



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 321862

(13) B1

(51) Int Cl.

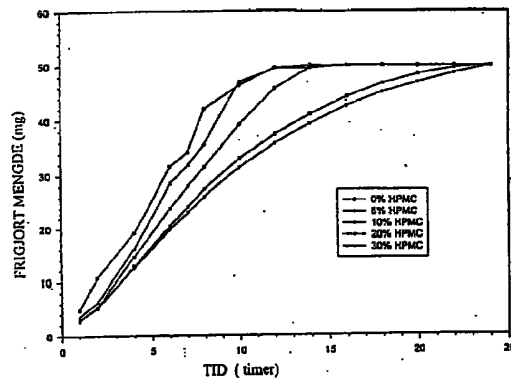
A61K 9/20 (2006.01)

### Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19984703	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1997.04.04 PCT/CA97/00229
(22)	Inng.dag	1998.10.08	(85)	Videreføringsdag	1998.10.08
(24)	Løpedag	1997.04.04	(30)	Prioritet	1996.04.10, CA, 2173818
(41)	Alm.tilgj	1998.12.08			
(45)	Meddelt	2006.07.17			
(73)	Innehaver	Labopharm Inc , 480 Armand-Frappier Blvd., QCH7V4B4 LAVAL, CA			
(72)	Oppfinner	François Chouinard, Laval, QC, CA Wilfrid Jacques, Longueuil, QC, CA			
(74)	Fullmektig	Onsagers AS , Postboks 6963 St Olavs Plass, 0130 OSLO, NO			

- (54) **Benevnelse**      **Tabletter med farmasøytisk kontrollert frigjøring, som inneholder en bærer basert på tværbundet amylose og hydroksypropylmetylcellulose, og anvendelse derav**
- (56) **Anførte publikasjoner**      Ingen
- (57) **Sammendrag**

Det er beskrevet en farmasøytisk kontrollert frigjøringstablett som inneholder en aktiv ingrediens i kombinasjon med en bærer laget av tværbundet amylose i hvilke hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet høyere enn eller tilsvarende 4000 cps blir tilsatt som en adjuvans. Tilsetning av HPMC til tablettene tillater kontroll av virkninger av enzymer og mer spesielt alfa-amylase tilstede i det intestinale medium, og den tværbundne amylose brukt som en bærer, og således reduserer avhengigheten av frigjøringskinetikken på konsentrasjonen på enzymer tilstede i mediet.



Den foreliggende oppfinnelse angår en forbedring av oppfinnelsen beskrevet i kanadisk patent nr. 2,041,774 godkjent 19 april 1994 og US patent nr. 5,456,921 godkjent 10 oktober 1995, begge i søkerens navn.

5 Mer presist angår oppfinnelsen en farmasøytisk tablett med kontrollert frigjøring som inneholder en aktiv ingrediens i kombinasjon med en bærer basert på tverrbundet amylose i hvilke hydroksymetylpropylcellulose (HPMC) med en viskositet høyere enn eller lik 4000 mPa.s er tilsatt som en adjuvans.

10 Oppfinnelsen angår også anvendelse av HPMC med en viskositet lik eller høyere enn 4000 mPa.s som en adjuvans i et medikament som består av en tablett av typen beskrevet ovenfor med den hensikt å kontrollere virkningen av enzymene, og mer spesielt alfa-amylase tilstede i det intestinale medium, på tverrbundet amylose og derved å redusere frigjøringskinetikken avhengighet av konsentrasjonene av enzymer tilstede i mediet.

