



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen



F10000940948

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

94094

C (45) Patentti myönnetty

Patent meddelat 25 07 1995

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

A 61K 47/22, 47/20, 47/18, 9/22, 9/28, 9/52

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 881409

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 24.03.88

(24) Alkupäivä - Löpdag 24.03.88

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 25.09.88

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 13.04.95

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

24.03.87 JP 62-69677 P

(71) Hakija - Sökande

1. Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, No. 5-1, 5-chome, Ukima, Kita-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Iida, Yoshimitsu, 2-15-1-915, Shirako, Wako-shi, Saitama-Ken, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Kantajakoostumus kesto-vaikutteiselle lääkeainevalmisteeille
Bärarkomposition för läkemedelspreparat med fördröjd verkan

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FR A 2145555 (A 61K 27/00), FR A 2261013 (A 61K 39/00), GB A 1155036 (A 61K 9/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee farmaseuttisesti aktiivisia aineita hitaasti vapauttavaa ainetta. Aine sisältää adeniinia, kystiiniä ja/tai tyrosiinia ja se voi olla esimerkiksi tablettien, rakeiden tai kapsleiden muodossa. Keksinnön mukaista ainetta voidaan käyttää yhdessä käytännöllisesti katsoen kaiken tyyppisten farmaseuttisesti aktiivisten aineiden kanssa.

Uppfinningen avser ett medel, som långsamt frigår farmaceutiskt aktiva ämnen. Medlet innehåller adenin, cystin och/eller tyrosin och det kan föreligga i form av t.ex. tabletter, granuler eller kapslar. Medlet enligt uppfinningen kan användas tillsammans med farmaceutiskt aktiva ämnen av praktiskt taget alla typer.

Kantajakoostumus kesto-vaikutteiselle lääkeainevalmisteele

Vaikka tunnetaan monia yhdisteitä, jotka ovat hyödyllisiä farmakologisesti aktiivisina aineina, on joillakin niistä suhteellisen lyhyt biologinen puoliintumisaika ja niitä on annettava useita kertoja päivässä, jotta ne toimisivat täydellisesti. Kuitenkin lääkkeen antamiskertojen vähentyminen ei ainoastaan vähennä potilaan kuormitusta, vaan lisää hänen mukautuvuuttaan ja saa siten aikaan suurempia terapeuttisia vaikutuksia. Tämän edellytyksen täyttämiseksi on lääkkeiden vapautettava aktiiviset ainesosansa hitaasti, jotta ne säilyttävät tehokkaan pitoisuustason veressä pitemmän ajanjakson ajan. Lisäksi, jos lääkkeen aktiivinen ainesosa voidaan vapauttaa etukäteen määrätyn ajan kuluttua sen antamisesta, tulee mahdolliseksi antaa suurempien määrien aktiivista ainesta vapautua tiettyyn elimen kohtaan, kuten ruoansulatuskanavaan, tuottaen siten suuremman terapeuttisen vaikutuksen.

Sen vuoksi kyseisen keksinnön päätavoite on saada aikaan valmiste eli farmaseuttinen aine, joka on suunniteltu siten, että se joko vapauttaa hitaasti aktiivisen aineksensa ajan kuluessa tai vapauttaa aktiivisen aineksen etukäteen määrätyn ajan kuluttua lääkkeen antamisesta.

Hitaasti vapautuvien farmaseuttisten aineiden valmistamiseksi on ehdotettu erilaisia menetelmiä, jotka farmaseuttiset aineet pystyvät säilyttämään niiden aktiivisten aineiden konsentraatiot veressä pitemmän ajanjakson. Useimmissa tähän mennessä ehdotetuissa farmaseuttisista aineista käytetään erilaisia korkean moolimassan omaavia materiaaleja, joihin kuuluvat hydroksipropyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti, pullulaani, gelatiini, kollageeni, kaseiini, agar, arabikumi, dekstriini, etyyliiselluloosa, metyyliiselluloosa, kitiini, kitosaani, mannaani, karboksimeytyylietyyliiselluloosa, natriumkarboksimeytyyliiselluloosa,

sa, polyetyleeniglykoli, natriumalginaatti, poly(vinyyli-alkoholi), selluloosa-asettaatti, poly(vinyylipyrrolidoni), silikoni, poly(vinyyliasettaali)dietyyliaminoasettaatti ja albumiini (katso Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., 1978; Yakkyoku (Pharmacy), vol. 35, nro 2, ss. 575 - 583, 1984; ja JP-patenttijulkaisu nro 62 521/1984).

Yllä lueteltujen korkean moolimassan omaavien materiaalien käyttö valmistettaessa hitaasti vapautuvia farmaseuttisia aineita sisältää useita ongelmia: (1) monilla korkean moolimassan omaavilla materiaaleilla, erityisesti niillä, jotka ovat vesiliukoisia, on niin korkea kosteuspitoisuus, että niihin sekoitetut farmakologisesti aktiiviset ainekset ovat alttiita hajoamaan, esimerkiksi hydrolysoitumaan eivätkä ne usein kestä pitempää varastointia; (2) korkean moolimassan omaavilla materiaaleilla on tietty moolimassajakauma, ja niiden moolimassajakauma ja keskimääräinen moolimassa yleensä poikkeavat toisistaan kestävästi tietyjen rajojen olemassaoloa ja sen vuoksi hitaasti vapautuvilla farmaseuttisilla aineilla, joissa käytetään sellaisia korkean moolimassan omaavia materiaaleja, on merkittäviä eroja lääkkeen liukenemisnopeudessa, huolimatta siitä, miten huolellinen laaduntarkkailu on valmistuksen aikana; (3) joitakin hitaasti vapautuvia farmaseuttisia aineita, joissa käytetään korkean moolimassan omaavia materiaaleja, käytetään siirrostettaessa niitä ihmiskehoon, mutta monet korkean moolimassan omaavat materiaalit eivät hajoa ihmiskehossa lainkaantai hajoavat ainoastaan hieman, joten ne on poistettava ihmiskehosta sen jälkeen, kun ne ovat vapauttaneet farmaseuttisesti aktiivisen aineksen; myös ne korkean moolimassan omaavat materiaalit, jotka voivat hajota ihmiskehossa, ovat useimmissa tapauksissa riippuvaisia hajottavien entsyymien läsnäolosta, jotta niiden hajoamisnopeus olisi tyydyttävä, ja tämä koskee myös aktiivisen aineksen vapautumisnopeutta;

lisäksi edes hajoavat, korkean moolimassan omaavan materiaalit eivät hajoa täydellisesti monomeereiksi ja on suuri mahdollisuus, että vain osa niistä hajoaa, suurimman osan jäädessä polymeereiksi ja absorboituessa kudoksiin tullakseen mahdolliseksi vasta-aineen muodostajaksi, joka voi aiheuttaa anafylaktisen shokin (katso Seiyaku Kogyo (Pharmaceutical Factory), vol 3, nro 10, ss. 552 - 557 (1983); ja Kagaku no Ryoiki (Region of Chemistry), Special Issue, nro 134, ss. 151 - 157, Nankodo); (4) sellaisissa hitaasti vapautuvissa farmaseuttisissa aineissa, jotka ovat matriisityyppiä, ja joissa aktiiviset ainekset (s.o. lääkkeet) vapautuvat puoliläpäisevän membraanin läpi, on lääkkeen vapautumisnopeus niin suuresti lääkkeen liukoisuudesta riippuvainen etteivät sen tyyppiset, hitaasti vapautuvat farmaseuttiset aineet ole sopivia käytettäväksi niukkaliukoisissa lääkkeissä; ja (5) farmaseuttiset aineet, jotka on päällystetty veteen liukenemattomilla, korkean moolimassan omaavilla aineilla, eivätkä pysty vapauttamaan aktiivista ainetta etukäteen määrätyn ajan kuluttua niiden antamisesta; vesiliukoiset, korkean moolimassan omaavat aineet välittömästi turpoavat rajattomasti eivätkä kykene estämään lääkkeen vapautumista pitennettyä aikaa; suolistossa korkean moolimassan omaavat aineet eivätkä kykene vapauttamaan lääkettä pH:ssa, joka on alle 5,0 - 5,5, mutta vapauttavat välittömästi sen korkeammissa pH:issa, ja siten ne eivät kykene säätelemään lääkkeen vapautumista ajasta riippuen, pH-riippuvuuden sijasta.

Kyseiset keksijät suorittivat erilaisia tutkimuksia kehittääkseen valmistusmenetelmän sellaiselle hitaasti vapautuvalle farmaseuttiselle aineelle, johon ei liity edellä mainittuja, aiemman tietämyksen mukaisten tuotteiden ongelmia. Tuloksena kyseiset keksijät odottamatta havaitsivat, että farmaseuttisesti aktiivisen aineen pidätetyn vapautumisen kestoa voidaan pidentää tai sen vapautuminen voidaan toteuttaa etukäteen määrätyn ajanjakson kuluttua

lääkkeen antamisesta käyttämällä vähintään yhtä "hitaasti vapautuvaksi tekevää lisäainetta", joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat adeniini, kystiini ja tyrosiini, jotka kaikki ovat alhaisen moolimassan omaavia aineita. Kystiini ja tyrosiini esiintyvät isomeerisinä muotoina, mutta niiden tehokkuus ei riipu siitä, ovatko ne D-, L- vai DL-muotoja.

Keksinnön kohteena on siten koostumus, joka on tarkoitettu käytettäväksi hitaasti aktiivista ainetta vapauttavassa farmaseuttisessa valmisteessa, joka on muu kuin injektioneste, yhdessä ainakin yhden farmaseuttisesti aktiivisen aineen kanssa, joka farmaseuttisesti aktiivinen aine on tarkoitus vapauttaa hitaasti valmisteesta, ja mahdollisesti yhdessä täyte- ja/tai lisäaineiden kanssa, jolle koostumukselle on tunnusomaista, että se sisältää adeniinia, kystiiniä tai tyrosiinia, tai kystiinin ja tyrosiinin yhdistelmää, tai adeniinin ja kystiinin yhdistelmää, jolloin näiden määrä on 10 - 99,5 paino-% laskettuna farmaseuttisesti aktiivista ainetta sisältävän kerroksen painosta.

Kuvio 1 kuvaa esimerkissä 1 valmistettujen kerros-tablettien liukenemisprofiilia;

kuvio 2 kuvaa esimerkissä 2 (-0-) ja vertailuesimerkissä 1 (--0--) valmistettujen tablettien liukenemisprofiileja;

kuvio 3 kuvaa esimerkissä 3 valmistettujen rakeiden liukenemisprofiilia;

kuvio 4 kuvaa esimerkissä 5 valmistettujen tablettien liukenemisprofiilia;

kuvio 5 kuvaa esimerkissä 6 (-0-) ja vertailuesimerkissä 2 (--0--) valmistettujen tablettien lääkkeen vapautumisprofiileja;

kuvio 6 kuvaa esimerkissä 7 valmistettujen tablettien lääkkeen vapautumisprofiilia;

kuvio 7 kuvaa esimerkissä 8 valmistettujen tablettien liukenemisprofiilia;

kuvio 8 kuvaa esimerkissä 9 valmistettujen tablet-
tien liukenemisprofiilia;

kuvio 9 kuvaa esimerkissä 10 valmistettujen kapse-
leiden liukenemisprofiilia;

5 kuvio 10 kuvaa esimerkissä 11 valmistettujen kapse-
leiden liukenemisprofiilia;

kuvio 11 kuvaa esimerkissä 12 (-0-) valmistettujen
pienten rakeiden ja MgO:n yksistään (--0--) Fuchsin tes-
tin tuloksia;

10 kuvio 12 osoittaa ajasta riippuvan muutoksen reti-
kulosyyttien määrässä esimerkissä 13 (-) valmistettujen
siirrosten peittämisen jälkeen sekä punasolujen synnyn fy-
siologisessa suolaliuoksessa (---).

