



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **331642**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
Med flere

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20016108	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.06.09 PCT/EP2000/05356
(22)	Inng.dag	2001.12.14	(85)	Videreføringsdag	2001.12.14
(24)	Løpedag	2000.06.09	(30)	Prioritet	1999.06.14, IT, MI99A001317 2000.03.03, IT, MI00A000422
(41)	Alm.tilgj	2002.01.24			
(45)	Meddelt	2012.02.13			
(73)	Innehaver	Cosmo Technologies Ltd, 2, Duncairn Terrace, Bray Co., IE- WICKLOW, Irland			
(72)	Oppfinner	Roberto Villa, Panama City, Panama Massimo Pedrani, Panama City, Panama Mauro Ajani, Panama City, Panama Lorenzo Fossati, Panama City, Panama			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Kontrollert frigivelse- og smaksmaskerende orale farmasøytiske sammensetninger			
(56)	Anførte publikasjoner	DE 4131562 A1, WO 9412180 A1, WO 9911245 A1			
(57)	Sammendrag				

Kontrollert frigivelse og smaksmaskerende sammensetninger inneholdende en eller flere aktive prinsipper inkorporert i en tre-komponent matrisstruktur, dvs. en struktur dannet ved suksessive amfifile, lipofile eller inerte matriser og til slutt inkorporert eller dispergert i hydrofile matriser. Anvendelse av mange systemer for kontrollen av oppløsningen av den aktive ingrediens modulerer den aktive ingrediens' oppløsningshastighet i vandige og/eller biologiske fluider, og kontrollerer derved frigivelseskinetikken i fordøyelseskanalen.

Foreliggende oppfinnelse omfatter kontrollert frigivelse- og smaksmaskerende orale farmasøytiske sammensetninger inneholdende en eller flere aktive prinsipper inkorporert i en tre-komponent matriksstruktur, dvs. en struktur dannet ved suksessive amfifile, lipofile eller inerte matrikser og til slutt inkorporert eller

5 dispergert i hydrofile matrikser. Anvendelsen av mange systemer for kontrollen av oppløsningen av den aktive ingrediensen modulerer oppløsningshastigheten av den aktive ingrediensen i vandige og/eller biologiske fluider, og kontrollerer derved frigivelseskinetikene i fordøyelseskanalen, og den tillater oral administrasjon av

10 aktive prinsipper som har ugunstige smaks karakteristikk eller irriterende virkning på administrasjonsstedets mukosa, spesielt i det bukkale området.

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan inneholde aktive prinsipper som tilhører de terapeutiske klasser av analgetika, anti-inflammatoriske midler, kardioaktiva, tranquillizers, anti-hypertensiva, desinfeksjonsmidler og topiske antimikrobielle midler, anti-parkinson legemidler, antihistaminer og er passende for den orale

15 administrasjon eller for å virke topisk på noen områder i fordøyelseskanalen.

Den foreliggende oppfinnelse er som angitt i kravene.

Teknologisk bakgrunn

Fremstillingen av en vedvarende, kontrollert, forsinket, eller på enhver måte modifisert frigivelsesform kan utføres i henhold til forskjellige kjente teknikker.

- 20 1. Anvendelse av inerte matrikser, i hvilke hovedkomponenten i matriksstrukturen har noe motstand mot penetrasjonen av løsningsmidlet på grunn av den dårlige affiniteten mot vandige fluider; slik egenskap er kjent som lipofili.
- 25 2. Anvendelse av hydrofile matrikser, i hvilke hovedkomponenten i matriksstrukturen har høy motstand mot forløpet av løsningsmidlet, i det nærværet av sterkt hydrofile grupper i dets kjeder, hovedsakelig forgrenet, bemerkelsesverdig øker viskositeten på innsiden av det hydratiserte laget.
- 30 3. Anvendelse av bioeroderbare matrikser, som er i stand til å bli degradert av enzymene i et biologisk kammer.

Alle fremgangsmåter listet over har imidlertid ulemper og svakheter.

Inerte matrikser, for eksempel, medfører generelt ikke-lineær, men eksponensiell, frigivelse av den aktive ingrediens.

5 Hydrofile matrikser, har en lineær oppførsel inntil en viss del av den aktive ingrediensen har blitt frigitt, så avviker de signifikant fra lineær frigivelse.

Bioeroderbare matrikser er ideelle for å utføre den såkalte "steds-frigivelse", men de involverer problemet av å finne det passende enzymet eller reaktiv for degradering. Videre frigir de ofte in situ metabolitter som ikke er helt toksikologisk inert.

10 Mange formuleringer basert på inerte lipofile matrikser har blitt beskrevet: Drug Dev. Ind. Pharm. 13 (6), 1001-1022, (1987) beskriver en prosess for å gjøre nytte av varierende mengder kolloidal silika som et poredannende element for en lipofil inert matriks i hvilken den aktive ingrediens er inkorporert.