15 Kanadisk patent nr. 2,041,774 og US patent nr. 5,456,921 nevnt ovenfor, beskriver begge farmasøytiske komprimerte tabletter for oral administrering av en dose med en eller flere aktive ingredienser, med den hensikt å levere eller frigjøre nevnte dose med en kontrollert hastighet over en gitt tidsperiode. Slike tabletter er beskrevet som å inneholde inntil 60 vektprosent av en eller flere aktive ingredienser og kan være av enhver type. Slike tabletter inneholder også minst 40 vektprosent av en «vehikkel» eller bærer som består av amylose tverrbundet med et egnet tverrbindingmiddel i mengder som tilsvarer 0,1 til 10 gram av tverrbindingsmiddelet per 100 gram amylose, hvor den foretrukne mengde av tverrbindingmiddel er 0,5 til 7,5 gram og enda mer foretrukket 1 til 6 gram per 100 gram amylose. Slik tverrbundet amylose, heretter kalt Contramid® er fortrinnsvis, 25 selv om ikke nødvendigvis, oppnådd ved å bruke epiklorhydrin eller 2,3-dibrompropanol som tverrbindingmidler, siden amylose tverrbundet med disse to midler har i flere år vært godkjent av de fleste mat- og medikamentkontrollinstitusjoner inkludert U.S. Food and Drug Administration.

30 Den viktigste fordel med Contramid® ligger i at den opprettholder en konstant frigjøringshastighet (zero orden kinetikk), i motsetning til de fleste bærere som for tiden er brukt i komprimerte tabletter for kontrollert frigjøring, hvor den aktive ingrediens blir frigjort ved diffusjon etterfulgt av en Ficks frigjøringskinetikk (den kumulativt frigjøringsfraksjon er proporsjonal med kvadratroten av tid).

35 Fra et praktisk synspunkt danner Contramid® i et vandig medium en porøs hydrogel som virker som en bærer for den aktive ingrediens og tilveiebringer en kontrollert frigjøring av den siste etter oral administrering. I et intestinalt medium er denne hydrogel sensitiv til virkningen av fordøyelsesenzymene som angriper

amylosekjedene og degraderer tablettene og sikrer at den desintegrerer i fordøyelseskanalen. Alfa-amylaseenzymet er i denne hensikt særlig effektiv til å akselerere frigjøring av aktive ingredienser fra tablettene og dets anvendelse som en adjuvans i fremstillingen av tablett danner innholdet i en internasjonal patentsøknad publisert 3. februar 1994 under nr. WO 94/02121 i søkerens navn.

Tabletter produsert på denne måten er effektive og tilveiebringer en adekvat kontrollert frigjøring i flesteparten av pasientene. Allikevel er det en viss forskjell fra en pasient til en annen på grunn av det faktum at den enzymatiske aktivitet varierer betydelig mellom individene og som en funksjon av matinntak. I det Contramid® er sensitiv til pankreatisk amylase er denne variabilitet en mulig ulempe ved markedsføringen av slike tabletter, i det minste med noen aktive ingredienser.

Tilsetning av en adjuvans som tillater kontroll av virkningen av enzymene ville derfor representere et viktig fortrinn for en som ønsker å ha full nytte av de enestående egenskapene til Contramid® i en industriell målestokk.

Det er derfor en hensikt å tilveiebringe et medikament uten ovennevnte ulemper. Denne hensikt er oppnådd med foreliggende oppfinnelse kjennetegnet ved det som fremgår av de vedlagte krav.

Den foreliggende oppfinnelse resulterer fra en meget overraskende oppdagelse gjort av oppfinnerne at tilsetning av en meget spesifikk adjuvans til Contramid®, i en meget spesifikk mengde, tillater beskyttelse av de resulterende farmasøytiske tabletter mot enhver stor variasjon i graden av frigjøring av legemidlet på grunn av degradering av Contramid® ved enzymer som er tilstede i det intestinale mediet.

Den nevnte adjuvans er en velkjent hydrogel som for tiden brukes på det farmasøytiske området, nemlig hydroksypropylmetylcellulose (HPMC). Denne adjuvans er imidlertid effektiv bare når dens viskositet er lik eller høyere enn 4000 mPa.s og når mengden som blir tilsatt tablettene varierer mellom 10 og 30 vektprosent med hensyn på tablettens totalvekt. Under 10% er mengden av HPMC tilsatt tablettene ikke tilstrekkelig til å oppnå det som er ønsket. Over 30 % er mengden av HPMC altfor høy og påvirker bæreren, som ikke lenger hovedsakelig er laget på Contramid® for derved å føre til en frigjøring av Ficks kinetikk.