 Keksinnön mukaista koostumusta sisältävä hitaasti
15 vapautuva farmaseuttinen aine valmistetaan seuraavasti:
punnitaan etukäteen määrätyt määrät farmaseuttisesti ak-
tiivista ainetta ja täyteainetta; punnitaan etukäteen mää-
rätty määrä valittua "hitaasti vapautuvaksi tekevää lisä-
ainetta"; ja yksittäiset komponentit sekoitetaan tavan-
20 omaisella menetelmällä. Farmaseuttisesti aktiivisen aineen
käytetty määrä vaihtelee riippuen sellaisista tekijöistä
kuten farmaseuttisen aineen tyyppi ja annostelumuoto, ja
se on yleensä alle 90 %, edullisesti alle 75 % koostumuk-
sen kokonaispainosta. Mukaan sekoitettavan "hitaasti va-
30 25 25 25 25 25 25
pautuvaksi tekevän" lisäaineen määrä on tavallisesti yli 2
%, edullisesti yli 5 %, koostumuksen kokonaispainosta.

 Täyteaineen käyttö on valinnaista, mutta jos sitä
käytetään, edullisia täyteaineita ovat laktoosi, mannito-
li, inositoli, kalsiumsitraatti, kaksiemäksinen kalsium-
30 fosfaatti, fumaarihappo, kovetetut öljyt, maissiöljy, see-
samiöljy, steariinihappo, jne. Jos täyteainetta käytetään
"hitaasti vapautuvaksi tekevän" lisäaineen kanssa yhdis-
telmänä, on sen määrä tavallisesti 0 - 95 %, edullisesti
0 - 80 %, koostumuksen kokonaispainosta.

35 Keksinnön mukaista "hitaasti vapautuvaksi tekevää
lisäainetta" sisältävää koostumusta voidaan käyttää käy-

tännössä kaiken tyyppisten lääkkeiden kanssa riippumatta siitä, ovatko ne vesiliukoisia tai niukasti vesiliukoisia, mukaan lukien verenpainetta alentavat aineet, kuumetta hoitavat ja kivuntunnetta turruttavat, tulehdusta ehkäisevät aineet, vasta-aineita säätelevät aineet, lisämunuaiskuorihormonit, sokeritautia ehkäisevät aineet, verisuonia laajentavat aineet, sydänlääkkeet, rytmihäiriöitä ehkäisevät aineet, valtimon kovettumista ehkäisevät aineet ja vasta-aineet.

Termi "niukasti vesiliukoinen" lääkkeistä puhuttaessa tarkoittaa, että niiden vesiliukoisuus vaikuttaa niiden absorboitumiseen ihmiskehoon. Niukasti liukoisilla lääkkeillä, joiden vesiliukoisuus ei ole enempää kuin 0,1 % (Nakai ja Hanano, "Seizaigaku (Pharmaceutics)", s. 296, 20.9.1974, Nanzando), voidaan saavuttaa hyvät hitaasti vapautuvaksi tekevät vaikutukset jauhamalla lääkkeit partikkeleiksi, joiden keskimääräinen koko ei ole yli 10 μm , ja käyttämällä täyteaineina hydroksipropyyliselloosaa, jolla on pieni substituutioaste, sekä hydroksipropyyliselloosaa. Lääkepartikkeleita, joiden keskimääräinen koko ei ole yli 10 μm , voidaan valmistaa suihkumyllyjauhimmella (malli FS-4, Seishin Enterprise Co., Ltd.)

Siten valmistettuun sekoitettuun jauheeseen, joka sisältää farmaseuttisesti aktiivisen aineen, "hitaasti vapautuvaksi tekevän" lisäaineen ja valinnaisesti täyteaineen, lisätään voiteluaine, kuten magnesiumstearaatti, kalsiumstearaatti tai talkki, ja muita tarpeellisia komponentteja ja tuloksena saatava seos puristetaan tableteiksi. Haluttaessa seos voidaan työstää sopivaan annostelumuotoon siirrostettavaksi ihmiskehoon.

Sekoitettuun jauheeseen voidaan sekoittaa myös sakaroosia, hajustetta, väriainetta ja mitä tahansa muita sopivia komponentteja ja tuloksena saatava seos puristetaan sitten pillereiksi, joilla on etukäteen määrätty faasisit. Haluttaessa seos voidaan muodostaa lääkkeeksi annettavaksi poskeen.

Kerros (A), joka sisältää farmaseuttisesti aktiivisen aineen, voidaan panna toisen kerroksen (B) päälle, joka ei sisällä aktiivista ainetta ja kaksi kerrosta puristetaan sitten yhdessä kaksikerroksisen tabletin muodostamiseksi, jolla tabletilla on parempi tehollisen aineen kulkeutuminen annetun ajan kuluttua. Tämän monikerrostabletin kaksi muunnelmaa ovat seuraavat: tabletti, joka valmistetaan puristamalla kerros, jonka koostumus vastaa edellä määritellyn farmaseuttisen aineen koostumusta, sekä nopeasti vapautuva kerros, joka sisältää samaa farmaseuttisesti aktiivista ainetta; ja tabletti joka valmistetaan puristamalla seuraavat kolme kerrosta yhteen, ensimmäisen kerroksen koostumuksen vastatessa edellä määritellyn farmaseuttisen aineen koostumusta, toisen kerroksen sisältäessä vähintään yhden "hitaasti vapautuvaksi tekevän" lisäaineen, ja kolmannen kerroksen ollessa nopeasti vapautuva kerros, joka sisältää saman farmaseuttisesti aktiivisen aineen kuin ensimmäinen kerros.

Yllä kuvattu sekoitettu jauhe voidaan sekoittaa sopivan sideaineen, kuten hydroksipropyyliselluloosan, hydroksipropyylimetyyliselluloosan tai maissitärkkelyksen kanssa, liuotettuna joko veteen tai orgaaniseen liuotteeseen, ja seos rakeistetaan, kuivataan ja lajitellaan rakeiden aikaansaamiseksi. Haluttaessa tämän koostumuksen omaava rakeistus voidaan sekoittaa nopeasti vapautuvaan rakeistumaan, joka sisältää samaa farmaseuttisesti aktiivista ainetta. Suolistossa hitaasti vapautuvia rakeita voidaan valmistaa päällystämällä ensimmäinen rakeistus suolistoemäksillä, kuten hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatilla ja karboksिमetyylietyyliselluloosalla. Mainittu ensimmäinen rakeistus voidaan päällystää veteen liukenemattomilla emäksillä ja siten pinnoitetut rakeet voidaan valinnaisesti sekoittaa nopeasti vapautuviin rakeisiin, jotka sisältävät samaa farmaseuttisesti aktiivista ainetta. Nopeasti vapautuvat rakeet, jotka sisältävät far-

5 maseuttisesti aktiivista ainetta, voidaan päällystää vähintään yhdellä "hitaasti vapautuvaksi tekevällä" lisäaineella niiden muuntamiseksi hitaasti vapautuviksi rakeiksi, jotka vapauttavat lääkkeen etukäteen määrätyn ajan kuluttua niiden antamisesta.

10 Haluttaessa nämä hitaasti vapautuvat rakeet voidaan puristaa hitaasti vapautuvien tablettien muotoon; mainittujen rakeiden ja veteen liukenemattomien emäksien seokset voidaan puristaa tableteiksi; ja siten muodostetut tabletit voidaan päällystää suolistoemäksillä tai veteen liukenemattomilla emäksillä. Nämä tabletit voidaan päällystää sokerilla, joka voi valinnaisesti sisältää farmaseuttisesti aktiivisen aineen, joka on samaa tyyppiä kuin tablettien keskustaan sekoitettu. Ydin-kuori-tyyppisiä hitaasti vapautuvia tabletteja voidaan valmistaa puristamalla edellä mainittuja tabletteja sen jälkeen, kun ne on päällystetty nopeasti vapautuvalla koostumuksella, joka sisältää samaa farmaseuttisesti aktiivista ainetta. Tässä tapauksessa päällyste, jossa on vähintään yhtä "hitaasti vapautuvaksi tekevää" lisäainetta, voi olla ydintabletin ja nopeasti vapautuvan kuorikoostumuksen välissä. Nopeasti vapautuva ydintabletti, joka sisältää farmaseuttisesti aktiivisen aineen, voidaan päällystää ensin kerroksella, joka sisältää vähintään yhtä "hitaasti vapautuvaksi tekevää" lisäainetta, sitten suolistoemäksellä, kuten hydrok-

25 sipropyylimetyyliselluloosaftalaatilla tai karboksimeetyylietyyliselluloosalla, sellaisen tabletin muodostamiseksi, joka suolistossa vapauttaa aktiivisen aineen etukäteen määrätyn ajan kuluttua lääkkeen antamisesta.

30 Minkä tahansa tyyppistä edellä mainituista rakeista voidaan koteloida kapsleiden muodostamiseksi. Haluttaessa edellä mainitut hitaasti vapautuvat rakeet voidaan sekoittaa emäksisiin peräpuikkoihin hitaasti vapautuvien peräpuikkojen muodostamiseksi. Vaihtoehtoisesti hitaasti vapautuvia peräpuikkoja voidaan valmistaa päällystämällä

35

edellä mainittuja hitaasti vapautuvia tabletteja emäksisellä peräpuikkomateriaalilla.

Kyseisen keksinnön hitaasti vapautuvaan farmaseuttiseen aineeseen sekoitettavaa "hitaasti vapautuvaksi tekevää" lisäainetta voidaan käyttää joko itsenäisesti tai seoksina missä tahansa sopivassa suhteessa. Lisäämällä vesiliukoisia materiaaleja kuten laktoosia, mannitolia ja inositolia, tai yhdisteitä kuten kalsiumsitraattia ja kaksiemäksistä kalsiumfosfaattia, jotka ovat joko vesiliukoisia tai suuresti vedessä kostuvia, voidaan edistää farmaseuttisesti aktiivisen aineen liukenemista. Päinvastaisesti aktiivisen aineen liukenemista voidaan hidastaa lisäämällä öljyjä kuten maissiöljyä ja seesamiöljyä tai vahoja kuten kovetettuja öljyjä ja steariinihappoa. Aktiivisen aineen liukenemisastetta voidaan vaihdella käyttöympäristön pH:n mukaan lisäämällä suolistoemästä, kuten hydroksi-propyyylimetyyliselluloosaftalaattia tai karboksिमetyylietyyliselluloosaa, tai orgaanista happoa kuten fumaarihappoa. On myös mahdollista säilyttää liukenemisaste vakiona kaikissa ympäristön pH-arvoissa.

Kyseisen hitaasti vapauttava farmaseuttinen aine vapauttaa aktiivisen aineensa, kun "hitaasti vapautuvaksi tekevä" lisäaine on hitaasti hävinnyt, joten farmaseuttisesti aktiivinen aine, joka voidaan sekoittaa, voi olla vesiliukoinen tai niukasti vesiliukoinen eikä rajoitu mihinkään tiettyyn tyyppiin.

Tulee tietysti ymmärtää, että käytettäessä kyseistä hitaasti vapautuvaa farmaseuttista ainetta siihen voidaan tarvittaessa lisätä väriaineita, makuaineita, stabilisattoreita ja mitä tahansa muita sopivia lisäaineita.

Kyseistä keksintöä kuvataan seuraavassa yksityiskohtaisemmin viitaten toimiviin esimerkkeihin ja vertailuesimerkkiin.

Esimerkki 1

	<u>Kerrostabletti</u>	Alempi ker-	Keskimmäinen Ylempi	
		ros (mg)	kerros (mg)	kerros (mg)
	Nikorandiili	7	-	3
5	Adeniini	52,6	29,8	-
	Laktoosi	-	-	16,8
	Kiteinen selluloosa	-	-	10
	Kalsiumstearaatti	0,4	0,2	0,2
	Kokonaismäärä	60	30	30

10 Punnittiin 7 g nikorandiilia, 52,6 g adeniinia ja 0,4 g kalsiumstearaattia ja sekoitetaan hyvin polyetyleenipussissa sekoitetun jauheen A muodostamiseksi.