15 Det samme kanaliseringbegrep av en inert matriks er beskrevet i US 4.608.248 i hvilken en liten mengde av en hydrofil polymer blir blandet med substansene som danner en inert matriks, i en ikke-sekvensiell ko-penetrasjon av forskjellige matriksmaterialer.

EP 375.063 beskriver en teknikk for fremstilling av multipartikulære granulater for den kontrollerte frigivelse av den aktive ingrediens som omfatter samtidig
20 oppløsning av polymerer eller passende substanser for å danne en inert matriks med den aktive ingrediens og den etterfølgende avsetning av oppløsningen på en inert bærer som virker som kjernen i anordningen. Alternativt blir den inerte bæreren knadd med oppløsningen inneholdende den inerte polymer og den aktive ingrediens, deretter blir det organiske løsningsmiddel anvendt for oppløsning av
25 dem, dampet av for å oppnå en fast residu. Den resulterende struktur er et "reservoar", dvs. er ikke makroskopisk homogen langs hele symmetriaksen av den ferdige form.

Den samme "reservoar" struktur er også beskrevet i Chem. Pharm. Bull. 46 (3), 531-533, (1998) som forbedrer påføringen gjennom en utglødningsteknikk av det
30 inerte polymerlaget som er avsatt på overflaten av pelletene.

Til "reservoar"strukturen tilhører også produktene oppnådd i henhold til teknikken beskrevet i WO 93/00889 som beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av pelletene i hydrofil matriks som omfatter:

- 5 - oppløsning av den aktive ingrediensen med gastroresistente hydrofile polymerer i organiske løsningsmidler;
- tørking av suspensjonen;
- etterfølgende knaing og formulering av pelletene i en hydrofil eller lipofil matriks uten atskillelse i effektivitet mellom to typer anvendelse.

10 EP 0 453 001 beskriver et multipartikulært stoff med "reservoar"struktur innsatt i en hydrofil matriks. Det basiske multipartikulære stoff benytter to beleggende membraner for å redusere frigivelseshastigheten av den aktive ingrediens, en pH-avhengig membran med formålet av gastrisk beskyttelse og en pH-uavhengig metakrylisk membran med formålet å bremse penetrasjonen av det vandige fluid.

15 WO 95/16451 beskriver en sammensetning kun dannet av en hydrofil matriks belagt med en gastro-resistant film for å kontrollere oppløsningshastigheten av den aktive ingrediensen.

20 WO 94/12180 beskriver en oral tyggbar farmasøytisk formulering omfattende en matriks bestående av lipofile eksipienter hvori et virkestoff er inkorporert, og en ytre hydrofil matriks som den lipofile matriksen er dispergert i. Formuleringen kan også omfatte smaksstoffer som sorbitol og aspartam.

25 WO 99/11245 beskriver en oral smaksmaskert farmasøytisk formulering omfattende et virkestoff i en lipofil matriks dispergert i en hydrofil matriks. Den lipofile matriksen omfatter olje med smeltepunkt mellom 50 og 100°C. De smaksmaskerende midlene kan være mannitol eller sorbitol.

30 Ved fremstilling av forlenget-, kontrollert- frigivelsesdoseringsformer av et medikament som er topisk aktiv i fordøyelseskanalen, er det viktig å sikre en kontrollert frigivelse fra de første fasene etter administrasjon, dvs. når de inerte matrikser har den maksimale frigivelseshastigheten innen den logaritmiske fase, nemlig det høyere avvik fra lineær frigivelse.

Objektet har blitt oppnådd ifølge foreliggende oppfinnelse, gjennom kombinasjonen av en amfifil matriks på innsiden av en inert matriks, sistnevnte er formulert med en lipofil polymer i en overflate-hydrofil matriks. Sammensetningene ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved fraværet av en første fase i hvilken

5 medikamentet som er tilstede på overflaten av matriksen hurtig blir solubilisert, og ved det faktum at det amfifile laget kompenserer for den manglende affinitet av det vandige løsningsmidlet hvor de lipofile forbindelsene danner den indre inerte matriks.

Beskrivelse av oppfinnelsen

- 10 Oppfinnelsen tilveiebringer kontrollert frigivelse- og smaksmaskerende orale farmasøytiske sammensetninger inneholdende en aktiv ingrediens, som omfatter:
- a) en matriks bestående av lipofile forbindelser med smeltepunkt under 90°C i hvilke den aktive ingrediens er minst delvis inkorporert;
 - 15 b) en amfifil matriks;
 - c) en ytre hydrofil matriks bestående av hydrogeler i hvilken den lipofile matriks og den amfifile matriks er dispergert;
 - d) eventuelt andre eksipienter.

