



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **312123**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 9/32

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19940642	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1994.02.24	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1994.02.24	(30) Prioritet	1993.02.25, US, 23227
(41) Alm. tilgj.	1994.08.26		
(45) Meddelt dato	2002.03.25		

(71) Patenthaver	Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, US
(72) Oppfinner	Scott Max Herbig, Bend, OR, US Kelly Lincoln Smith, Bend, OR, US
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) **Benevnelse** **Osmotiske anordninger for fordeling av et formålstjenlig middel til et vandig miljø**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag**

Osmosesprengende anordning for fordeling av et formålstjenlig middel i et vandig miljø. Anordningen omfatter et formålstjenlig middel og et osmosemiddel omgitt i det minste delvis av en halvgjennomtrengelig membran. Alternativt kan det formålstjenlige middel også virke som osmosemiddelet. Den halvgjennomtrengelige membran er gjennomtrengelig for vann og hovedsakelig ugjennomtrengelig for det formålstjenlige middel og osmosemiddelet. Et utløser-hjelpemiddel er knyttet til den halvgjennomtrengelige membran (det sammenknytter f.eks. to kapselhalvdeler). Utløserhjelpemiddelet aktiveres ved en pH på fra 3 til 9 og utløser den endelige, men plutselige, avgivelse av det formålstjenlige middel. Disse anordninger muliggjør pH-utløst frigjøring av kjernen med det formålstjenlige middel som en éngangsdose ved osmotisk sprengig.

Denne oppfinnelse angår osmotiske anordninger for fordeling av et formålstjenelig middel til et vandig miljø.

I en osmotisk anordning suges vann inn i anordningen over en halvgjennomtrengelig membran på grunn av en lavere konsentrasjon av vann i anordningskjernen enn i anvendelsesomgivelsene. Dette skaper et positivt hydrostatisk trykk i anordningskjernen, som resulterer i frigjøring av det formålstjenelige middel som finnes i kjernen.

5 De fleste osmotiske avgivelsessystemer gir vedvarende avgivelse av et formålstjenelig middel (f.eks. R.W. Baker, 1987, Controlled Release of Biologically Active Agents John Wiley & Sons s. 132-155; og K.L. Smith og S.M. Herbig, 1992 "Controlled Release" i Membrane Handbook, W.S.W. Ho og K.K. Sirkar, red., Van Nostrand Reinhold, s. 915-935).

10 Det er også blitt utviklet osmotiske anordninger som frigjør det formålstjenelige middel som en engangsdose (osmotiske støtdosesystemer) (f.eks. US patenter nr. 3.247.066, 3.952.741, 4.016.880 og 4.177.256). Frigjøring av de formålstjenelige midler startes straks avgivelsesanordningen nedsenkes i vandige løsninger.

Ved en alternativ metode for avgivelse av formålstjenelige midler er det blitt
15 utviklet anordninger som oppløses ved en spesifikk pH for frigjøring av middelet. Frigjøring av det formålstjenelige middel fra disse preparater forårsakes ved oppløsning av det enteriske belegg og etterfølgende oppløsning og/eller diffusjon av kjernekomponentene inn i en mottagerløsning. Materialer som oppløses på grunn av spesifikk pH, anvendes vanligvis i den farmasøytiske industri som belegg for tabletter,
20 partikler og kapsler. Anvendelse av pH-følsomme materialer som belegg, er beskrevet i de fleste referansebøker som beskriver farmasøytiske preparater.

pH-følsomme materialer er typisk blitt anvendt som belegg for beskyttelse av ustabile formålstjenelige midler, eller for innkapsling av irriterende formålstjenelige midler under passasje gjennom magesekken, og deretter frigjøring av det formåls-
25 tjenelige middel kort tid etter at det er kommet inn i tynntarmen. Disse belegg er blitt modifisert under oppnåelse av lengre tidsforsinkelser før frigjøringen, slik at det

formålstjenelige middel kan frigjøres i den nedre ende av tynntarmen eller i tykktarmen. Disse belegg fungerer imidlertid på lignende måte som vanlige enteriske belegg. pH-følsomme belegg som gir avgivelse i tykktarmen, er blitt beskrevet i patenter såsom US 4.910.021 og WO 9001329. US patent 4.910.021 beskriver anvendelse av pH-følsomt materiale til belegging av en kapsel, og WO 9001329 beskriver pH-følsomme belegg på perler inneholdende syre. Syren i perlekjernen forlenger oppløsningen av det pH-følsomme belegg.

Anvendelse av pH-følsomme materialer alene for oppnåelse av sted-spesifikk avgivelse er vanskelig på grunn av problemet med lekkasje av formålstjenelig middel før frigjøringsstedet eller før ønsket avgivelsestid. Typisk frigjøres 10-30% av den totale mengde formålstjenelig middel for tidlig. Dessuten er det vanskelig å oppnå lange tidsforsinkelser før frigjøring av den aktive bestanddel etter utsettelse for høy pH (på grunn av hurtig oppløsning eller nedbryting av de pH-følsomme materialer).

Det finnes også hybridsystemer hvor pH-følsomme materialer og osmotiske avgivelsessystemer er kombinert. Disse anordninger tilveiebringer forsinket starting av vedvarende frigjøring av det formålstjenelige middel. I én anordning oppløser en pH-følsom matriks eller et belegg frigjørende osmotiske anordninger som gir vedvarende frigjøring av det fordelaktige middel (US patenter nr. 4.578.075, 4.681.583 og 4.851.231). En andre anordning består av et halvgjennomtrengelig belegg laget av en polymerblanding av uløselig og pH-følsomt materiale. Etter hvert som pH øker, øker gjennomtrengeligheten av belegget, hvorved hastigheten av frigjøring av formålstjenelig middel øker (US patenter nr. 4.096.238, 4.503.030, 4.522,625 og 4.587.117).

Et annet system består av en osmotisk "drive-trekke"-anordning med en pH-følsom barriere inne i det halvgjennomtrengelige belegg. Den pH-følsomme barriere forsinket vedvarende osmotisk avgivelse inntil det oppløses i løsning med høy pH (US patent nr. 4.904.474). I enda et annet system har anordningen et trilaminat-belegg som består av et halv-gjennomtrengelig belegg, et fettsyresalt-belegg eller et belegg for osmotisk oppløst stoff, og et ytre entero-belegg. På grunn av oppløsning av det ytre enteriske lag, startes vedvarende osmotisk avgivelse av det formålstjenelige middel etter utsettelse for løsninger med høy pH (US patenter nr. 4.627.851, 4.693.895 og 4.705.515).

De fire ovenfor beskrevne osmotiske anordninger med pH-følsomme belegg tilveiebringer vedvarende frigjøring av formålstjenelig middel gjennom en legemiddel-avgivelsesåpning ved osmotisk pumping. Nøkkelen til driften av disse osmotiske systemer er en økning i beleggets gjennomtrengelighet etter hvert som de pH-
5 følsomme belegg oppløses. Frigjøringskinetikken påvirkes av det pH-følsomme materialet enten ved regulering av avgivelsestiden og/eller -stedet eller avgivelses-hastigheten.

Skjønt de ovennevnte anordninger utgjør et betydelig fremskritt på området osmotiske avgivelsesanordninger, leter man stadig etter alternative osmotiske
10 avgivelsesanordninger.

Oppfinnelsen er rettet mot en osmosesprengende avgivelsesanordning for fordeling av et formålstjenelig middel i et vandig miljø.

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgende osmotisk anordning for fordeling av et formålstjenelig middel til et vandig miljø, kjennetegnet ved at den omfatter:

- 15 a. et formålstjenelig middel;
- b. et osmosemiddel;
- c. en vegg som omgir det formålstjenelige middel og osmosemiddelet, idet veggen i det minste delvis er dannet av en halvgjennomtrengelig membran som er gjennomtrengelig for det vandige miljø og hovedsakelig ugjennomtrengelig for
20 det formålstjenelige middel og osmosemiddelet; og
- d. pH-følsomt utløserhjelpemiddel for utløsning av sprengingsanordningen, frigjøring av formålstjenelig middel og kjerne som en bolus, idet utløserhjelpemiddelet er festet til den halvgjennomtrengelige membran og utløserhjelpemiddelet aktiveres ved en forutbestemt pH på fra 3-9.

25 Det er videre beskrevet osmotisk anordning for fordeling av et formålstjenelig middel til et vandig miljø, kjennetegnet ved at det omfatter:

- a. et osmotisk formålstjenelig middel;
- b. en vegg som omgir det formålstjenelige middel, idet veggen i det minste delvis er dannet av en halvgjennomtrengelig membran som er gjennomtrengelig for
30 det vandige miljø og hovedsakelig ugjennomtrengelig for det formålstjenelige middel; og

- c. pH-følsomt utløserhjelpemiddel for utløsning av sprenging av anordningen, frigjøring av formålstjenelig middel og kjerne som en bolus, idet utløserhjelpemiddelet er festet til den halvgjennomtrengelige membran, og utløserhjelpemiddelet aktiveres ved en forutbestemt pH på fra 3-9.

5 Anordningen omfatter følgelig et formålstjenelig middel og et osmosemiddel ("osmagent") (det formålstjenelige middel kan også være osmosemiddelet) omgitt i det minste delvis av en halvgjennomtrengelig membran. Den halvgjennomtrengelige membran er gjennomtrengelig for vann og hovedsakelig ugjennomtrengelig for det formålstjenelige middel og osmosemiddelet. Et utløserhjelpemiddel er knyttet til den
10 halvgjennomtrengelige membran. Utløser-hjelpemiddelet aktiveres ved en pH på fra 3 til 9 og utløser den endelige, men plutselige, avgivelse av det formålstjenelige middel.

Disse anordninger muliggjør pH-utløst frigjøring av kjernen med det formålstjenelige middel som en éngangsdose (f.eks. en kjerne) ved osmotisk sprenging. Dessuten muliggjør disse anordninger regulering av tidsforsinkelsen før avgivelse, idet
15 de tilveiebringer stedspesifikk avgivelse av det formålstjenelige middel.

Andre formål, trekk og fordeler ved oppfinnelsen vil bli mer åpenbare for fagfolk på området ut fra den følgende detaljerte beskrivelse, i forbindelse med figurene og de medfølgende krav.

Det vises nå til tegningene.

20 Fig. 1 er et tverrsnitt av en kapsel som er et eksempel ifølge denne oppfinnelse.

Fig. 2 er et tverrsnitt av en tablett som er et eksempel ifølge denne oppfinnelse.

Fig. 3 er et diagram over bruddtider og -områder for blandede Eudragit RL/Eudragit S-100-filmer nedsenket i intestinalbuffer.

Fig. 4 er et diagram over bruddtider og -områder for blandede PMMA/Eudragit
25 S-100-filmer nedsenket i intestinal-buffer.

Fig. 5 er et diagram over bruddtider og -områder for filmer som består av 20% PMMA og 80% Eudragit S-100 nedsenket i intestinalbuffer.

Fig. 6 er et diagram over frigjøringshastighet som viser utbryting av pseudoefedrin fra tabletter belagt med 30/70 CA/CAP og undersøkt i gastrisk buffer
30 med pH 1,2 og deretter overført til intestinalbuffer.

Fig. 7 er et diagram over frigjøringshastighet for tabletter belagt med 30/70

CA/CAP undersøkt som kontroller i gastrisk buffer med pH 1,2.

Fig. 8 er et diagram over frigjøringshastighet som viser utbryting av pseudoefedrin fra kapsel med pH-utløst membran-forsegling av typen 20/80 PMMA/Eudragit S-100 undersøkt i gastrisk buffer med pH 1,2 og deretter overført til intestinalbuffer.

Fig. 9 er et diagram over frigjøringshastighet som viser meget lite pseudoefedrin frigjort fra kapsler med en pH-utløst membran-forsegling av typen 20/80 PMMA/Eudragit S-100, undersøkt i gastrisk buffer med pH 1,2.

Fig. 10 er et diagram over frigjøringshastighet, som viser avgivelse av pseudoefedrin med pH-utløst membranbelegg av typen 50/50 CA/CAP, undersøkt i gastrisk buffer med pH 1,2 og deretter overført til intestinalbuffer.

Fig. 11 er et diagram over utbrytingstider sammenstilt med beleggtykkelse for tabletter belagt med pH-utløst membran av typen 50/50 CA/CAP, undersøkt i gastrisk buffer med pH 1,2 og deretter overført til intestinalbuffer.

Fig. 12 er et diagram over utbrytingstider for tabletter i intestinalbuffer med belegg fremstilt under anvendelse av forskjellige forhold mellom CA og CAP.

Fig. 13 er et diagram over utbrytingstider for kapsler i intestinalbuffer med forseglinger fremstilt under anvendelse av forskjellige konsentrasjoner av PMMA og Eudragit S-100.

Fig. 14 er et diagram over utbrytingstider for tabletter i intestinalbuffer med belegg med forskjellige tykkelser og CAP-innhold.

Fig. 15 er et diagram over utbrytingstider for tabletter belagt med 30/70 CA/CAP sammenstilt med tid i gastrisk buffer med pH 1,2 før overføring til intestinalbuffer.

Fig. 16 er et diagram over utbrytingstider for perler sammenstilt med tid i gastrisk buffer med pH 1,2 før overføring til intestinalbuffer.

Fig. 17 er et diagram over utbrytingstider for kapsler i intestinalbuffer etter forskjellige tidsrom i gastrisk buffer med pH 1,2.

Fig. 18 er et diagram over frigjøringshastighet som viser intet pseudoefedrin frigjort fra tabletter belagt med et halv-gjennomtrengelig belegg av typen CA før sprenging etter ca. 1,5 timer.

Fig. 19 er et diagram over vann-vektøking sammenstilt med tiden for tabletter belagt med 30/70 CA/CAP undersøkt i gastrisk buffer med pH 1,2, overført til intestinalbuffer.

Fig. 20 er et diagram over prosentvis legemiddelfrigjøring sammenstilt med tiden for vanlig entero-belagt aspirin og for to preparater av pseudoefedrintabletter belagt med pH-utløst membran.

Hvilken som helst halvgjennomtrengelig membran (membran-anordning) som gir tilstrekkelig strukturell understøttelse og gir diffusjon av det vandige medium inn i kjernen mens frigjøring av det formålstjenelige middel inhiberes før sprenging av anordningen, kan anvendes. Med halvgjennomtrengelig menes at gjennomtrengeligheten av membranen for vann er minst fem ganger større enn gjennomtrengeligheten av den halvgjennom-trengelige membran for det formålstjenelige middel, osmosemiddelet og andre eksipienser. Med vandig medium menes en blanding som inneholder vann som hoved-væskekomponent (f.eks. fysiologiske fluider, løsninger av organiske eller uorganiske substanser, spesielt elektrolytter og blandinger av substans i vann). Skjønt den halvgjennomtrengelige membran typisk fullstendig omgir det formålstjenelige middel, kan den halvgjennomtrengelige membran blandes med en ugjennomtrengelig veggdel under fullstendig omslutning av det formålstjenelige middel, hvis ønskelig. Det halvgjennomtrengelige membranmaterialet har en kombinasjon av tykkelse og materialstyrke slik at straks det ønskede hydrostatiske trykk er blitt dannet (på grunn av diffusjon av vann inn i anordningen) inne i kjernen, brytes membranen slik at det formålstjenelige middel frigjøres. Membranen har fortrinnsvis en tykkelse på fra 1 μm til 1 mm. Membranen har fortrinnsvis en tykkelse på fra 10 μm til 300 μm for helbredelsesanvendelser for mennesker. Den halvgjennomtrengelige membran kan være en tett film, en kompositt, ha asymmetrisk struktur, være mikroporøs, osv. Siden membranen må forbli halvgjennomtrengelig, har mikroporøse membraner med stort hulrom fortrinnsvis hinner eller tette lag som er typiske for asymmetriske membraner, eller de er ugjennomtrengelige for flytende vann, men gjennomtrengelige for vann i gass-fase. Når det gjelder mikroporøse membraner, kan den totale porøsitet (dvs. hulromsvolum) typisk variere fra 20-95%. Den maksimale porestørrelse har fortrinnsvis en diameter på fra 0,01 μm til 100 μm .

Den halvgjennomtrengelige membran består fortrinnsvis av polymerer eller av voksmaterialer, skjønt hensiktsmessig behandlede uorganiske materialer så som keramikk, metaller eller glass kan anvendes. Halvgjennomtrengelige membranpolymerer som kan anvendes er angitt nedenfor. Polymerens molekylvekt bør være slik at polymeren er fast ved anvendelsestemperaturen og hensiktsmessig for anvendelsen (f.eks. farmasøytisk akseptabel).

Cellulose-estere såsom celluloseacetat, celluloseacetat-acetoacetat, celluloseacetat-benzoat, celluloseacetat-butyrsulfonat, celluloseacetat-butytrat, celluloseacetat-butytratsulfat, celluloseacetat-butytratvalerat, celluloseacetat-kaprat, celluloseacetat-kaproat, celluloseacetat-kaprylat, celluloseacetat-karboksymetyloksypropionat, celluloseacetatkloracetat, celluloseacetat-dimetaminoacetat, celluloseacetat-dimetyl-aminoacetat, celluloseacetat-dimetylsulfamat, celluloseacetat-dipalmitat, celluloseacetat-dipropylsulfamat, celluloseacetat-etoksyacetat, celluloseacetat-etylkarbammat, celluloseacetat-etylkarbonat, celluloseacetat-etyloksalat, celluloseacetat-furoat, celluloseacetat-heptanoat, celluloseacetat-heptylat, celluloseacetat-isobutytrat, celluloseacetat-laurat, celluloseacetat-metakrylat, celluloseacetat-metoksyacetat, celluloseacetat-metylkarbammat, celluloseacetat-metylsulfonat, celluloseacetat-myristat, celluloseacetat-oktanat, celluloseacetat-palmitat, celluloseacetat-ftalat, celluloseacetat-propionat, celluloseacetat-propionatsulfat, celluloseacetat-propionatvalerat, celluloseacetat-p-toluensulfonat, celluloseacetat-suksinat, celluloseacetat-sulfat, celluloseacetat-trimellitit, celluloseacetat-tripropionat, celluloseacetat-valerat, cellulosebenzoat, cellulosebutytratnaftylat, cellulosebutytrat, celluloseklorbenzoat, cellulosecyanoacetater, cellulosedikaprylat, cellulosedioktanat, cellulosedipentanat, cellulosedipentanlat, celluloseformiat, cellulosemetanakrylater, cellulosemetoksybenzoat, cellulosenitrat, cellulosenitrobenzoat, cellulosefosfat (natriumsalt), cellulosefosfinater, cellulosefosfitter, cellulosefosfonater, cellulosepropionat, cellulosepropionat-krotonat, cellulosepropionat-isobutytrat, cellulosepropionat-suksinat, cellulose-sterat, cellulosesulfat (natriumsalt), celluloseetriacetat, celluloseetrikaprylat, celluloseetrimformiat, celluloseetriheptanater, celluloseetriheptylat, celluloseetrilaurat, celluloseetrimyristat, celluloseetritrinat, celluloseetriotkanoat, celluloseetripalmitat, celluloseetripionat, cellulose-trisuksinat, celluloseetriverat, cellulosevaleratpalmitat.