15 Erillisessä vaiheessa punnittiin 29,8 g adeniinia ja 0,2 g kalsiumstearaattia ja sekoitettiin hyvin polyetyleenipussissa sekoitetun jauheen B muodostamiseksi.

Sen jälkeen punnittiin 3 g nikorandiilia, 16,8 g laktoosia, 10 g kiteistä selluloosaa ja 0,2 g kalsiumstearaattia ja sekoitettiin hyvin polyetyleenipussissa sekoitetun jauheen C muodostamiseksi.

20 Monikerrostabletointi suoritettiin yksittäislävistyskoneella, joka oli varustettu lävistimellä (7 mm ϕ) ja litteäpintailla pakottimilla: ensin 60 mg sekoitettua jauhetta A pantiin lävistimeen ja esipuristettiin kevyesti; 30 mg sekoitettua jauhetta B pantiin ensimmäisen täytteen päälle ja kevyesti esipuristettiin; sen jälkeen 30 mg sekoitettua jauhetta C pantiin toisen täytteen päälle ja puristettiin kokonaispainon ollessa noin 1 tonni.

25 Tuloksena saaduilla monikerrostableteilla oli kuviossa 1 esitetty liukenemisprofiili, joka saatiin suorittamalla liukenemistesti laitteella, jonka tyyppi on määritelty julkaisussa "Method I (rotary basket method)", the Japanese Pharmacopoeia, 11th rev.; testinesteenä käytettiin 500 ml nestettä 2 (pH $\approx$ 6,8) ja koria pyöritettiin nopeudella 100 rpm.

Esimerkki 2Tabletti

	Tiamatsoli	5 (mg)
	L-tyrosiini	70
5	Adeniini	70,5
	Maissitärkkelys	2,5
	Magnesiumstearaatti	<u>2</u>
	Kokonaismäärä	150

70 g L-tyrosiinia ja 70,5 g adeniinia sekoitettiin hyvin huhmareessa jauheen muodostamiseksi, joka sekoitettiin hyvin 20,8 grammaa 12 % maissitärkkelystä. Seos rakeistettiin sen jälkeen, kun se oli läpäissyt 35 meshin seulan, jonka silmän leveys on 0,417 mm, kuivattu 50 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 5 tunnin ajan ja lajiteltu 32 meshin seulalla, jonka silmän leveys on 0,495 mm, rakeistuman aikaansaamiseksi. 5 g tiamatsolia, 143 g rakeistumaa ja 2 g magnesiumstearaattia punnittiin ja sekoitettiin hyvin polyetyleenipussissa.

Seos pantiin yksittäislävistystabletointikoneeseen, joka oli varustettu lävistimellä (8 mm^φ) ja litteäpintaisilla pakottimilla, ja puristettiin 1,2 tonnin kokonaispainolla, jotta valmistettiin tabletteja, joista kukin painoi 150 mg.

Vertailuesimerkki 1

25	<u>Tabletti</u>	
	Tiamatsoli	5 (mg)
	Laktoosi	121
	Kiteinen selluloosa	20
	Maissitärkkelys	2
30	Magnesiumstearaatti	<u>2</u>
	Kokonaismäärä	150

Laktoosi (121 g) ja 12 % maissitärkkelystahna (16,7 g) sekoitettiin hyvin huhmareessa. Seos rakeistettiin sen läpäistyä 35 meshin seulan, kuivattiin 50 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 5 tunnin ajan ja lajiteltiin 32-meshin

seulalla rakeistuman aikaansaamiseksi. 5 g tiamatsolia, 123 g rakeistumaa, 20 g kiteistä selluloosaa ja 2 g magnesiumstearaattia punnittiin ja sekoitettiin hyvin polyetyleenipussissa.

5 Seos pantiin yksittäislävistyskoneeseen, joka oli varustettu lävistimellä (8 mm ϕ) ja litteäpintailla pakottimilla, ja puristettiin 1,2 tonnin kokonaispainolla, jotta valmistettiin tabletteja, joista kukin painoi 150 mg.

10 Esimerkissä 2 ja vertailuesimerkissä 1 valmistetuilla tableteilla oli liukenemisprofiilit, jotka on esitetty kuviossa 2. Kuvion 2 tiedot saatiin suorittamalla liukenemistestit laitteella, jonka tyyppi on esitetty julkaisussa "Method II (puddle method) of Dissolution Test",
15 the Japanese Pharmacopoeia, 11th rev.; testinesteenä käytettiin 500 ml nestettä 2 (pH $\approx$ 6,8) ja sekoitinta pyöritettiin 100 rpm:n nopeudella.

Esimerkki 3

Rakeet (500 mg kohti)

20	Teofylliini	150 (mg)
	DL-kystiini	330
	Maissiöljy	10
	Karboksimetyyli-	
	selluloosa	10
25	Kokonaismäärä	500

150 grammaa teofylliiniä ja 330 g DL-kystiiniä punnittiin ja sekoitettiin hyvin huumareessa. Tuloksena saatuun jauheeseen lisättiin seos, jossa oli 10 g maissiöljyä ja 100 g karboksimetyylietyyliselluloosan 10 % liuosta etanolissa, ja sekoitettiin hyvin. Seos rakeistettiin pyörivässä rakeistimessa, joka oli varustettu verkolla (1,2 mm ϕ), kuivattiin 45 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 6 tunnin ajan ja lajiteltiin 10 meshin seulalla, jonka silmän leveys on 1,651 mm, rakeiden valmistamiseksi.

35 Rakeilla oli kuviossa 3 esitetty liukenemisprofiili, joka saatiin suorittamalla liukenemistesti 200 mg:lla

rakeita laitteessa, jonka tyyppi on määritelty julkaisussa "Method I (rotary basket method) of Dissolution Test", Japanese Pharmacopoeia, 11th rev.; testinesteenä käytettiin 500 ml nestettä I (pH $\approx$ 1,2) ja koria pyöritettiin 100 rpm:n nopeudella.

Esimerkki 4

Päällystetty tabletti

Ydintabletti

	Picinibanil [®] (pakastekuivattu jauhe: 5 KE)	14 (mg)
10	Laktoosi	31,5
	Hydroksipropyyliselluloosa, alhainen substituutioaste	50
	Hydroksipropyyliselluloosa	4
	Kalsiumstearaatti	0,5
15	Osakokonaismäärä	100
	<u>Ulompi kerros</u>	
	Adeniini	100 (mg)
	L-kystiini	50
	Kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti	45
20	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	4
	Kalsiumstearaatti	1
	Osakokonaismäärä	200
	<u>Suolistopäällystyskerros</u>	
	Eudragit [®] L30D 55 (kuivattu)	30 (mg)
25	Triasetiini	3
	Talkki	7
	Osakokonaismäärä	40
	Kokonaismäärä	340

30 14 g Picibanili[®]:a (pakastekuivattu jauhe), 31,5 g laktoosia ja 50 g hydroksipropyyliselluloosaa, jolla on alhainen substituutioaste, punnittiin ja sekoitettiin hyvin huumareessa. Jauheeseen lisättiin 40 g 10 % hydroksipropyyliselluloosan vesiliuosta ja yksittäiset komponentit
 35 sekoitettiin yhdessä. Seos seulottiin 16 meshin seulan

läpi, jonka silmän leveys on 0,991 mm, rakeistettiin, kuivattiin jättämällä silikageelillä täytettyyn eksikaatto-
riin yhdeksi päiväksi ja lajiteltiin 12 meshin seulalla,
jonka silmän leveys on 1,397 mm. Rakeistuma (99,5 g) ja
5 kalsiumstearaatti (0,5 g) sekoitettiin hyvin polyetyleenipussissa.

Seos pantiin yksittäislävistystabletointikoneeseen, joka oli varustettu lävistimellä (7 mm ϕ) ja pakottimilla (R = 10 mm) ja puristettiin 0,8 tonnin kokonaispainolla,
10 jotta valmistettiin ydintabletteja, joista kukin painoi 100 mg.

100 g adeniinia, 50 g L-kystiiniä ja 45 g kaksiemäksistä kalsiumfosfaattia punnittiin ja sekoitettiin hyvin huhmareessa. Jauheeseen lisättiin 40 g 10 % hydrok-
15 sipropyyylimetyyliselluloosan vesiliuosta ja yksittäiset komponentit sekoitettiin hyvin. Seos seulottiin 20 meshin seulan läpi, jonka silmän leveys on 0,833 mm, rakeistettiin, kuivattiin 50 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 5 tunnin ajan ja lajiteltiin 16 meshin seulalla. Rakeistuma (199 g)
20 ja kalsiumstearaatti (1 g) sekoitettiin huolellisesti polyetyleenipussissa rakeiden valmistamiseksi ulompaa kerrosta varten.

Yksittäislävistystabletointikone varustettiin lävistimellä (10 mm ϕ) ja pakottimilla (R = 14 mm) ja lävistimeen syötettiin 70 mg rakeita ulompaa kerrosta varten.
25 Ydintabletti pantiin rakeistuman keskelle ja toiset 130 mg rakeita ulompaa kerrosta varten pantiin lävistimeen. Pannosta puristettiin noin 1,5 tonnin kokonaispainolla kaksikerroksisten tablettien valmistamiseksi.

30 Triasetiini (3 g) ja talkki (7 g) liuotettiin 140 g vettä, sekoittaen. Sen jälkeen 100 g Eudragit® L30D 55 (30 % dispersio lisättiin suolistopäällystyskoostumuksen valmistamiseksi.

35 30 g kaksikerroksisia tabletteja (noin 100 kpl) ja 200 g etukäteen valmistettuja valetabletteja (9 mm ϕ , R = 13 mm; kunkin tabletin paino 210 mg) syötettiin Flow

Coater-laitteeseen (UNI-GLATT, Okawara Mfg. Co., Ltd) ja päällystyskäsittely suoritettiin standardimenetelmillä, kunnes jokainen kaksikerroksinen tabletti oli päällystetty 40 mg aiemmin valmistettua suolistopäällystysliuosta.

5 Siten valmistetuilla kaksikerrostableteilla, joissa oli suolistopäällys, oli liukenemisprofiili, joka on esitetty taulukossa 1. Taulukon 1 tiedot saatiin suorittamalla mikrobivapautumistesti tableteille laitteella, jonka tyyppi on määriteltä julkaisussa "Method II (puddle
10 method) of Dissolution Test", Japanese Pharmacopoeia, 11th rev.; testinesteinä käytettiin nestettä I (pH~1,2) ja nestettä 2 (pH~6,8), kumpaakin 500 ml. ja sekoitinta pyöritettiin 100 rpm:n nopeudella.

15 Testinesteiden mikrobivapautuminen selvitettiin mikroskooppihavainnoilla.

Taulukko 1

testi- neste	aika (h)	0,5	1	2	3	4	5
20 I		-	-	-	-	-	-
II		-	-	-	-	+	+

- : ei näkyviä mikrobisoluja

+ : näkyviä mikrobisoluja

Esimerkki 5

Kerrostabletti	Ylempi kerros	Alempi kerros
	(mg)	(mg)
Fenasetiini	50	100
Laktoosi	37	-
30 Hydroksipropyyliselluloosa, jolla on alhainen substi- tuutioaste	10	-
L-tyrosiini	-	93
Hydroksipropyyliselluloosa	2	5
35 Kalsiumstearaatti	1	2
Kokonaismäärä	100	200

Fenasetiini ja L-tyrosiini jauhettiin suihkumyllyllä (malli FS-4, Seishin Enterprise Co., Ltd) partikkeleiksi, joiden keskimääräinen koko on 2 - 3 μm (partikkeleita, jotka saatiin jauhamalla suihkumyllyllä, nimitetään tämän jälkeen "suihkumyllyllä hienonnettu jauhe").

