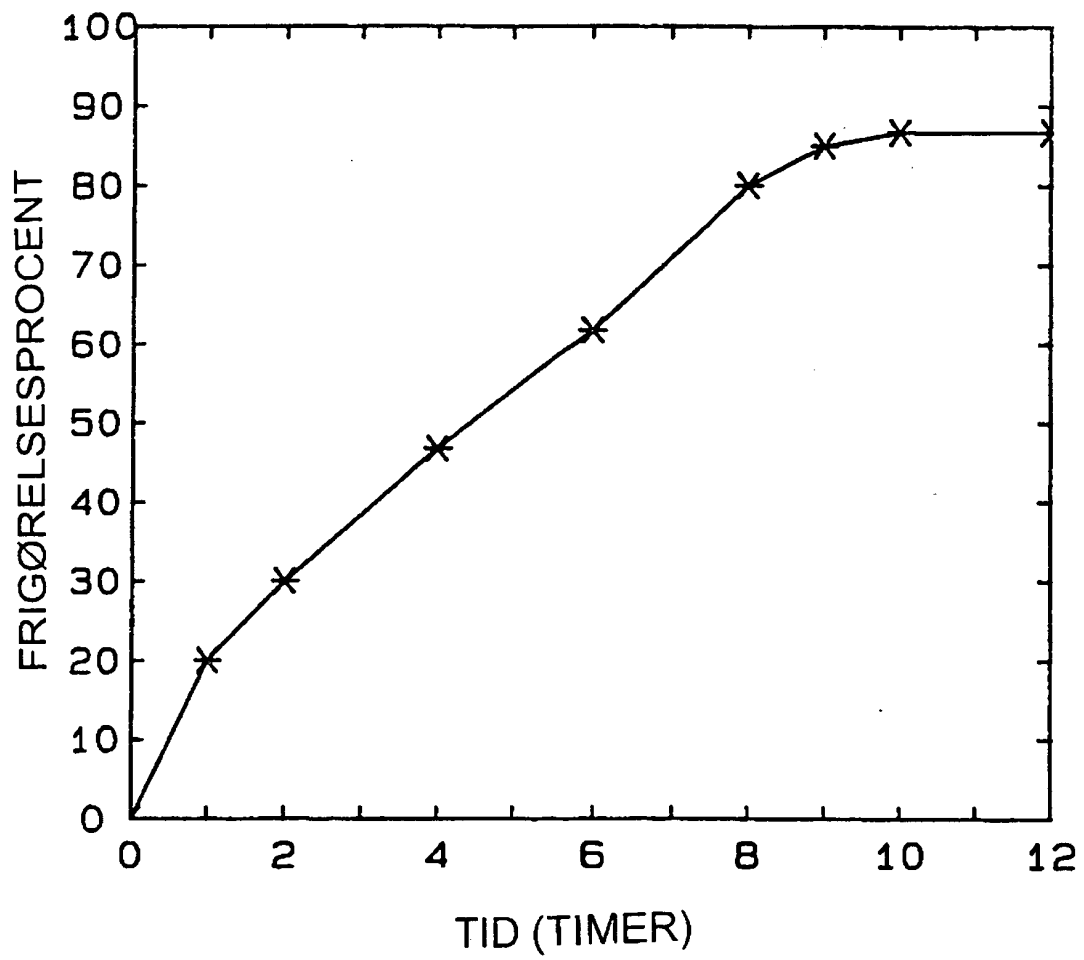


Fig 14

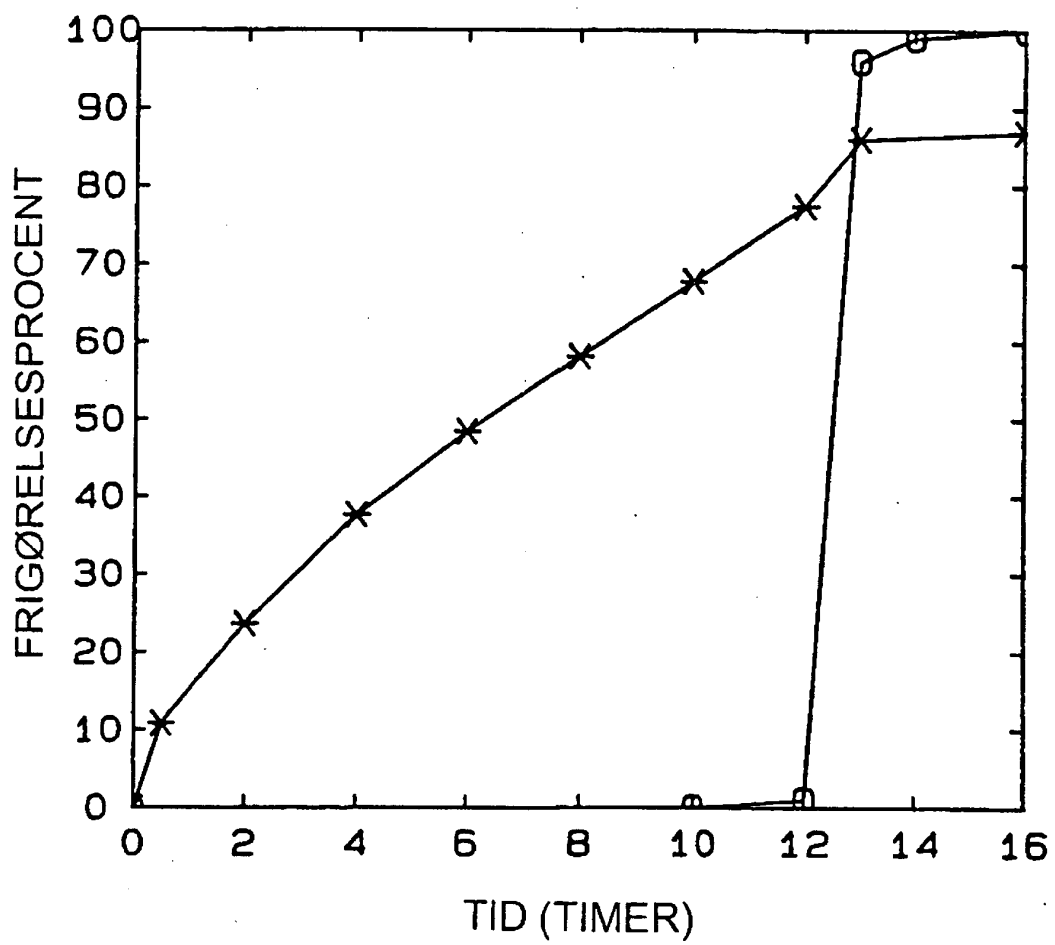