I henhold til oppfinnelsen er det således blitt oppdaget at tilsetning av HPMC med en viskositet lik eller høyere enn 4000 mPa.s til Contramid® gir til den samme egenskaper som er unike og uventede og kunne ikke ha blitt forutsagt fra hva som for tiden er kjent vedrørende dette produkt, nemlig høyere motstand ovenfor det enzymatiske medium og en lavere avhengighet av frigjøringskinetikken til konsentrasjonen av enzymer tilstede i mediet.

Denne oppdagelse er overraskende idet lignende tester utført ved å tilsette andre typer av polymerer brukt på det farmasøytiske området og betraktet som en mulig substitutt for HPMC, så som etylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylcellulose (HPC) eller Carbomer, har gitt negative resultater, som vil bli vist nedenunder.

- 5 Det er derfor en første hensikt med oppfinnelsen som krevet å tilveiebringe en farmasøytisk tablett for oral administrering av en gitt mengde av minst en aktiv ingrediens i lys av å oppnå en frigjøring av den samme, hvor tablettens omfatter opptil 60 vektprosent av den aktive ingrediens blandet og komprimert med minst 40 vektprosent av en bærer basert på amylose tværbundet med fra 0,1 til 10 gram, og fortrinnsvis 1 til 6 gram av et tværbindingsmiddel per 100 gram amylose. Denne tablett er karakterisert ved at bæreren inneholder;

fra 30 til 90% tværbundet amylose; og

fra 10 til 30% av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet lik eller høyere enn 4000 mPa.s,

- 15 hvor de ovenfor nevnte prosentandeler er uttrykt som vekt med hensyn på den totale tablettvekten.

- En annen hensikt med oppfinnelsen ligger i anvendelse av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet lik eller høyere enn 4000 mPa.s som en adjuvans til å kontrollere virkningen av enzymer på en bærer basert på amylose tværbundet med 0,1 til 10 gram av et tværbindingsmiddel per 100 gram amylose i en farmasøytisk tablett for oral administrering med en kontrollert frigjøring, hvor tablettens inneholder opptil 60 vektprosent aktiv ingrediens.

- 25 Tablettene som er oppnådd på en slik måte viser en utmerket motstand mot enzymmediet og derfor en mye lavere avhengighet av konsentrasjonen av enzymmediet. De viser også en mye bedre mekanisk motstand ved anvendelse, som er en fordel fra et kommersielt synspunkt.

Oppfinnelsen og dens forskjellige fordeler vil bedre forstås ved å lese den følgende ikke-begrensede beskrivelse, som inkluderer resultatene fra noen tester foretatt av oppfinnerne.

- 30 Som tidligere angitt angår oppfinnelsen fremstilling av farmasøytiske komprimerte tabletter for oral administrering av en eller flere aktive ingredienser med den hensikt å oppnå kontrollert frigjøring av de aktive ingrediensene over en gitt tidsperiode. Slike komprimerte tabletter inneholder opptil 60 vektprosent av en eller flere aktive ingredienser blandet og komprimert med minst 40 vektprosent av en bærer laget av amylose tværbundet med et egnet tværbindingsmiddel i en mengde som tilsvarer 0,1 til 10 gram av tværbindingsmidlet per 100 gram amylose.

Med «kontrollert frigjøring» menes en frigjøring med en tilsynelatende konstant (lineær) hastighet over en periode som kan strekke seg opptil mer enn 20 timer.