50 g fenasetiinia (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe), 37 g laktoosia ja 10 g hydroksipropyyliselluloosaa, jolla on alhainen substituutioaste, punnittiin ja sekoitettiin hyvin huumareessa. Jauheeseen lisättiin 20 g 10 % hydroksipropyyliselluloosan vesiliuosta ja 12 g vettä ja sekoitettiin hyvin. Seos jauhettiin sen jälkeen, kun se on läpäissyt 14 meshin seulan, jonka silmän leveys on 1,168 mm, kuivattiin 50 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 5 tunnin ajan ja lajiteltiin 10 meshin seulalla. 99 g:aan rakeistumaa lisättiin 1 g kalsiumstearaattia ja ne sekoitettiin huolellisesti polyetyleenipussissa. Tuloksena saatua rakeistumaa nimitettiin rakeistumaksi (a).

100 g fenasetiinia (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe) ja 93 g L-tyrosiinia (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe) punnittiin ja sekoitettiin hyvin huumareessa. Jauheeseen lisättiin 50 g hydroksipropyyliselluloosan 10 % vesiliuosta ja 44 g vettä ja sekoitettiin hyvin. Seos rakeistettiin sen jälkeen, kun se oli läpäissyt 14 meshin seulan, kuivattiin 50 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 5 tunnin ajan ja lajiteltiin 10 meshin seulalla. 198 g rakeistumaa lisättiin 2 g kalsiumstearaattia ja ne sekoitettiin huolellisesti polyetyleenipussissa. Tuloksena saatu rakeistuma nimitettiin rakeistumaksi (b).

Monikerrostabletointi suoritettiin yksittäislävistyskoneessa, joka oli varustettu lävistimellä (10 mm ϕ) ja litteäpintailla pakottimilla; ensin pantiin 200 mg rakeistumaa (b) lävistimeen ja esipuristettiin kevyesti: sitten 100 mg rakeistumaa (a) pantiin ensimmäisen täytteen päälle ja puristettiin noin 2 tonnin kokonaispainolla.

Tuloksena saaduilla kaksikerrostableteilla oli kuviossa 4 esitetty liukenemisprofiili, joka saatiin suorittamalla liukenemistesti laitteella, jonka tyyppi on määritetty julkaisussa "Method II (puddle method) of Dissolution Test", Japanese Pharmacopoeia, 11th rev.; testinesteenä käytettiin 900 ml tislattua vettä ja sekoitinta käytettiin 100 rpm:n nopeudella.

Esimerkki 6

Tabletti

10	Griseofulviini	125 (mg)
	L-tyrosiini	40
	Fumaarihappo	126
	Hydroksipropyyliselluloosa	6
	<u>Magnesiumstearaatti</u>	<u>3</u>
15	Kokonaismäärä	300

150 g griseofulviinia (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko, 1 - 2 μm), 40 g L-tyrosiinia (suihkumyllyllä jauhettu; keskimääräinen partikkelikoko, 2 - 3 μm) ja 126 g fumaarihappoa (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko, 4 - 5 μm) punnittiin ja sekoitettiin huolellisesti huumareissa. Jauheeseen lisättiin 60 g hydroksipropyyliselluloosan 10 % vesiliuosta ja 62 g vettä ja sekoitettiin hyvin. Seos rakeistettiin sen jälkeen, kun se oli läpäissyt 14 meshin seula, kuivattiin 60 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 3 tunnin ajan ja lajiteltiin 10 meshin seulalla. 297 g:aan rakeistumaa lisättiin 3 g magnesiumstearaattia ja ne sekoitettiin huolellisesti polyetyleenipussissa.

Seos pantiin yksittäislävistystabletointikoneeseen, joka oli varustettu lävistimellä (10 mm ϕ) ja litteäpintaisilla pakottimilla ja puristettiin noin 2 tonnin painolla, jotta valmistettiin tabletteja, joista kukin painoi 300 mg.

Vertailuesimerkki 2Tabletti

	Griseofulviini	125 (mg)
	Laktoosi	166
5	Hydroksipropyyliselluloosa	6
	Magnesiumstearaatti	3
	Kokonaismäärä	300

150 g griseofulviinia (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko, 1 - 2 μm) ja 166 g laktoosia punnittiin ja sekoitettiin huolellisesti huhmareessa. Jauheeseen lisättiin 60 g hydroksipropyyliselluloosan 10 % vesiliuosta ja 14 g vettä ja sekoitettiin huolellisesti. Seos rakeistettiin sen jälkeen, kun se oli läpäissyt 14 meshin seulan, kuivattiin 60 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 3 tunnin ajan ja lajiteltiin 10 meshin seulalla. 297 g:aan rakeistumaa lisättiin 3 g magnesiumstearaattia ja ne sekoitettiin huolellisesti polyetyleenipussissa.

Seos pantiin yksittäislävistystabletointikoneeseen, joka oli varustettu lävistimellä (10 mm ϕ) ja litteäpintaisilla pakottimilla, ja puristettiin noin 2 tonnin kokonaispainolla, jotta valmistettiin tabletteja, joista kukin painoi 300 mg.

Esimerkissä 6 ja vertailuesimerkissä 2 valmistetuilla tableteilla oli lääkkeen liukenemisprofiilit, jotka on esitetty kuviossa 5 (griseofulviini oli liukenematon veteen, joten sen hienojakoisten partikkeleiden dispersioastetta arvioitiin sameusmittauksilla). Kuvion 5 tiedot saatiin suorittamalla vapautumistesti laitteella, jonka tyyppi on määritelty julkaisussa "Method of Disintegration Test", Japanese Pharmacopoeia, 11th rev.; testinesteenä käytettiin 1 000 ml tislattua vettä ja lasiputkia, jotka sisälsivät testinestettä, liikutettiin ylös ja alas 20 kertaa minuutissa.

Esimerkki 7Tabletti

	Griseofulviini	125 (mg)
	L-tyrosiini	166
5	Hydroksipropyyliselluloosa	6
	<u>Magnesiumstearaatti</u>	<u>3</u>
	Kokonaismäärä	300

150 g griseofulviinia (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko, 1 - 2 μ m) ja 166 g L-tyrosiinia (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko, 2 - 3 μ m) punnittiin ja sekoitettiin huolellisesti huumareessa. Jauheeseen lisättiin hydroksipropyyliselluloosan 10 % vesiliuosta ja 58 g vettä ja sekoitettiin hyvin. Seosta rakeistettiin sen jälkeen, kun se oli läpäissyt 14 meshin seulan, kuivattiin 60 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 3 tunnin ajan ja lajiteltiin 10 meshin seulalla. 297 g:aan rakeistumaa lisättiin 3 g magnesiumstearaattia ja ne sekoitettiin huolellisesti polyetyleenipussissa.

Seos pantiin yksittäislävistystabletointikoneeseen, joka oli varustettu lävistimellä (10 mm ϕ) ja litteäpintaisilla pakottimilla, ja puristettiin noin 2 tonnin kokonaispainolla, jotta valmistettiin tabletteja, joista kukin painoi 300 mg.

Tableteilla oli lääkkeen vapautumisprofiilit, jotka on esitetty kuviossa 6 (griseofulviini oli liukenematon veteen, joten sen hienojakoisten partikkeleiden dispersioastetta arvioitiin sameusmittauksilla). Kuvion 6 tiedot saatiin suorittamalla vapautumistesti laitteella, jonka tyyppi on määritelty julkaisussa "Method of Disintegration Test", Japanese Pharmacopoeia, 11th rev.; testinesteenä käytettiin 1 000 ml tislattua vettä ja lasiputkia, jotka sisälsivät testinestettä, liikutettiin ylös ja alas 20 kertaa minuutissa.

Esimerkki 8Tabletti

	Digoksiini	0,25 (mg)
	Laktoosi	8,75
5	L-kystiini	153
	Hydroksipropyyliselluloosa, jolla on alhainen substituu- tioaste	120
	Hydroksipropyyliselluloosa	15
10	Kalsiumstearaatti	3
	Kokonaismäärä	300

Digoksiini (0,25 g) liuotettiin 135 g:aan etanolia. Liuokseen lisättiin 15 g hydroksipropyyliselluloosaa, jotta tehtiin sideaineliuos (tästä liuoksesta kuivaamalla valmistetussa kalvossa oli digoksiini-partikkeleita, joiden koko ei ollut enempää kuin 1 μm).

Seuraavassa vaiheessa 8,75 g laktoosia, 153 g L-kystiinia ja 120 g hydroksipropyyliselluloosaa, jolla on alhainen substituuatioaste, punnittiin ja sekoitettiin huolellisesti huhmareessa. Jauheeseen lisättiin erikseen valmistettu sideaineliuos ja sekoitettiin hyvin. Seos rakeistettiin sen jälkeen, kun se oli läpäissyt 14 meshin seulan, kuivattiin 50 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 5 tunnin ajan ja lajiteltiin 10 meshin seulalla. 297 g:aan rakeistumaa lisättiin 3 g kalsiumstearaattia ja ne sekoitettiin huolellisesti polyetyleenipussissa.

Seos pantiin yksittäislävistystabletointikoneeseen, joka oli varustettu lävistimellä (10 mm ϕ) ja litteäpintailla pakottimilla, ja puristettiin noin 2 tonnin kokonaispainolla, jotta valmistettiin tabletit, joista kukin painoi 300 mg.

Tableteilla oli kuviossa 7 esitetty liukenemisprofiili, joka on saatu suorittamalla liukenemistesti laitteella, jonka tyyppi on määritelty julkaisussa "Method II (puddle method) of Dissolution Test", Japanese Pharmaco-

poeia, 11th rev.; testinesteenä käytettiin 900 ml tislattua vettä ja sekoitinta pyöritettiin 100 rpm:n nopeudella.

Esimerkki 9

Tabletti

5	Indometasiini	25 (mg)
	Hydroksipropyyliselluloosa, jolla on alhainen substituutioaste	24
	Hydroksipropyyliselluloosa	3
	L-kystiini	92
10	Kovetettu risiiniöljy	5
	Kalsiumstearaatti	1
	Kokonaismäärä	150

25 g indometasiinia (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko 6 - 7 μm) ja 24 g hydroksipropyyliselluloosaa, jolla on alhainen substituutioaste, punnittiin ja sekoitettiin huolellisesti huumareessa. Jauheeseen lisättiin 10 g hydroksipropyyliselluloosan 10 % vesiliuosta ja 10 g vettä ja sekoitettiin huolellisesti. Seos rakeistettiin sen jälkeen, kun se oli läpäissyt 24 meshin seulan, jonka silmän leveys on 0,701 mm, kuivattiin 60 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 3 tunnin ajan ja lajiteltiin 20 meshin seulalla. Tuloksena saatu rakeistuma nimitettiin rakeistumaksi (a).

92 g L-kystiinia ja 5 g kovetettua risiiniöljyä punnittiin ja sekoitettiin hyvin huumareessa. Jauheeseen lisättiin 20 g hydroksipropyyliselluloosan 10 % vesiliuosta ja 18 g vettä sekoitettiin huolellisesti. Seos rakeistettiin sen jälkeen, kun se oli läpäissyt 24 meshin seulan, kuivattiin 60 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 3 tunnin ajan, ja lajiteltiin 20 meshin seulalla. Tuloksena saatu rakeistuma nimitettiin rakeistumaksi (b).

50 g rakeistumaa (a), 99 g rakeistumaa (b) ja 1 g kalsiumstearaattia sekoitettiin huolellisesti polyetyleenipussissa. Seos pantiin yksittäislävistystabletointikoneeseen, joka oli varustettu lävistimellä (8 mm ϕ) ja lit-

teäpinta-aisilla pakottimilla ja puristettiin noin 1,6 tonnin kokonaispainolla, jotta valmistettiin tabletteja, joista kukin painoi 150 mg.