En ytterligere utførelse av oppfinnelsen tilveiebringer smaksmaskerende orale

20 farmasøytiske sammensetninger inneholdende en eller flere aktive ingredienser omfattende:

- en inert eller lipofil matriks bestående av C6-C20 alkoholer eller C8-C20 fettsyrer eller estere av fettsyrer med glyserol eller sorbitol eller andre polyalkoholer med karbonatomkjede ikke høyere enn seks;
- 25 - en amfifil matriks bestående av polare lipider av type I eller II eller glykoler som er delvis foretret med C1-C4 alkylkjeder;
- en ytre hydrofil matriks inneholdende ovennevnte matrikser, hovedsakelig dannet av sakkarid, dekstrin, polyalkohol eller celluloseforbindelser eller av hydrogeler;
- 30 - valgfrie eksipienter for å gi stabilitet til den farmasøytiske formulering.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved en fremgangsmåte omfattende de følgende trinn:

- 5 a) Den aktive ingrediens blir først inkorporert ved enkel knaing eller blanding i en matriks eller belegging bestående av forbindelser som har amfifile egenskaper, som vil bli ytterligere spesifisert under. De(t) aktive prinsipp(ene) kan blandes med de amfifile forbindelsene uten hjelp av løsningsmidler eller med små mengder vann-alkoholiske løsningsmidler.
- 10 b) Matriksen oppnådd i a) blir inkorporert i en lav-smeltende lipofil eksipient eller eksipientblanding under oppvarming for å mykgjøre og/eller smelte eksipienten selv, som derved inkorporerer den aktive ingrediensen ved enkel dispergering. Etter kjøling ved romtemperatur dannes en inert matriks, som kan reduseres i størrelse for å oppnå inerte matriksgranulater inneholdende aktiv ingrediens-partiklene.
- 15 c) De inerte matriks granulaterne blir deretter blandet sammen med en eller flere hydrofile vann-svellbare eksipienter. Blandingen blir deretter utsatt for komprimering eller tableting. På denne måten, når tabletten blir kontaktet med biologiske fluider, blir et høy-viskøst svellet lag dannet, som koordinerer løsningsmiddelmolekylene og virker som en barriere for penetrasjon av selve det
- 20 vandige fluidet innen den nye strukturen. Barrieren motvirker den begynnende "briste-effekten" forårsaket av oppløsningen av medikamentet inkorporert på innsiden av den inerte matriks, som i sin tur er innenfor den hydrofile matriks.

De amfifile forbindelsene som kan anvendes i henhold til oppfinnelsen omfatter polare lipider av type I eller II (lecitin, fosfatidylkolin, fosfatidyletanolamin), ceramider, glykolalkyletere slik som dietylenglykolmonometyleter (Transcutol®).

25

Den lipofile matriks består av substanser valgt fra umettede eller hydrogenerte alkoholer eller fettsyrer, salter, estere eller amider derav, fettsyre mono-, di-, eller triglyserider, de polyetoksylerede derivater derav, vokser, ceramider, kolesterolderivater eller blandinger derav som har smeltepunkt innen området på

30 40 til 90°C, foretrukket fra 60 til 70°C.

Hvis ønsket, kan fettsyrekalsiumsaltet inkorporeres inn i den lipofile matriks som deretter blir dispergert i en hydrofil matriks fremstilt med algininsyre, og derfor øker den hydrofile matriks' viskositet bemerkelsesverdig etter penetrasjon av løsningsmiddelfronten inntil kontakt med de lipofile matriks granulatene dispergert på innsiden.

Ifølge en utførelse av oppfinnelsen blir en amfifil matriks med høyt innhold av aktiv ingrediens, typisk fra 5 til 95% w/w, først fremstilt ved å dispergere den aktive ingrediens eller blandingen av aktive ingredienser i en blanding av amfifile forbindelser, slik som lecitin, andre type II polare lipider, overflateaktive forbindelser, eller i dietylenglykolmonoetyleter; den resulterende amfifile matriks blir deretter blandet eller knadd, vanligvis mens den er varm, med lipofile forbindelser som er passende for å danne en inert matriks, slik som mettede eller umettede fettsyrer, slik som palmitin-, stearin-, myristin-, laurin-, lauryl-, eller oleinsyrer eller blandinger derav med andre fettsyrer med kortere kjede, eller salter eller alkoholer eller derivater av de anførte fettsyrer, slik som mono-, di-, eller triglyserider eller estere med polyetylenglykoler, alene eller i kombinasjon med vokser, ceramider, kolesterolderivater eller andre apolare lipider i forskjellige forhold slik at smelte- eller mykningspunktene av de lipofile forbindelsesblandinger er innen området på 40 til 90°C, foretrukket fra 60 til 70°C.

Alternativt kan rekkefølgen for dannelse av de inerte og amfifile matrikser reverseres, og inkorporere den inerte matriks innen de amfifile forbindelsene.