De aktive ingredienser brukt i tablettene kan være av enhver type som kan administreres oralt. En ikke-begrensende liste av eksempler inkluderer sedativer, antacider, antiinflammatoriske midler, vasodilatorer, stimulerende midler, antihistaminer, avsvellende midler, vasokonstriktorer, antikoagulanter, antiarytmiske midler, antihypertensive midler, hyper eller hypoglykemiske midler, diuretika, antiastmatiske midler, antipyretiske midler, antiemetiske midler, antispasmodiske midler etc.

10 Den tverrbundne amylose eller Contramid<sup>®</sup> som brukes er av typen beskrevet i detalj i kanadisk patent nr. 2,041,774 nevnt ovenfor. Dette produkt er fortrinnsvis fremstilt med 1 til 6 gram tverrbindingsmiddel per 100 mg amylose.

Tverrbindingsmidlet er fortrinnsvis epiklorhydrin. Ethvert annet tverrbindingsmiddel, så som 2,3-dibrompropanol kan imidlertid alternativt anvendes. Contramid<sup>®</sup> er til stede i form av partikler. Fortrinnsvis minst 50% av disse partikler har en størrelse mellom 25 og 700 mikron.

Den aktive ingrediens som fortrinnsvis er i form av et pulver blir blandet med en bærer laget av Contramid<sup>®</sup> og blandingen oppnådd på denne måten blir deretter komprimert for å oppnå de ønskede tabletter. Kompresjonen blir fortrinnsvis gjort med et trykk på 0,15 tonn per cm<sup>2</sup>.

Oppfinnelsen ligger essensielt i at bæreren basert på tverrbundet amylose til fremstilling av de komprimerte tabletter virkelig inneholder fra 10 til 30% av Contramid<sup>®</sup> og fra 10 til 30% av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) som har en viskositet lik eller høyere enn 4000 mPa.s, hvor prosentandelene er uttrykt ved vekt med hensyn på tablettens totalvekt.

HPMC som blir brukt blir fortrinnsvis valgt blant HPMC identifisert ved nummer 2208 og 2910 i U.S. Pharmacopedia, 23. utgave.

HPMC 2208 har et metoksylinnhold som varierer fra 19 til 24% og et hydroksypropylinnhold som varierer fra 4 til 12%. Ved hjelp av eksempel blir dette produkt markedsført med viskositeter på 100, 4000, 15000 og 100000 mPa.s av THE DOW CHEMICAL CO. under varemerket Methocel<sup>®</sup>K-100, 4M, 15M og 100M.

HPMC 2910 har et metoksylinnhold som varierer fra 28 til 30% og et hydroksypropylinnhold som varierer fra 7 til 12%. Ved hjelp av eksempel blir dette produktet markedsført med viskositeter på 4000 og 100000 mPa.s av THE DOW CHEMICAL CO. under varemerket Methocel<sup>®</sup>E-4M og 100M.

Bæreren av tværbundet amylose kan også inneholde en eller flere ingredienser som for tiden brukes til fremstilling av farmasøytiske komprimerte tabletter, inkludert:

- fyllmasse, så som laktose eller sukrose i mengder som ikke overskrider 40 vektprosent;
- 5 - glidemidler, så som siliciumdioksid, i mengder som ikke overskrider 10 vektprosent;
- bindemidler, i mengder som ikke overskrider 10 vektprosent;
- smøremidler og antiklebemidler, så som magnesiumstearat, i mengder som ikke overskrider 5 vektprosent; og
- 10 - disintegranter, i mengder som ikke overskrider 5 vektprosent.

De komprimerte tabletter kan være av matrikstypen eller type med dobbel kjerne.

I det første tilfellet er de HPMC som er benyttet fortrinnsvis valgt blant HPMC 2208 og 2910 som har en viskositet høyere 4000 mPa.s. Fortrinnsvis velges HPMC 2208 med en viskositet på 100000 mPa.s.