Tableteilla oli kuviossa 8 esitetty liukenemisprofiili, joka saatiin suorittamalla liukenemistesti laitteella, jonka tyyppi on määritelty julkaisussa "Method I (rotary method) of Dissolution Test", Japanese Pharmacopoeia, 11th rev.; testinesteenä käytettiin 900 ml nestettä 2 (pH $\approx$ 6,8) ja koria pyöritettiin 100 rpm:n nopeudella.

Esimerkki 10

Kapseli

Ketoprofeeni	75 (mg)
L-kystiini	49
L-tyrosiini	50
Steariinihappo	20
<u>Etyyliselluloosa</u>	<u>6</u>
Kokonaismäärä	200

70 g ketoprofeenia, 49 g L-kystiinia (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko, 3 - 4 μ m), 50 g L-tyrosiinia (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko 2 - 3 μ m) ja 20 g steariinihappoa (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko 5 - 6 μ m) punnittiin ja sekoitettiin huolellisesti huumareessa. Jauheeseen lisättiin 60 g etyy-liselluloosan 10 % liuosta etanolissa ja sekoitettiin hyvin. Seos rakeistettiin pyörivässä rakeistimessa, joka oli varustettu verkolla (1,2 mm ϕ), kuivattiin 50 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 6 tunnin ajan ja kuumennettiin noin 80 °C:een, jossa lämpötilassa rakeita pidettiin 15 minuutin ajan. Rakeet lajiteltiin sitten 10 meshin seulalla ja pantiin kapseluihin 200 milligrammaa annoksina.

Kapseleilla oli kuviossa 9 esitetty liukenemisprofiili, joka saatiin suorittamalla liukenemistesti laitteella, jonka tyyppi on määritelty julkaisussa "Method I (rotary basket method) of Dissolution Test", Japanese

Pharmacopoeia, 11th rev.; testinesteenä käytettiin 900 ml nestettä 2 (pH - 6,8) ja koria pyöritettiin nopeudella 100 rpm.

Esimerkki 11

5	<u>Kapseli</u>	
	<u>Pallomaiset rakeet</u>	
	Teofylliini	100 (mg)
	Laktoosi	7
	Kiteinen selluloosa	40
10	Hydroksipropyylimetyyli-selluloosa	3
	Osakokonaismäärä	150
	<u>Päällystyskerros</u>	
	Etyyliselluloosa	22,5 (mg)
15	Triasetiini	2,5
	L-tyrosiini	25
	Osakokonaismäärä	50
	Kokonaismäärä	200

100 g teofylliiniä, 7 g laktoosia ja 40 g kiteistä selluloosaa punnittiin ja sekoitettiin huolellisesti huumareessa. Jauheeseen lisättiin 60 g hydroksipropyylimetyyliselluloosan 5 % vesiliuosta ja sekoitettiin huolellisesti. Seos rakeistettiin pyörivässä rakeistimessa, joka oli varustettu verkolla (1,0 mm^φ). Rakeet tehtiin pallomaisiksi Marumerizer-koneella (malli Q-236, Fuji Powdal K.K) ja kuivattiin 60 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 3 tunnin ajan.

Etyyliselluloosa (22,5 g) ja triasetiini (2,5 g) liuotettiin etanoliin (200 g) ja 25 g L-tyrosiinia (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko 2 - 3 µm) dispergoitiin voimakkaasti sekoittaen päällystysliuoksen valmistamiseksi.

Erikseen valmistetut pallomaiset rakeet (150 g) pantiin Flow Coater-laitteeseen (UNI-GLATT, Okawara Mfg. Co., Ltd) ja ruiskutettiin 250 grammalla päällystysliuosta. Pallomaiset rakeet, joissa oli päällystyskerros, pantiin koviin kapseluihin 200 milligramman annoksina.

Kapseleilla oli kuviossa 10 esitetty liukenemisprofiili, joka saatiin suorittamalla liukenemistesti laitteella, jonka tyyppi on määriteltä julkaisussa "Method I (rotary basket method) of Dissolution Test", Japanese Pharmacopoeia, 11th rev.; 500 ml tislattua vettä käytettiin testinesteenä ja koria pyöritettiin 100 rpm:n nopeudella.

Esimerkki 12

Hienojakoiset rakeet (grammaa kohden)

10	Magnesiumoksidi	300 (mg)
	L-kystiini	320
	Steariinihappo	100
	Kiteinen selluloosa	280
	Kokonaismäärä	1 000

15 60 g magnesiumoksidia, 64 g L-kystiinia, 20 g steariinihappoa ja 56 g kiteistä selluloosaa punnittiin ja sekoitettiin huolellisesti huumareessa. Jauheeseen lisättiin 80 g vettä ja sekoitettiin hyvin. Seos rakeistettiin sen jälkeen, kun se oli läpäissyt 24 meshin seulan ja rakeistuma tehtiin pallomaiseksi Marumerizer-koneella (malli Q-234, Fuji Powdal K.K). Tuloksena saadut hienojakoiset rakeet kuivatettiin 60 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 3 tunnin ajan.

25 Happosäätelytesti (Fuchsin testi) tehtiin näille hienojakoisille rakeille ja tulokset on esitetty kuviossa 11.

Esimerkki 13

Siirros

30	Erytropoietiini	0,016 (mg)
	L-kystiini	8,984
	Steariinihappo	1
	Kokonaismäärä	10

35 Ensimmäisessä vaiheessa 0,16 mg erytropoietiinia (pakastekuivattua), 89,84 mg L-kystiinia ja 10 mg steariinihappoa punnittiin ja sekoitettiin huolellisesti huh-

mareessa. Jauhe (10 mg) pantiin sitten muottiin (2 mm ϕ) ja puristettiin hydraulisella paineella kokonaispainon ollessa 200 kg. Siten valmistetut siirrokset peitettiin rottien ihon alle ja tutkittiin retikulosyyttien lukumäärän ajasta riippuvaa muutosta suhteessa erytrosyyttien määrään veressä. Tulokset on esitetty kuviossa 12 yhdessä vertailutietojen kanssa, jotka tiedot ovat ihonalaiselle ruiskutukselle punasolujen syntyessä fysiologisissa suolaliuoksissa.

Esimerkki 14

Kelluva tabletti

	Oksetatsaiini	10 (mg)
	L-kystiini	80
15	Steariinihappo	10
	Kokonaismäärä	100

Yksi g oksetatsaiinia, 8 g L-kystiinia, 1 g steariinihappoa ja 5 g dl-mentholia punnittiin ja sekoitettiin huolellisesti huumareessa. Jauhe pantiin yksittäislävistystabletointikoneeseen, joka oli varustettu lävistimellä (7 mm ϕ) ja litteäpintailla pakottimilla ja puristettiin noin 1,5 tonnin kokonaispainolla, jotta valmistettiin tabletteja, joista kukin painoi 150 mg. Tabletit kuumennettiin 50 °C:ssa tyhjiössä 30 minuutin ajan dl-mentholin sublimoimiseksi. Tabletit kuumennettiin edelleen 80 °C:een steariinihapon sulattamiseksi ja jäädytettiin sen jälkeen kelluvien tablettien aikaansaamiseksi. Heitettäessä veteen nämä tabletit kelluivat veden pinnalla ja pysyivät siten ainakin 8 tuntia.

30 Esimerkki 15

Pilleri

	Skopolamiinihydrobromidi	0,2 (mg)
	L-kystiini	35,8
	DL-tryptofaani	30
35	Kovetettu risiiniöljy	10
	Maissitärkkelys	3
:	Kalsiumstearaatti	1
	Kokonaismäärä	80

- 200 mg skopolamiinihydrobromidia, 35,8 g L-kystiinia (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko 3 - 4 μm), 30 g DL-tryptofaania (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko 2 - 3 μm) ja 10 g kovetettua risiiniöljyä (suihkumyllyllä hienonnettu jauhe; keskimääräinen partikkelikoko 3 - 4 μm) punnittiin ja sekoitettiin huolellisesti huumareessa. Jauheeseen lisättiin 30 g 10 % maissitärkkelyspastaa ja sekoitettiin huolellisesti. Seos rakeistettiin sen jälkeen, kun se oli läpäissyt 14 meshin seulan, kuivattiin 50 °C:ssa tarjotinkuivaimessa 5 tunnin ajan ja lajiteltiin 10 meshin seulalla. 79 g:aan rakeistumaa lisättiin 1 g kalsiumsteaaraattia ja ne sekoitettiin huolellisesti polyetyleenipussissa.
- Seos pantiin yksittäislävistystabletointikoneeseen, joka oli varustettu lävistimellä (7 mm ϕ) ja litteäpintaisilla pakottimilla ja puristettiin noin 1,5 tonnin kokonaispainolla, jotta valmistettiin tabletteja, joista kukin painoi 80 mg.
- Siten valmistetut pillerit sulivat hitaasti suussa ja pysyivät siellä vähintään 8 tuntia.

...

Patenttivaatimus

Koostumus, joka on tarkoitettu käytettäväksi hitaasti aktiivista ainetta vapauttavassa farmaseuttisessa valmisteessa, joka on muu kuin injektioneste, yhdessä ainakin yhden farmaseuttisesti aktiivisen aineen kanssa, joka farmaseuttisesti aktiivinen aine on tarkoitettu vapauttaa hitaasti valmisteesta, ja mahdollisesti yhdessä täyte- ja/tai lisäaineiden kanssa, t u n n e t t u siitä, että koostumus sisältää adeniinia, kystiiniä tai tyrosiinia tai kystiinin ja tyrosiinin yhdistelmää tai adeniinin ja kystiinin yhdistelmää, jolloin näiden määrä on 10 - 99,5 paino-% laskettuna farmaseuttisesti aktiivisen aineen sisältävän kerroksen painosta.

Patentkrav

Komposition som är avsedd att användas i en farmaceutisk produkt, som långsamt frigår en aktiv ämne, vilken produkt är annan än en injektionsvätska, tillsammans med åtminstone en farmaceutiskt aktiv ämne, vilken farmaceutiskt aktiv ämne är avsedd att frigåra långsamt från produkten, och eventuellt tillsammans med fyll- och/eller tillsatsmedel, k ä n n e t e c k n a d därav, att kompositionen innehåller adenin, cystin eller tyrosin eller en kombination av cystin och tyrosin eller en kombination av adenin och cystin, varvid dessa är närvarande i en mängd av 10 - 99,5 vikt-%, beräknat på vikten av skiktet, som innehåller den farmaceutiskt aktiva ämnen.