Den resulterende inerte lipofile matriks blir redusert til granulater ved en ekstrusjons- og/eller en granuleringsprosess, eller enhver annen kjent prosess som bevarer den homogene dispersjons- og matriksstruktur av den startende blanding.

Den hydrofile matriks består av eksipienter kjent som hydrogeler, dvs. substanser som når de passerer fra den tørre tilstand til den hydratiserte, undergår den såkalte "molekylære relaksasjon", nemlig en bemerkelsesverdig økning i masse og vekt etter koordinasjonen av et stort antall vannmolekyler ved de polare gruppene tilstede i de polymere kjedene til selve eksipientene.

Eksempler på hydrogeler som kan anvendes ifølge oppfinnelsen er forbindelser valgt fra akryl- eller metakrylsyrepolymerer eller kopolymerer, alkylvinylpolymerer,

hydroksyalkylcelluloser, karboksyalkylcelluloser, polysakkarider, dekstriner, pektiner, stivelser og derivater, naturlige eller syntetiske gummier, algininsyre.

I tilfelle av smaksmaskerende formuleringer kan anvendelsen av polyalkoholer slik som xylitol, maltitol og mannitol som hydrofile forbindelser også være fordelaktig.

- 5 De lipofile matriksgranulater som inneholder den aktive ingrediens blir blandet med de hydrofile forbindelsene anført over i et vektforhold som typisk spenner fra 100:5 til 100:50 (lipofil matriks:hydrofil matriks). Deler av den aktive ingrediens kan eventuelt være blandet med hydrofile substanser for å tilveiebringe sammensetninger i hvilke den aktive ingrediens er dispergert både i den lipofile og
10 den hydrofile matriks, sammensetningene er foretrukket i form av tabletter, kapsler og/eller minitablerter.

- Komprimeringen av blandingen av lipofil og/eller amfifil matriks, hydrogel-dannende forbindelse og, eventuelt, aktiv ingrediens som ikke er inkorporert i den lipofile matriks, gir en makroskopisk homogen struktur i hele dens volum, nemlig
15 en matriks inneholdende en dispersjon av de lipofile granulaterne i en hydrofil matriks. Et lignende resultat kan også oppnås ved å belegge de lipofile matriksgranulater med et hydrofilt polymerbelegg.

- Tablettene som kan oppnås ifølge oppfinnelsen kan eventuelt utsettes for kjente beleggingsprosesser med en gastroresistant film, bestående av, for eksempel,
20 metakrylsyrepolymerer (Eudragit ®) eller cellulosederivater, slik som celluloseacetofalat.

Aktive ingredienser som passende kan formuleres ifølge oppfinnelsen omfatter:

- analgetika, slik som acetaminofen, fenacetin, natriumsalisylat;
- antitussiva, slik som dekstrometorfan, kodeinfosfat;
- 25 - bronkodilatorer, slik som albuterol, prokaterol;
- antipsykotika, slik som haloperidol, klorpromazin;
- antihypertensiver og koronare dilatorer, slik som isosorbid mono- og dinitrat, kaptopril;
- selektive β -2 antagonister, slik som salbutamol, terbutalin, efedrin,
30 orciprenalin sulfat;
- kalsiumantagonister, slik som nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil;
- anti-parkinson legemidler, slik som pergolid, karpidopa, levodopa;

- ikke-steroid antiinflammatoriske midler, slik som ketoprofen, ibuprofen, diklofenak, diflunisal, piroxikam, naproxen, ketorolak, nimesulid, tiaprofensyre, mesalazin (5-aminosalisylsyre);
- antihistaminer, slik som terfenidin, loratadin;
- 5 - antidiarøika og intestinale antiinflammatoriske midler, slik som loperamid, 5-aminosalisyl, olsalazin, sulfasalazin, budenosid;
- spasmolytika slik som oktylonium bromid;
- anksiolytika, slik som klordiazepoksid, oxazepam, medazepam, alprazolam, donazepam, lorazepam;
- 10 - orale antidiabetika, slik som glipizid, metformin, fenformin, gilclazin, glibenklamid;
- laxerende midler, slik som bisakodyl, natrium pikofosfat;
- antiepileptika, slik som valproat, karbamazepin, fenytoin, gabapentin;
- antitumor midler, slik som flutamid, etoposid;
- 15 - munnhule desinfeksjonsmidler eller antimikrobielle midler, slik som benzalkoniumklorid, cetyl pyridiniumklorid eller tibeazoniumjodid, og noen aminoderivater slik som benzydamin og klorheksidin så vel som saltene og derivatene derav;
- natriumfluorid.
- 20 Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan videre inneholde kommersielle eksipienter, for eksempel bioadhesive eksipienter slik som kitosaner, polyakrylamider, naturlige eller syntetiske gummier, akrylsyrepolymere.