- 15 I det tilfelle hvor tablettene er av den tørr-belagte type, er den anvendte HPMC fortrinnsvis valgt blant HPMC 2208 og 2910, hvor viskositeten ikke bare er høyere men også lik 4000 mPa.s. Disse tørr-belagte komprimerte tabletter omfatter en indre kjerne som inneholder en gitt mengde av aktiv ingrediens og et ytre belegg som inneholder en annen mengde av det samme eller en annen aktiv ingrediens
- 20 blandet og komprimert med en bærer som inneholder tværbundet amylose og HPMC. Kjernen kan også inkludere bærer som inneholder en tværbundet amylose og HPMC. Tablettene med dobbel kjerne er spesielt nyttig fordi belegget gir en høyere fleksibilitet med hensyn på frigjøringskinetikken, som kan være langsom i begynnelsen og hurtigere på slutten eller omvendt, og en høyere aktiv ingrediens
- 25 oppladning, spesielt når ovenstående ingrediens er meget oppløselig i vann. I de fleste tilfeller sikrer slike tabletter en tottrinns frigjøringskinetikk.

- Tidligere angitt er HPMC, på samme måten som andre polymerer, så som hydroksypropylcellulose (HPC) eller Carbomer (lik den markedsført av B.F. GOODRICH under varemerket Carbopool®), allerede for tiden brukt til fremstilling
- 30 av tabletter når man ønsker å oppnå en kontrollert frigjøring av en aktiv ingrediens. I denne forbindelse kan det ved hjelp av ikke-begrensede eksempler refereres til US patent nr. 3,065,143, utstedt 1962 og kanadisk patent nr. 1,188,614, utstedt i 1985.

- US patent nr. 3,065,143 lærer at HPMC kan anvendes til fremstilling av
- 35 komprimerte tabletter med kontrollert frigjøring, forutsatt at det er brukt i mengder høyere enn 30 vektprosent. Dette patentet lærer også at HPMC danner en slimaktig barriere laget av gummi svellet under virkning av vann, hvis progressive

erosjon i gastrointestinaltrakten tilveiebringer den ønskede kontrollerte frigjøring (se eksempel 1 som gir disintegrasjonstider in vitro). Dette patent nevner en langsom disintegrering av de komprimerte tabletter med en påfølgende frigjøring av den aktive ingrediens over en periode på mer enn 4 timer. Det avviker fra den foreliggende oppfinnelse hvor de komprimerte tabletter neppe sveller og disintegrerer ikke over en periode på mer enn 20 timer in vitro i et enzymatisk medium. I tillegg er frigjøringstiden i tilfelle av de komprimerte tabletter i henhold til oppfinnelsen betydelig lenger enn i US patent nr. 3,065,143.

Kanadisk patent nr. 1,188,614 lærer at HPMC kan anvendes med små eksipienter for å fremstille komprimerte tabletter som inneholder 70 til 95% av aktiv ingrediens, mens det oppnås en langsom frigjøring in vitro. Dette systemet, lik det nevnt i US patent nr. 3,065,143, danner en «myk slimaktig gelbarriere» som frigjør den aktive ingrediens ved diffusjon i henhold til Ficks kinetikk (den kumulative frigjorte fraksjon er proporsjonal med kvadratroten av tiden). Dette patent foreslår ikke anvendelse av HPMC for å gi en tablett laget av tverrbundet amylose en motstand mot virkningen av enzymet alfa-amylase som er tilstede i intestinale væsker.

I kontrast forblir tabletter av tverrbundet amylose og HPMC i henhold til foreliggende oppfinnelse i sin originale form når den plasseres i et vandig medium og forblir syk i minst 24 timer (den tiden som er nødvendig for å frigjøre den aktive ingrediens). Intet slim er dannet og frigjøringen har generelt en konstant hastighet (zero ordenskinetikk) og varer i en lenger tidsperiode enn i tilfelle av eksemplene i det kanadiske patent nr. 1,188,614.

Derfor er det ikke den samme teknologi.

For å demonstrere nøyaktigheten av foregående påstander og informasjon ble eksperimenter utført av oppfinnerne.