1/11

Fig. 1

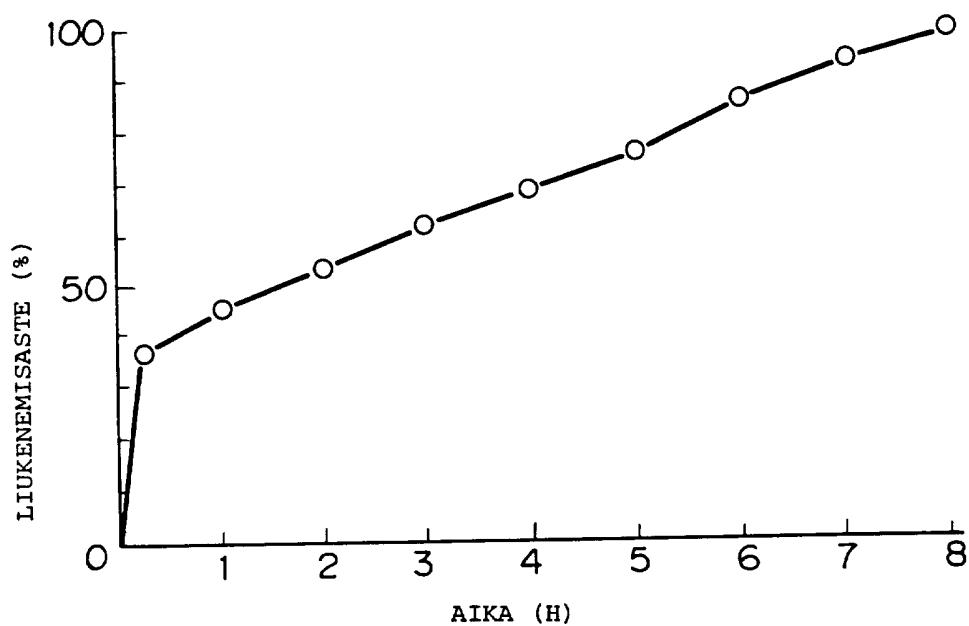
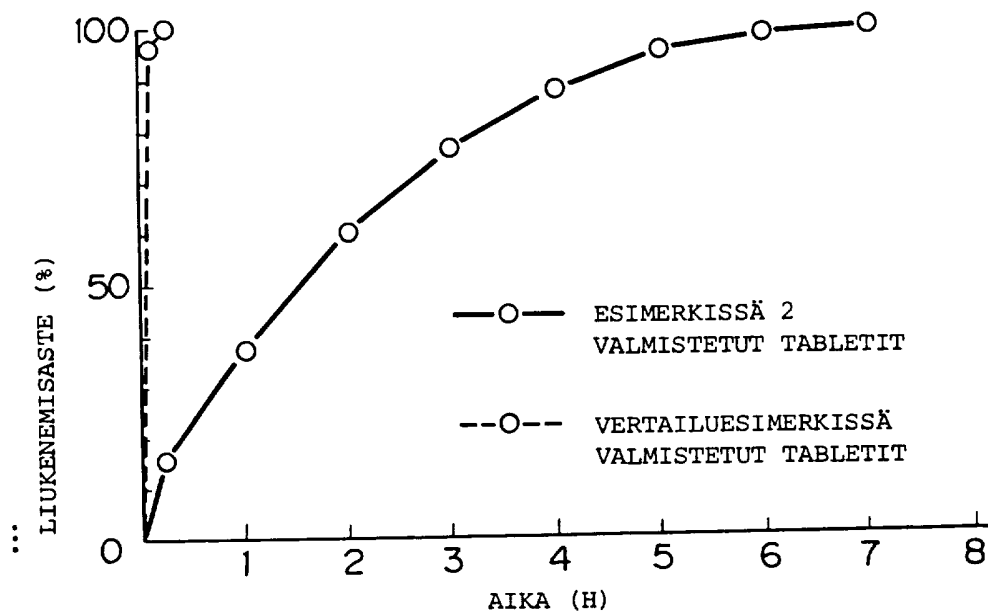
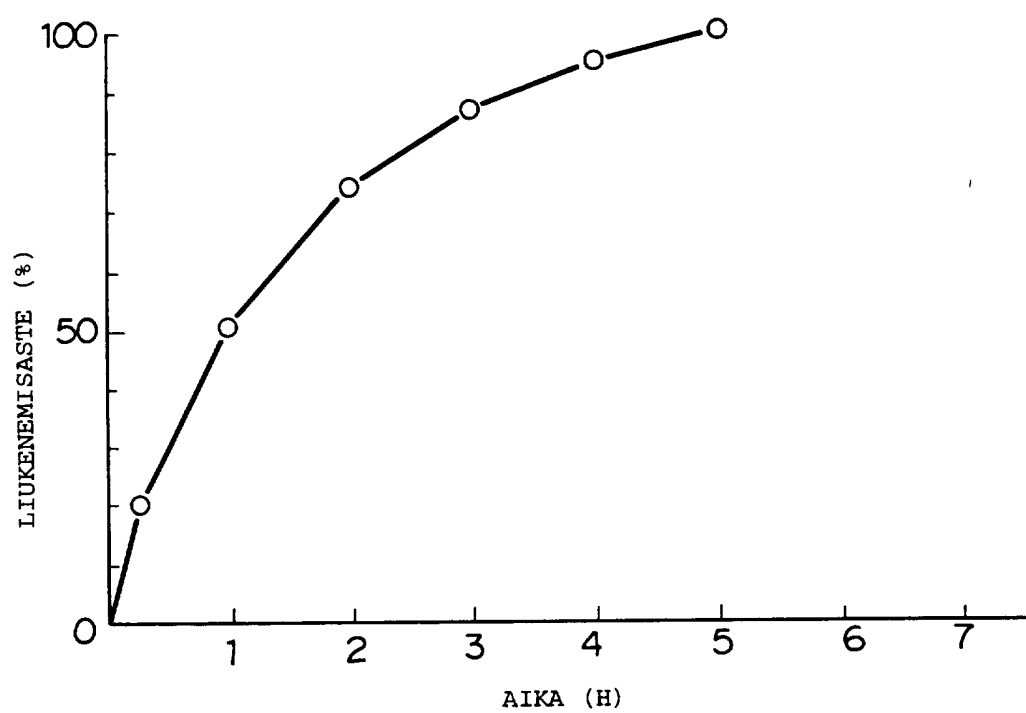