Fig 15

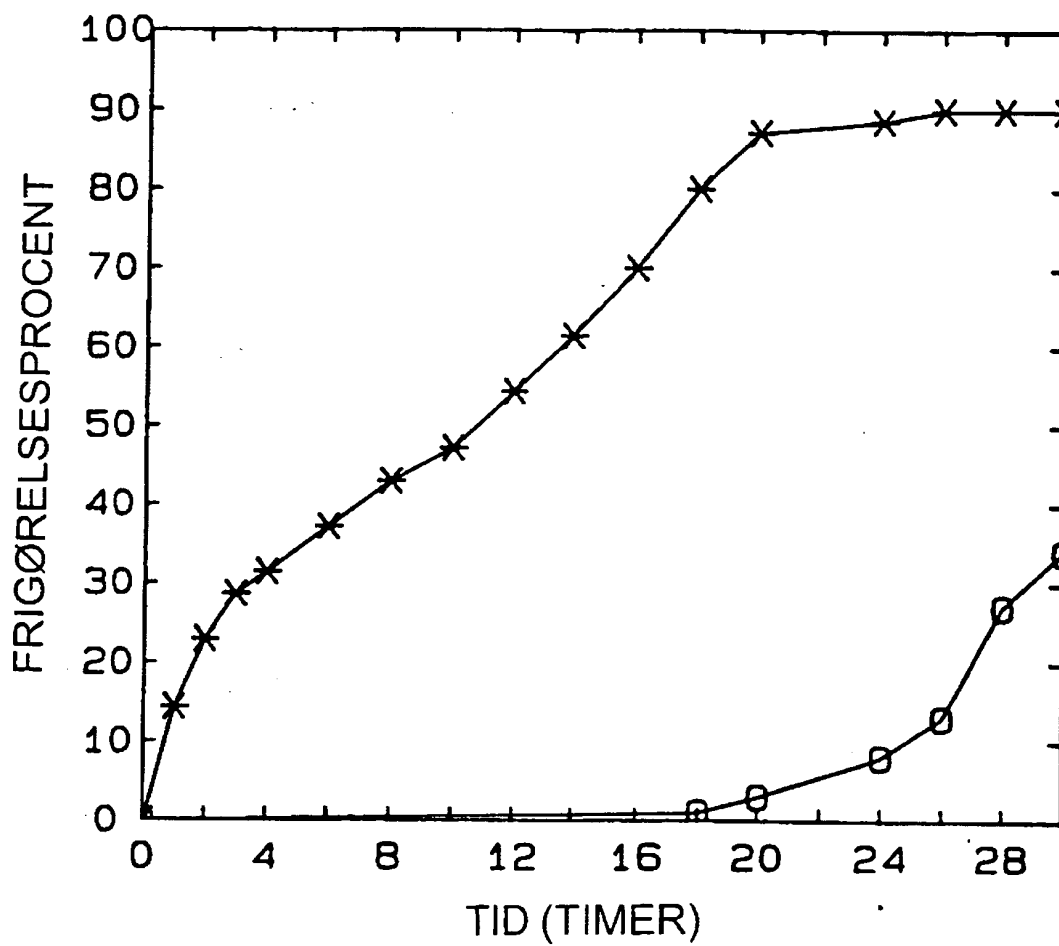


Fig 16

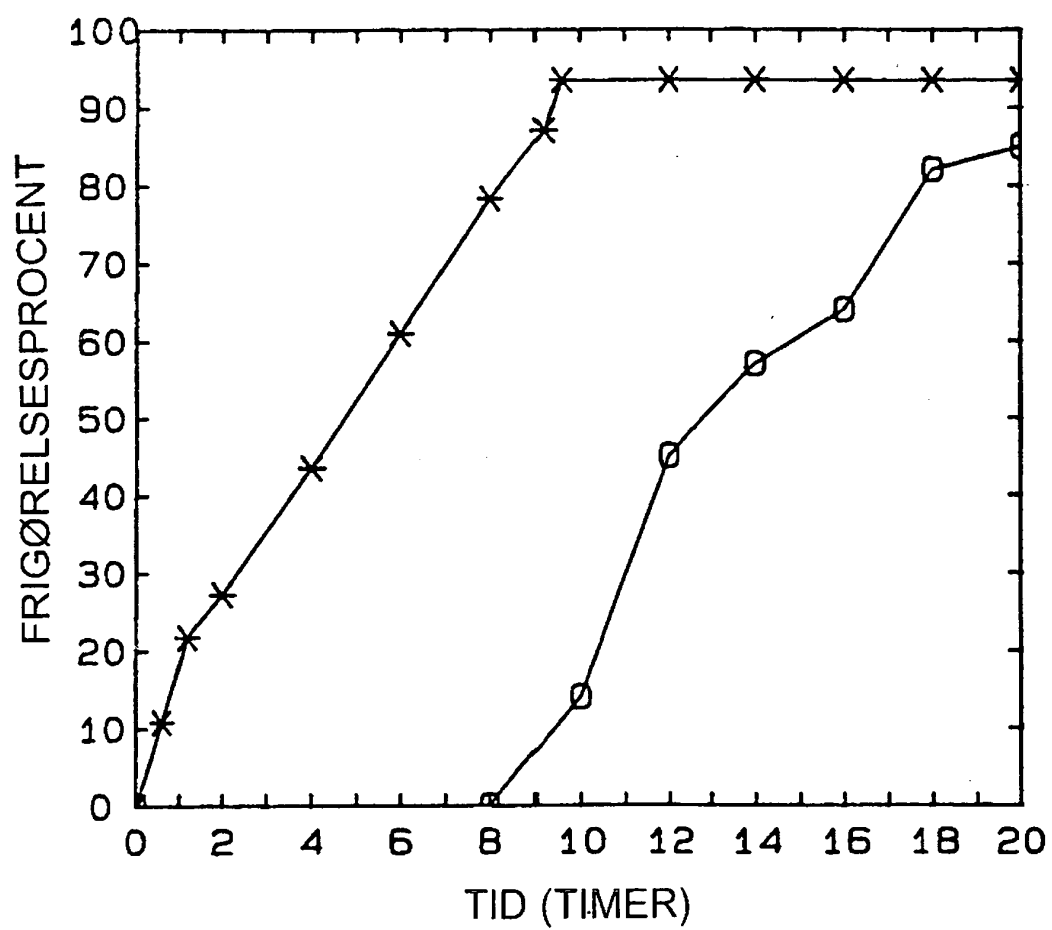