#### **Fremstilling av tabletter**

For eksperimentene ble det fremstilt farmasøytiske tabletter av matriks- og dobbelkjernetype inkludert Contramid® som bærer, med eller uten tilsetning av HPMC, ved å bruke teknologien beskrevet i detalj i kanadisk patent nr. 2,041,774. Andre gelerende polymerer ble også testet for sammenligning.

Alle de komprimerte tabletter av matrikstypen hadde en vekt på 500 mg og inneholdt 50 mg acetylsalicylsyre (ASA) som et eksempel på aktiv ingrediens. HPMC ble, med en konsentrasjon som varierer fra 0 til 30 vektprosent og Contramid®, med en konsentrasjon som varierer fra 60 til 90 vektprosent, brukt

sammen med 0,25% magnesiumstearat som et antiklebemiddel. De komprimerte tabletter var av biokonveks flat sylindrisk type, med diameter på 12,7 mm.

5 Contramid® brukt for fremstilling av de komprimerte tabletter ble fremstilt ved å bruke 3,5 g epiklorhydrin som et tverrbindingsmiddel per 100 gram amylose, i henhold til fremgangsmåten beskrevet i detalj i kanadisk patent nr. 2,041,774.

10 De tørrbelagte komprimerte tabletter hadde en kjerne som inneholdt 128 mg pseudoefedrinhydroklorid som et eksempel på en aktiv ingrediens, blandet med 44 mg Contramid® brukt som bærer. Kjernen var omgitt av et belegg som inneholder 72 mg pseudoefedrinhydroklorid, 406 mg av Contramid® og 120 mg (20%) av HPMC 2208/100000. Contramidet® brukt til fremstilling av disse tablettene ble fremstilt ved å bruke 2 g epiklorhydrin som et tverrbindingsmiddel per 100 gram amylose.

HPMC finnes i forskjellige viskositeter, og deres betegnelser er blitt forkortet på følgende måter:

15	HPMC 2208 med 100 mPa.s	=	HPMC 2208/100
	HPMC 2208 med 4000 mPa.s	=	HPMC 2208/4000
	HPMC 2208 med 100000 mPa.s	=	HPMC 2208/100000
	HPMC 2910 med 4000 mPa.s	=	HPMC 2910/4000

### **In vitro assay**

20 Oppløsningen av den aktive ingrediens fra de komprimerte tabletter fremstilt som beskrevet ovenfor ble bestemt under omrøring ved 37°C. Alle eksperimenter ble utført minst i duplikat, og oppløsningsbetingelsene var som følger:

	Apparat:	USP oppløsningsapparat nr 3
	Omrøring:	10 dip(s) per minutt
25	Oppløsningsmedium:	2 timer i et surt medium (pH 1,2); 12 timer i en fosfatbuffer (pH 7,0) med eller uten enzym (alfa-amylase fra bacillus ved en konsentrasjon som varierer fra 0 til 732 I.U./ml); og
30		10 timer i en fosfatbuffer (pH 7,0).



### **Kort beskrivelse av tegningene**

Resultatene oppnådd i disse eksperimenter er illustrert i de vedheftede tegninger i hvilke:

- 5      Figur 1 er en kurve som illustrerer oppløsningsprofilen til 500 g tabletter som inneholder 50 mg ASA, Contramid® og forskjellige konsentrasjoner av HPMC 2208/100000, med 18 I.U./ml enzym i fosfatbuffer;
- 10     Figur 2 er en kurve som illustrerer oppløsningsprofilen til 500 mg tabletter som inneholder 50 mg ASA, Contramid® og 10% HPMC 2208/100000, med forskjellige konsentrasjoner av enzym i fosfatbuffer;
- 10     Figur 3 er en kurve som illustrerer oppløsningsprofilen til 500 mg tabletter som inneholder 50 mg ASA, Contramid® og intet HPMC, med forskjellige konsentrasjoner av enzym i fosfatbuffer;
- 15     Figur 4 er en kurve som illustrerer oppløsningsprofilen til 500 mg tabletter som inneholder 50 mg ASA, Contramid® og 20% HPMC 2208/100, med forskjellige konsentrasjoner av enzym i fosfatbuffer;
- 15     Figur 5 er en kurve som illustrerer oppløsningsprofilen til 500 mg tabletter som inneholder 50 mg ASA, Contramid® og 20% gelerende polymer, med 18 I.U./ml enzym i fosfatbuffer;
- 20     Figur 6 er en kurve som illustrerer oppløsningsprofilen til tørrbelagte tabletter som inneholder pseudoefedrin, Contramid® og 20% HPMC 2208/10000, med forskjellige mengder av enzym i fosfatbuffer; og
- 25     Figur 7 er en kurve som illustrerer oppløsningsprofilen til tørrbelagte tabletter som inneholder pseudoefedrinhydroklorid, Contramid® og 20% av forskjellige typer av HPMC, med 18 I.U./ml enzym i fosfatbuffer.