Celluloseetere såsom 2-cyanoetylcellulose, 2-hydroksybutylmetylcellulose, 2-hydroksyetylcellulose, 2-hydroksy-etyetylcellulose, 2-hydroksyetylmetylcellulose, 2-hydroksypropylcellulose, 2-hydroksypropylmetylcellulose, dimetoksy-etylcelluloseacetat, etyl-2-hydroksyletylcellulose, etyl-cellulose, etylcellulosesulfat, etylcellulose-dimetylsulfamat, metylcellulose, metylcelluloseacetat, metylcyanoetylcellulose, natriumkarboksymetyl-2-hydroksyetylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose.

Polysulfoner såsom polyetersulfoner.

Polykarbonater.

Polyuretraner.

Polyvinylacetater.

Polyvinylalkoholer.

Polyestere.

Polyalkaner såsom polyetylen, etylenvinylalkohol-kopolymer, polypropylen, poly(1,2-dimetyl-1-butenylen), poly(1-brom-1-butenylen), poly(1-buten), poly(1-klor-1-butenylen), poly(1-dekyl-1-butenylen), poly(1-heksan), poly(1-isopropyl-1-butenylen), poly(1-penten), poly(3-vinylpyrien), poly(4-metoksy-1-butenylen), poly(etylen-kometylenstyren), polyvinyl-klorid, poly(etylen-ko-tetrafluoretylen), poly(etylen-tereftalat), poly(dodekafluorbutoksyletylen), poly(heksa-fluorpropylen), poly(heksyl-oksyetylen), poly(isobuten), poly(isobuten-ko-isopren), poly(isopren), polybutadien, poly-[(pentafluoretyl)etylen], poly[2-etylheksyloksy)etylen], poly(butyletylen), poly(tert.-butyletylen), poly(cykloheksyl-etylen), poly[(cykloheksylmetyl)etylen], poly(cyklopentyletylen), poly(dekyletylen), poly(dodekyletylen), poly(neopentyletylen), poly(propyletylen).

Polystyrener såsom poly(2,4-dimetylstyren), poly(3-metylstyren), poly(4-metoksystyren), poly(4-metoksystyren-stat-styren), poly(4-metylstyren), poly(isopentylstyren), poly(isopropylstyren).

Polyvinylestere eller polivinyletere såsom poly(benzoyl-etylen), poly(butoksy-etylen), poly(kloropren), poly(cyklo-heksoksyetylen), poly(decyloksyetylen), poly(dikloretylen), poly(difluoretylen), poly(vinylacetat), poly(vinyltrimetylstyren).

Polysiloksaner såsom poly(dimetylsiloksan).

Polyakrylsyrederivater såsom polyakrylater, polymetyl-metakrylat, poly(akrylsyre) høyere alkylestere, poly(etylmetakrylat), poly(heksadekyl-metakrylat-ko-metylmetakrylat), poly(metylakrylat-ko-styren), poly(n-butylmetakrylat), poly(n-butylakrylat), poly(cyklododekylakrylat), poly(benzylakrylat), poly(butylakrylat), poly(sek.-butylakrylat), poly(heksylakrylat), poly(oktylakrylat), poly(dekylakrylat), poly(dodekylakrylat), poly(2-metylbutylakrylat), poly(adamantyl-metakrylat), poly(benzylmetakrylat), poly(butylmetakrylat), poly(2-etylheksylmetakrylat), poly(oktylmetakrylat), akryl-harpikser.

Polyamider såsom poly(iminoadipoyliminododekametylen), poly(imino-adipoyliminoheksametylen).

Polyetere såsom poly(oktyloksyetylen), poly(oksyfenyletylen), poly(oksypropylen), poly(pentylloksyetylen), poly-(fenoksystyren), poly(sek.-butoksyetylen), poly(tert.-butoksyetylen).

Eksempler på membran-voksarter innbefatter: insekt- og animalske voksarter såsom kinesisk insektvoks, bivoks, spermasett, fettarter og ullvoks; vegetabilske voksarter såsom bambusbladvoks, kandelilla-voks, karnauba-voks, Japan-voks, "ouricury"-voks, jojoba-voks, laurbærvoks, Douglas-gram-voks, bomullsvoks, tranebærvoks, "cape berry"-voks, risklivoks, lakser, maisvoks, hydrogenerte vegetabilske oljer (f.eks. ricinus-, palme-, bomullsfrø-, soyabønne-olje), "sorghum grain wax", "Spanish moss wax", sukkerrør-voks, karandavoks, bleket voks, Esparto-voks, linvoks, Madagaskar-voks, appelsinskallvoks, skjellakk-voks, sisalhamp-voks og risvoks; mineralvoks-arter såsom Montan-voks, torv-voksarter, petroleumvoks, petroleum-ceresin, ozokeritt-voks, mikrokrystallinsk voks og paraffiner; og syntetiske voksarter såsom polyetylenvoks, Fischer-Tropsch-voks, kjemisk modifiserte hydrokarbon-voks-arter og cetylester-voks.

Særlig foretrukkede halvgjennomtrengelige membraner innbefatter: celluloseestere og celluloseetere; polyakrylsyrederivater såsom polyakrylater og polyakrylatestere; og polyvinylalkoholer og polyalkener såsom etylenvinylalkohol-kopolymer.

Som det pH-følsomme utløserhjelpemiddel kan anvendes hvilket som helst materiale og strukturell form som opprett-holder anordningens helhet inntil det utløses

ved en løsning med ønsket pH. Det pH-følsomme utløserhjelpemiddel kan f.eks. være et porøst eller tett belegg. Fortrinnsvis tilveiebringer utløserhjelpemiddelet tilstrekkelig strukturell understøttelse til at det hydrostatiske trykk i kjernen hindres fra å sprenges eller bryte den halvgjennomtrengelige membran og frigjøre det formålstjenelige middel før utløsning. Utløser-pH er typisk ca. 3-9, skjønt den ved noen anvendelser kan være høyere eller lavere. Utløser-pH er fortrinnsvis fra ca. 6,5 til ca. 8,5 for helbreds-anvendelser for mennesker. Utløser-pH er terskel-pH-verdien eller -verdiområdet ved hvilket, enten over eller under utløser-pH, det pH-følsomme materialet nedbrytes og/eller oppløses. Det kan således fremstilles anordninger som er stabile i løsninger og som deretter aktiveres etter hvert som pH stiger til over utløser-pH. Det kan likeledes fremstilles anordninger som er stabile i løsninger, og som deretter aktiveres etter hvert som pH synker til under utløser-pH. Når det formålstjenelige middel er aktivert, frigjøres det straks etter den ønskede tidsforsinkelse.

Ved én utførelsesform anvendes det et pH-følsomt utløserhjelpemiddel som kan bli mer gjennomtrengelig for vann og/eller miste fysisk styrke etter utløsning ved en løsning med ønsket pH (enten over eller under utløser-pH). Økingen i gjennomtrengelighet gjør det mulig at det hydrostatiske trykk inne i kjernen øker hurtigere inntil den halvgjennomtrengelige membran brytes (hovedbidraget til øket gjennomtrengelighet er å forkorte tidsforsinkelsen før sprenging).

Ved en annen utførelsesform anvendes et pH-følsomt utløserhjelpemiddel til å holde sammen to kapseldeler. Utløser-hjelpemiddelet kan tape sin tilheftingsegenskap eller -styrke (f.eks. nedbrytes) etter utløsning ved en løsning med ønsket pH (enten over eller under utløser-pH). Reduksjonen i tilheftingsstyrke muliggjør at det hydrostatiske trykk inne i kjernen skyver kapseldelene som holdes sammen ved hjelp av det tilheftende utløserhjelpemiddel, fra hverandre, hvorved innholdet frigjøres.

Det pH-følsomme utløser-hjelpemiddel er knyttet (f.eks. bundet, innpakker, friksjonstilpasset, delvis innpakker) til den halvgjennomtrengelige membran, f.eks. enten som et klebemiddel som sammenfører deler av den halvgjennomtrengelige membran, eller som et ytre belegg. Svikt ved det pH-følsomme hjelpemiddel gjør at vann hurtigere suges inn i anordningen (via osmotisk trykk), med en resulterende økning i det hydrostatiske trykk og resulterende sprenging av anordningen, fulgt av

frigjøring av formålstjenelig middel. Dessuten svekker svikt ved det pH-følsomme hjelpemiddel anordningen i en slik grad at det hydrostatiske trykk inne i anordningen sprenger anordningen, og innholdet frigjøres. Dette skiller disse anordninger i betydelig grad fra osmotiske anordninger hvor det aktive middel frigjøres i løpet av en betydelig tidsramme. I disse anordninger frigjøres det aktive middel som en éngangs-
5 dose. Det pH-følsomme utløser-hjelpemiddel har fortrinnsvis en tykkelse på fra 1 μm til 1 mm. Fortrinnsvis er et pH-følsomt klebemiddel fra 10 μm til 500 μm tykt, og et pH-følsomt belegg er fra 10 μm til 300 μm tykt.

De pH-følsomme materialer er typisk uløselige faststoffer i nøytrale eller sure vandige løsninger, og de oppløses (eller nedbrytes og oppløses) etter hvert som pH i
10 løsningen stiger til over en pH-verdi i området fra 3 til 9, fortrinnsvis fra 6 til 8.

Eksempler på pH-følsomme materialer innbefatter polyakrylamider, ftalat-derivater (dvs. forbindelser med kovalent tilknyttede ftalat-deler) såsom syreftalater av karbohydrater, amyloseacetat-ftalater, celluloseacetat-ftalat, andre cellulose-ester-ftalater, cellulose-eter-ftalater, hydroksy-propylcellulose-ftalat, hydroksypropyletyl-cellulose-ftalat, hydroksypropylmetylcellulose-ftalat, metylcellulose-ftalat, polyvinylacetat-ftalat, polyvinylacetat-hydrogenftalat, natriumcelluloseacetat-ftalat, stivelsessyre-ftalat, styrenmaleinsyre-dibutylftalat-kopolymer, styrenmaleinsyre-polyvinylacetat-ftalat-kopolymer, styren- og maleinsyre-kopolymerer, formalisert gelatin, gluten, skjellakk, salol, keratin, keratin-sandarac-tolu, ammoniert skjellakk, benzofenylsalicylat, celluloseacetat-trimellitat, celluloseacetat blandet med skjellakk, hydroksypropylmetylcelluloseacetat-suksinat, oksydert cellulose, polyakrylsyrederivater såsom akrylsyre og akrylsyreester-kopolymerer, metakrylsyre og estere derav, vinylacetat og krotonsyre-kopolymerer.

Foretrukkede pH-følsomme materialer innbefatter skjellakk; ftalat-derivater, spesielt celluloseacetat-ftalat, polyvinylacetat-ftalat og hydroksypropylmetylcellulose-ftalat; polyakrylsyre-derivater, spesielt polymetylmetakrylat blandet med akrylsyre og akrylsyreester-kopolymerer; og vinylacetat- og krotonsyre-kopolymerer.

Det pH-følsomme materialet blandes fortrinnsvis med et inert uoppløselig materiale. Med inert menes et materiale som ikke i noen vesentlig grad påvirkes av forandring i pH i utløserområdet. Ved forandring av forholdet mellom et pH-følsomt

materiale og et inert uoppløselig materiale, kan tidsforsinkelsen etter utløsning og før frigjøring avpasses. Når det gjelder kapselanordninger, kan f.eks. blandingen av pH-følsomt materiale og inert uoppløselig materiale avpasses under regulering av tidspunktet hvor kapselhalvdelene skilles etter utløsning. Således anvendes det fortrinnsvis en blanding med et forhold mellom pH-følsomt materiale og inert uoppløselig materiale som gir den ønskede frigjøringstidsforsinkelse etter utløsning. Det kan anvendes hvilket som helst inert uoppløselig materiale som ikke reagerer med utløsermaterialet. Øking av andelen av inert uoppløselig materiale vil typisk forlenge tidsforsinkelsen etter utløsning og etter frigjøring av det formålstjenelige middel. Det inerte materialet er fortrinnsvis valgt fra listen over materialer gitt for den halv-

gjennomtrengelige membran (ovenfor).

Det kan alternativt anvendes pH-følsomme materialer som er uløselige faststoffer i nøytrale eller alkaliske løsninger, og som så oppløses (eller nedbrytes og oppløses) etter hvert som pH i løsningen faller til under en pH-verdi i området fra 3 til 9. Eksempler på pH-følsomme materialer innbefatter kopolymerer av akrylatpolymerer med aminosubstituenten og akrylsyreestere. Ytterligere pH-følsomme materialer innbefatter polyfunksjonelle polymerer som inneholder multiple grupper som blir ionisert etter hvert som pH synker til under deres pKa. En tilstrekkelig mengde av disse ioniserbare grupper må innarbeides i polymeren slik at polymeren oppløses i vandige løsninger med en pH på under pKa for de ioniserbare grupper. Disse ioniserbare grupper kan innarbeides i polymerer som blokk-kopolymerer, eller de kan være vedhengende grupper festet til et polymerskjelett, eller de kan være en del av et materiale som anvendes til tverrbinding eller sammenbinding av polymerkjeder. Eksempler på slike ioniserbare grupper innbefatter polyfosfen, vinylpyridin, vinylanilin, polylysin, polyornitin, andre proteiner, og polymerer med substituenten inne-

holdende aminodeler.

Den halvgjennomtrengelige membran omgir minst en del av kjernen i anordningen. Kjernen i anordningen inneholder det formålstjenelige middel. Hvis det formålstjenelige middel ikke er et osmosemiddel, må kjernen også inneholde et osmosemiddel. Osmosemiddelet kan være hvilket som helst materiale som øker kjernens osmotiske trykk og således øker det hydrostatiske trykk på innsiden av den

halvgjennomtrengelige membran under oppnåelse av det ønskede membranbrudd.

Kjernen må ha et effektivt osmotisk trykk som er større enn trykket av det omgivende fluid i anvendelsesmiljøet (f.eks. 7 atmosfærer hos mennesker), slik at det blir en netto-drivkraft til at vann skal komme inn i kjernen. Osmosemiddelet kan enten være løselig eller svellbart. Eksempler på osmotisk effektive opp-løste materialer er uorganiske og organiske salter og sukker-arter. Osmotisk effektive forbindelser kan anvendes enkelt-vis eller i kombinasjon, og innbefatter magnesiumsulfat, magnesiumklorid, natrium-klorid, litiumklorid, kaliumsulfat, natriumkarbonat, natriumsulfitt, litiumsulfat, kaliumklorid, kalsiumkarbonat, natriumsulfat, kalsiumsulfat, kaliumsyre-fosfat, kalsiumlaktat, d-mannitol, urea, inositol, magnesium-suksinat, vinsyre, vannløselige syrer, alkoholer, overflate-aktive midler og karbonathydrater såsom raffinose, sakkarose, glukose, laktose, fruktose, algin, natriumalginat, kaliumalginat, karragenan, fukoridan, furcellaran, laminaran, hypnea, gumiarabicum, ghattigummi, karayagummi, johannesbrød-gummi, pektin og stivelse. Når det gjelder anordningene ifølge denne oppfinnelse som skal anvendes for avgivelse av et legemiddel til mennesker eller dyr, bør ethvert slikt oppløst materiale være farmasøytisk akseptabelt. En foretrukket anordning som omfatter et slikt oppløst materiale, inneholder et område på 15-95% osmotisk effektivt oppløst materiale (f.eks. osmosemiddel eller formålstjenelig middel som er et osmosemiddel).

Når det gjelder slike anordninger som er kapsler forseglet med et pH-følsomt materiale, anvendes det typisk en vann-svellbar komponent såsom en hydrogel. Den svellbare eksipiens understøtter utdriving av kapselen fra kapsellegemet straks anordningen utløses. Av analoge grunner tilsettes det typisk svellbare komponenter til tabletter og perler. Eksempler på hydrogeler innbefatter polyakrylsyrederivater (f.eks. polyakrylater, polymetylmetakrylat, poly(akrylsyre)-høyere alkylestere, poly(etylmetakrylat), poly(heksadekyl-metakrylat-ko-metylmetakrylat), poly(metylakrylat-ko-styren), poly(n-butyl-metakrylat), poly(n-butyl-akrylat), poly(cyklododekylakrylat), poly(benzylakrylat), poly(butylakrylat), poly(sek.-butylakrylat), poly(heksylakrylat), poly(oktylakrylat), poly(dekylakrylat), poly(dodekylakrylat), poly(2-metylbutylakrylat), poly(adamantylmetakrylat), poly(benzyl-metakrylat), poly(butylmetakrylat), poly(2-etylheksyl-metakrylat), poly(oktylmetakrylat), akrylharpikser, polyakrylamider,

poly(hydroksyetylmetakrylat), poly(vinylalkohol), poly(etylenoksyd), poly-N-vinyl-2-pyrrolidon, naturlig fore-kommende harpikser såsom polysakkarider (f.eks. dekstraner, vannløselige gummiarter, stivelsesmaterialer, kjemisk modifiserte stivelsesmaterialer, cellulosederivater (f.eks. celluloseestere, celluloseetere, kjemisk modifisert cellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumkarboksymetylcellulose og metylcellulose).