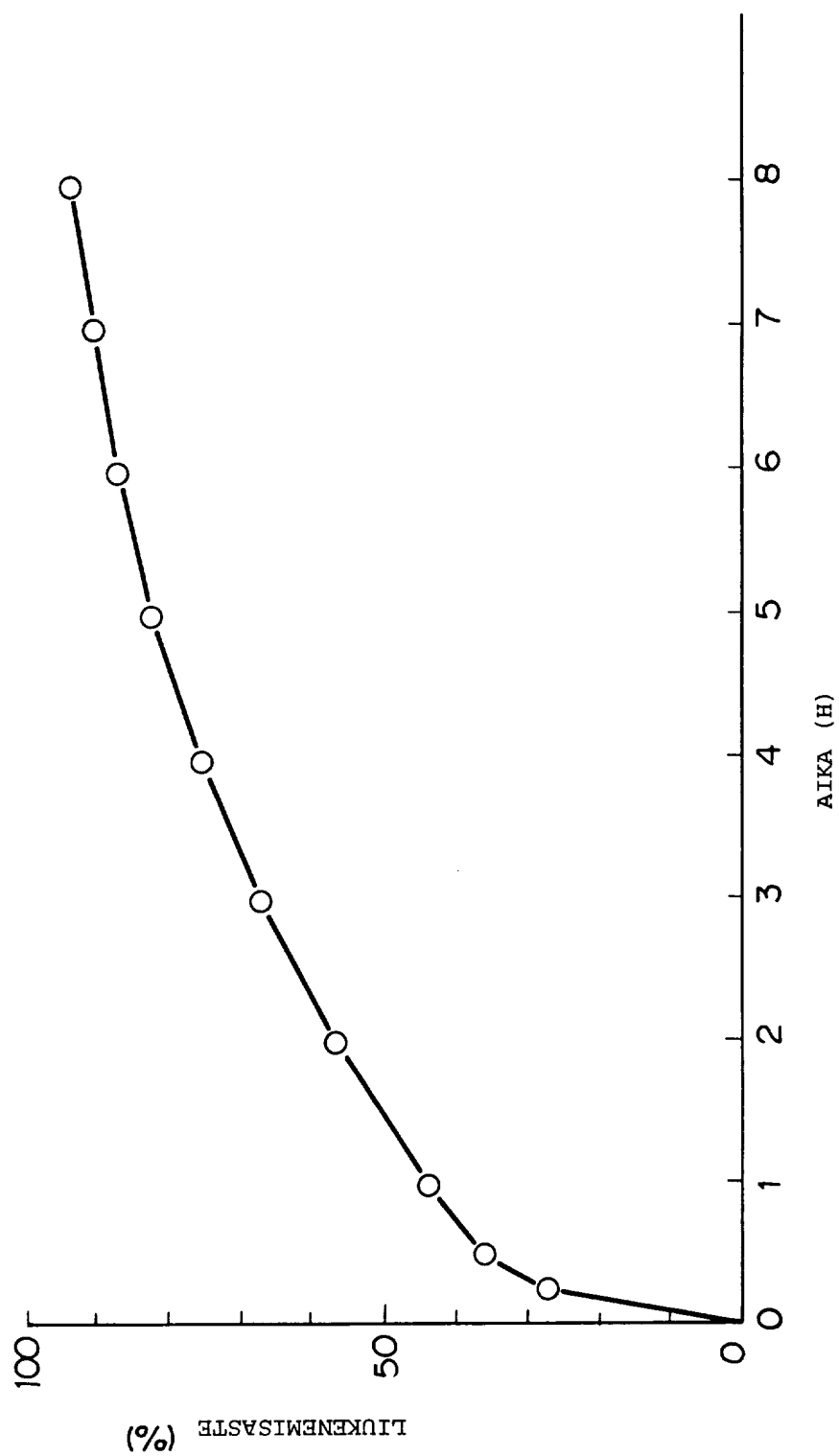
Fig. 2



$2/11$ *Fig. 3*

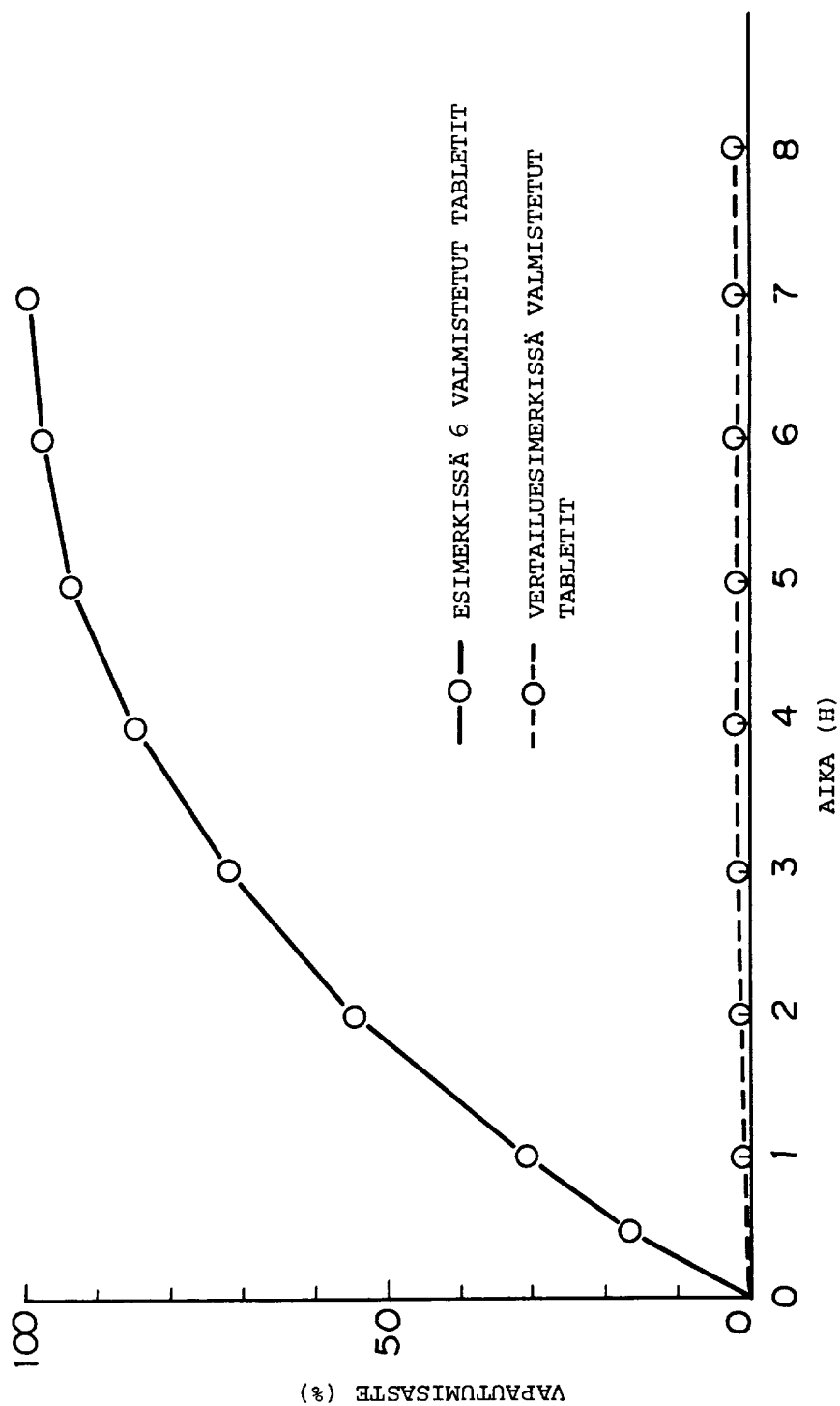
3/11

Fig. 4



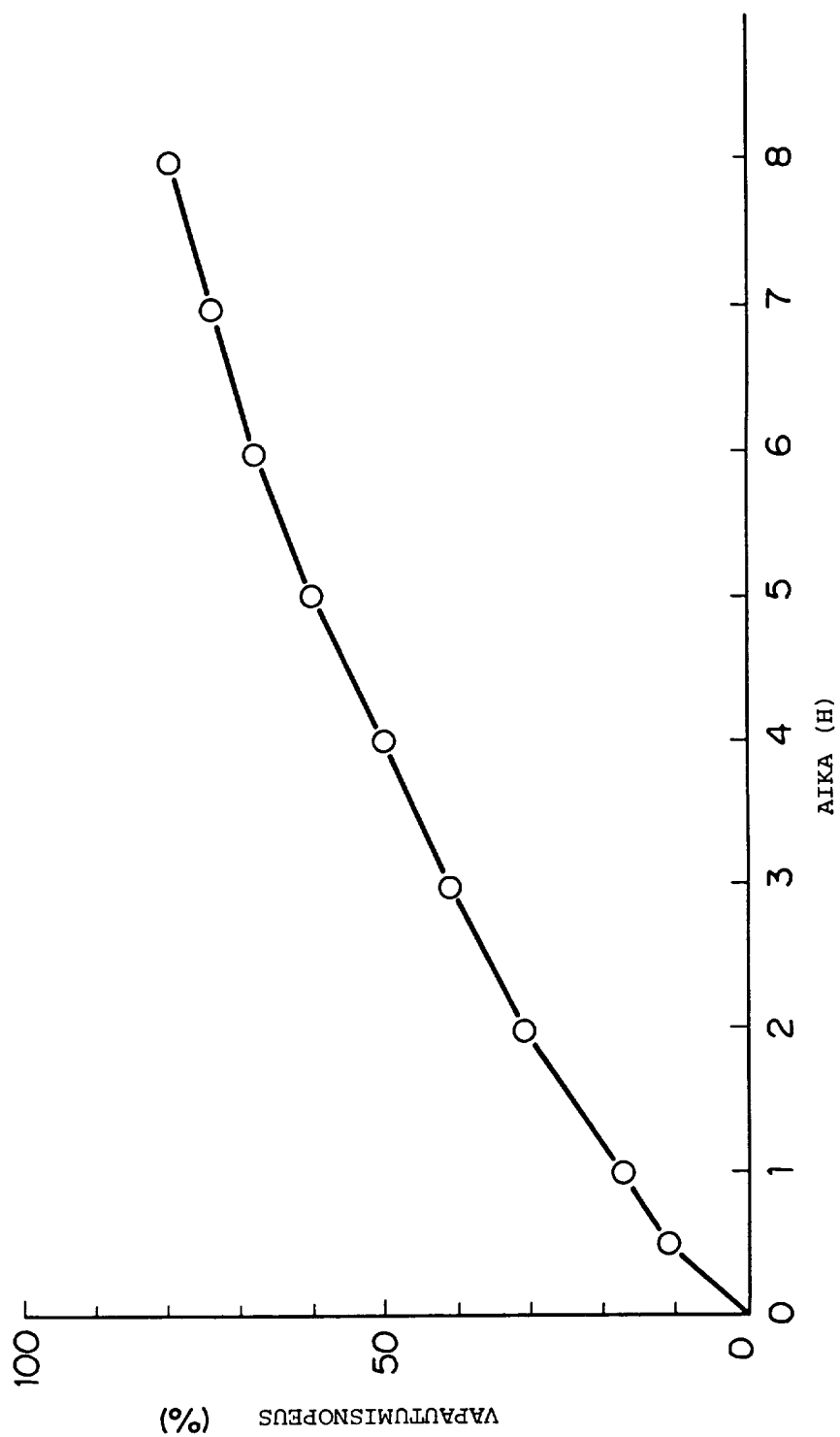
4/11

Fig. 5



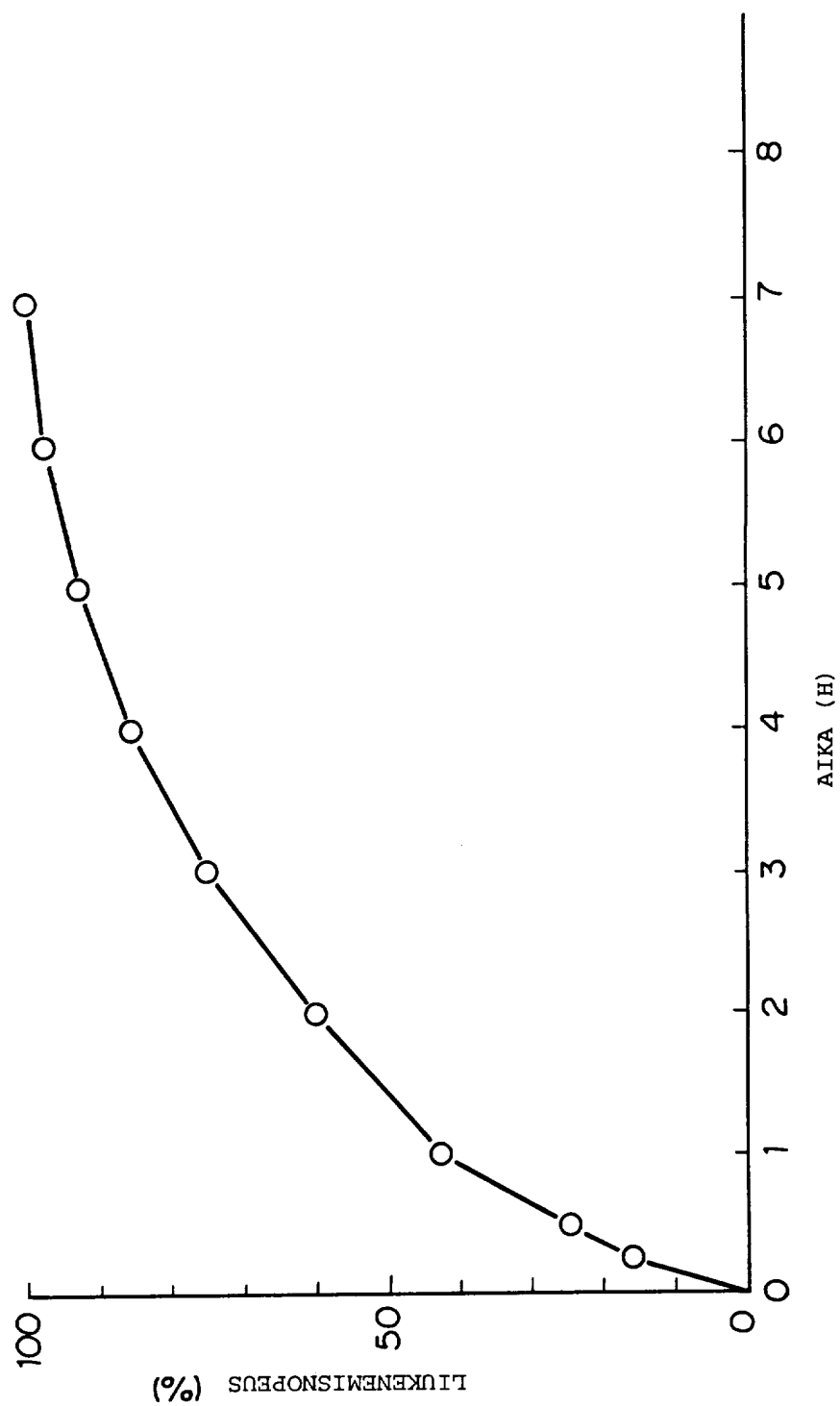
5/11

Fig. 6