Fig 17

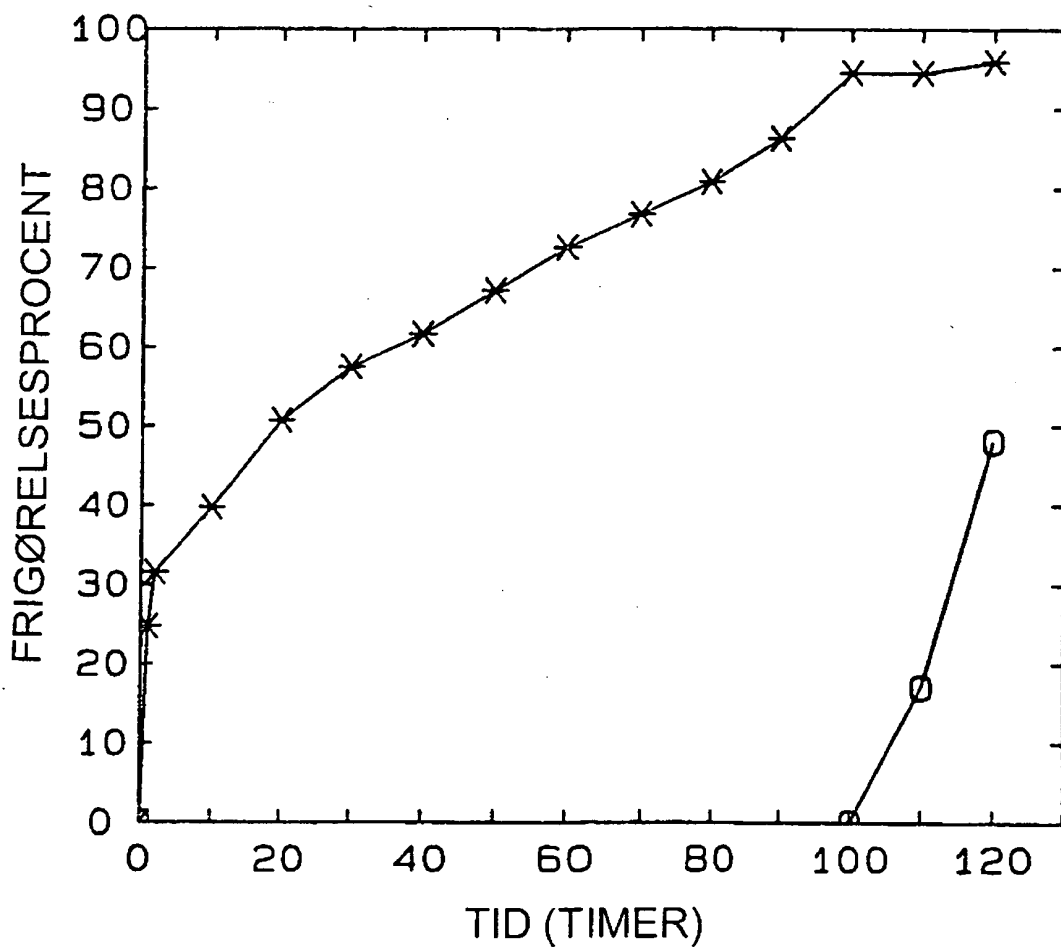


Fig 18

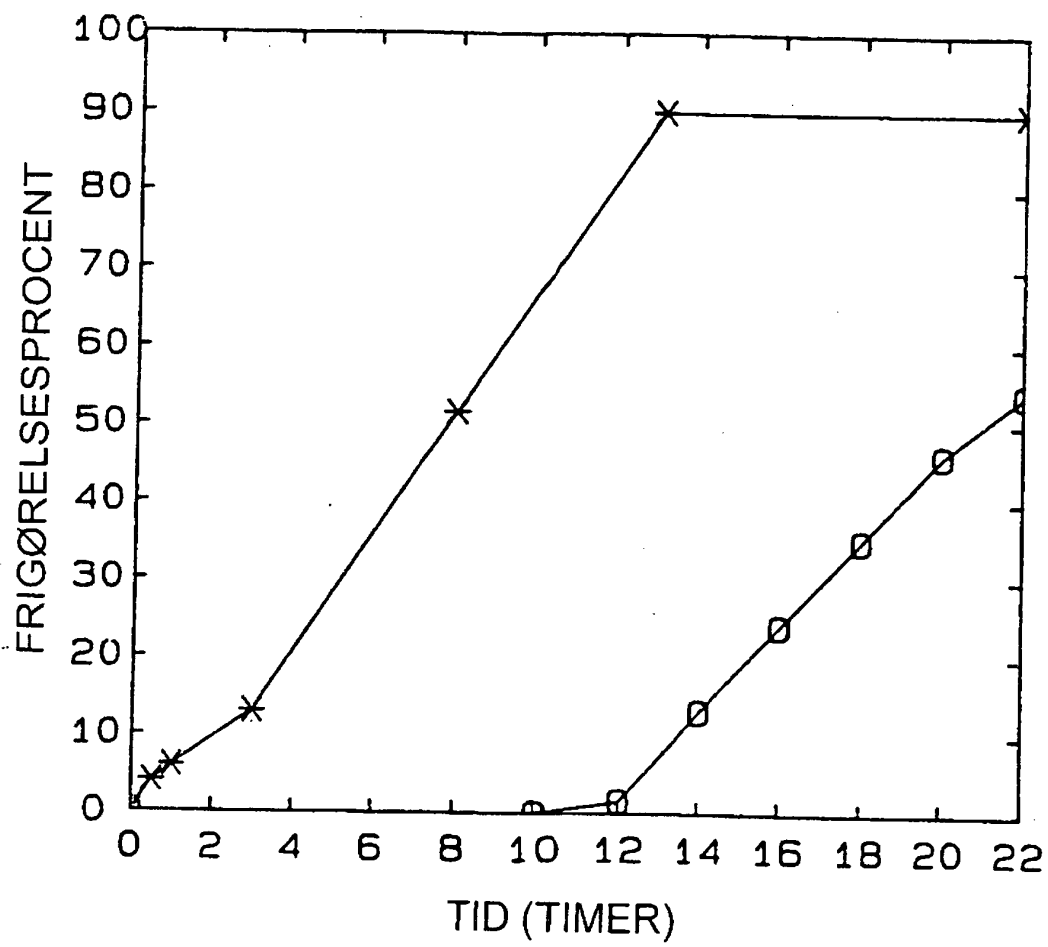


