



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT



FI000119140B

(10) FI 119140 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.08.2008

(51) Kv.Ik. - Int.kl.

A61K 9/02 (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

962328

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

04.06.1996

(24) Alkuperäpäivä - Löpdag

05.10.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

04.06.1996

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/FR95/01294

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

05.10.1994 FR 9411913 P

(73) Haltija - Innehavare

1 • **Techni-Pharma**, 7, rue de l'Industrie, Boite postale 717, 98014 Monaco Cédex, MONACO, (MC)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 • **Sirito, Alain**, 7, rue de l'Industrie, Boite postale 717, 98014 Monaco Cédex, MONACO, (MC)

2 • **Note-Simonnard, Axelle**, 7, rue de l'Industrie, Boite postale 717, 98014 Monaco Cédex, MONACO, (MC)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab
Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Uusi peräpuikkojen valmistusmenetelmä
Nytt förfarande för framställning av suppositorier

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Hakata T. et al.: Formulation studies of effervescent suppositories II., Chem. Pharm. Bull., 1993, vol. 41, nro 2, p. 351-356, tiivistelmä
Chemical abstracts, vol. 118, nro 240769

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee lääkkeenvalmistustekniikkaa. Sen kohteena on tarkemmin sanottuna menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa hiilidioksidia vapauttavia, laksatiivivaikutuksen omaavia peräpuikkoja, joissa olevat rasva-aineet sulatetaan erikseen ja tuloksena olevaan nestemäiseen massaan lisätään kasvislesitiiniä ja sen jälkeen lisätään mukaan läpikuultamattomaksi tekevää kivennäisainetta; sitten kaadetaan sekoitetaan joukkoon kaliumhappotarttraattia ja natriumbikarbonaattia, joilla molemmilla aineosilla on spesifinen raakoostumus. Sekoitetaan jatkuvasti, kunnes seos tulee täysin homogeeniseksi, jolloin nestemäinen suspensio kaadetaan varovasti sisään kennojäähdyttimeen. Keksinnön mukainen menetelmä soveltuu kuohuvien, säilytystä kestävien peräpuikkojen valmistamiseen.

Uppfinningen avser farmaceutisk teknik. Som objekt har den speciellt en metod för tillverkning av suppositorier, som frigör koldioxid och har laxativ effekt, och i vilka fettämnen smältes skilt för sig, och till den resulterande flytande massan tillsätts växtlecitin och sedan ett mineral ämne med opacitetsverkan, därefter sammanblandas kaliumsyrtatrat och natriumbikarbonat, varvid båda beståndsdelarna har en specifik granulerkomposition, och man fortsätter omröra till fullständig homogenitet varefter man försiktigt håller den flytande suspensionen till en cellkylar. Metoden kan tillämpas på tillverkning av skummande suppositorier som är lagringsstabila.

Uusi peräpuikkojen valmistusmenetelmä - Nytt förfarande för framställning av suppositorier

Esillä oleva keksintö koskee lääkkeenvalmistustekniikkaa.

5

Sen kohteena on peräpuikkojen, ja nimenomaan laksatiivivaikutuksen omaavien peräpuikkojen uusi valmistusmenetelmä.

10 Sen spesifisenä kohteena on laksatiivivaikutuksen omaavien peräpuikkojen valmistusmenetelmä, jotka pystyvät aikaansaamaan hiilidioksidin vapautumisen vaikuttavien aineiden kemiallisen reaktion kautta niiden joutuessa kontaktiin peräsuolen pullistumassa olevan kosteuden kanssa.

15 Ranskalaisesta patentista N:o 788 198 (Waldenmeyer, J.G.) tunnetaan menetelmä, joka tarjoaa mahdollisuuden vapauttaa syntymätilassa olevaa hiilihappoa kosteuden tai muun syyn vaikutuksesta, ja jossa lähtöaineet, jotka vapauttavat tätä happoa sekoittuessaan, päällystetään yksitellen rasva-aineella, mikä suojelee niitä ennenaikaiselta hajoamiselta ja jonka ansiosta ne ovat kuitenkin käyttöhetkellä hydrofiilisen aineen katalyyttisen vaikutuksen alaisina.

20

Tätä patenttia lukiessa voi päätellä, että kyseessä voisi olla hiilihappoa vapauttavien peräpuikkojen valmistusmenetelmä, mutta tästä aiheesta ei ole mainittu mitään ja ainoastaan rasva-aineen, kuten kaakaovoin, käyttäminen saattaa aiheuttaa tällaisen käytön epäilyn.

25

Markkinoille on ilmestynyt sittemmin lääke, jossa käytetään tätä menetelmää. Se muodostuu peräpuikosta, joka sisältää kuohuvan seoksen kaliumhappotarraattia ja natriumbikarbonaattia, joka pystyy vapauttamaan kosteassa väliaineessa noin 50 - 100 ml hiilidioksidia peräsuolen tasolla.