### 25      **Matrikstype tabletter**

#### **(a)    Virkning av konsentrasjoner av HPMC**

- 30      I et enzymatisk medium på 18 I.U./ml hadde konsentrasjonen av HPMC en direkte virkning på tablettens motstand mot enzymet og på frigjøringsprofilen til den aktive ingrediens. Mens tablettene ved en lav konsentrasjon (mindre enn 10%) hadde en tilfeldig og dårlig reproducerbar frigjøring, var kurven bare lineær over 10%. Frigjøringstiden var tydelig lenger ved 20 til 30%.

Dette viser at egenskapene til matriks blir dramatisk forandret når konsentrasjonen av HPMC øker. Med et minimum på 10% HPMC har tablettene bedre enzymatisk

motstand og gir mer lineære og mer reduserbare frigjøringsprofiler. Med mer enn 20% har tablettene en meget god enzymatisk motstand.

#### **(b) Beskyttelse mot det enzymatiske mediet**

5 Figur 2 og 3 viser at HPMC 2208/100000 har en direkte virkning på tablettenes enzymatiske motstand. Når 20% HPMC 2208/100000 ble tilsatt Contramid<sup>®</sup> var påvirkningen av enzymkonsentrasjonen på profilen meget begrenset selv om en lavere frigjøringshastighet ble notert ved totalt fravær av enzymet. Tabletten som inneholder intet HPMC 2208/100000 blir imidlertid mye mer sensitiv til enzymet selv ved en lav konsentrasjon, mens i et ikke-enzymatisk medium var frigjøringen 10 nesten identisk til den for en tablett med 20% HPMC 2208/100000. Denne siste observasjon demonstrerer at HPMC ikke har noen direkte effekt på de kontrollerte frigjøringsegenskapene til Contramid<sup>®</sup>, men heller på tablettenes sensitivitet ovenfor enzymet.

Ved sammenligning ble HPMC 2208/100 testet under tilsvarende betingelser. Figur 15 4 viser at virkningen av enzymet var mer uttalt når HPMC hadde en viskositet sammenlignet med HPMC med en viskositet på 100000. Molekylvekten til HPMC er således antatt å være en nøkkelfaktor for motstanden mot enzymatisk degradering.

#### **(c) Virkning av type polymer**

20 Eksperimentet utført med flere polymerer som er i stand til å danne hydrogeler i et vandig medium har klargjort den distinktive karakter til HPMC 2208/100000. Figur 5 viser at andre polymerer, inkludert HPMC med en viskositet tilsvarende bare 4000 mPa.s alle førte til en frigjøring av den aktive ingrediens. Det er imidlertid bemerket at den optimale beskyttende virkning oppnås med høy viskositet HPMC.

#### **25 Dobbelkjernetabletter**

Resultatene analysert herunder er de oppnådd med dobbelkjernetabletter.

Figur 6 viser at tørrbelagte tabletter har stor motstand mot det enzymatiske medium når det inneholder HPMC 2208/100000.