Fig 19

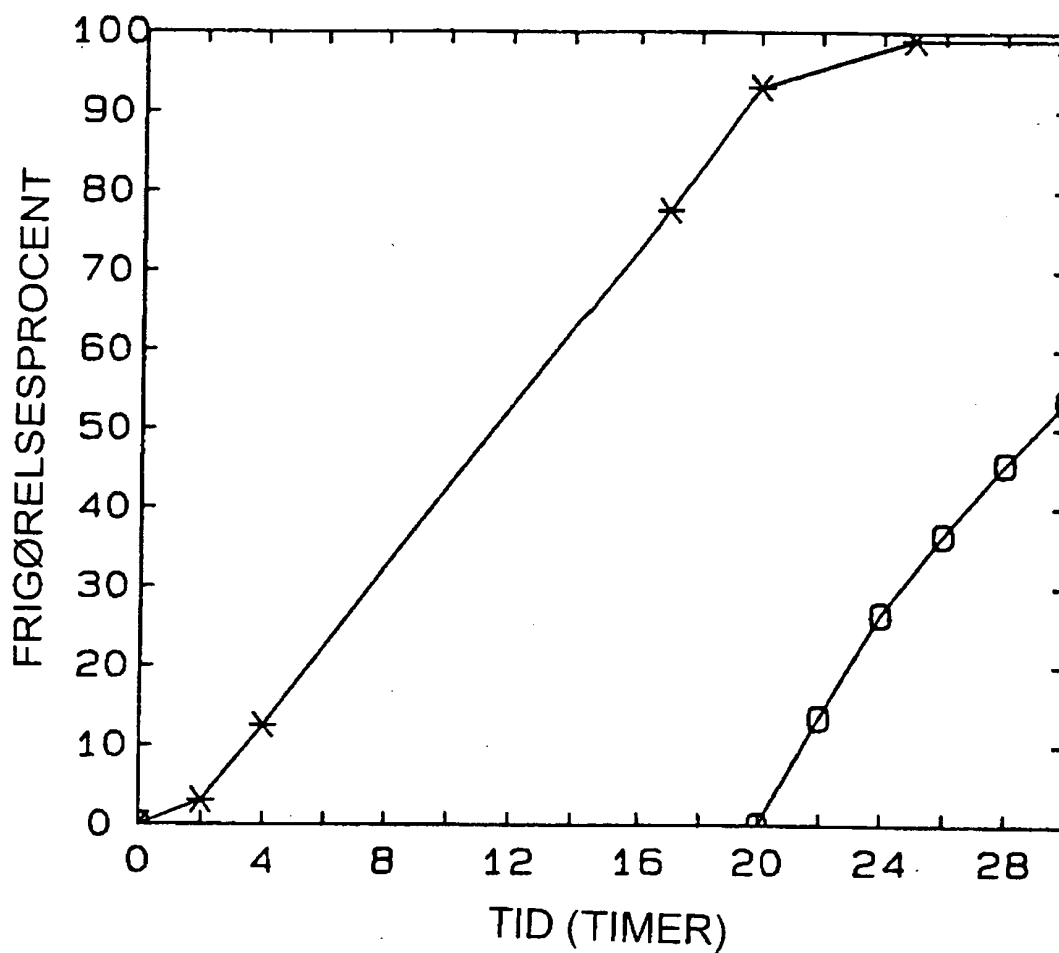


Fig 20

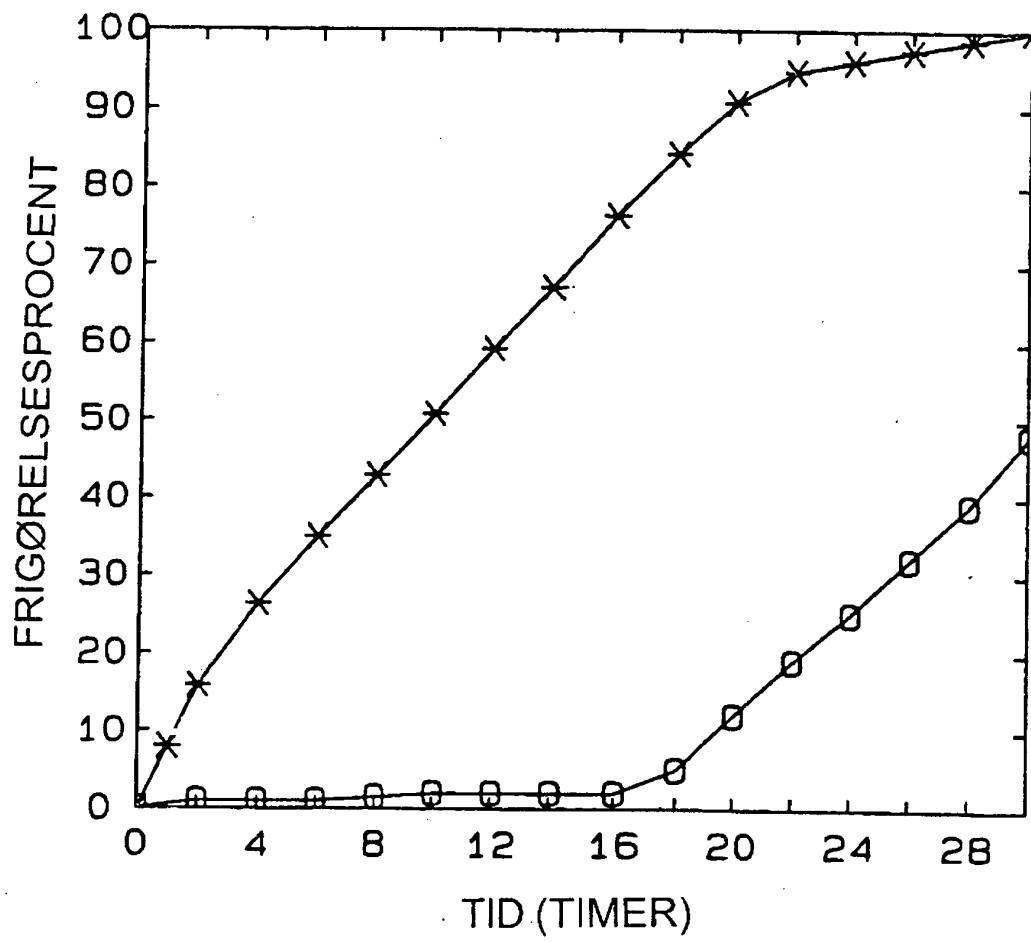