Foretrukkede hydrogeler innbefatter etylenoksydderivater såsom polyetylenoksyd (PEO) på grunn av dets forholdsvis store kapasitet til absorpsjon av vann og til å svelle, dets tilgjengelighet med mange forskjellige molekylvekter i kommersielle mengder, dets bioforenelighet og dets sikkerhet og gunstige toksisitetsegenskaper.

PEO er kommersielt tilgjengelig og kan fås med mange forskjellige molekylvekter. Andre foretrukkede hydrogeler er stivelsesmaterialer. Den anvendte hydrogel kan være en blanding av f.eks. to eller flere polymerer. F.eks. kan forskjellige hydrogeler som omfatter blandinger av PEO-polymerer med forskjellig molekylvekt, fremstilles og anvendes. Slike blandinger kan justeres slik at de understøtter oppnåelse av de ønskede avgivelses-hastigheter for de formålstjenelige midler.

De formålstjenelige midler som anvendes i anordningene ifølge denne oppfinnelse, innbefatter f.eks. enhver fysiologisk eller farmakologisk aktiv substans som frembringer en lokalisert eller systemisk effekt hos dyr, innbefattende pattedyr (f.eks. mennesker).

Eksempler på aktive substanser innbefatter uorganiske og organiske forbindelser såsom legemidler som virker på de perifere nerver, adrenerge reseptorer, kolinerge reseptorer, nervesystemet, skjelettmuskler, kardiovaskulære glatte muskler, blodsirkulasjonssystemet, synaptiske seter, neuroeffektorforbindelsessteder, endokrine- og hormon-systemer, det immunologiske system, reproduksjonssystemet, autokoid-systemer, fordøyelses- og utskillelsessystemer, inhibitorer for autokoider og histamin-systemer. Det farmasøytiske middel som kan avgis for påvirkning på disse systemer innbefatter depresjonsmotvirkende midler, sovemidler, avslapningsmidler, psykiske styrkemidler, beroligende midler, krampemotvirkende midler, muskelavslapningsmidler, antisekretoriske midler, anti-parkinsonmidler, smertestillende midler, anti-inflammatoriske midler, lokalbedøvelsesmidler, muskelsammentrekkingsmidler, antibiotika, anti-mikrobemidler, anti-ormemidler, anti-malariemidler, hormonmidler,

prevensjonsmidler, histaminer, antihistaminer, adrenerge midler, diuretika, anti-skabbmidler, anti-lusemidler, anti-parasittmidler, anti-neoplastiske midler, hypoglykemi-midler, elektrolytter, vitaminer, diagnostiske midler og kardiovaskulære farmasøytiske midler.

5 Blant slike aktive substanser inngår også prodroger for de ovenfor beskrevne legemidler. Slike legemidler eller prodroger kan være i mange forskjellige former, såsom de farmasøytisk akseptable salter derav.

Betegnelsen formålstjenelig middel er også ment å innbefatte andre substanser for hvilke det er ønskelig og/eller fordelaktig å regulere avgivelsen til et anvendelses-
10 miljø. Eksempler på slike substanser innbefatter: jordbrukskjemikalier så som insekticider, herbicider, gjødningsstoffer, fungicider, feromoner, algecider, insektvekstregulerende midler, platevekstregulerende midler, reaksjonskatalysatorer, reaksjons-"feedstocks", pH-reguleringsmidler, enzymer, enzym-inhibitorer, desinfeksjonsmidler, absorpsjonsmidler, smaks- og luktstoffer.

15 I tillegg til de ovennevnte bestanddeler i anordningene ifølge denne oppfinnelse, kan det være tilstede andre vanlige farmasøytiske eksipienser. Eksempler innbefatter viskositets-modifiserende midler, antioksydanter, stabilisatorer, pH-reguleringsmidler, smaksstoffer, bindemidler, tablettoppløsningsmidler, osmotiske midler, smøremidler, glidemidler, adsorpsjonsmidler, inerte fortynningsmidler, osv. Typiske eksempler er:
20 bindemidler såsom karboksymetylcellulose, hydrokseyetylcellulose, akasiegummi, guar gummi, mikrokrySTALLinsk cellulose, stivelse, natriumalginat, polyetylglykoler, maissirup, sakkarose, laktose, mannitol, kalsiumfosfat og etylcellulose; tablettoppløsningsmidler såsom stivelse, mikro-krySTALLinsk cellulose, leirarter og natriumalginat, poly-etylglykoler, maissirup, sakkarose, laktose, mannitol, kalsiumfosfat og
25 etylcellulose; tablettoppløsningsmidler såsom stivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, leirarter og natriumalginat; smøremidler såsom talk, polyetylglykol, maisstivelse, natriumbenzoat og natriumacetat; glidemidler såsom mikrofine silikamaterialer, maisstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose og talk; adsorpsjonsmidler såsom silikamaterialer og stivelsesmaterialer; inerte fortynningsmidler såsom laktose, dekstrose,
30 stivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, kalsium-fosfat, kalsiumsulfat, sakkarose, mannitol, kaolin og magnesiumaluminiumsulfat; og osmotiske midler og bufrings-

midler såsom citronsyre, natriumfosfat, glukose, kaliumcitrat, kaliumsorbit, natriumbikarbonat, natriumklorid og natriumcitrat.

Anordningene ifølge denne oppfinnelse kan med fordel tilpasses ved forandring av tidsforsinkelser mellom utsettelse av anordningen for utløseren og frigjøring av det
5 formålstjenelige middel. Således er f.eks. fortrinnsvis en 1-10 timers tidsforsinkelse tilstrekkelig til tilveiebringelse av frigjøring til tolvfingertarmen, ileum, jejunum eller tykktarm hvis anordningen utløses umiddelbart etter at den har forlatt magesekken. Tidsforsinkelsen kan tilpasses ved regulering av tykkelsen og/eller sammensetningen av pH-utløserhjelpemiddelet. Således har pH-utløserhjelpemiddelet fortrinnsvis en slik
10 sammensetning at det tilveiebringer den ønskede tids-forsinkelse (f.eks. en tilstrekkelig tidsforsinkelse til tilveiebringelse av frigjøring til tolvfingertarmen, ileum, tykktarm og jejunum). Alternativt, og fortrinnsvis, har membranen en slik tykkelse at den tilveiebringer den ønskede tidsforsinkelse (f.eks. tilstrekkelig tidsforsinkelse til tilveiebringelse av frigjøring til tolvfingertarmen, ileum, tykktarm eller jejunum), idet tynnere
15 membraner typisk åpnes hurtigere enn tykkere membraner. Tidsforsinkelsen øker med økende beleggtykkelse eller forseglingstykkelse, som vist i eksemplene 7, 11 og 14. Dessuten øker tidsforsinkelsen etter hvert som innholdet av pH-følsomt materiale i pH-utløserhjelpemiddelet minker, som vist i eksemplene 6, 12, 13 og 14. Ved regulering av beleggtykkelsen og sammensetningen av pH-utløserhjelpemiddelet, kan det således
20 lett oppnås tidsfor-sinkelser i området fra under 1 time til mer enn 10 timer (vist i eksempel 14).

Skjønt det kan anvendes hvilken som helst blanding av ovennevnte bestanddeler som på en tilfredsstillende måte avgir det formålstjenelige middel, utgjør pH-utløserhjelpemiddelet typisk fra 0,01 til 30 vekt%, basert på anordningen, og membranen
25 innbefattende pH-utløserhjelpemiddelet utgjør typisk fra 1 til 30% av anordningen. Fortrinnsvis utgjør pH-utløser-hjelpemiddelet fra 0,1 til 20% av anordningen, og membranen innbefattende pH-utløserhjelpemiddel, utgjør fra 1 til 20% av anordningen. Mengden av formålstjenelig middel er den mengde som er tilstrekkelig til oppnåelse av den ønskede effekt (f.eks. den terapeutiske effekt). Restvekten kan utgjøres av
30 hvilke som helst av ønskede preparatbestanddeler (beskrevet ovenfor) og andre additiver.

Anordningene ifølge denne oppfinnelse kan også administreres inne i en kapsel som omfatter en vannløselig vegg. F.eks. kan anordningene fremstilles slik at de har passende størrelse for innlemming enten enkeltvis eller mangedobbelt i en gelatin-kapsel slik at når kapselen oppløses, frigjøres anordningen(e) til anvendelsesmiljøet.

5 Skjønt anordningene for innlemming i en kapsel kan ha forskjellige former, er en foretrukket form for slike anordninger sfærisk eller hovedsakelig sfærisk. Det nøyaktige antall og størrelse av slike anordninger kan og vil bestemmes ifølge forskjellige velkjente faktorer. F.eks. er anvendelsesmiljøet, det formålstjenelige middel eller midler, mengden av formålstjenelig middel og frigjøringshastigheten, alle faktorer som
10 må tas med i beregningen ved bestemmelse av størrelse, form og antall av anordninger som skal innlemmes i slike kapsler, så vel som sammensetningen av kapselen.

Formen og dimensjonene for fordelingsanordningen kan variere basert på den spesielle anvendelse (f.eks. tabletter, perler eller kapsler). Vanlige eksempler på former er sfærisk, sylindrisk, tablettform og kapselform. Dimensjonene av fordelings-
15 anordningen kan variere med den ønskede anvendelse (f.eks. tabletter for kveg eller mennesker). Formen og størrelsen kan også variere avhengig av anvendelsen, slik at tabletten f.eks. er egnet avhengig av mengden og hastigheten av avgivelsen av det formålstjenelige middel, som varierer basert på anvendelsen. Fortrinnsvis har tabletten en diameter på 5-20 mm, og perlene har en diameter på 0,1-5 mm. Typiske kapsel-
20 dimensjoner varierer imidlertid i lengde med fra ca. 1 til ca. 2,5 cm og i diameter med fra ca. 0,3 til ca. 1 cm for helbredsanvendelser for mennesker. Når det gjelder anvendelse for dyr, såsom drøvtyggingsavgivelse til kveg, er typiske dimensjoner en lengde i området fra ca. 5 til ca. 10 cm og en diameter i området fra ca. 1 til ca. 3 cm. For andre anvendelser, såsom jordbrukskjemikalier, kjemiske reaksjoner, smaksstoffer
25 og luktestoffer, vil former og størrelser bestemmes ved anvendelsesmetoden, og kan være forskjellige fra dem som er oppregnet ovenfor.

En klarere forståelse av anordningene ifølge denne oppfinnelse kan fås under henvisning til fig. 1 og 2. På fig. 1 er det formålstjenelige middel 3 og andre
eksipienser omgitt av kapselhalvdelene av den halvgjennomtrengelige membran 9.
30 Et bånd av pH-følsom utløser 12 sammenfører kapselhalvdelene av den halvgjennomtrengelige membran 9. Utenfor anordningen 1 er anvendelsesmiljøet 15 innbefattende

den vandige løsning med hensiktsmessig pH. På fig. 2 er det formålstjenelige middel 20 og andre eksipienser omgitt av en halvgjennomtrengelig membran 23. Det pH-følsomme utløserbelegg 26 omgir den halvgjennomtrengelige membran 23. Utenfor anordningen 30 er anvendelsesmiljøet 33 innbefattende den vandige løsning med
5 hensiktsmessig pH.

Anordningene ifølge denne oppfinnelse med de ovenfor beskrevne ønskede egenskaper kan fremstilles under anvendelse av de ovenfor beskrevne materialer under anvendelse av følgende fremgangsmåter og andre hensiktsmessige metoder.

Kapselpreparater kan fremstilles ved at det dannes en topp og et legeme av de
10 ovenfor beskrevne polymerer. Polymerer kan støpes på vanlig måte til ønskede former, og sintres eller dyppebelegges (på lignende måte som for fremstilling av harde gelatinkapsler). Alternativt kan harde gelatinkapsler belegges med det halvgjennomtrengelige belegg. Disse halvgjennomtrengelige kapsellegemer og -topper fylles deretter med det formålstjenelige middel og andre eksipienser (f.eks. osmosemiddel,
15 svellbar komponent) under anvendelse av standard-kapselfyllingsteknikker. Deretter forsegles kapselen med det ønskede pH-følsomme materialet og monteres. Dette kan utføres under anvendelse av vanlig kapselforseglingsutstyr.

Tabletter kan fremstilles under anvendelse av vanlige fremgangsmåter og vanlig tablettfremstillings- og tablettbeleggingsutstyr. Tablettkjernene kan fremstilles ved
20 direkte komprimering av det formålstjenelige middel og andre ønskede eksipienser (f.eks. osmosemiddel, svellbart materiale) eller ved hjelp av andre vanlige tablettfremstillingsmetoder. For minimalisering av uforenelighet eller for tilveiebringelse av et egnet underlag for det halvgjennomtrengelige belegg, kan tablettene først belegges med et vannløselig for-belegg. For-belegget kan bestå av sukkerarter, salter, løselige
25 cellulose-derivater eller andre vannløselige materialer.

Tablettkjernene belegges enten med en tett eller en mikroporøs halvgjennomtrengelig membran under anvendelse av vanlige beleggingsteknikker. Mikroporøse belegg kan også fremstilles ved hjelp av mange forskjellige metoder, såsom fase-inversjon, sintring, utluting og bestråling. Disse filmer kan påføres under anvendelse
30 av vanlig utstyr såsom virvelsjiktsbeleggingsanordninger, pannebeleggingsanordninger, sprøytetørkingsanordninger, eller ved dyppebelegging. Det kan anvendes

flere forskjellige faseinversjonsmetoder, såsom damp-slukkingsprosessen, tørr-prosessen, væskeslukkingsprosessen og den termiske prosess, for dannelsen av mikroporøse belegg.

Ved dampslukkingsprosessen utføres membrandannelsen ved gjennomtrenging av et utfellingsmiddel for polymeren inn i løsningsfilmen fra dampfasen, som kan være mettet med det anvendte løsningsmiddel. En porøs membran fremstilles med eller uten en hinne, og typisk med en jevn fordeling av porer over membrantykkelsen.

Ved tørrprosessen oppløses polymeren i en blanding av et løsningsmiddel og et ikke-løsningsmiddel, hvorav løsningsmiddelet er det mest flyktige. Polymeren utfelles når blandingen forandrer sammensetning under avdamping til et høyere innhold av ikke-løsningsmiddel. En mikroporøs membran med eller uten hinne kan være resultatet.

Ved væskeslukkingsprosessen bevirkes filmdannelse ved nedsenking av polymerfilmen i et bad av ikke-løsningsmiddel. Polymeren utfelles som et resultat av løsningsmiddeltap og inntrenging av ikke-løsningsmiddel (utskifting av løsningsmiddelet med ikke-løsningsmiddel). En mikroporøs membran med eller uten hinne kan være resultatet.

Ved den termiske prosess bringes en løsning av polymer i et blandet løsningsmiddel, som er på grensen til utfelling, til faseseparasjon ved et kjøletrinn. En mikroporøs membran med eller uten hinne kan være resultatet.

Mikroporøse belegg kan også fremstilles ved innarbeidelse av en utlutbar komponent i belegningspreparatet. F.eks. kan små sukkermolekyler, salt eller vannløselige polymerpartikler suspenderes eller oppløses i belegningsløsningen. Når belegget er påført, kan de vannløselige materialer straks utlutes ved nedsenking i vann, under dannelsen av en mikroporøs struktur.

Et andre lag eller belegg av pH-følsomt materiale påføres over det halvgjennomtrengelige belegg på tabletter. Dette belegg kan påføres under anvendelse av standard-belegnings-metoder analoge til de metoder som er beskrevet for påføring av det halvgjennomtrengelige belegg.

Perler, granuler eller multipartikkelmaterialer kan fremstilles ved hjelp av analoge metoder som for fremstilling av tabletter.

Foretrukkede anordninger innbefatter slike som er beskrevet i eksemplene 12, 13 og 14 beskrevet generelt nedenfor. Spesielt foretrukkede kapsler innbefatter slike som har en halvgjennomtrengelig membran av etylenvinylalkohol, cellulose-acetat eller etylcellulose som omgir det formålstjenelige middel, og som inneholder et vandig
5 svellbart materiale såsom natriumkarboksymetylcellulose i kjernen. Kapselhalvdelene er forseglet sammen med et pH-følsomt klebemiddel bestående av en blanding av polymetylmetakrylat og akrylsyre/akrylsyreesterkopolymer, fortrinnsvis ca. 5-50 vekt% polymetylmetakrylat og 50-75 vekt% akrylsyre/akrylsyreester-kopolymer, og spesielt
10 ca. 15-25 vekt% polymetylmetakrylat og 75-85 vekt% akrylsyre/akrylsyreester-kopolymer. Det anvendes tilstrekkelig pH-følsom polymer til tilveiebringelse av en forseglingstykkelse på 20-100 μm .

Spesielt foretrukkede tabletter innbefatter slike som har en kjerne av formålstjenelig middel, osmosemiddel (fortrinnsvis laktose), og vandig svellbart materiale
15 (fortrinnsvis natriumkarboksymetylcellulose). Tablettene har en halvgjennomtrengelig membran av celluloseacetat, som fortrinnsvis har en tykkelse på ca. 20-100 μm . Den halvgjennomtrengelige membran er omgitt av et pH-følsomt belegg fremstilt av celluloseacetatftalat-belegg blandet med fra 0 til 75 vekt% celluloseacetat, fortrinnsvis ca. 5-75 vekt% celluloseacetat og 25-95 vekt% celluloseacetatftalat, og spesielt ca.
20 25-35 vekt% celluloseacetat og 65-75 vekt% celluloseacetatftalat. Det anvendes tilstrekkelig pH-følsom polymer til tilveiebringelse av en tykkelse på 20-150 μm .

Spesielt foretrukkede multipartikkelmateriale-perler er slike som har de samme kjerner som beskrevet for tablettene (ovenfor). Likeledes har perlene et halvgjennomtrengelig celluloseacetatbelegg som fortrinnsvis har en tykkelse på ca. 15-50 μm . Den
25 halvgjennomtrengelige membran er belagt med et pH-følsomt belegg fremstilt av celluloseacetatftalat blandet med 0-75 vekt% celluloseacetat, fortrinnsvis ca. 5-75 vekt% celluloseacetat og 25-95 vekt% celluloseacetatftalat, og spesielt ca. 40-60 vekt% celluloseacetat og 40-60 vekt% celluloseacetatftalat. Fortrinnsvis anvendes det tilstrekkelig pH-følsom polymer til tilveiebringelse av en tykkelse på 15-120 μm .