30

Tämän lääkkeen kehittämissä syntynyt ongelma on vaikeudessa valmistaa tuote, joka ei reagoisi ennen valmistamista tai vähän ajan kuluttua valmistuksesta ja säilyttäisi koskemattomina halutut kuohumisominaisuudet.

35

Edessä on siis kaksoisongelma. Vaikuttavat aineet ovat erillään toisistaan ehdottoman tiiviin, nimenomaan lipofiilin sulkukerroksen avulla.

Tämän ansiosta lääkeaine voi pysyä täydelleen suojattuna, mutta vaikuttavat aineet eivät sen sijaan pysty reagoimaan toistensa kanssa, joten tällainen lääke on käytännöllisesti katsoen tehoton.

5 Jos sitä vastoin vaikuttavia aineita ei ole yhdistetty vedenpitävään matriisiin, ne voivat reagoida keskenään ennen aikojaan pakkauspäällyksen sisällä ja ennen kaikkea ne voivat reagoida keskenään peräsuolen pullistuman lähistöllä liian voimakkaasti ja aiheuttaa liian suuria pullistumisia peräsuolella.

10 Oli siis tärkeätä löytää riittävän eristävä päällyste, jotta estetään kuohuseoksen aineosien ennen aikainen reagointi keskenään, mutta sellainen joka pystyy myös aikaansaamaan enemmän tai vähemmän kostean limakalvon, kuten peräsuolen pullistumassa olevan, kanssa kontaktissa ollessaan, säännöllisen, vakiosuuruisen ja progressiivisen hiilidioksidin vapautumisen.

15

Tähän kohteeseen voidaan katsoa päästävän keksinnön mukaisen menetelmän avulla.

20 Näin ollen keksintö koskee menetelmää kuohumista synnyttävien peräpuikkojen valmistamiseksi, jotka pystyvät aikaansaamaan hiilidioksidin säännöllisen, vakiosuuruisen ja progressiivisen vapautumisen kosteuden kanssa kosketukseen joutuvan reaktiivisen seoksen kemiallisen reaktion avulla, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että rasva-ainetta sulatetaan erikseen, sitten seoksen annetaan jäähtyä haluttuun lämpötilaan, seokseen lisätään sekoittaen kasvislesitiiniä, sitten

25 epäorgaanista läpikuultamattomaksi tekevää ainetta, joka on valittu luonnon tai keinotekoisien silikaatin, maa-alkalimetallistearaatin, magnesiumstearaatin tai titaanidioksidin tai liukenemattoman titanaatin joukosta, minkä jälkeen lisätään peräkkäin kaksi aineosaa, jotka synnyttävät hiilidioksidia, sitten sekoittamista jatketaan, kunnes saadaan täysin homogeeninen seos, ja nestemäinen suspensio

30 kaadetaan peräpuikkojen kennoihin.

Molemmilla ainesosilla, jotka synnyttävät hiilidioksidia, on määrätty reakoko.

Jäähdyttyä saadaan säännöllisen katkaistun kartion muotoisia peräpuikkoja, joiden koostumus on homogeeninen ja joiden säilyvyys, todistettuna hiilidioksidin vapautumistilavuuden perusteella, taataan ainakin kahdeksi vuodeksi.

35

Huomataan siis selvästi, että ratkaistava tekninen pulma on melko erilainen kuin Waldenmeyerin menetelmässä huomioon otettava. Tuohon aikaan rasva-aineet muodostivat tiiviin päällysteen, joka suojasi täydelleen ja jopa liian täydelleen, hydrofiilisen aineen katalyyttiseltä vaikutukselta, ja oli välttämätöntä lisätä siihen ainetta, joka helpotti vesiväliaineiden läpäisyä.

Sitä vastoin nykyisessä tekniikassa tehdään peräpuikkojen sidosaineet polyetyleeniglykolistearaateista tai keskipitkän ketjun omaavien rasvahappojen triglyserideistä, jotka ovat samalla kertaa sekä lipofiilejä että hydrofiilejä aineita, niin että on suojeltava seoksen reaktiokykyisiä aineita inertillä suojuksella, eikä enää lipoidiaineilla.

Keksinnön mukaisen menetelmän parhaana pidetyn toteutusmuodon mukaan rasva-aineet, joita käytetään peräpuikkojen valmistuksessa kantimena, ovat keskipitkän ketjun omaavien rasvahappojen triglyseridejä joita myydään nimellä Novata BD HENKEL Yhtiöstä. Samoin voidaan käyttää niitä, joita myy nimellä Estaram H15 UNICHEMA Yhtiö, tai niitä joita myy GATTEFOSSE Yhtiö nimellä Suppocire AM, tai vielä niitä joita myy HÜLS Yhtiö nimellä Witepsol H 15. Näillä triglyserideillä on sulamisväli 35–39 °C.