Fig 21

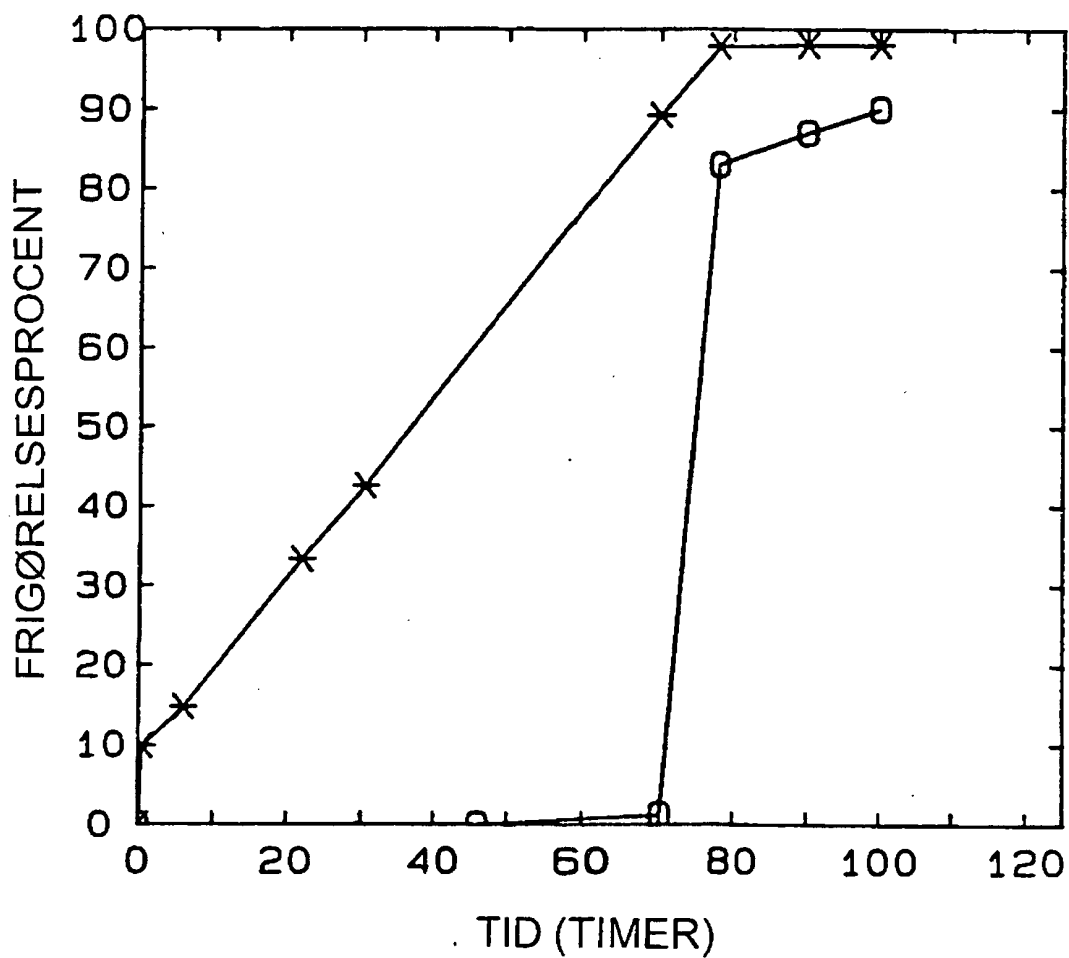


Fig 22