Følgende materialer ble anvendt i eksemplene (nedenfor):

	celluloseacetat-398- 10-polymer	Eastman Chemical Products, Inc., Kingsport, TN
5	celluloseacetat-398-3-polymer	Eastman Chemical Products, Inc., Kingsport, TN
	celluloseacetat-butyrat-398-20	Eastman Chemical Products, Inc., Kingsport, TN
10	celluloseacetat-ftalat-	Eastman Chemical Products, Inc., Kingsport, TN
	(CAP)-polymercelluloseacetat-ftalat-CD-910-polymer	FMC Corp., New York, NY
15	celluloseacetat-trimellitat	Eastman Chemical Products, Inc., Kingsport, TN
	mikrokrystallinsk cellulose Avicel pH-101	FMC Corp., New York, NY
20	natriumkarboksymetyl-cellulose Ac-Di-Sol	FMC Corp., New York, NY
	metylcellulose Methocel E6 premium	Dow Chemical Co., Midland, MI
25	metylcellulose Methocel E3 premium	Dow Chemical Co., Midland, MI
	polymetylmetakrylat V-920	Rohm & Haas, Philadelphia, PA
30	akrylsyre/akrylsyreester-kopolymer Eudragit S-100	Rohm Pharma., Darmstadt, Tyskland
	akrylsyre/akrylsyreester-kopolymer Eudragit L	Rohm Pharma., Darmstadt, Tyskland
35	akrylsyre/akrylsyreester-kopolymer Eudragit RS	Rohm Pharma., Darmstadt, Tyskland
40	akrylsyre/akrylsyreester-kopolymer EudragitRL	Rohm Pharma., Darmstadt, Tyskland
	polyvinylalkohol Elvanol 51-05	DuPont Co., Wilmington, DE
45	etylenvinylalkohol- kopolymer EVAL-F	Eval Co., of America (Lisle, IL)
	Nupareils (sakkarose-perler)	Ingredient Technology Corp., (Pennsauken, NJ)

EKSEMPEL 1

Dannelse av tablettbelegg av pH-utløst membran påført ved sprøytetørring

En pH-utløst belegningsløsning ble fremstilt av 1,8 vekt% celluloseacetat 398-10 (Eastman Chemical Products, Inc.) og 4,2 vekt% celluloseacetatftalat CD-910 (FMC Corp.) oppløst i aceton. Løsningen ble oppbevart i en forseglet beholder ved romtemperatur til anvendelse. Utløser-pH antas å være i området fra 5,5 til 7,5 for belegget beskrevet i dette eksempel.

Pseudoefedrintabletter fremstilt ved hjelp av standard-direktekompresjonsteknikker og bestående av 14 vekt% pseudoefedrin, 41 vekt% laktose, 40 vekt% Avicel PH101 (FMC Corp.) og 5 vekt% AcDiSol (FMC Corp.) (totalvekt 350 mg) ble forbelagt med en løsning av 5 vekt% sakkarose og 5 vekt% Methocel E6 Premium (Dow Chemical Co.) oppløst i avionisert vann og påført ved hjelp av sprøytetørring under anvendelse av en sprøytebeleggingsanordning av typen STREA-1 (Aeromatic) (total tablettvekt 388 mg). De for-belagte tabletter ble deretter sprøytebelagt under anvendelse av STREA-1 med en løsning av 5 vekt% celluloseacetat 398-3 (Eastman Chemical Products, Inc.) oppløst i aceton under dannelse av et halvgjennomtrengelig belegg (total tablettvekt 392,7 mg). Tablettene ble til slutt sprøytebelagt under anvendelse av STREA-1 med den pH-utløste belegningsløsning beskrevet ovenfor (total tablettvekt 418,1 mg).

Utstyr: STREA-1 med pleksiglassbolle for for-belegging, og "wurster"-bolle av rustfritt stål (uten rørtilknytning) for halvgjennomtrengelige og pH-utløste belegg, 1 mm dyse, peristaltisk pumpe, vekt og 6,3 kg/cm² kammerlufttilførsel (Aeromatic, Inc., Columbia, MD).

	For-belegg	Halvgjennomtrengelig	pH-utløst
Sprøytebetingelser:			
Prøvestørrelse	28,93 g	31,74 g	31,74 g
Varmeinnstilling	97°C	52°C	52°C
Tilførselsløsningsprøytetehastighet	10 g/min.	10 g/min.	10 g/min.
Atomiseringsstrykkluft	2,2 bar	2,4 bar	2,2 bar
Tilbakeblåsingstrykk	0 bar	0 bar	0 bar
Fluidiserings-lufthastighet	140 m ³ /time	140 m ³ /time	140m ³ /time

Beleggene som ble dannet på den måte som er beskrevet ovenfor, var tette. Forbelegget av 130 μm sakkarose/methocel E6 ga et glatt underlag for påføring av det halvgjennomtrengelige celluloseacetatbelegg. Det halvgjennomtrengelige celluloseacetatbelegg hadde en tykkelse på ca. 25 μm og forhindret legemiddelet fra å lekke for tidlig ut. Det pH-utløste membranbelegg hadde en tykkelse på ca. 100 μm og ble nedbrutt med en forutsigbar hastighet ved utløsning ved en forandring i pH. På grunn av nedbryting av det pH-følsomme belegg, brast tablettbelegget og frigjorde tablettinnholdet.

EKSEMPEL 2

Dannelse av tablettbelegg av pH-utløstmembran påført ved hjelp av sprøytetørrking

En pH-utløst belegningsløsning ble fremstilt av 2,25 vekt% polymetylmetakrylat V920 (Rohm Haas), 1,5 vekt% Eudragit S-100 (Rohm Pharma) og 3,75 vekt% citronsyre oppløst i aceton. Løsningen ble oppbevart i en forseglet beholder ved romtemperatur inntil anvendelse.

Pseudoefedrin-tabletter fremstilt ved hjelp av standard-direktekomprimeringsteknikker og bestående av 7 vekt% pseudoefedrin, 48 vekt% laktose, 40 vekt% Avicel PH101 (FMC Corp.) og 5 vekt% AcDiSol (FMC Corp.) (totalvekt 350 mg) ble forbelagt ved hjelp av sprøytetørrking med en løsning av 5 vekt% sakkarose og 5 vekt% methocel E3 Premium (Dow Chemical Co.) oppløst i avionisert vann, under anvendelse av en STREA-1 (Aeromatic) sprøytebelegningsanordning (total tablettvekt 426 mg). De for-belagte tabletter ble deretter sprøytebelagt under anvendelse av STREA-1 med en løsning av 5 vekt% celluloseacetat-butytrat 381-20 (Eastman Chemical Products, Inc.). Til slutt ble tablettene sprøytebelagt under anvendelse av STREA-1 med den pH-utløste belegningsløsning beskrevet ovenfor (total tablettvekt 603 mg).

Utstyr: STREA-1 med pleksiglassbolle for for-belegging, og "wurst"-bolle av rustfritt stål (uten rørtilknytting) for halvgjennomtrengelige og pH-utløste belegg, 0,8 mm dyse, peristaltisk pumpe, vekt og 6,3 kg/cm² kammerlufttilførsel.

	For-belegg	Halvgjennom- trengelig	pH-utløst
Sprøytebetingelser:			
Prøvestørrelse	17,6 g	10,7 g	12,6 g
5 Varmeinnstilling	100°C	40°C	40°C
Tilførselsløsningsprøytehastighet	10 g/min.	10 g/min.	3 g/min.
Atomiseringstrykkluft	2-3 bar	2,2 bar	2,0 bar
Tilbakeblåslingslufttrykk	0 bar	0 bar	0 bar
Fluidiserings-lufthastighet	120 m ³ /time	120 m ³ /time	120 m ³ /time

Beleggene som ble dannet på den ovenfor beskrevne måte, var tette. Sakkarose/metocel for-belegget hadde en tykkelse på 285 µm, det halvgjennomtrengelige cellulose-acetatbutyrat-belegg hadde en tykkelse på 730 µm, og pH-belegget hadde en tykkelse på 460 µm.

EKSEMPEL 3

Dannelse av tablettbelegg av pH-utløst membran påført ved dyppebelegging

En pH-utløst beleggløsning ble fremstilt av 3,2 vekt% polymetylmetakrylat V920 (Rohm Haas), 12,8 vekt% Eudragit S-100 (Rohm Pharma) og 16 vekt% citronsyre oppløst i aceton. Løsningen ble oppbevart i en forseglet beholder ved romtemperatur inntil anvendelse.

Pseudoefedrin-tabletter fremstilt ved hjelp av standard-direktekomprimeringsteknikker og bestående av 7 vekt% pseudoefedrin, 40 vekt% laktose, 40 vekt% Avicel PH101 (FMC Corp.), 5 vekt% AcDiSol (FMC Corp.) og 8 vekt% Remazol-gul (American Hoechst Corp.) (total vekt 350 mg) ble dyppebelagt gjentatte ganger ved at de ble nedsenket i beleggløsningen og langsomt trukket tilbake (ca. 3 sekunder for fullstendig tilbaketrekking av en tablett). For hvert belegg fikk tablettene lufttørkes ved romtemperatur. Tablettene ble dyppebelagt gjentatte ganger, idet man startet med et belegg av 15 vekt% Eudragit L (Rohm Pharma.) oppløst i etanol. Dette belegg av Eudragit L ble påført på tablettene for forhindring av at polyvinylalkohol-forbeleggløsningen skulle svelle tablettkjernen. Etter belegget av Eudragit L, var tablettene klar for for-belegging. For-belegget besto av to belegg av 20 vekt% polyvinylalkohol (Elvanol 51-05, DuPont Co., Wilmington, DE) oppløst i avionisert vann, og deretter ble et enkelt halvgjennomtrengelig belegg av 15 vekt% celluloseacetat 398-10 (Eastman

Chemical Products, Inc.) oppløst i aceton, påført. Et ytterligere belegg av polyvinylalkohol ble påført for forhindring av at det pH-utløste belegningsløsningsmiddel skulle oppløse det halvgjennomtrengelige belegg på nytt. De tre sluttbelegg ble påført under anvendelse av den pH-utløste løsning beskrevet ovenfor.

5 Beleggene som ble dannet på den ovenfor beskrevne måte, var tette. Polyvinylalkohol-forbelegget (120 μm tykkelse) ga et glatt underlag for det neste lag, som var det halvgjennomtrengelige lag av 75 μm celluloseacetat. Et ytterligere belegg av polyvinylalkohol på 75 μm ble påført for forhindring av at det pH-utløste beleggingsløsningsmiddel skulle oppløse det halvgjennomtrengelige belegg. Dette var nødvendig
10 siden det foregående belegg ved dyppebeleggingsmetoden er i kontakt med løsningsmiddelet for det neste belegg i et betydelig tidsrom. Til slutt ble det påført tre belegg av den pH-utløste membran, idet hvert av de tre belegg hadde en tykkelse på ca. 130 μm .

15

EKSEMPEL 4

Dannelse av pH-utløst kapselforsegling

Det ble fremstilt kapsler med en pH-utløst forsegling. En forseglingsløsning av 4,8 vekt% polymetylmetakrylat V920 (Rohm Haas), 19,0 vekt% Eudragit S-100 (Rohm Pharma.) og en spormengde av Bordeaux-rødt fargestoff (Atlantic) oppløst i aceton ble
20 oppbevart i en forseglet beholder ved romtemperatur inntil anvendelse. Utløser-pH antas å være i området fra 6,5 til 7,5 for kapselforseglingsmaterialet beskrevet i dette eksempel.

Det ble dannet kapsler ved dyppebelegging av aluminium-støpekjerner med en polymerløsning, og deretter bråkjøling av løsningen under utfelling av polymeren.
25 Disse kapsler ble fremstilt av etylenvinylalkohol-kopolymer (EVAL-F Co. of America) og besto av et porøst underlag med et tynt, tett ytre lag (dvs. asymmetriske kapselveggtyper). Disse kapsler var halvgjennomtrengelige, idet de var gjennomtrengelige for vann og hovedsakelig ugjennomtrengelige for eksipiensene og lege-middelet i kapselkjernen. EVAL-F-kapslene ble fremstilt ut fra en løsning av av 15 vekt%
30 EVAL-F oppløst i en løsning av 65 vekt% etanol og 35 vekt% vann. Støpekjernen ble dyppet i belegningsløsningen og trukket langsomt tilbake (ca. 7 sekunder for full-

stendig tilbaketrekking av støpekjernen), og fikk deretter lufttørke i 7 sekunder før bråkjøling i et vannbad på 25°C i 30 minutter. Belegget fikk deretter luft-tørkes i 2 timer før det ytre, tynne, tette EVAL-F-belegg ble påført. De tynne, tette EVAL-F-beleggene ble fremstilt ut fra en løsning av 7,5 vekt% EVAL-F oppløst i en løsning av 65 vekt% etanol og 35 vekt% vann, og holdt ved 40°C. Den belagte støpekjerne ble
5 dyppet i belegningsløsningen og deretter lufttørket i minst 15 timer. Kapslene ble tatt av støpekjernene når de var tørre, og kuttet i lengder. En kjerne som besto av 50 vekt% AcDiSol, 45 vekt% dekstrose og 5 vekt% dekstran-blått ble innført i kapsellegemet.

10 Kapslene ble forseglet med den pH-utløste membranløsning beskrevet ovenfor. Kapslene ble forseglet ved at de ble rotert etter hvert som en tynn strøm av forseglingsmateriale ble presset ut av en sprøytespiss. Forseglingen ble påført helt rundt sammenføyningen og fikk lufttørke ved romtemperatur. Kapselforseglinger dannet ved denne prosess hadde en vekt i området fra 3 til 6 mg.

15 Eksempel 4 viser dannelse av en pH-utløst membranforsegling på en halv-gjennomtrengelig asymmetrisk kapsel fremstilt ved dypebelegging. Kapsellegemer ble også fremstilt ut fra celluloseacetat og polyuretan (dannet ved den samme dypebeleggingsprosess). Forseglingen ble også fremstilt under anvendelse av analoge fremgangsmåter med forhold på 1:9, 1:5 og 1:4 mellom PMMA V-920 og Eudargit
20 S-100.

EKSEMPEL 5

Dannelse av perlebelegg av pH-utløst membran påført ved hjelp av sprøytebelegging

En pH-utløst belegningsløsning ble laget av 2,5 vekt% celluloseacetat 398-10
25 (Eastman Chemical Products, Inc.) og 2,5 vekt% celluloseacetatftalat CD-910 (FMC Corp.) oppløst i aceton. Løsningen ble oppbevart i en forseglet beholder ved romtemperatur inntil anvendelse. Utløser-pH antas å være i området fra 5,5 til 7,5 for belegget beskrevet i dette eksempel.

30 Pseudoefedrinperler ble fremstilt ved belegging av en legemiddeloppslemming på 16-20 mesh Nu-Pareils (Ingredient Technology Corporation) under anvendelse av STREA-1-sprøyte-beleggingsanordningen (Aeromatic). Legemiddeloppslemmingen

besto av 1,4 vekt% pseudoefedrin, 2,05 vekt% sakkarose, 2,05 vekt% Methocel E6 Premium (Dow Chemical Co.), 4,0 vekt% PH101 (FMC Corp.) og 0,5 vekt% AcDiSol (FMC Corp.) oppløst og suspendert i avionisert vann. De legemiddeloppslemmings-belagte perler ble deretter sprøytebelagt under anvendelse av STREA-I med en løsning av 5 vekt% celluloseacetat 398-3 (Eastman Chemical Products, Inc.) oppløst i acetone (under dannelse av et halv-gjennomtrengelig belegg). Til slutt ble perlene sprøytebelagt under anvendelse av STREA-I med den pH-utløste belegningsløsning beskrevet ovenfor. Den pH-utløste belagte perle inneholdt 1,8 vekt% pseudoefedrin med 12,5 vekt% halvgjennomtrengelig belegg og 38,8 vekt% pH-utløst belegg.

Utstyr: STREA-I med pleksiglassbolle for for-belegging, og "wurst"-bolle av rustfritt stål (uten rørtilknytning) for halvgjennomtrengelige og pH-utløste belegg, 0,8 mm dyse, peristaltisk pumpe, vekt og 6,3 kg/cm² kammerlufttilførsel.

	For-belegg	Halvgjennom- trengelig	pH-utløst
Sprøytebetingelser:			
Prøvestørrelse	200,07 g	266,10 g	115,07 g
Varmeinnstilling	92°C	54°C	55°C
Tilførselsløsningsprøytehastighet	13,5 g/min.	10 g/min.	11 g/min.
Atomiseringsstrykkluft	2,0 bar	2,2 bar	2,2 bar
Tilbakeblåsningslufttrykk	0 bar	0 bar	0 bar
Fluidiseringslufthastighet	140 m ³ /time	140 m ³ /time	140 m ³ /time

Beleggene som ble dannet på den ovenfor beskrevne måte, var tette. Legemiddel-lagene hadde en tykkelse på ca. 100 µm, det halvgjennomtrengelige belegg hadde en tykkelse på 60 µm, og det pH-utløste belegg hadde en tykkelse på ca. 125 µm.

EKSEMPEL 6

Dannelse av flate plater av pH-utløst membran

pH-utløste polymerløsninger ble fremstilt ved blanding av pH-følsomme polymerer med uoppløselige materialer. Den undersøkte pH-følsomme polymer var Eudragit S-100 (Rohm Pharma.). De undersøkte uoppløselige polymerer var Eudragit

RL (Rohm Pharma.). Det ble laget filmer av disse materialer ved at de ble oppløst i aceton, løsningen ble støpt på en glassplate, og deretter fikk acetonet avdampes. Utløser-pH antas å være i området fra 4,5 til 7 for alle filmene beskrevet i dette eksempel.