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan inneholde mer enn en aktiv ingrediens, hver av dem er eventuelt inneholdt i den hydrofile matriks eller i den inerte amfifile

25 matriks, og er foretrukket i form av tabletter, kapsler eller minitabletter.

Uttrykt som oppløsningskarakteristikker, forårsaker kontakt med vann eller vandige fluider den umiddelbare penetrasjon av vann på innsiden av mer overflatelag av matriksen som, takket være nærværet av det vandige løsningsmidlet, sveller på grunn av utvidelsen av hydrogelenes polymerkjeder, hvilket gir opphav til en høy-

30 viskositets hydrert front som forhindrer den videre penetrasjon av selve løsningsmidlet og lineært bremser oppløsningsprosessen til et vel-bestemt punkt som kan være plassert ved omkring halve tykkelsen, inntil den ytterligere penetrasjon av vann ville forårsake desintegrasjonen av det hydrofile laget og derfor frigivelsen av innholdet som, bestående av inerte matriks granulater,

imidlertid induserer diffusjonsmekanismen som er typisk for disse strukturer og derfor videre bremser ytterligere oppløsningsprofilen av den aktive forbindelsen.

Nærværet av den amfifile matriks på innsiden av den lipofile matriks inert tillater å forhindre enhver ujevnhet av frigivelsesprofilen av den aktive ingrediens. De
 5 overflateaktive forbindelsene som er tilstede i den amfifile delen fremmer fuktbarheten til de porøse små kanaler som krysser den inerte matriks og forhindrer eller reduserer resistans til penetrasjon av løsningsmidlet på innsiden av den inerte matriks.

For å oppnå disse smaksmaskerende tablettene blir komponentene i den hydrofile
 10 matriks grundig valgt for å minimalisere frigivelsestiden av den aktive substans gjennom penetrasjon akselerert ved kanaliseringen induert av den hydrofile forbindelse.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen i større detalj.

EKSEMPEL 1

15 500 g aminosalisylsyre og 20 g oktyloniumbromid blir blandet med 10 g sojalecitin oppløst i 50 g av en vann:etylalkohol 1:3 blanding ved omkring 50°C. Etter homogenisering og tørking blir granulatene av den resulterende matriks behandlet i en kneter med 20 g karnaubavoks og 50 g stearinsyre, som varmes inntil homogen dispersjon, deretter kald-ekstrudert til små granulater. De inerte matriks granulater
 20 blir fylt i en blander i hvilken 30 g carbopol 971 P og 65 g hydroksypropylmetylcellulose blir sekvensielt tilsatt. Etter et første blandetrinn for homogen dispergering av pulvrene, blir 60 g mikrokrySTALLINSK cellulose og 5 g magnesiumstearat tilsatt. Etter blanding blir den ferdige blandingen tablettert til enhetlig vekt på 760 mg/tablett. De resulterende tabletter blir filmbelagt med
 25 celluloseacetofalat eller polymetakrylater og en mykgjører for å tilveiebringe gastrisk resistans og forhindre den tidlige frigivelsen av produkt i magen.

De resulterende tabletter, når utsatt for oppløsningstest i simulert magesaft, har vist en frigivelse av de aktive prinsipper som har den følgende profil: etter 60 minutter ikke mer enn 30%, etter 180 minutter ikke mer enn 60%, etter 5 timer
 30 ikke mer enn 80%.

EKSEMPEL 2

50 g dietylenglykolmonoetyler blir homogent fordelt i 500 g mikrokrySTALLinsk cellulose; deretter blir 100 g Budesonid tilsatt og blandet til fullstendig homogenisering. Denne blandingen blir videre tilsatt til 400 g Budesonid, deretter dispergert i
5 en mikser inneholdende 100 g karnaubavoks og 100 g stearinsyre forvarmet til en temperatur på 60°C. Etter knaing i 5 minutter blir blandingen kjølt til romtemperatur og ekstrudert i granulater på størrelse under 1 mm.

En passende blander blir fylt med matriksgranulatene fremstilt som følger og de følgende mengder hydrofile eksipienter: 1500 g hydroksypropylmetylcellulose og
10 500 g polykarbofil.

Komponentene blir blandet til fullstendig homogen dispersjon av matriksene, deretter tilsatt med 2450 g mikrokrySTALLinsk cellulose, 400 g laktose, 100 g kolloidal silika og 50 g magnesiumstearat. Etter ytterligere 5 minutters blanding blir blandingen tablettet til enhetsvekt på 250 mg/tablett.

15 EKSEMPEL 3

850 g metformin blir dispergert i en granulator/kneter med 35 g dietylenglykolmonoetyler tidligere smeltet med 100 g stearinsyre og 55 g karnaubavoks. Systemet blir varmet for å utføre granuleringen av den aktive ingrediensen i den inerte matriks. De resulterende 1040 g formulering blir tilsatt
20 med 110 g hydroksypropylmetylcellulose og 20 g magnesiumstearat.