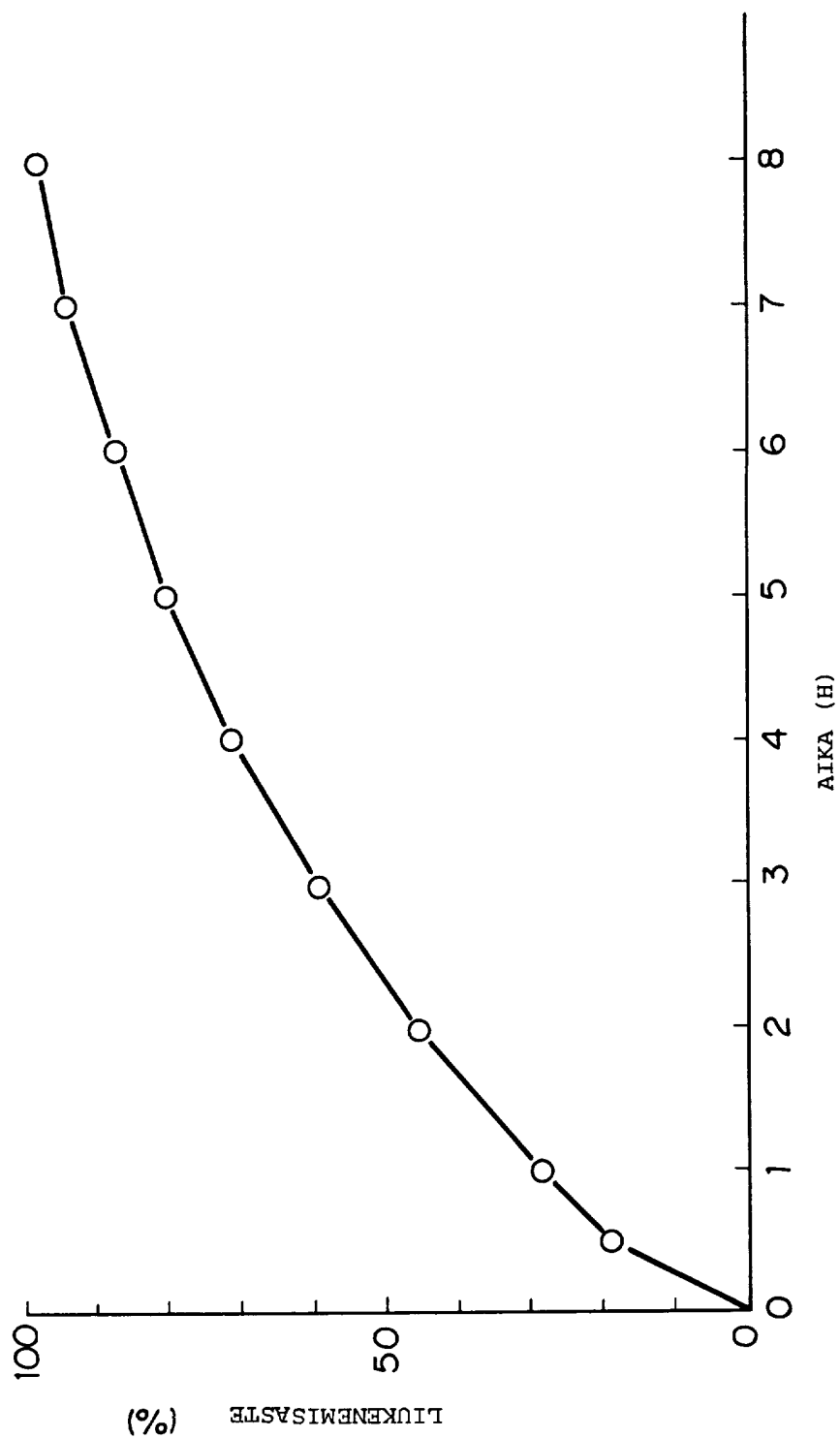
6/11

Fig. 7



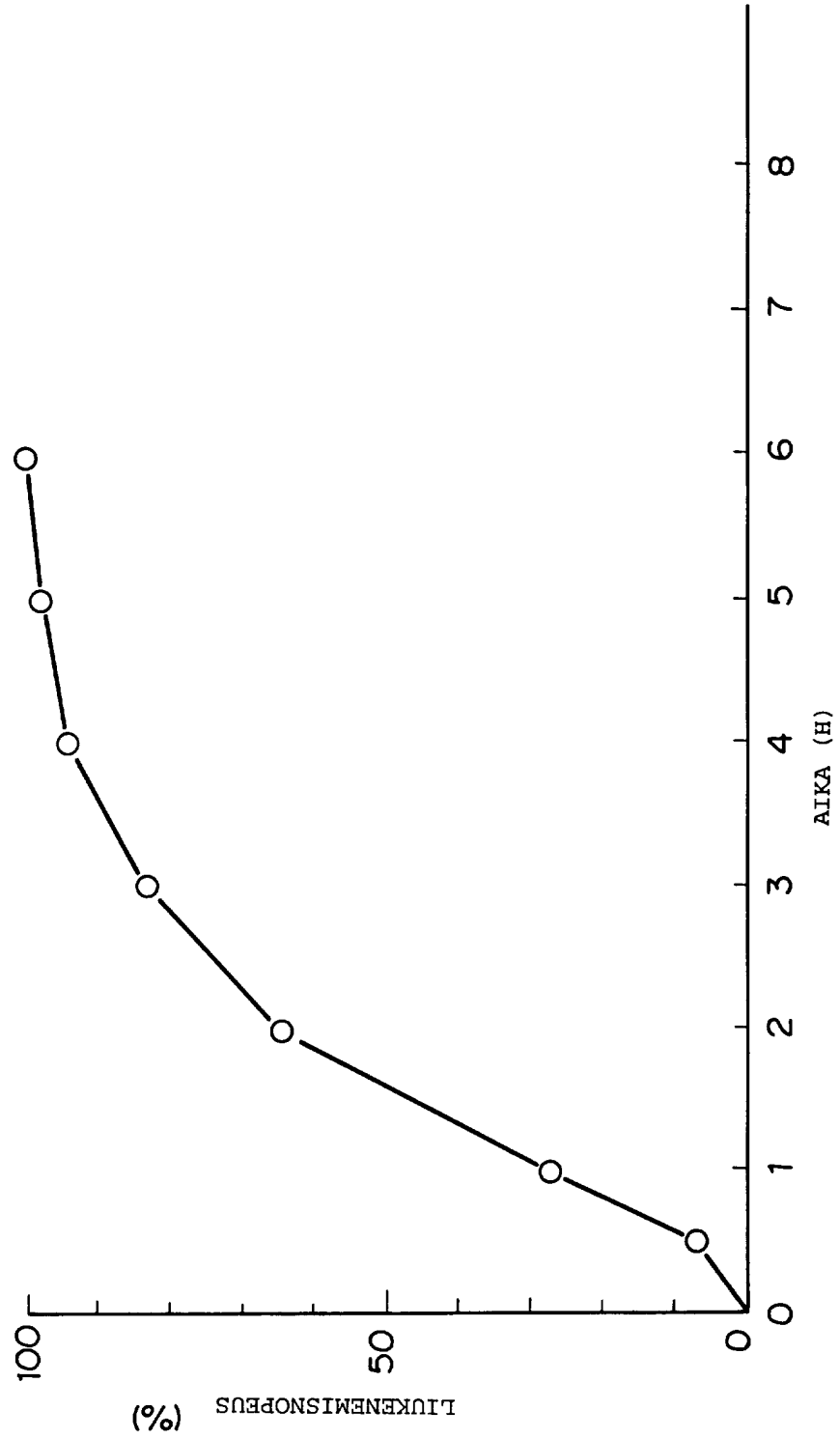
7/11

Fig. 8



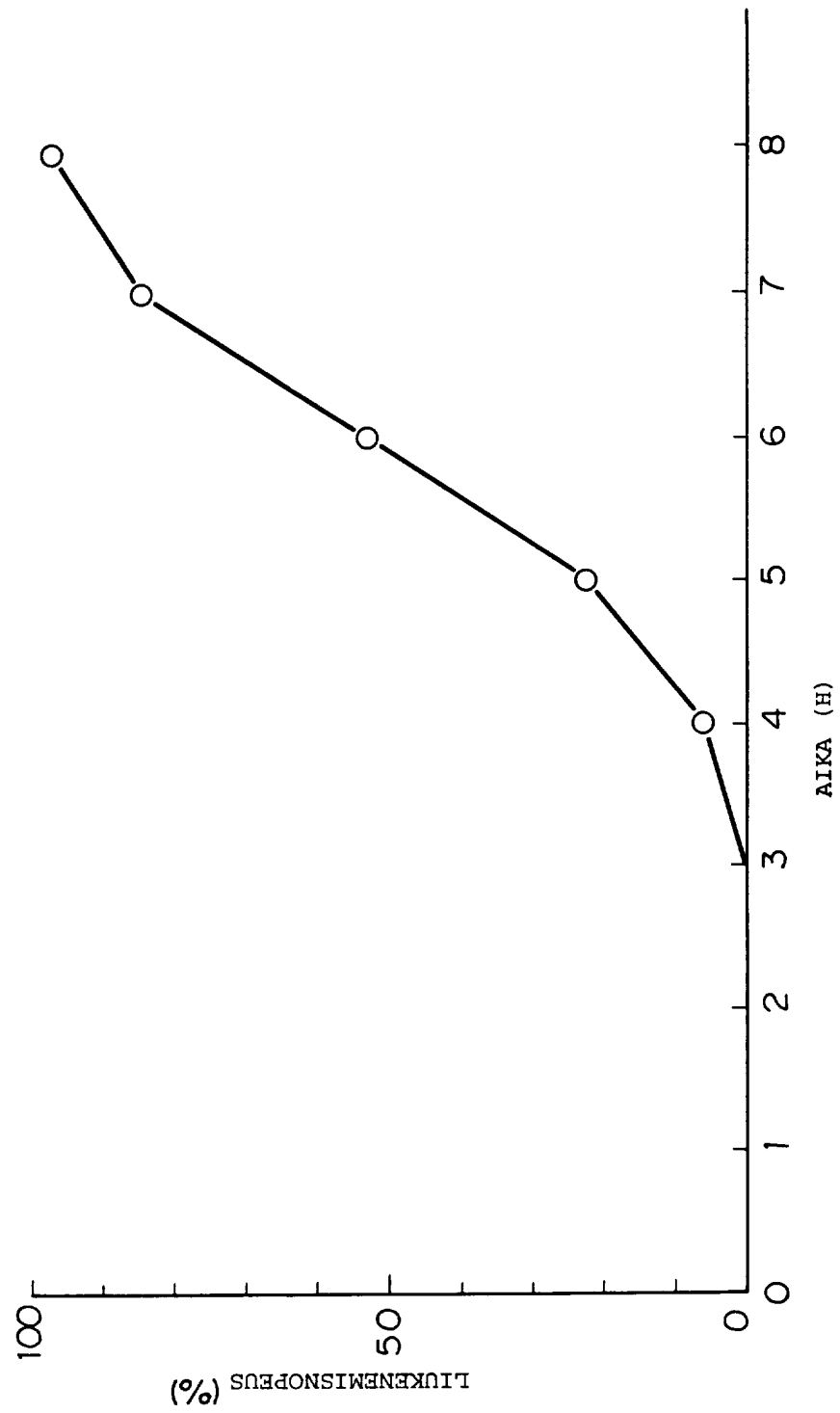
8/11

Fig. 9



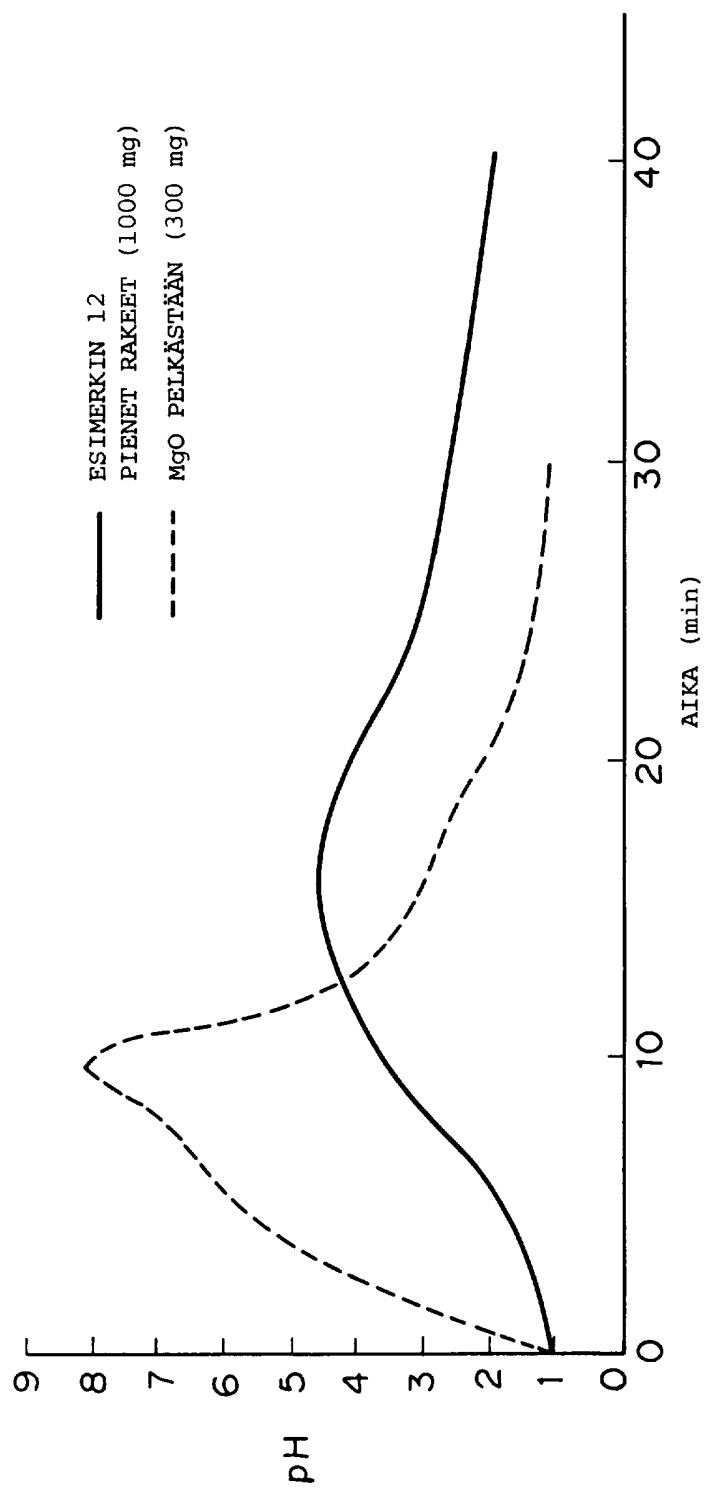
9/11

Fig. 10



10/11

Fig. 11



11/11

Fig. 12