5 Polymerfilmer (~50 μm tykke) ble kuttet i 1-2 cm brede strimler og ble strukket vertikalt i bufferløsning med en vekt tilknyttet slik at det ble påført 0,7 kg/cm^2 strekkbelastning. Bufferen ble ikke omrørt for minimalisering av ytterligere belastning på filmene. Tiden som var nødvendig for at filmene skulle bryte (bruddtid) ble bestemt ved visuell observasjon. Disse filmer ble forlenget og brast i intestinal-buffer
10 istendenfor å oppløses, slik som vanlige enterobeleggfilmer ville gjøre. Polymer-filmenes stabilitet ble undersøkt ved at filmene ble utsatt for gastrisk buffer (pH 1,5) inneholdende natriumklorid, saltsyre og natriumhydroksyd med et osmotisk trykk på 7 atmosfærer i 20 timer. Ingen av filmene brast under stabilitetsforsøket. Filmene ble deretter undersøkt i intestinal-buffer (pH 7,5) som inneholdt monobasisk kaliumfosfat
15 og natriumhydroksyd, med et osmotisk trykk på 7 atm., og bruddtidene ble notert.

Disse flate plater ble laget som et screening-forsøk for bestemmelse av hvordan polymerer eller polymerblandinger virker som nedbrytbare forseglinger (for kapsler) når de utsettes for forandringer i pH.

Det ble fremstilt flere pH-utløste polymerfilmer utfra løsninger fremstilt ved
20 variering av mengdene av pH-følsomme polymerer blandet med uoppløselige polymerer. Det ble laget filmer av pH-følsomme polymerer, innbefattende cellulose-acetatftalat (CAP), celluloseacetat-trimellitat (CAT) og Eudragit S-100. Det ble også laget filmer som besto av følgende polymerblandinger: 1) CAP og celluloseacetat-(CA 398-10)-blandinger med forhold på 60/40, 80/20, 85/15 og 90/10; 2) CAT- og CA-398-
25 10-blandinger med forhold på 80/20, 85/15, 90/10 og 95/5; 3) Eudragit S-100- og CA-398-10-blandinger med forhold på 70/30, 80/20 og 90/10; 4) Eudragit S-100- og Eudragit RL-blandinger med forhold på 80/20 og 90/10; 5) Eudragit S-100- og Eudragit RS-blandinger med forhold på 70/30, 80/20 og 90/10; og 6) Eudragit S-100- og PMMA V920-blandinger med forhold på 50/50, 70/30, 80/20 og 90/10.

30 Disse filmer ble undersøkt i gastrisk buffer for bestemmesle av bruddtider. Resultater av disse undersøkelser viste at bruddtidene øker etter hvert som innholdet av

uopp-løselige polymer øker. Bruddtidene er vist på fig. 3 og 4, hvor det er vist et diagram over bruddtid i timer (Y) sammen-stilt med Eudragit RL-vekt% i Eudragit RL- og Eudragit S-100-polymerblandinger, og PMMA V920-vekt%, i henholdsvis PMMA V920- og Eudragit S-100-polymerblandinger (X). Lignende resultater ble
5 observert for de andre polymerblandinger. Etter hvert som CA 398-10-innholdet øket fra 10-40 vekt%, forandret bruddtidene seg fra under 1 time til mer enn 21 timer. Likeledes viste CA 398-10/CAT-filmer inneholdende 20 vekt% CA 398-10 bruddtider større enn 3 timer. Filmer som besto av CA 398-10 og Eudragit S-100, var meget sprø, og var uforenelige med høyt innhold av CA 398-10. Bruddtidene for disse filmer var
10 uvanlige ved at det var en lokal maksimal (for filmer inneholdende fra 0-30 vekt% CA 398-10) bruddtid på 2 timer for filmer inneholdende 10 vekt% CA 398-10. Bruddtidene for filmene som besto av Eudragit RS og Eudragit S-100, var lik bruddtidene vist på fig. 3 for Eudragit RL/-Eudragit S-100-filmer.

Resultater fra disse undersøkelser med polymerfilmer viser at bruddtiden og
15 tilsvarende avgivelsessted kan reguleres ved hjelp av forholdet mellom pH-følsom polymer og uoppløselig polymer.

EKSEMPEL 7

Bruddtid kan reguleres ved hjelp av tykkelsen av pH-utløst membran

Det ble laget pH-utløste polymerfilmer under anvendelse av 80 vekt% Eudragit S-100 (Rohm Pharma.) og 20 vekt% polymetylmetakrylat PMMA V-920 (Rohm Haas). Utløser-pH antas å være i området fra 6,5-7,5 for filmene beskrevet i dette eksempel. De pH-utløste polymerfilmer ble laget med forskjellige tykkelser ved hjelp av frem-
25 gangsmåten beskrevet i eksempel 6. Bruddtidene og tilsvarende filmtykkelser er vist på fig. 5, hvor bruddtid (timer) Y er avsatt mot filmtykkelse (μm) X. Sprengingstiden og tilsvarende intestinalavgivelses-sted kan reguleres ved hjelp av tykkelsen av det pH-utløste belegg. Som vist i dette eksempel, er sprengingstiden for filmene proporsjonal med tykkelsen.

EKSEMPEL 8

Frigjøring av pseudoefedrin fra tabletter belagt med pH-utløst membran

Pseudoefedrintabletter laget ved hjelp av standard-direktekomprimerings-teknikker hadde en total vekt på 350 mg og besto av 14 vekt% pseudoefedrin, 41 vekt% laktose, 40 vekt% Avicel PH101 (FMC Corp.) og 5 vekt% AcDiSol (FMC Corp.). Disse tabletter ble belagt med et halvgjennomtrengelig belegg som besto av CA 398-3, som beskrevet i eksempel 1. Disse tabletter ble deretter belagt med et pH-utløst membranbelegg analogt til belegget beskrevet i eksempel 1.

Undersøkelser angående frigjørelses hastighet ble utført i gastrisk og intestinal-
buffere ved 37°C med kontinuerlig omrøring ved 150 omdreininger pr. minutt.

Løsningene med gastrisk og intestinal-buffer er beskrevet i eksempel 6.

Pseudoefedrin-løseligheten var større enn 500 mg/ml både i de gastriske buffere og intestinal-bufferne. Tablettene ble anbragt i 350 ml gastrisk buffer i 2 timer og deretter overført til 400 ml intestinal-buffer. Tablettene sprenges ca. 2 timer etter at de er overført intestinal-buffer, idet praktisk talt alt pseudoefedrin som finnes i tablettene frigjøres. Lignende tabletter forble i 350 ml gastrisk buffer gjennom hele undersøkelsen som kontroller. Disse tabletter frigga ikke noe pseudoefedrin i løpet av minst 23 timer. Fig. 6 viser skjematisk prosent av total mengde pseudoefedrin frigjort (Y) sammenstilt med tiden i timer (X) for de fem gjentatte forsøk angitt ved de fem symboler. Fig. 7 viser skjematisk prosent av total mengde pseudoefedrin frigjort (Y) sammenstilt med tiden i timer (X) for tre gjentatte forsøk med gastriske kontroller.

Eksempel 8 viser utløst frigjøring fra tabletter belagt med det pH-utløste membranbelegg. Med disse belegg kan lege-midler avgis til spesifikke intestinal-steder.

EKSEMPEL 9

Frigjøring av pseudoefedrin fra kapsler med en pH-utløst membranforsegling

Kapsellegemer og forseglingsløsninger ble laget som beskrevet i eksempel 4. Kapslene ble fylt med 75/25 AcDiSol (FMC Corp.)/dekstrose-fyllstoff og en blanding av kakaosmør og pseudoefedrin på 50/50 dannet til en plugg og belagt med celluloseacetat-trimellitat (Eastman Chemical Products, Inc.) og Eudragit S-100 (Rohm Pharma.).

Undersøkelser av frigjøringshastigheten ble utført i gastrisk og intestinal-buffer ved 37°C med kontinuerlig omrøring. Løsningene med gastrisk og intestinal-buffer er beskrevet i eksempel 6. Pseudoefedrinløseligheten er større enn 500 mg/ml både i gastriske og intestinal-buffere. Kapslene ble anbragt i 100 ml intestinal-buffer.

5 Kapslene sprenges ca. 2 timer etter at de er blitt overført til intestinal-buffer, idet praktisk talt alt pseudoefedrin som finnes i kapslene, frigjøres. Lignende kapsler forble i 100 ml gastrisk buffer gjennom hele undersøkelsen, som kontroller. Disse kapsler begynte ikke å frigi noe pseudoefedrin før etter at de hadde vært i den gastriske buffer i 5 timer. På fig. 8 er det vist skjematisk prosent av total mengde pseudoefedrin
10 frigjort (Y) sammenstilt med tiden i timer (X) for de tre gjentatte forsøk angitt ved hjelp av de tre symboler. På fig. 9 er det vist skjematisk prosent av total mengde pseudoefedrin frigjort (Y) sammenstilt med tiden i timer (X) for tre gjentatte forsøk med gastrisk kontroll.

Eksempel 9 viser utløst frigjøring fra kapsler med pH-utløste membran-
15 forseglinger. Med disse belegg kan legemidler avgis til spesifikke intestinalsteder.

EKSEMPEL 10

Frigjøring av pseudoefedrin fra perler belagt med pH-utløst membran

Det ble laget pseudoefedrin-perler ved sprøytebelegging av en legemiddel-
20 oppslemning på 16-20 mesh Nu-Pareils (Ingredient Technology Corporation) som beskrevet i eksempel 5. Disse perler ble belagt med et pH-utløst membranbelegg under anvendelse av en fremgangsmåte analog til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 5. Perlene belagt med pH-utløst belegg hadde en pseudoefedrinmengde på 18,5 mg/g perler med 12,5 vekt% halvgjennomtrengelig belegg bestående av CA 398-3,
25 og 39 vekt% pH-utløst belegg bestående av CAP og CA 398-10 i et forhold på 1:1.

Undersøkelser angående frigjøringshastighet ble utført i gastriske og intestinal-buffere ved 37°C med kontinuerlig omrøring. Løsningene med gastrisk og intestinal-buffer er beskrevet i eksempel 6. Pseudoefedrinløseligheten er større enn 500 mg/ml både i gastriske og intestinal-buffere. Perlene sprenges ca. 1,5-2 timer etter at de er
30 blitt overført til intestinalbuffer. På fig. 10 er det vist prosent av total mengde pseudoefedrin frigjort (Y) sammenstilt med tiden i timer (X) for de tre gjentatte forsøk angitt ved hjelp av de tre symboler.

Eksempel 10 viser utløst frigjøring fra perler med pH-utløste membranforseglinger. Med disse belegg kan legemidler avgis til spesifikke intestinalsteder.

EKSEMPEL 11

Tablettsprengeingstiden kan reguleres

ved hjelp av tykkelsen av pH-utløste membranbelegg

pH-utløste belegningsløsninger laget av 50/50 cellulose-acetat 398-10 (Eastman Chemical Products, Inc.)/cellulose-acetat-ftalat CD-910 (FMC Corp.) oppløst i aceton ble oppbevart i en forseglet beholder ved romtemperatur inntil anvendelse. Utløser-pH antas å være i området fra 5,5 til 7,5 for belegget beskrevet i dette eksempel.

Pseudofedrintabletter laget ved hjelp av standard-direktekomprimerings-teknikker hadde en total vekt på 350 mg og besto av 14 vekt% pseudoefedrin, 40 vekt% laktose, 40 vekt% Avicel PH101 (FMC Corp.), 5 vekt.% AcDiSol (FMC Corp.) og 1 vekt% syre-svart. Disse tabletter ble belagt med et halvgjennomtrengelig belegg med 9 mg pr. tablett, bestående av CA 398-3 som beskrevet i eksempel 1. Den pH-utløste belegningsløsning beskrevet ovenfor ble påført i forskjellige tykkelser på 70, 125 og 170 μm , ifølge bestemmelse ved scanning-elektronmikroskop-(SEM)-observasjon. Et ytterligere sett av pseudoefedrintabletter laget på samme måte, men bestående av 14 vekt% pseudoefedrin, 41 vekt% laktose, 40 vekt% Avicel PH101 (FMC Corp.) og 5 vekt% AcDiSol (FMC Corp.), ble belagt med et halvgjennomtrengelig belegg med 4 mg pr. tablett. Disse tabletter ble belagt under anvendelse av den pH-utløste belegningsløsning beskrevet ovenfor, hvorved man fikk en beleggtykkelse på ca. 35 μm .

Sprengingstidene ble bestemt utfra disse tabletter ved kjøring av frigjørelses-hastighetsforsøk i gastrisk og intestinal-buffere, som beskrevet i eksempel 8.

Sprengingstidene for tabletter med pH-utløste membranbelegg med forskjellige tykkelser er vist på fig. 11. Det siste datapunkt hadde en sprengingstid på mellom 11 og 24 timer. Sprengingstidene øket etterhvert som tykkelsen av beleggene øket. På fig. 11 er det vist et diagram over sprengingstiden i timer (Y) sammenstilt med beleggtykkelse i μm (X).

Eksempel 11 viser at sprengingstiden og det tilsvarende intestinal-avgivelsessted kan reguleres ved hjelp av tykkelsen av det pH-utløste belegg.

EKSEMPEL 12

Tablettsprengingstiden kan reguleres ved hjelp av forholdet mellom pH-følsom polymer og uoppløselig materiale i det pH-utløste membranbelegg

pH-utløste belegningsløsninger laget av celluloseacetat 398-10 (Eastman Chemical Products, Inc.) og celluloseacetat-ftalat CD-910 (FMC Corp.) oppløst i aceton ble oppbevart i en forseglet beholder ved romtemperatur inntil anvendelse. Utløser-pH antas å være i området fra 5,5 til 7,5 for belegget beskrevet i dette eksempel.

Pseudoefedrin-tabletter laget ved hjelp av standard-direktekomprimerings-teknikker som beskrevet i eksempel 11, og belagt med et halvgjennomtrengelig CA 398-3-belegg, ble belagt med pH-utløste belegningsløsninger av celluloseacetat 398-10 (Eastman Chemical Products, Inc.) og celluloseacetat-ftalat CD-910 (FMC Corp.) oppløst i aceton, hvor forholdet mellom pH-følsom polymer og uoppløselig materiale varierte. Tablettene ble belagt med de pH-utløste belegningsløsninger som beskrevet i eksempel 1.

Sprengingstidene ble bestemt ut fra disse tabletter ved kjøring av frigjørings-hastighetsforsøk i gastriske og intestinal-buffere, som beskrevet i eksempel 8. Sprengingstidene for tabletter med forskjellige andeler av pH-følsom polymer er vist på fig. 12. Sprengingstidene reduseres etter hvert som innholdet av pH-følsomt materiale i belegget øker. På fig. 12 er det vist et diagram over sprengingstid i timer (Y) sammenstilt med prosent celluloseacetat-ftalat-innhold (X).

Eksempel 12 viser at sprengingstiden og det tilsvarende intestinal-avgivelsessted kan reguleres ved hjelp av forholdet mellom pH-følsom polymer og uoppløselig materiale i det pH-utløste belegg.

25

EKSEMPEL 13

Kapsel-sprengingstiden kan reguleres ved hjelp av forholdet mellom pH-følsom polymer og uoppløselig materiale i den pH-utløste membranforsegling

Det ble laget kapsler med pH-utløste membranforseglinger, som beskrevet i eksempel 4. Det ble laget forseglingsløsninger hvor forholdet mellom pH-følsom polymer (Eudragit S-100, Rohm Pharma.) og uoppløselig materiale (polymetylmetakrylat, PMMA V-920, Rohm Haas) ble variert.

30

Frigjøringshastighetsforsøk ble utført som beskrevet i eksempel 9 for bestemmelse av kapselsprengingstidene. Sprengingstidene for de pH-utløste membranforseglede kapsler ved varierende andeler av pH-følsom polymer er vist på fig. 13. På fig. 13 er det vist et diagram over sprengingstid i intestinal-buffer i timer (Y) sammenstilt med vekt% av PMMA V920 i kapselforseglinger (X).

Eksempel 13 viser at sprengingstiden og det tilsvarende intestinal-avgivelsessted kan reguleres ved hjelp av forholdet mellom pH-følsom polymer og uoppløselig materiale i den pH-utløste kapselforsegling.

EKSEMPEL 14

Tablettsprengingstiden kan reguleres både ved hjelp av beleggtykkelsen og forholdet mellom pH-følsom polymer og uoppløselig materiale i det pH-utløste membranbelegg

pH-utløste belegningsløsninger laget av celluloseacetat 398-10 (Eastman Chemical Products, Inc.) og celluloseacetat-ftalat CD-910 (FMC Corp.) oppløst i aceton, ble oppbevart i en forseglet beholder ved romtemperatur inntil anvendelse.

Pseudoefedrintabletter laget ved hjelp av standard-direktekomprimerings-teknikker og belagt med et halvgjennom-trengelig CA 398-3-belegg som beskrevet i eksempel 11, ble belagt med pH-utløste belegningsløsninger av celluloseacetat 398-10 (Eastman Chemical Products, Inc.) og celluloseacetat-ftalat CD-910 (FMC Corp.)

oppløst i aceton, hvor både beleggtykkelsen og forholdet mellom pH-følsom polymer og uoppløselig materiale ble variert. Tablettene ble belagt med de pH-utløste belegningsløsninger som beskrevet i eksempel 1.

Sprengingstidene ble bestemt ut fra disse tabletter ved kjøring av frigjøringshastighetsforsøk i gastriske og intestinal-buffere, som beskrevet i eksempel 8.

Sprengingstidene for tabletter med varierende tykkelse og andel av pH-følsom polymer er vist på fig. 14. På fig. 14 er det vist et diagram over sprengingstid i timer (Y) sammenstilt med vekt% celluloseacetat-ftalat (X) sammenstilt med beleggtykkelse i μm (Z).

Eksempel 14 viser at sprengingstiden og tilsvarende intestinal-avgivelsessted kan reguleres både ved hjelp av beleggtykkelsen og forholdet mellom pH-følsom polymer og uoppløselig materiale i det pH-utløste belegg.

EKSEMPEL 15

Tablettsprengingstid etter overføring til intestinalbuffer
er uavhengig av oppholdstiden i gastrisk buffer

Pseudoefedrintabletter laget ved hjelp av standard-direktekomprimerings-
5 teknikker og belagt med et halvgjennom-trengelig CA 398-3-belegg, som beskrevet i
eksempel 11, ble belagt med pH-utløste beleggløsninger av 30 vekt% cellulose-acetat
398-10 (Eastman Chemical Products, Inc.) og 70 vekt% celluloseacetat-ftalat CD-910
(FMC Corp.) oppløst i aceton. Utløser-pH antas å være i området fra 5,5 til 7,5 for
belegget beskrevet i dette eksempel. Tabelettene ble belagt med de pH-utløste
10 belegningsløsninger, som beskrevet i eksempel 1.