Den ferdige blandingen blir tablettet til enhetsvekt på 1170 mg/tablett ekvivalent med 850 g aktiv ingrediens.

De resulterende tabletter, når utsatt for oppløsningstest i simulert magesaft, har vist en frigivelse av de aktive prinsipper som har den følgende profil: etter 60
25 minutter ikke mer enn 35%, etter 180 minutter ikke mer enn 60%, etter 5 timer ikke mer enn 80%.

EKSEMPEL 4

120 g oktyloniumbromid blir dispergert i en granulator/kneter med 30 g stearinsyre og 15 g bivoks i hvilken 10 g dietylenglykolmonoetylen tidligere hadde blitt smeltet.

- 5 Systemet blir varmet for å utføre granuleringen av den aktive ingrediensen i den inerte matriks. De resulterende 10 g formulering blir tilsatt med 5 g hydroksypropylmetylcellulose og 5 g polykarbofyl, 2 g magnesiumstearat og 3 g mikrokrystallinsk cellulose.

- 10 Den ferdige blandingen blir tablettet til enhetsvekt på 200 mg/tablett ekvivalent til 120 mg aktiv ingrediens.

De resulterende tabletter, når utsatt for oppløsningstest i simulert magesaft, har vist en frigivelse av de aktive prinsipper som har den følgende profil: etter 60 minutter ikke mer enn 25%; etter 180 minutter ikke mer enn 50%; etter 5 timer ikke mer enn 70%.

15 **EKSEMPEL 5**

- 20 12 g dietylenglykolmonoetyleter blir fylt på 6 g mikrokrystallinsk cellulose og 6 g kalsiumkarbonat, deretter blir 100 g Gabapentin tilsatt og blandingen blir homogenisert. Deretter blir 800 g Gabapentin tilsatt som blir dispergert i en granulator/kneter med 4,5 g hvit voks og 5 g stearinsyre. Systemet blir varmet for å utføre granuleringen av den aktive ingrediensen i den inerte matriks. Den resulterende 916,5 g formulering blir tilsatt med 39,5 g hydroksypropylmetylcellulose, 10 g algininsyre, 11 g magnesiumstearat og 6 g syloid. Den ferdige blandingen blir tablettet til enhetsvekt på 1000 mg/tablett ekvivalent med 900 mg aktiv ingrediens.

25 **EKSEMPEL 6**

50 g (25 g) karbidopa og 200 g (100 g) levidopa blir dispergert i en granulator/kneter med 60 g (30 g) stearinsyre og 30 g (15 g) gul voks, i hvilken 10 g (5 g) dietylenglykolmonoetyleter tidligere hadde blitt smeltet.

Systemet blir varmet for å utføre granuleringen av den aktive ingrediens i den inerte matriks. De resulterende 340 g (170 g) formulering blir tilsatt med 20 g (10 g) hydroksypropylmetylcellulose, 10 g (5 g) xantangummi, 16 g (8 g) mikrokrySTALLinsk cellulose, 4 g (2 g) magnesiumstearat.

- 5 Den ferdige blandingen blir tablettet til enhetsvekt på 400 (200) mg/tablett ekvivalent med 50 (25) mg karbidopa og 200 (100) mg dilevidopa.

EKSEMPEL 7

4 g Nimesulid blir solubilisert i 50 g dietylenglykolmonoetyler, deretter blir 100 g mikrokrySTALLinsk cellulose tilsatt for å oppnå en homogen blanding.

- 10 Den resulterende blanding blir tilsatt i en granulator/ kneter med 196 g Nimesulid, 50 g stearinsyre og 25 g karbaubavoks. Systemet blir varmet for å utføre granuleringen av den aktive ingrediens i det inerte og amfifile matrikssystem.

- 425 g av det resulterende granulat blir tilsatt med 60 g
15 hydroksypropylmetylcellulose, 5 g polykarbofil og 10 g magnesiumstearat.

Den ferdige blandingen blir tablettet til enhetsvekt på 500 mg/tablett ekvivalent med 200 mg aktiv ingrediens.

- De resulterende tabletter, når utsatt for oppløsningstest i simulert magesaft, har vist en frigivelse av de aktive prinsipper som har den følgende profil: etter 1 time
20 ikke mer enn 25%, etter 2 timer ikke mer enn 40%, etter 4 timer ikke mer en 60%, etter 8 timer ikke mer enn 90%.

EKSEMPEL 8

- 500 g propionylkarnitin blir dispergert i en granulator/ kneter med 90 g stearinsyre og 40 g karnaubavoks, i hvilke 20 g dietylenglykolmonoetyler tidligere hadde blitt
25 smeltet. Systemet blir varmet for å utføre granuleringen av den aktive ingrediens i den inerte/amfifile matriks. De resulterende 650 g formulering blir tilsatt med 60 g hydroksypropylmetylcellulose og 10 g magnesiumstearat.