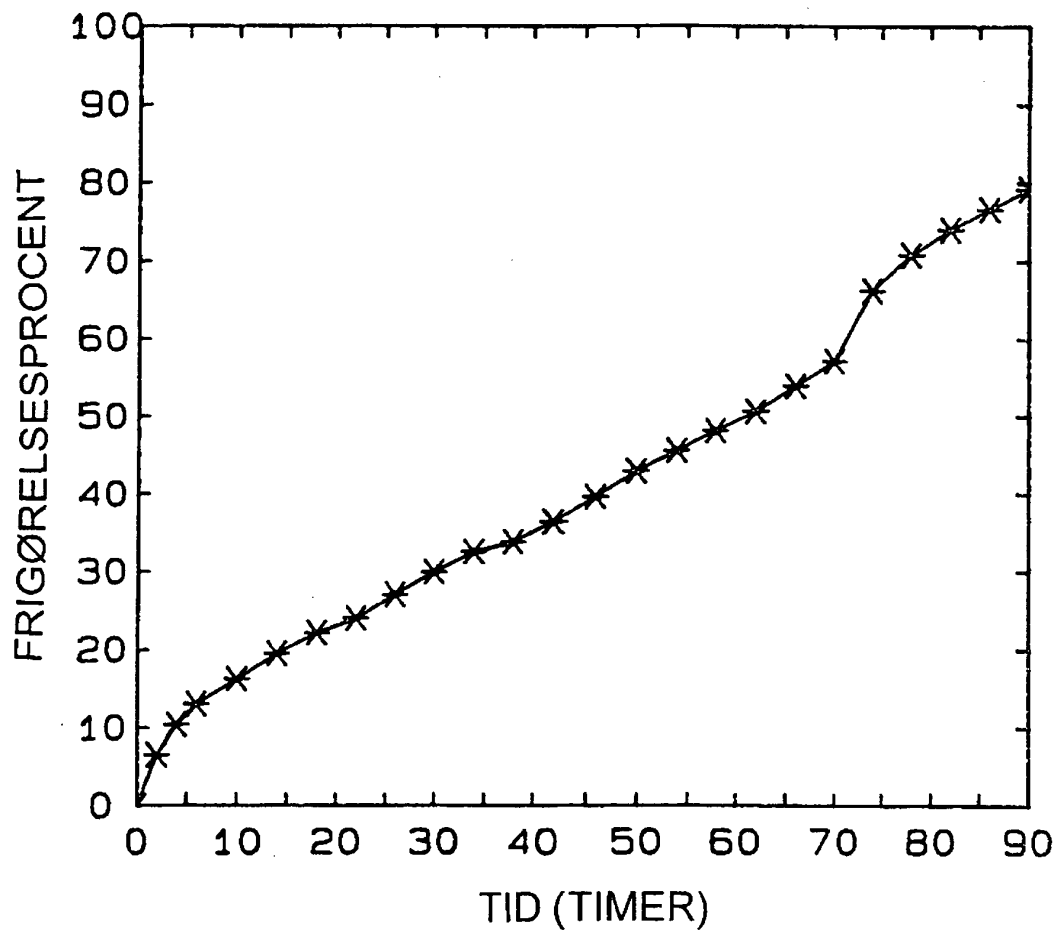


Fig 23

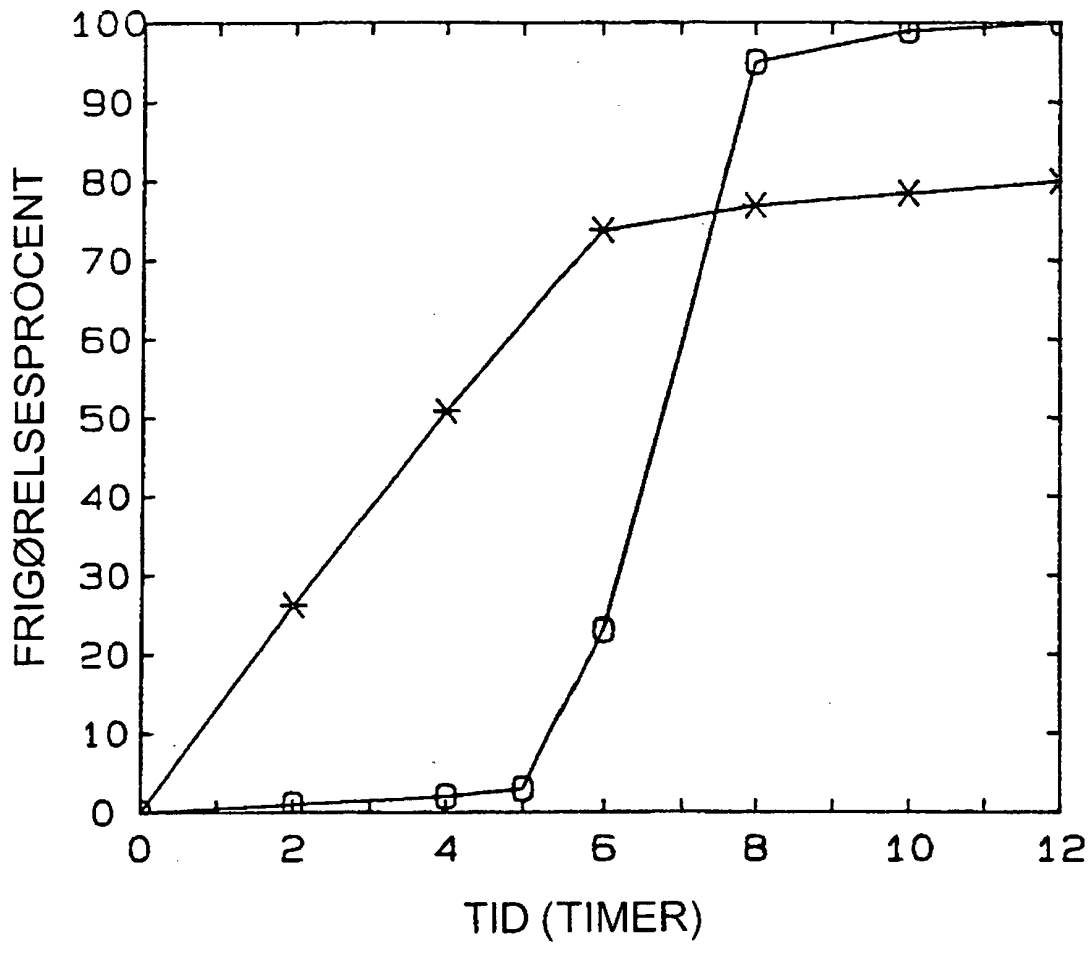


Fig 24