Sprengingstider ble bestemt ut fra disse tabletter ved kjøring av frigjørings-
hastighetsforsøk i gastriske og intestinal-buffere som beskrevet i eksempel 7, bortsett
fra at tidslengden hvor tablettene oppholdt seg i gastrisk buffer, ble variert fra 0 til 8
timer, og deretter ble tablettene overført til intestinal-buffer. Sprengingstidene for
15 tabletter med forskjellige varigheter av eksponering i gastrisk buffer er vist på fig. 15.
Fig. 15 viser et diagram over sprengingstid i intestinal-buffer i timer (Y) sammenstilt
med tiden i gastrisk buffer i timer (X).

Eksempel 15 viser at sprengingstiden og det tilsvarende intestinal-avgivelsessted
er uavhengig av tidslengden for opphold av tablettene i magesekken.

20

EKSEMPEL 16

Perle-sprengingstid etter overføring til intestinal-buffer
er uavhengig av oppholdstiden i gastrisk buffer

25 Pseudoefedrin-perler ble laget ved sprøytebelegging av en legemiddel-
oppslemming på 16-20 mesh Nu-Pareils (Ingredient Technology Corporation) som
beskrevet i eksempel 5. De pH-utløste belagte perler hadde en pseudoefedrinmengde
på 18,5 mg/g perler, med 12,5 vekt% halvgjennomtrengelig belegg bestående av CA
398-3, og 39 vekt% pH-utløst belegg bestående av en 50/50-blanding av CAP og CA
30 398-10. Utløser-pH antas å være i området fra 5,5 til 7,5 for belegget beskrevet i dette
eksempel.

Sprengingstider ble bestemt ut fra disse perler ved kjøring av frigjøringshastighetsforsøk i gastriske og intestinal-buffere, som beskrevet i eksempel 15.

Sprengingstidene for perler i intestinal-buffer med forskjellige varigheter av eksponering i gastrisk buffer er vist på fig. 16. Fig. 16 viser et diagram over sprengings-
5 tid i timer (Y) sammenstilt med tid i gastrisk buffer i timer (X).

Eksempel 16 viser at sprengingstiden og det tilsvarende intestinal-avgivelsessted er uavhengig av tidslengden for opphold av tablettene i magesekken.

EKSEMPEL 17

Kapsel-sprengingstiden etter overføring til intestinal-buffer
er uavhengig av oppholdstiden i gastrisk buffer

Det ble laget kapsler med pH-utløste membranforseglinger bestående av en 20/80-blanding av PMMA V920 og Eudragit S-100, som beskrevet i eksempel 4.

15 Kapsellegemene ble laget av EVAL-F, som beskrevet i eksempel 4. Sprengingstidene ble bestemt ut fra disse kapsler ved kjøring av frigjøringshastighetsforsøk i gastriske og intestinal-buffere, som beskrevet i eksempel 15, bortsett fra at tidslengden for opphold av kapslene i gastrisk buffer ble variert med fra 0 til 4 timer. Sprengingstidene for kapsler med forskjellige varigheter av eksponering i gastrisk buffer er vist på
20 fig. 17. Fig. 17 viser et diagram over sprengingstid i intestinalbuffer i timer (Y) sammenstilt med tiden i gastrisk buffer i timer (X).

Eksempel 17 viser at sprengingstiden og det tilsvarende intestinalavgivelsessted er uavhengig av tidslengden for kapslenes opphold i magesekken.

EKSEMPEL 18

Tablettsprengingstiden i intestinal-buffer er uavhengig av pH-i den gastriske buffer

Pseudoefedrintabletter laget ved hjelp av standard-direktekomprimeringsteknikker og belagt med et halvgjennom-trengelig CA 398-3-belegg (beskrevet i
30 eksempel II) ble belagt med pH-utløste belegningsløsninger av 30 vekt% celluloseacetat 398-10 (Eastman Chemical Products, Inc.) og 70 vekt% celluloseacetat-ftalat CD-910 (FMC Corp.) oppløst i aceton, som beskrevet i eksempel I.

Sprengingstidene ble bestemt ut fra disse tabletter ved kjøring av frigjøringshastighetsforsøk i gastriske og intestinal-buffere, som beskrevet i eksempel 8.

Sprengingstidene ble også bestemt for frigjøringshastigheter med pH i den gastriske buffer opp til 6. I begge tilfeller var sprengingstidene rundt 2 timer. Sprengingstidene for tabletter er uavhengig av pH i løsninger med gastrisk buffer.

Eksempel 18 viser at sprengingstiden og det tilsvarende intestinal-avgivelsessted er uavhengig av surheten i magesekken. Dette viser at utløser-pH for belegget beskrevet i dette eksempel, er høyere enn 6 og lavere enn 7,5.

EKSEMPEL 19

Perle-sprengingstiden i intestinal-buffer er uavhengig av pH i den gastriske buffer

Pseudoefedrin-perler ble laget og belagt med de samme halvgjennomtrengelige pH-utløste membranbelegg som beskrevet i eksempel 5. Sprengingstidene ble bestemt ut fra disse perler ved kjøring av frigjøringshastighetsforsøk i gastriske og intestinal-buffere, som beskrevet i eksempel 15. Det ble også bestemt sprengingstider for perler anbragt i gastrisk buffer ved en pH på 5,5, og deretter i intestinal-buffer. I begge tilfeller var sprengingstidene i intestinal-buffer mellom 1,5 og 2 timer. Sprengingstidene for perler er uavhengig av surheten av den gastriske buffer.

Eksempel 19 viser at sprengingstiden og tilsvarende intestinal-avgivelsessted er uavhengig av surheten i magesekken. Dette viser at utløser-pH for belegget beskrevet i dette eksempel er høyere enn 5,5 og lavere enn 7,5.

EKSEMPEL 20

Påvisning av at det halvgjennomtrengelige belegg

er nødvendig for forhindring av at legemiddelet skal lekke ut for tidlig

Tabletter inneholdende 14 vekt% pseudoefedrin, 41 vekt% laktose, 40 vekt% Avicel pH101 (FMC Corp.) og 5 vekt% AcDiSol (FMC Corp.) (total vekt 350 mg) ble belagt med sakkarose/Methocel E6-for-belegget, og deretter med det halv-gjennomtrengelige celluloseacetat 398-3-belegg, som beskrevet i eksempel 1.

Det halvgjennomtrengelige belegg er nødvendig for forhindring av at legemiddelet skal lekke ut for tidlig. Lege-middel-utlekking før frigjøring er et vanlig

problem når det gjelder vanlige entero-belegg. Det halvgjennomtrengelige belegg gjør det mulig for vann å komme inn i tablettene, men på samme tid vil eksipiensen og legemiddelet befinne seg i tablettkjernen. Legemiddelfrigjørings-hastighetsprofilen ble bestemt ut fra disse tabletter med halvgjennomtrengelig belegg, i intestinal-buffer ved 37°C. Intestinal-bufferen inneholdt monobasisk kaliumfosfat, og natriumhydroksyd, og hadde en pH på 7,5 og et osmotisk trykk på 7 atm. Intet av legemiddelet ble frigjort før det halvgjennomtrengelige belegg ble revet opp etter ca. 1,5 timer (fig. 18). Fig. 18 viser et diagram over prosent av total mengde legemiddel frigjort (Y) sammenstilt med tiden i timer (X) for tre tabletter, angitt ved hjelp av de tre forskjellige symboler. Eksempel 20 viser at det halvgjennomtrengelige belegg understøtter forhindringen av for tidlig utlekking av legemiddel.

EKSEMPEL 21

Tablett-sprengingstiden bestemmes ved en forandring

15 i belegg-gjennomtrengelighet og -styrke utløst ved en forandring i pH

Pseudoefedrin-tabletter laget ved hjelp av standard-direktekomprimerings-teknikker og belagt med et halvgjennom-trengelig CA 398-3-belegg ble belagt med pH-utløste belegningsløsninger inneholdende 30 vekt% celluloseacetat 398-10 (Eastman Chemical Products, Inc.) og 70 vekt% celluloseacetat-ftalat CD-910 (FMC Corp.) oppløst i aceton, som beskrevet i eksempel 1.

Pseudoefedrin-tablettene ble anbragt i gastrisk buffer i 2 timer, og deretter ble en del av tablettene overført til intestinal-buffer (bufferløsningene er beskrevet i eksempel 6). Ytterligere tabletter fikk ligge i den gastriske buffer under hele forsøket. Vann-vektøking i tablettene ble overvåket over tid under oppnåelse av relativ membrangjennomtrengelighet. Tablettene som hadde ligget i gastrisk buffer, hadde en vanngjennomtrengelighet som var 7 ganger mindre enn for tablettene som var blitt overført til intestinalbuffer, og de begynte ikke å frigjøre pseudoefedrin før ca. 23 timer etter at hele legemiddelmengden var frigjort i intestinal-buffer (dvs. etter ca. 29 timer i gastrisk buffer). Vannopp-sugingshastighetene i gastrisk og intestinal-buffer kan sees på fig. 19. Som det kan sees, oppsamles vann i tablettene i gastrisk buffer med en langsam konstant hastighet, mens vannvekten i tablettene som er blitt overført til

intestinal-buffer, straks begynner å øke mye hurtigere. Tablettene i intestinal-buffer ble åpnet ved sprenging etter 2 timer i intestinal-buffer, idet alt legemiddel kom ut på én gang, mens tablettene i gastrisk buffer ikke frigjorde noe legemiddel før etter ca. 29 timer, og da begynte legemiddel bare å lekke ut langsomt. Fig. 19 er et diagram
5 over vann-vektøking i mg (Y) sammenstilt med tiden i timer (X) for de seks paralleller angitt ved de seks symboler. Tre av parallellene ble overført til intestinal-buffer etter 2 timer; disse paralleller viser en betydelig øking i helning på fig. 19.

Både tablettene i gastrisk buffer og intestinal-buffer begynte å frigjøre legemiddel etter at den samme vannmengde var oppsugd, men frigjøringsmekanismen var
10 helt forskjellig. Tablettene som var blitt oppløst på grunn av pH i intestinal-bufferen, brast, mens tablettene hvis belegg var upåvirket, bare lekket. Dette er på grunn av at sprengingstiden og sprengingsmekanismen bestemmes både ved forandring i gjennomtrengelighet og forandring i beleggstyrke på grunn av oppløsning av den pH-følsomme polymer i belegget.

Eksempel 21 viser at tidsinnstillingsmekanismen for pH-utløste membran-
15 tablettbelegg er basert på forandring i gjennomtrengelighet hos membranen forårsaket ved en forandring i pH i mottagerløsningen, og/eller svekking av belegget. Dette er tydelig siden tablettene i intestinal-buffer brast, mens tablettene i gastrisk buffer bare lekket etter innsuging av 250-300 mg vann pr. tablett.

20 EKSEMPEL 22

Påvisning av fordelene av pH-utløst membranbelegg i forhold til vanlige enteriske belegg under regulering av sprengingstid etter forandring i pH i mottagerløsningen

Pseudoefedrin-tabletter laget ved hjelp av standard-direktekomprimerings-
25 teknikker og belagt med et halvgjennom-trengelig CA 398-3-belegg ble belagt med to forskjellige pH-utløste beleggløsninger. Det ble fremstilt to forskjellige beleggløsninger: én med 30 vekt% celluloseacetat 398-10 (Eastman Chemical Products, Inc.) og 70 vekt% celluloseacetat-ftalat CD-910 (FMC Corp.), og den andre med 5 vekt% celluloseacetat 398-10 (Eastman Chemical Products, Inc.) og 95 vekt% celluloseacetat-
30 ftalat CD-910 (FMC Corp.). Begge ble oppløst i aceton, og tablettene ble belagt som beskrevet i eksempel 1.

Frigjøringshastighetsforsøk ble utført som beskrevet i eksempel 8 for bestemmelse av tablettsprengetider. Fri-gjøringshastighetsforsøk ble også kjørt for vanlig entero-belagt aspirin, Ecotrin. Visuelle sprengetider ble observert for Ecotrin mindre enn 0,5 timer etter overføring til intestinalbufferen. Ecotrin-tabletten
5 ble fullstendig oppløst, slik at fullstendig legemiddelfrigjøring ble antatt. Tabletten belagt med pH-utløst 5/95 CA 398-10/CAP-membran brast ca. 2 timer etter at den var blitt overført til intestinal-bufferen. Tabletten belagt med pH-utløst 30/70 CA 398-10/CAP-membran brast ca. 2 timer etter at den var blitt overført til intestinal-bufferen, hvilket viste evnen til å treffe et avgivelsessted i tarmene med tablettene belagt med
10 pH-utløst membran (fig. 20). Fig. 20 viser et diagram over prosent av total mengde legemiddel frigjort (Y) sammenstilt med tiden i timer (X) for de tre tabletter som følger:
rombeformet-Ecotrin; kvadrat 5/95; CA 398-10/CAP og triangel 30/70; CA 398-10/CAP.

15

EKSEMPEL 23

Påvisning av at et pH-utløst membranbelegg er mer robust

i gastriske bufferløsninger (med en pH så høy som 6) enn vanlige entero-belegg

Pseudoefedrin-tabletter laget ved hjelp av standard-direktekomprimerings-
20 teknikker og belagt med et halvgjennom-trengelig CA 398-3-belegg ble belagt med en pH-utløst belegningsløsning inneholdende 30 vekt% celluloseacetat 398-10 (Eastman Chemical Products, Inc.) og 70 vekt% cellulose-acetatftalat CD-910 (FMC Corp.) oppløst i aceton, som beskrevet i eksempel 1.

Frigjøringshastighetsforsøk ble utført i en kaliumfosfat- og natriumhydroksyd-
25 buffer med en pH på 6,0 og et osmotisk trykk på 7 atm., med kontinuerlig omrøring. De undersøkte tabletter var tablettene belagt med den pH-utløste membran, beskrevet ovenfor, og vanlig enterobelagt aspirin (Ecotrin). Visuelle sprengetider ble observert for de undersøkte tabletter. Ecotrin-tablettene ble oppløst innen 30 minutter, mens alle tablettene belagt med pH-utløst membran var intakte etter 2 timer.

30 Eksempel 23 viser at de pH-utløste membranbelegg er mer pålitelige under betingelser med høy pH i magesekken. Dette viser at utløser-pH for belegget beskrevet i dette eksempel, er høyere enn 6 og lavere enn 7,5.

P a t e n t k r a v

1. Osmotisk anordning for fordeling av et formålstjenelig middel til et vandig miljø, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- 5 a. et formålstjenelig middel;
- b. et osmosemiddel;
- c. en vegg som omgir det formålstjenelige middel og osmosemiddelet, idet veggen i det minste delvis er dannet av en halvgjennomtrengelig membran som er gjennomtrengelig for det vandige miljø og hovedsakelig ugjennomtrengelig for
- 10 det formålstjenelige middel og osmosemiddelet; og
- d. pH-følsomt utløserhjelpemiddel for utløsning av sprengingsanordningen, frigjøring av formålstjenelig middel og kjerne som en bolus, idet utløserhjelpemiddelet er festet til den halvgjennomtrengelige membran og utløserhjelpemiddelet aktiveres ved en forutbestemt pH på fra 3-9.

15 2. Anordning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det formålstjenelige middel er et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk middel.

3. Anordning ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter et

20 vandig svellbart materiale.

4. Anordning ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at anordningen er en kapsel, idet kapselen er dannet av kapseldeler, og kapseldelene er bundet sammen med den pH-følsomme utløseranordning.

25 5. Anordning ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at kapseldelen omfatter den halvgjennomtrengelige membran og at den halvgjennomtrengelige membran er cellulose-estere, cellulose-eterer, polyakrylsyre-derivater, polyvinylalkoholer eller polyalkener.

30 6. Anordning ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at den halvgjennomtrengelige membran er etylen-vinylalkohol-kopolymer, celluloseacetat eller etylcellulose.

7. Anordning ifølge krav 5, karakterisert ved at det pH-følsomme utløser-hjelpemiddel er ftalat-derivater, akrylsyre- og akrylsyreester-kopolymerer, vinylacetat- og krotonsyre-kopolymerer eller skjellakk.

5 8. Anordning ifølge krav 5, karakterisert ved at det pH-følsomme utløserhjelpe-middel omfatter en blanding omfattende en polymer valgt fra gruppen som består av celluloseestere, celluloseetere, polyakrylsyrederivater, polyvinyl-alkoholer og polyalkener, og en polymer valgt fra gruppen som består av ftalat-derivater, akrylsyre- og akrylsyreester-kopolymerer, vinyl-acetat- og krotonsyre-kopolymerer, og skjellakk.

9. Anordning ifølge krav 5, karakterisert ved at det pH-følsomme utløserhjelpe-middel inneholder 5-50 vekt% polymetylmetakrylat og 50-95 vekt% 15 akrylsyre/akrylsyreester-kopolymer.

10. Anordning ifølge krav 7, karakterisert ved at det svellbare materialet er celluloseestere, celluloseetere, polyakrylsyrederivater, etylenoksyder, vannløselige gummimaterialer eller stivelsesmaterialer.

20 11. Anordning ifølge krav 10, karakterisert ved at det svellbare materiale er natriumkarboksymetylcellulose.

12. Anordning ifølge krav 2, karakterisert ved at den er en tablett belagt 25 med et pH-følsomt utløserhjelpe-middel.

13. Anordning ifølge krav 12, karakterisert ved at den halvgjennom-trengelige membran er celluloseestere, celluloseetere, polyakrylsyrederivater, polyvinylalkoholer eller polyalkener.

30 14. Anordning ifølge krav 13, karakterisert ved at det pH-følsomme utløser-hjelpe-middel er ftalatderivater, akrylsyre- og akrylsyreester-kopolymerer, vinylacetat- og krotonsyre-kopolymerer, eller skjellakk.