Den ferdige blanding blir tablettert til enhetsvekt på 720 mg/tablett ekvivalent med 500 mg aktiv ingrediens.

De resulterende tabletter, når utsatt for oppløsningstest i simulert magesaft, har vist en frigivelse av de aktive prinsipper som har den følgende profil: etter 60
 5 minutter ikke mer enn 40%, etter 180 minutter ikke mer enn 60%, etter 4 timer ikke mer enn 80%, etter 8 timer ikke mer enn 90%.

EKSEMPEL 9

Ett kg Nimesulid blir plassert i en granulator med høy ytelse, forvarmet til omkring 70°, sammen med 200 g cetylalkohol og 25 g glycerylpalmitostearat; blandingen
 10 blir knadd i omkring 15 minutter og rørt mens temperaturen reduseres til omkring 30°C. Den resulterende inerte matriks blir tilsatt, ved å beholde røring og knaing under kjøling, med 50 g sojalecitin og 50 g etylenglykolmonoetyleter. Granulatet blir ekstrudert gjennom en metallisk sil med passende størrelse og blandet med 50
 15 g hydroksypropylmetylcellulose, 1320 kg maltodekstriner, 2 kg laktose-celluloseblanding, 50 g kolloidal silika, 40 g aspartam, 150 g sitronsyre, 75 g smaksstoff og 65 g magnesiumstearat. Den ferdige blandingen blir tablettert til enhetsvekt på omkring 500 mg, som har en hardhet som er passende for å bli oppløst i munnen og en behagelig smak.

EKSEMPEL 10

20 Ved drift som i det foregående eksempel, blir tyggbare tabletter fremstilt ved å erstatte dekstrin med mannitol og laktose-cellulose blandingen med xylitol. De resulterende tabletter har behagelig smak og gir ved tygging en følelse av friskhet som forbedrer smaken.

EKSEMPEL 11

25 Ved drift som beskrevet i eksempel 9, men med de følgende komponenter:

- aktiv ingrediens: ibuprofen mg 100
- lipofil/inert matrikskomponent: cetylalkohol mg 15

- amfifil matrikskomponent: sojalecitin	mg	8
- hydrofile matrikskomponenter: mannitol	mg	167
- maltodekstriner	mg	150
- metylhydroksypropylcellulose	mg	30
- adjuvanter: aspartam	mg	15
- smaksstoff	mg	5
- kolloidal silika	mg	5
- magnesiumstearat	mg	5

500 mg enhetsvekt tabletter blir oppnådd, som undergår progressiv erosjon etter bukkal administrasjon, og effektivt maskerer den bitre, irriterende smaken av den aktive ingrediens.

EKSEMPEL 12

5 Ved drift som beskrevet i eksempel 9, men med de følgende komponenter:

- aktiv ingrediens: diklofenaknatrium	mg	25
- lipofil/inert matrikskomponent: cetylalkohol	mg	5
- glyserol palmitostearat	mg	5
- amfifil matrikskomponent: sojalecitin	mg	7
- hydrofile matrikskomponenter: xylitol	mg	168
- maltodekstriner	mg	150
- hydroksypropylmetylcellulose	mg	20

- adjuvanter: aspartam	mg	5
- smaksstoff	mg	5
- kolloidal silika	mg	5
- magnesiumstearat	mg	5

400 mg enhetsvekt tabletter blir oppnådd, som undergår progressiv erosjon etter bukkal administrasjon, og effektivt maskerer den irriterende smaken av den aktive ingrediens.

EKSEMPEL 13

5 Ved drift som beskrevet i eksempel 9, men med de følgende komponenter:

- aktiv ingrediens: klorheksidin	mg	2,5
- lipofil/inert matrikskomponent: cetylalkohol	mg	0,5
- glyserol palmitostearat	mg	0,5
- amfil matrikskomponent: dietylglykolmonoetyler	Mg	0,3
- hydrofile matrikskomponenter: xylitol	Mg	38
- maltodekstriner	Mg	96
- hydroksypropylmetylcellulose	Mg	10
- adjuvanter: aspartam	Mg	3
- smaksstoff	Mg	5
- kolloidal silika	Mg	2
- magnesiumstearat	Mg	2

150 mg enhetsvekt tabletter blir oppnådd, som undergår progressiv erosjon etter bukkal administrasjon, og effektivt maskerer den irriterende smaken av den aktive ingrediens.