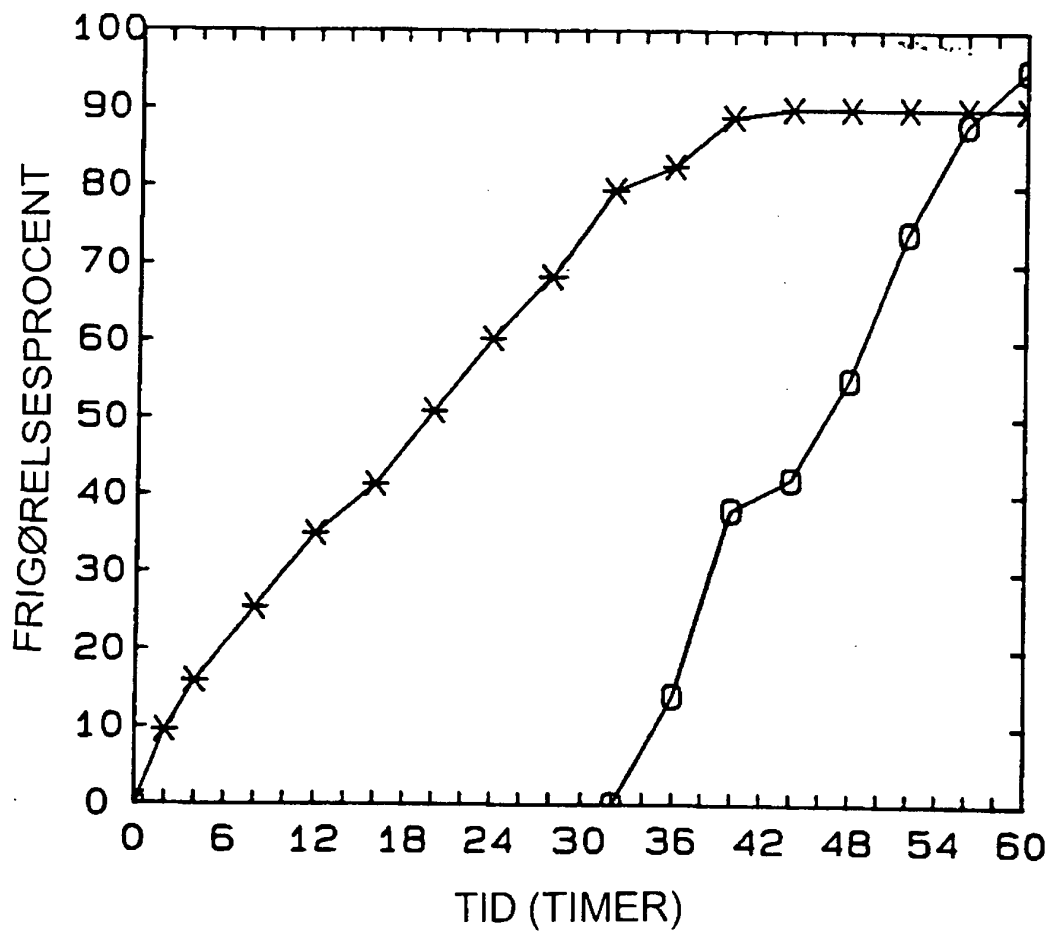


Fig 25

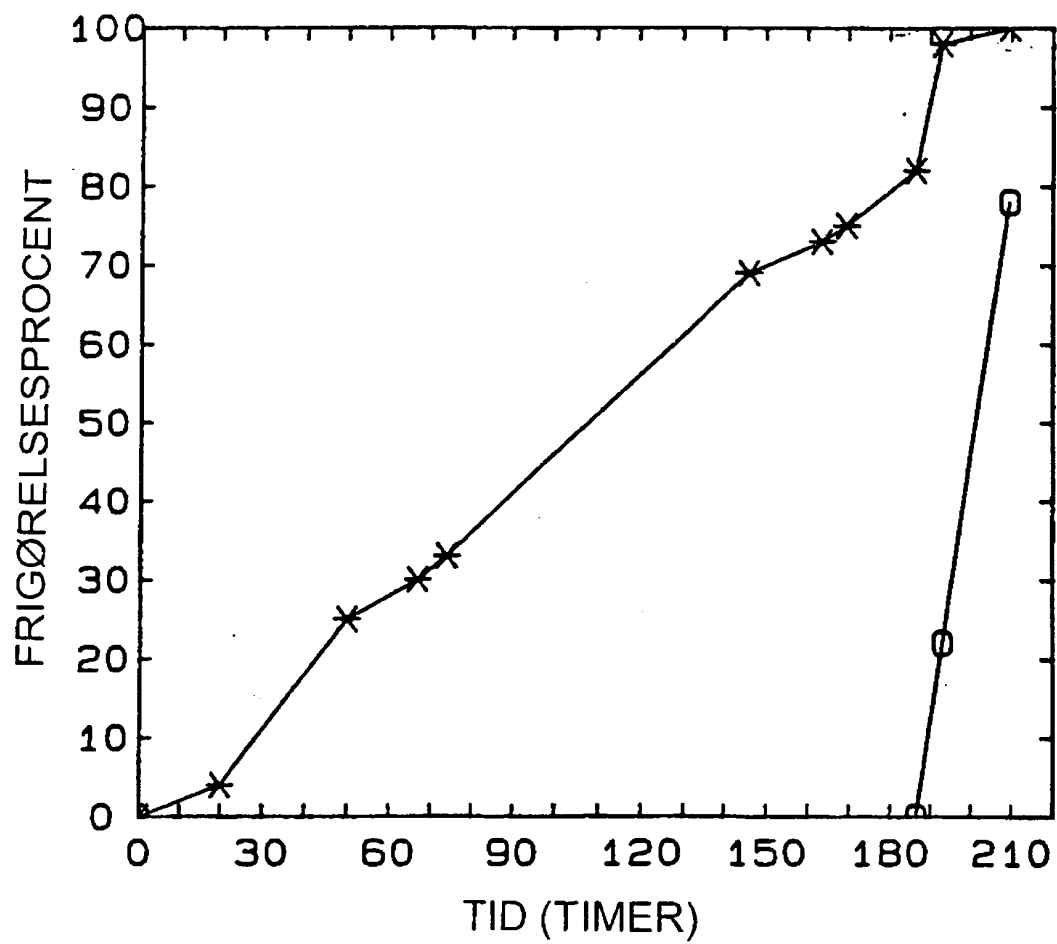


Fig 26