15. Anordning ifølge krav 13, k a r a k t e r i s e r t v e d at det pH-følsomme utløserhjelpemiddel omfatter en blanding omfattende en polymer valgt fra gruppen som består av celluloseestere, celluloseetere, polyakrylsyrederivater, polyvinyl-
5 alkoholer og polyalkener, og en polymer valgt fra gruppen som består av ftalat-derivater, akrylsyre- og akrylsyreester-kopolymerer, vinylacetat- og krotonsyre-kopolymerer og skjellakk.
16. Anordning ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d at den halvgjennom-
10 trengelige membran er celluloseacetat eller etylcellulose.
17. Anordning ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d at det pH-følsomme utløserhjelpemiddel er 5-75% celluloseacetat og 25-95% celluloseacetatftalat.
- 15 18. Anordning ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d at det svellbare materialet er celluloseestere, celluloseetere, polyakrylsyrederivater, etylenoksyder, vannløselige gummimaterialer eller stivelsesmaterialer.
19. Anordning ifølge krav 18, k a r a k t e r i s e r t v e d at det svellbare
20 materialet er natriumkarboksymetylcellulose.
20. Anordning ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at anordningen er en perle belagt med det pH-følsomme utløserhjelpemiddel.
- 25 21. Anordning ifølge krav 20, k a r a k t e r i s e r t v e d at den halvgjennom-trengelige membran er celluloseestere, celluloseetere, polyakrylsyrederivater, polyvinylalkoholer eller polyalkener.
22. Anordning ifølge krav 21, k a r a k t e r i s e r t v e d at den halvgjennom-
30 trengelige membran er celluloseacetat eller etylcellulose.

23. Anordning ifølge krav 21, karakterisert ved at det pH-følsomme utløserhjelpemiddel er ftalatderivater, akrylsyre- og akrylsyreester-kopolymerer, vinylacetat- og krotonsyre-kopolymerer eller skjellakk.

5

24. Anordning ifølge krav 21, karakterisert ved at det pH-følsomme utløserhjelpemiddel omfatter en blanding omfattende en polymer valgt fra gruppen som består av celluloseestere, celluloseetere, polyakrylsyrederivater, polyvinylalkoholer og polyalkener, og en polymer valgt fra gruppen som består av ftalatderivater, akrylsyre- og akrylsyreester-kopolymerer, vinylacetat- og krotonsyre-kopolymerer.

10

25. Anordning ifølge krav 23, karakterisert ved at den pH-følsomme utløser består av 5-75% celluloseacetat og 25-95% celluloseacetatftalat.

15

26. Anordning ifølge krav 2, karakterisert ved at sprengingen skjer på et forutbestemt tidspunkt etter at anordningen er blitt utsatt for en forutbestemt pH.

27. Anordning ifølge krav 2, karakterisert ved at det pH-følsomme utløserhjelpemiddel kan utløse sprenging av anordningen slik at det formålstjenelige middel frigjøres i tolvfingertarmen hos et menneske.

20

28. Anordning ifølge krav 2, karakterisert ved at det pH-følsomme utløserhjelpemiddel kan utløse sprenging av anordningen slik at det formålstjenelige middel frigjøres i ileum hos et menneske.

25

29. Anordning ifølge krav 2, karakterisert ved at det pH-følsomme utløserhjelpemiddel kan utløse sprenging av anordningen slik at det formålstjenelige middel frigjøres i tykktarmen hos et menneske.

30

30. Anordning ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at det pH-følsomme utløserhjelpemiddel kan utløse sprenging av anordningen slik at det formålstjenelige middel frigjøres i jejunum hos et menneske.

5

31. Osmotisk anordning for fordeling av et formålstjenelig middel til et vandig miljø, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter:

- a. et osmotisk formålstjenelig middel;
- b. en vegg som omgir det formålstjenelige middel, idet veggen i det minste delvis
10 er dannet av en halvgjennomtrengelig membran som er gjennomtrengelig for det vandige miljø og hovedsakelig ugjennomtrengelig for det formålstjenelige middel; og
- c. pH-følsomt utløserhjelpemiddel for utløsning av sprenging av anordningen, frigjøring av formålstjenelig middel og kjerne som en bolus, idet utløserhjelpemiddelet er festet til den halvgjennomtrengelige membran, og utløserhjelpemiddelet aktiveres ved en forutbestemt pH på fra 3-9.
15

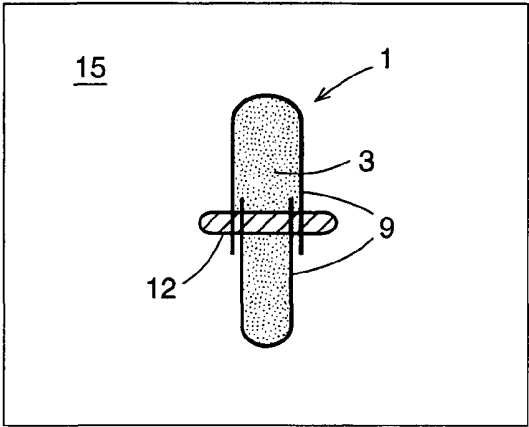


FIG. 1

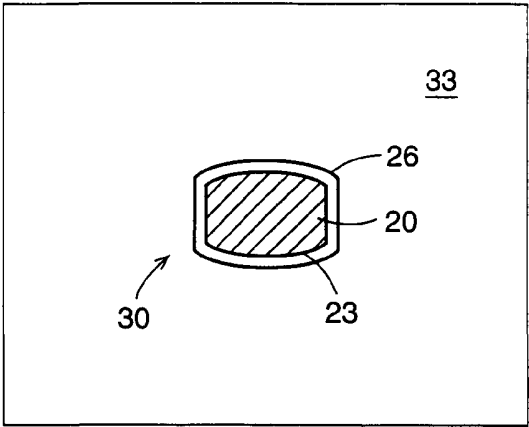
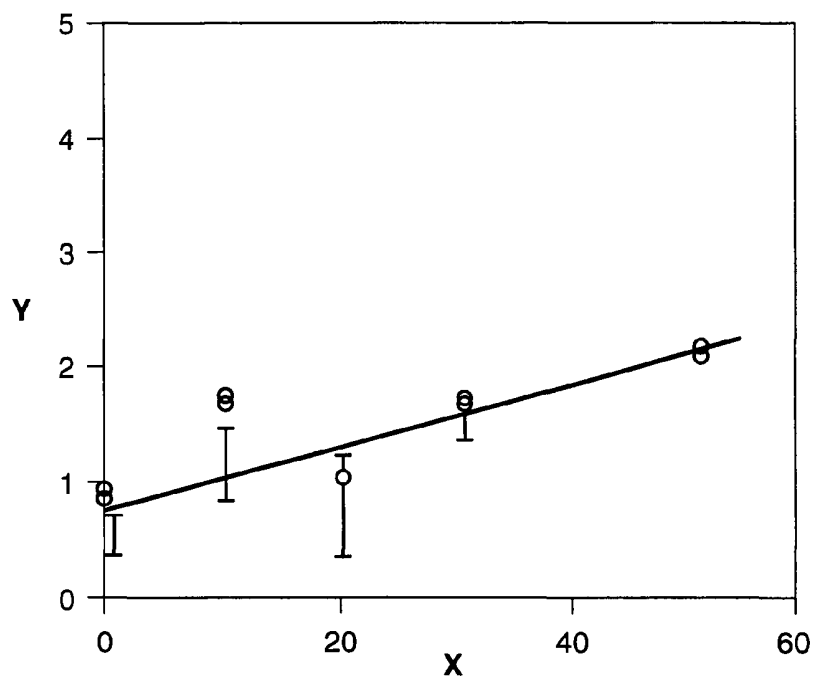
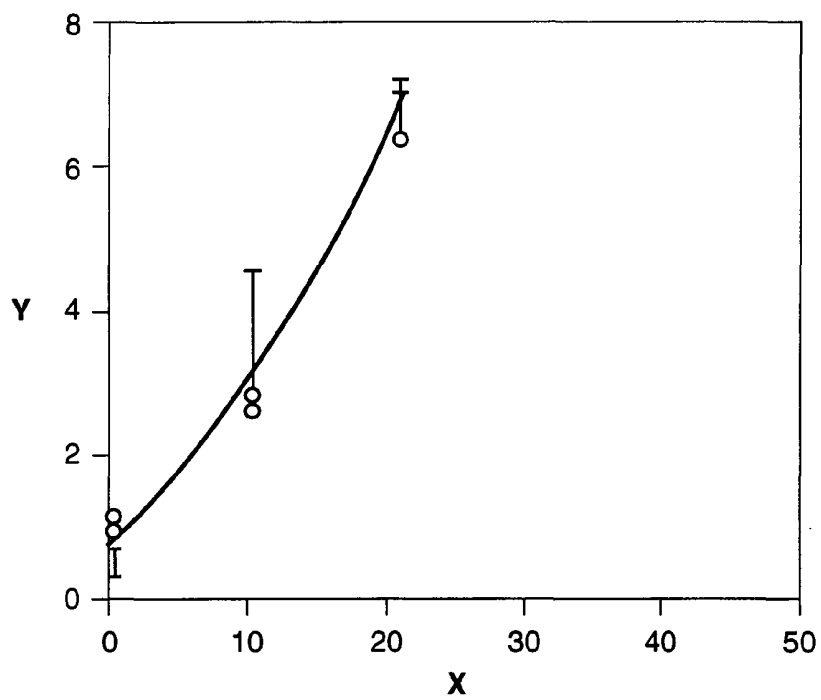


FIG. 2

2/10

FIG. 3**FIG. 4**

3/10

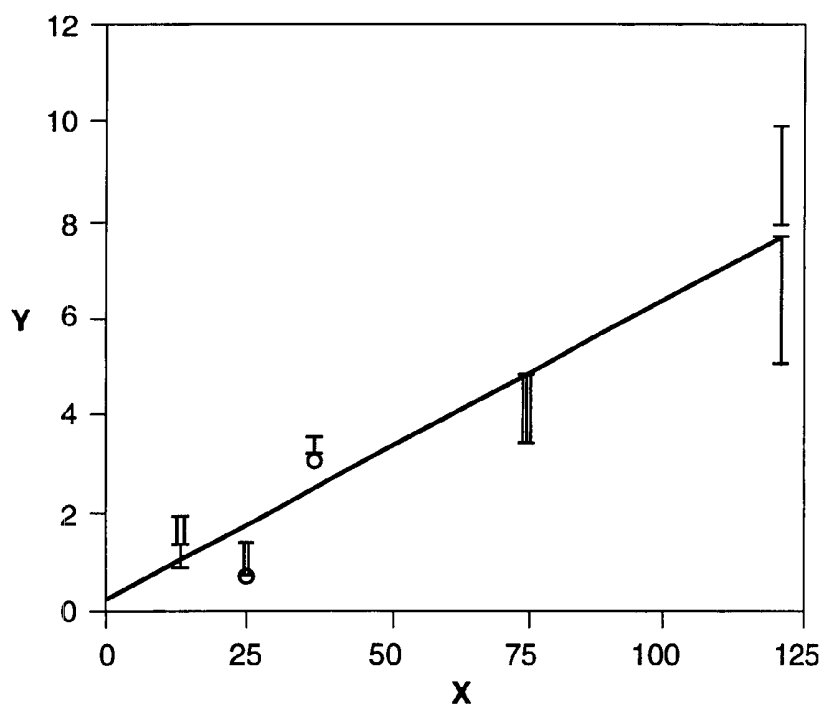
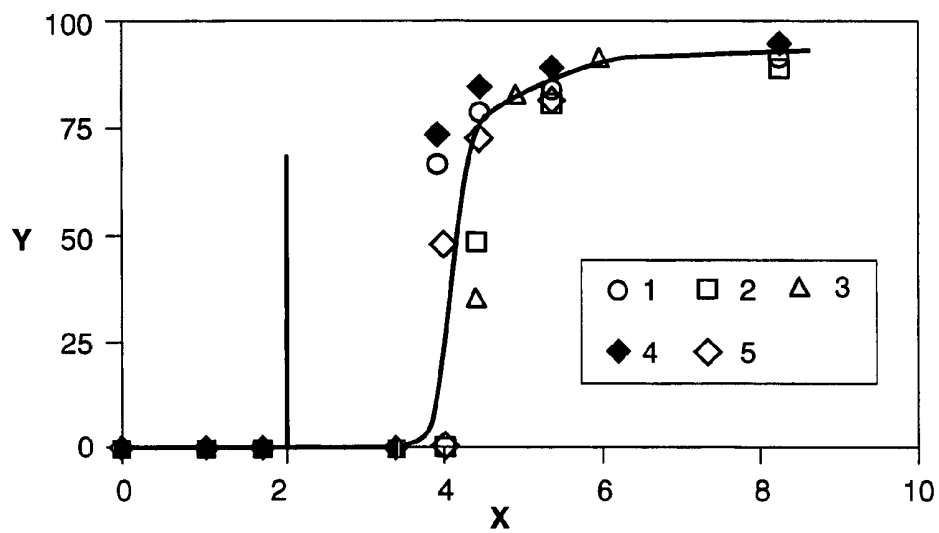
FIG. 5**FIG. 6**