30 Figur 7 viser videre at den beskyttende virkning er like uttalt når HPMC anvendt ved en viskositet så lav som 4000 mPa.s.

**PATENTKRAV**

1. **Farmasøytisk tablett for oral administrering med en kontrollert frigjøring av en gitt mengde av minst en aktiv ingrediens, hvor hver tablett inneholder opptil 60 vektprosent av nevnte aktive ingrediens blandet og komprimert med minst 40 vektprosent av en bærer basert på amylose tverrbundet med fra 0,1 til 10 gram av et tverrbindingsmiddel per 100 gram amylose, karakterisert ved at nevnte bærer inneholder; fra 30 til 90% av nevnte tverrbundne amylose; og fra 10 til 30% av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) med en viskositet lik eller høyere enn 4000 mPa.s, hvor nevnte prosentandeler er uttrykt som vektprosent regnet på tablettenes totale vekt.**
2. **Tablett som angitt i krav 1, karakterisert ved at bæreren også inneholder minst 1 ytterligere ingrediens valgt fra gruppen som består av farmasøytisk akseptable fyllmidler, glidemidler, bindemidler, smøremidler, antiklebemidler og disintegrasjonsmidler.**
3. **Tablett som angitt krav 2, karakterisert ved at den aktive ingrediens og bæreren som inneholder den tverrbundne amylose er i form av pulver som er blandet og komprimert for å oppnå den ønskede tablett, og ved at den tverrbundne amylose som brukes er blitt fremstilt med 1 til 6 gram tverrbindingsmiddel per 100 gram amylose.**
4. **Tablett som angitt i krav 1 - 3, karakterisert ved at nevnte tablett er av matrikstypen og HPMC inneholdt i bæreren har en viskositet høyere enn 4000 mPa.s.**
5. **Tablett som angitt i krav 4, karakterisert ved at HPMC inneholdt i bæreren er av HPMC 2208-type.**
6. **Tablett som angitt i krav 5, karakterisert ved at HPMC inneholdt i bæreren er av HPMC 2208-type og har en viskositet tilsvarende 100000 mPa.s.**
7. **Tablett som angitt i krav 6, karakterisert ved at den omfatter 20 vektprosent av HPMC 2208 med en viskositet tilsvarende 100000 mPa.s.**

8.     Tablett som angitt i krav 7,  
k a r a k t e r i s e r t   v e d   at den inneholder 10 vektprosent av nevnte aktive  
ingrediens og den tværbundne amylose inneholdt i nevnte bærer er blitt fremstilt  
med 3,5 gram epiklorhydrin som nevnte tværbindende middel per 100 gram  
5     amylose.
9.     Tablett som angitt i krav 4,  
k a r a k t e r i s e r t   v e d   at HPMC inneholdt i bæreren er av HPMC 2910-  
type.
10.    Tablett som angitt i et av kravene 1 - 3,  
10    k a r a k t e r i s e r t   v e d   at nevnte tablett er av dobbelkjernetypen.
11.    Tablett som angitt i krav 10,  
k a r a k t e r i s e r t   v e d   at nevnte tablett av den tørrbelagte type inkluderer  
en kjerne som inneholder en gitt mengde av nevnte aktive ingrediens og et ytre  
belegg som inneholder en annen mengde av den samme aktive ingrediens eller av  
15    en annen aktiv ingrediens blandet og komprimert med nevnte bærer som inneholder  
nevnte tværbundne amylose og HPMC.
12.    Tablett som angitt i krav 11,  
k a r a k t e r i s e r t   v e d   at kjernen også omfatter en bærer som inneholder  
nevnte tværbundne amylose.
- 20    13.    Tablett som angitt i krav 1 eller 2,  
k a r a k t e r i s e r t   v e d   at HPMC inneholdt i nevnte bærere er valgt fra  
gruppen som består av HPMC 2208-type og HPMC 2910-type.
14.    Anvendelse av HPMC med en viskositet lik eller høyere enn 4000 mPa.s i  
en tablett som angitt i krav 1.