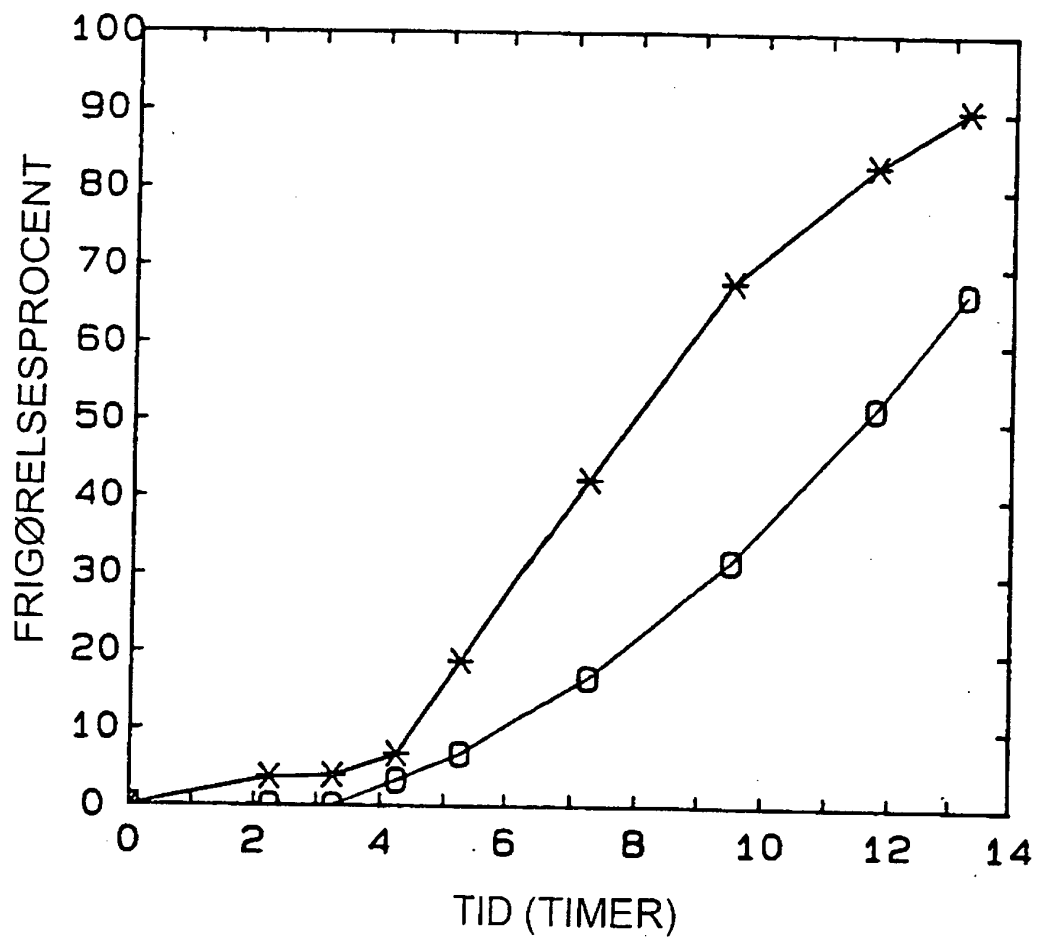


Fig 27

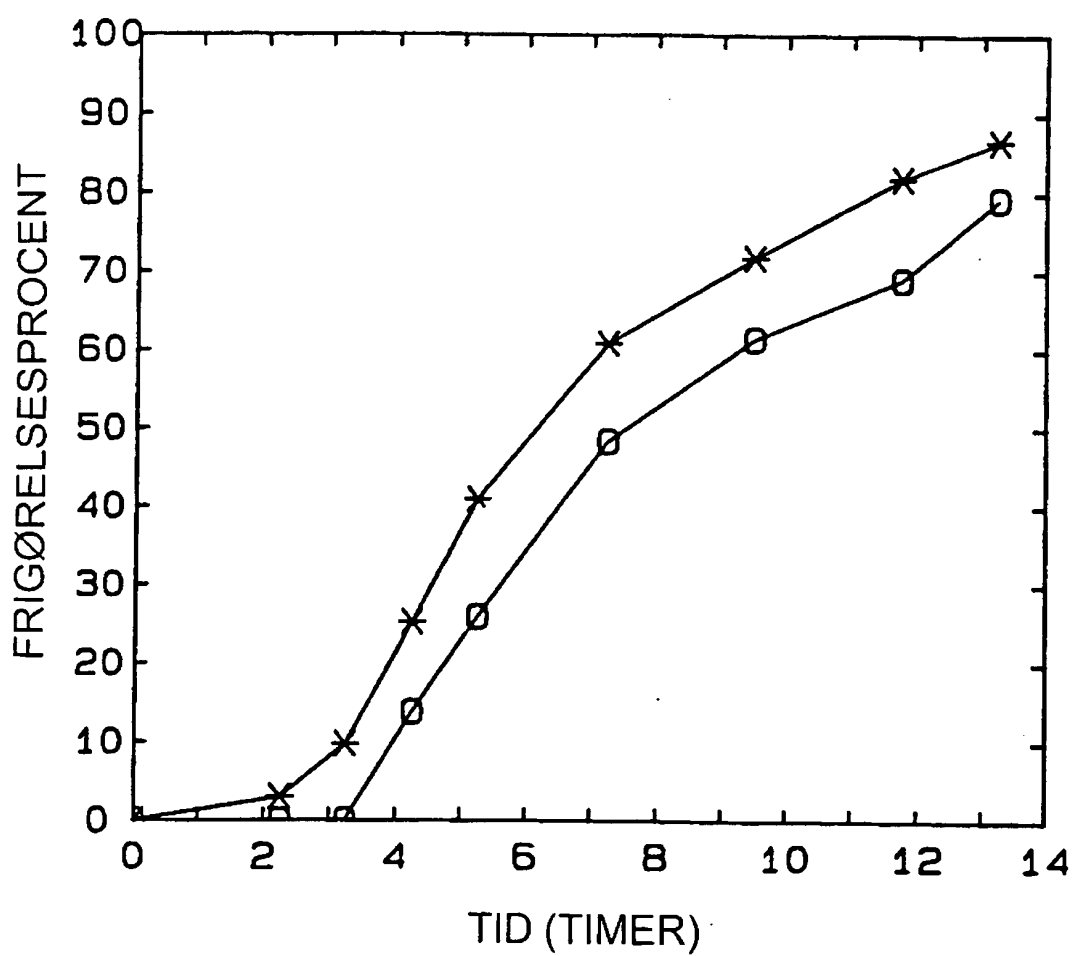


Fig 28