FIG. 7

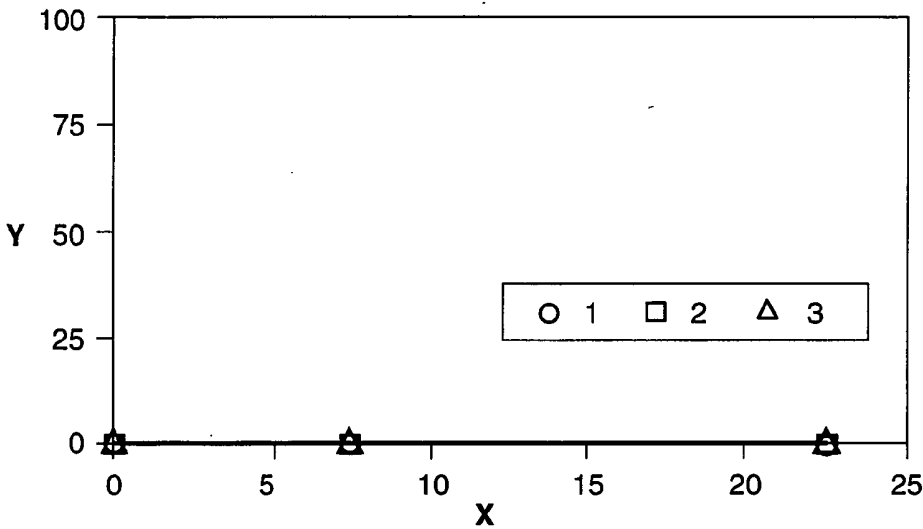


FIG. 8

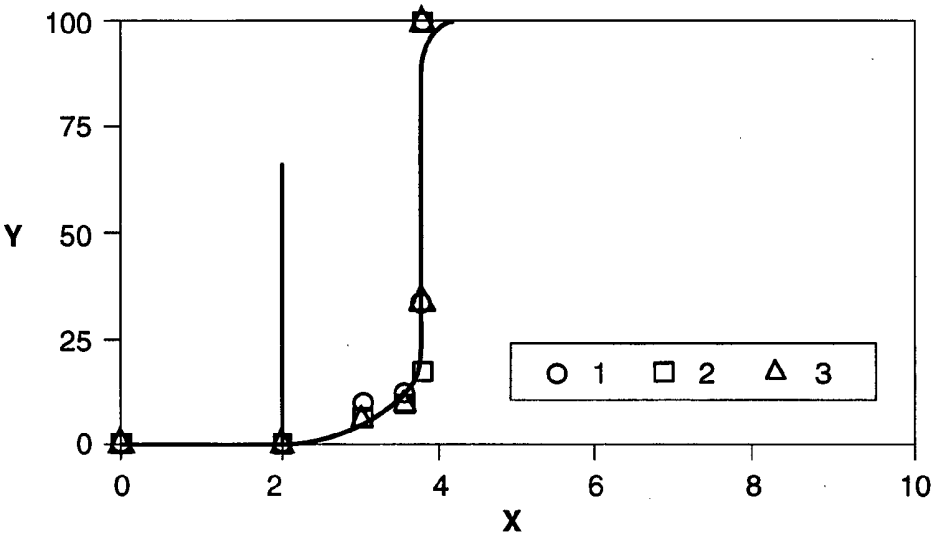


FIG. 9

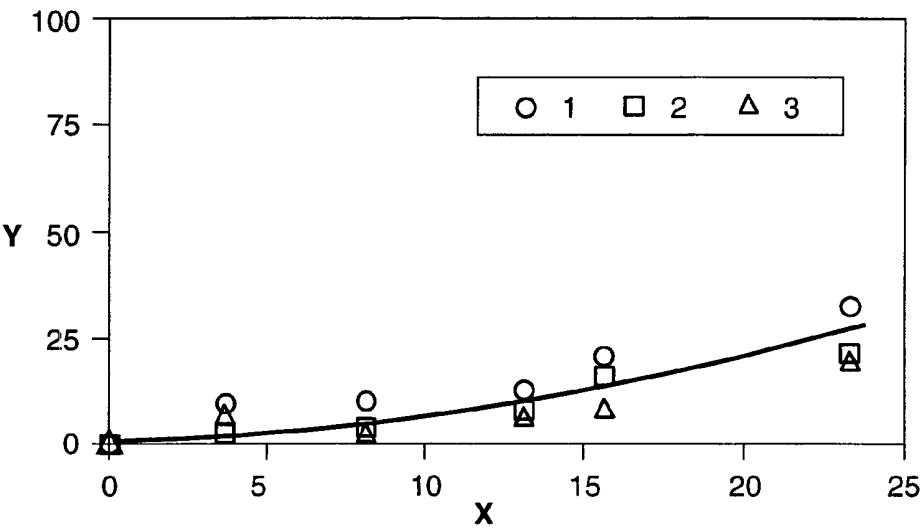
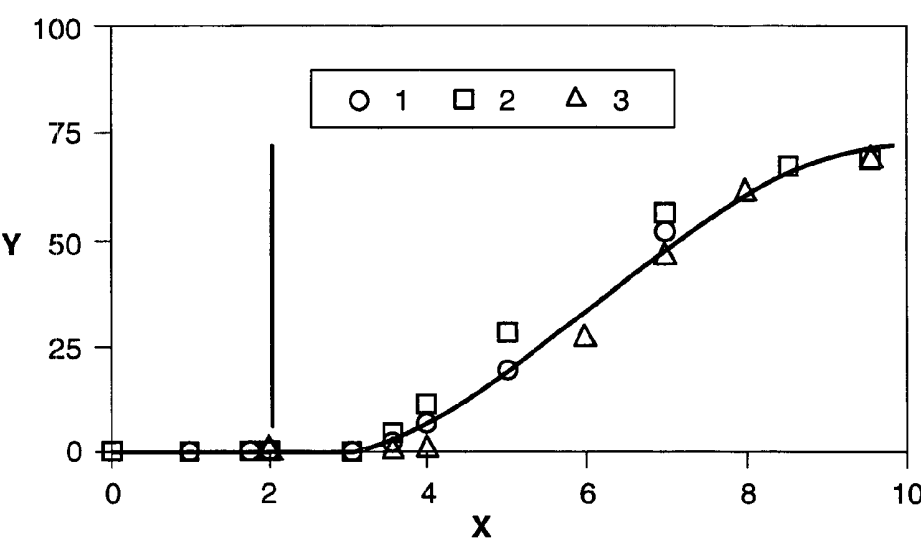
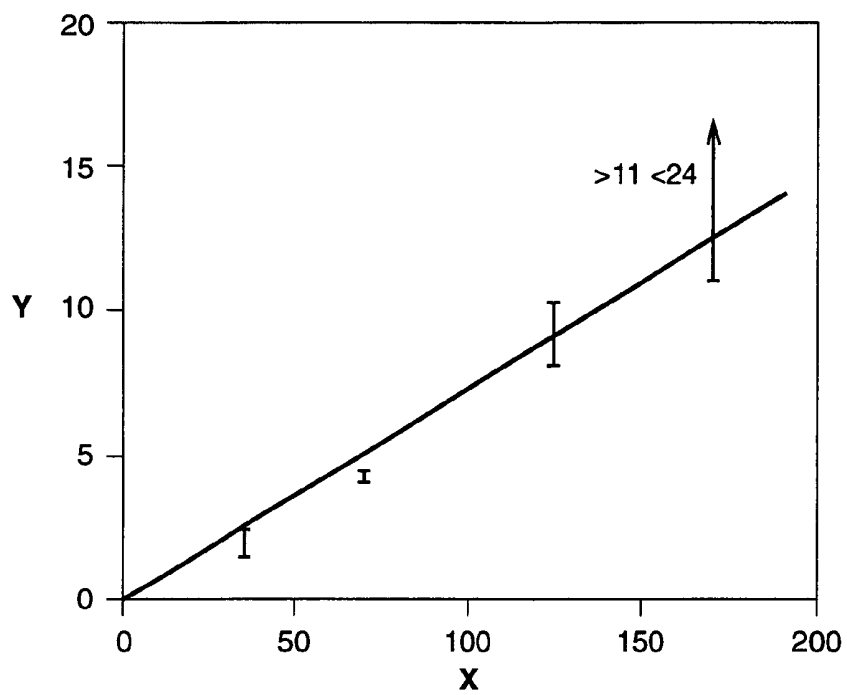
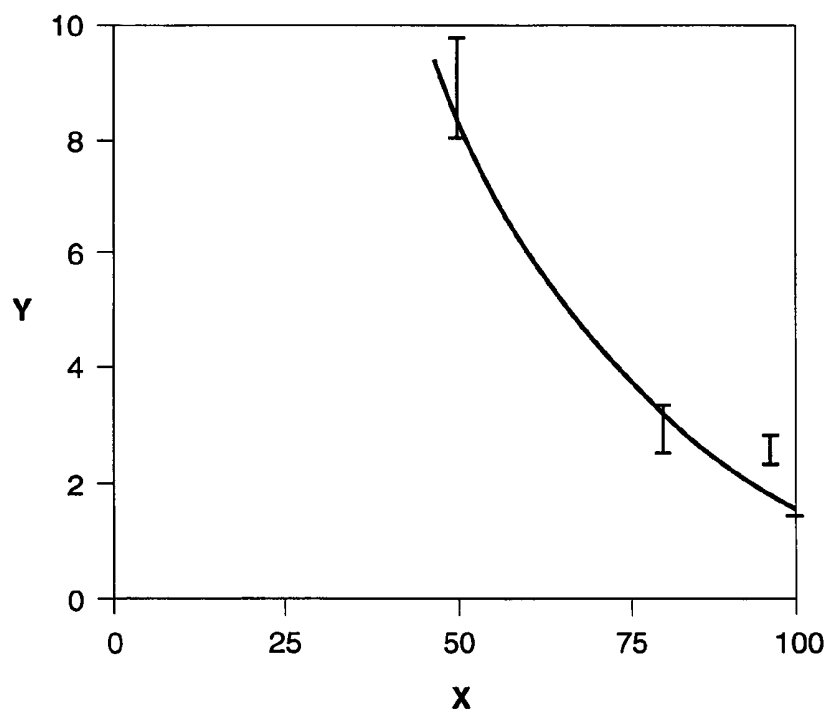


FIG. 10



6/10

FIG. 11**FIG. 12**

7/10

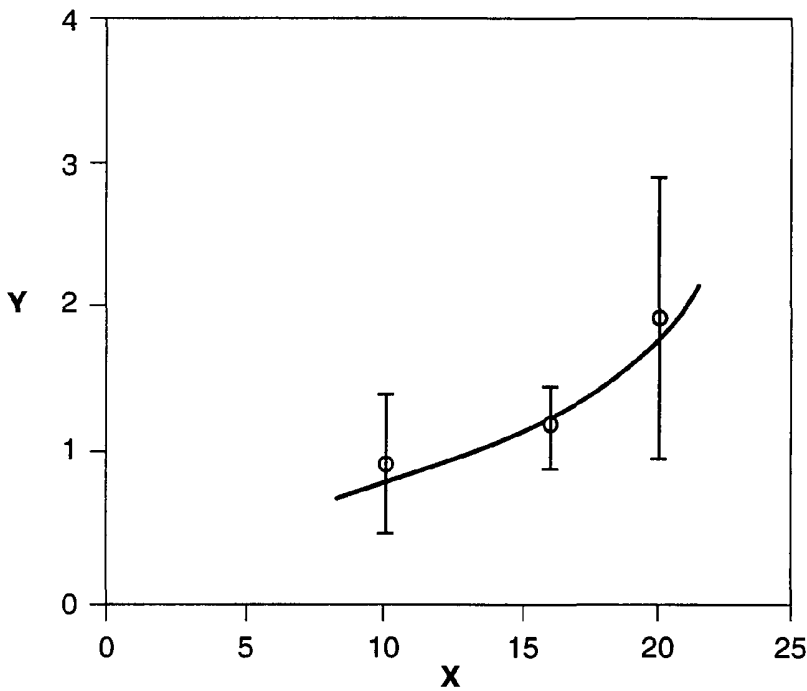


FIG. 13

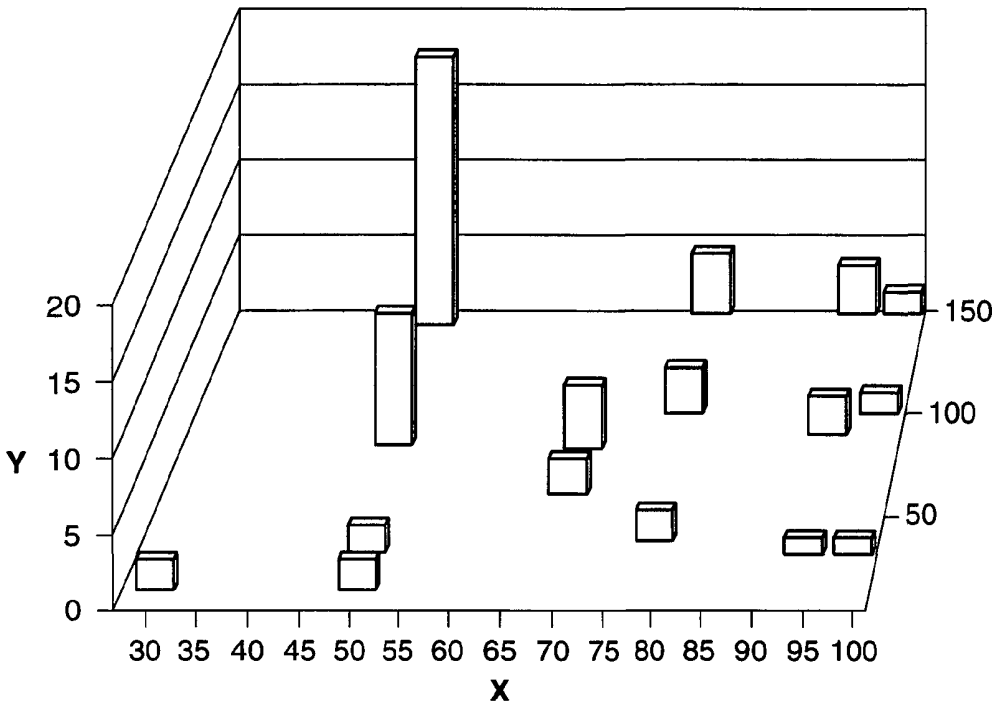


FIG. 14

8/10

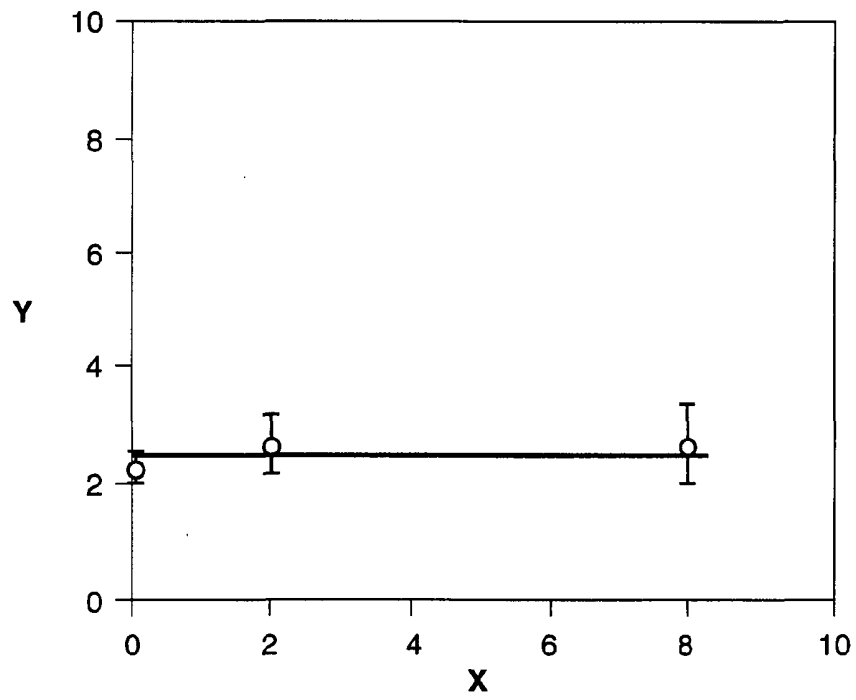
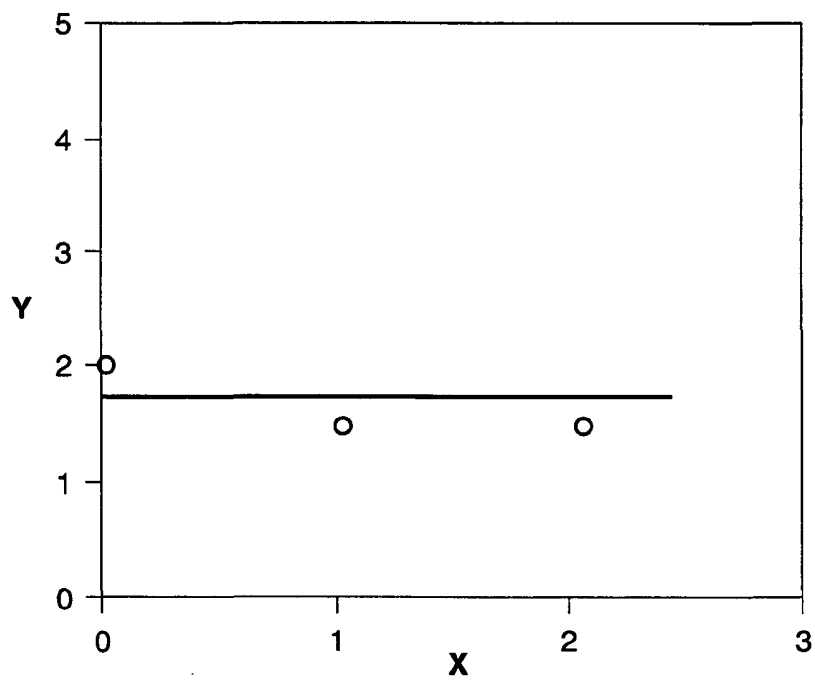
FIG. 15**FIG. 16**

FIG. 17

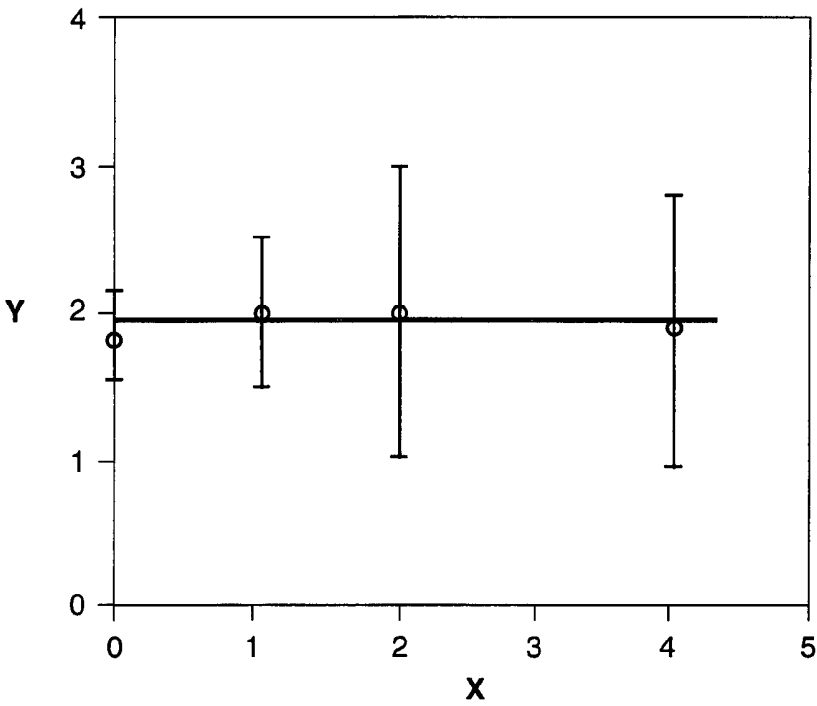


FIG. 18

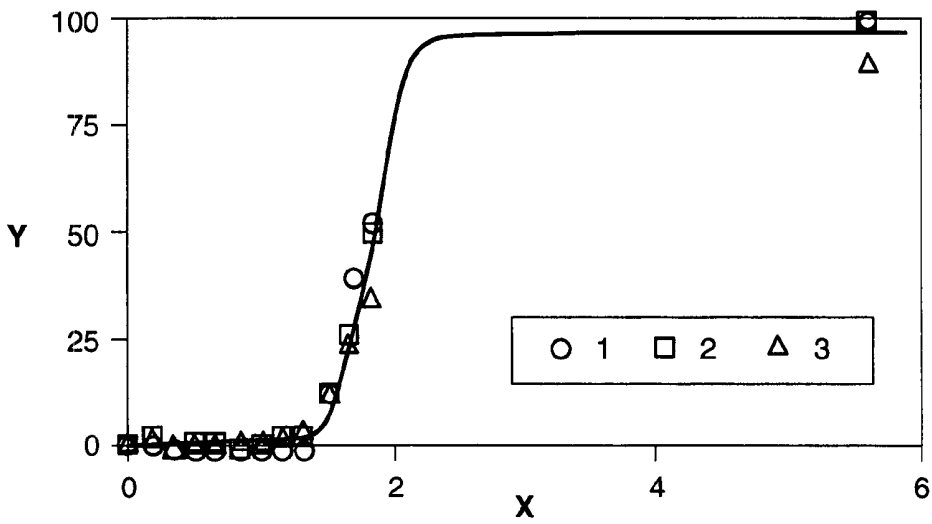


FIG. 19

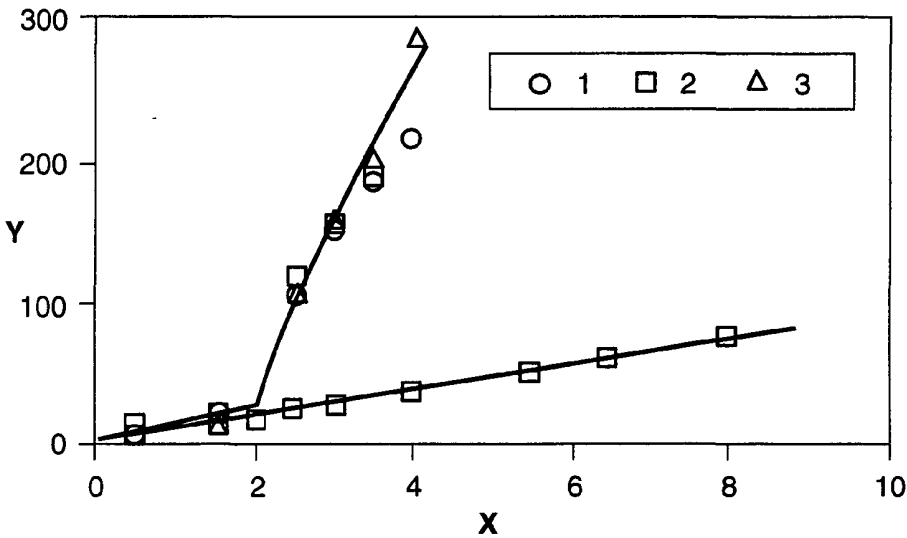


FIG. 20