EKSEMPEL 14

- 5 Ett kg Nimesulid blir plassert i en granulator med høy ytelse, forvarmet til omkring 70°C, sammen med 125 g cetylalkohol: blandingen blir knadd i omkring 15 minutter og rørt mens temperaturen senkes til omkring 30°C, deretter tilsatt med 30 g lecitin. Den resulterende matriks blir deretter ekstrudert gjennom en metallisk sil med passende størrelse og blandet med 2,415 kg laktose, 1,0 kg malto-
- 10 dekstriner, 50 g hydroksypropyl metylcellulose, 50 g kolloidal silika, 40 g aspartam, 150 g sitronsyre, 75 g smaksstoff og 65 g magnesiumstearat. Den ferdige blandingen blir tablettet til omkring 500 mg tabletter, som har en hardhet som er passende for å bli oppløst i munnen og behagelig smak.

P a t e n t k r a v

1. Kontrollert frigivelse- og smaksmaskerende orale farmasøytiske sammensetninger inneholdende en aktiv ingrediens, som omfatter:
 - a) en matriks bestående av lipofile forbindelser med smeltepunkt under 90°C i hvilke den aktive ingrediens er minst delvis inkorporert;
 - b) en amfifil matriks;
 - c) en ytre hydrofil matriks bestående av hydrogeler i hvilken den lipofile matriks og den amfifile matriks er dispergert;
 - d) eventuelt andre eksipienter.
2. Smaksmaskerende sammensetninger ifølge krav 1, som omfatter en lipofil matriks, en amfifil matriks og en hydrofil matriks, i hvilke den lipofile matriks består av C₆-C₂₀ alkoholer eller C₈-C₂₀ fettsyrer eller estere av fettsyrer med glyserol eller sorbitol eller andre polyalkoholer med karbonatomkjede ikke høyere enn seks.
3. Sammensetninger ifølge ethvert av krav 1 eller 2, i hvilke de amfifile forbindelsene er polare lipider av type I eller II (lecitin, fosfatidylkolin, fosfatidyletanolamin), ceramider, glykolalkyletere, estere av fettsyrer med polyetylenglykoler eller dietylenglykoler.
4. Sammensetninger ifølge krav 1 eller 2, i hvilke den lipofile matriks består av forbindelse valgt fra umettede eller hydrogenerte alkoholer eller fettsyrer, salter, estere eller amider derav, mono-, di- eller triglyserider av fettsyrer, de polyetoksylerede derivater derav, vokser, kolesterolderivater.
5. Sammensetninger ifølge ethvert av foregående krav, i hvilke den hydrofile matriks består av hydrogel-dannende forbindelser.
6. Sammensetninger ifølge krav 5, i hvilke den hydrofile matriks består av forbindelser valgt fra akryl- eller metakrylsyrepolymerer eller kopolymerer, alkylvinylpolymerer, hydroksyalkylcellulose, karboksyalkylcellulose, polysakkarider, dekstriner, pektiner, stivelser og derivater, algininsyre, naturlige eller syntetiske gummier, polyalkoholer.

7. Sammensetninger ifølge ethvert av foregående krav, som omfatter et gastro-resistant belegg.
8. Sammensetninger ifølge krav 7, i hvilke det gastro-resistente belegg består av metakrylsyrepolymerer eller
5 cellulosederivater.
9. Sammensetninger ifølge ethvert av foregående krav, i hvilke den aktive ingrediens er fullt inneholdt i den lipofile amfile matriks, i formen av tabletter, kapsler eller minitabler.
10. Sammensetninger ifølge ethvert av krav 1 til 9,
10 i hvilke den aktive ingrediensen er dispergert både i den hydrofile matriks og i den lipofile/amfile matriks, i formen av tabletter, kapsler eller minitabler.
11. Sammensetninger ifølge ethvert av foregående krav, i hvilke den aktive ingrediens tilhører de terapeutiske klassene av analgetika, antitussiva, bronkodilatorer, antipsykotika, selektive β -2 antagonist, kalsium-
15 antagonist, anti-parkinson legemidler, ikke-steroide antiinflammatoriske midler, antihistaminer, antidiarøika og intestinale antiinflammatoriske midler, spasmolytika, anksiolytika, orale antidiabetika, lakserende midler, antiepileptika, topiske antimikrobielle midler.
12. Sammensetninger ifølge krav 10,
20 i hvilke den aktive ingrediensen er valgt fra mesalazin (5-aminosalisylsyre), budesonid, metformin, oktyloniumbromid, gabapentin, karbidopa, nimesulid, propionylkarnitin, isosorbid mono- og dinitrat, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, diklofenak, tiaprofensyre, nimesulid, klorheksidin, benzydamin, tbezoniumjodid, cetylpyridiniumklorid, benzalkoniumklorid, natri-
25 umfluorid.
13. Sammensetninger ifølge ethvert av foregående krav, som inneholder bioadhesive substanser.
14. Farmasøytiske sammensetninger ifølge foregående krav, i formen av tabletter som er tyggbare eller eroderbare i det bukkale hulrom eller i den første
30 del av fordøyelseskanalen.