Kasvislesiini on soijalesitiiniä ja nimenomaan LUCAS MEYER Yhtiön nimellä Topcithin 50 myymää laatua, tai vielä saman yhtiön nimellä MC Thin AF1 myymää. Lesitiinin ansiosta voidaan välttää tai vähentää massan paksuuntumista ennen kaatamista ja sitä käytetään kiinteiden vaikuttavien aineiden tapauksessa, jotka ovat osittain liukoisia, tai ennen kaikkea jauhemaisten vaikuttavien aineiden tapauksessa. Tapauksesta riippuen lesitiini liukenee rasva-aineeseen, tai päinvastoin jää suspensioon.

Läpikuultamattomaksi tekevä aine on luonnollista tai keinotekoisia silikaattia, kuten talkkia tai magnesiumsilikaattia, tai maa-alkalimetallistearaattia, kuten kalsiumstearaatti tai magnesiumstearaatti, tai vielä titaanidioksidi, tai liukenematon titanaatti, kuten bariumtitanaatti.

Kuohuseoksen (kaliumhappotarraatti ja natriumbikarbonaatti) aineosien raekoostumusta säädellään siten, että jauheet ovat hyvin hienojakoisia ja täysin homogeenisesti jakautuneita, eivätkä laskeudu sekoitettaessa valmistuksen aikana.

Peräpuikkojen lämpötila kennoihin kaatamisen jälkeen alenee progressiivisesti jäädytettäessä, kunnes ne jähmettyvät täydelleen.

Näin valmistetuilla peräpuikoilla on kahden vuoden vanhentumisaika, mikä takaa niiden säilyttämisen ainakin saman ajan verran.

Seuraava esimerkki havainnollistaa keksintöä sitä kuitenkaan rajoittamatta.

5

ESIMERKKI 1

Kuohuvien peräpuikkojen valmistaminen

Ruostumatonta terästä olevaan altaaseen pannaan 36,7 kg puolisynteettisiä kiinteitä glyseridejä, joiden annetaan sulaa lämpötilavälillä 35–39 °C. Sitten lisätään sekoit-

10 taen 4,2 kg soijalesitiiniä. Sen jälkeen lisätään progressiivisesti, jatkuvasti sekoit-

taen, 2,1 kg talkkia. Kun suspensio on homogenoitu, lisätään pieninä annoksina ja voimakkaasti sekoittaen 23 kg kaliumhappotarraattia, sitten 14 kg natriumbikarbonaattia.

15 Annetaan sekoittua jatkamalla sekoitusta vielä 10 min ajan, sitten ylläpitäen lämpötila samana kaadetaan suspensio ja täytetään sillä kennot, ja viedään ne jäähdytys-

kammioon täydelliseen jähmettymiseen asti.

Peräpuikkojen kuohuvuuden määrittäminen:

20

Periaate:

Kuohumiskontrolli mittaamalla hiilidioksidin vapautuminen 37 °C:ssa.

Tekniikka

25 Peräpuikko pannaan nopeasti koeputkeen A (100 ml), joka on täynnä vettä jonka lämpötila on 37 °C, ja suljetaan se huokoslasisella tulpalla (huokoisuus 2), joka on varustettu kumitiivisteellä, ja valvotaan ettei sisään sulkeudu ilmakuplaa.

30 Koeputki A upotetaan toiseen koeputkeen B (250 ml), joka on täynnä vettä, jonka lämpötila on 37 °C ja sisältää magneettitangon. Koeputki B asetetaan kuumavesisäiliöön jonka lämpötila on noin 40 °C, joka on asetettu kuumennettävän magneettisekoittimen päälle, niin että ylläpidetään vakio- lämpötila (37 °C ± 1 °C).

35 Pidetään yllä magneettitankosekoitusta ja kuumennusta koko kaasun vapautumisa-ajan. Hiilidioksidikaasun tilavuus luetaan koeputkesta A.

Kuohuvien peräpuikkojen stabiiliuskokeet ja vapautuneen hiilidioksidin mitta

5 Kuohumiskokeet suoritettiin useista valmistuseristä, jotka oli tehty kolmena eri ajanjaksona.

Nämä kontrollit suoritettiin:

- 10
- samasta kuplinnasta, joka oli peräisin valmistuksen alusta, keskivaiheilta ja lopusta
 - useista kuplinnoista, jotka olivat peräisin valmistuksen alusta, keskivaiheilta ja lopusta.

Näiden kontrollien avulla on saatu selville:

- 15
- samasta kuplinnasta, joka on otettu tietyllä valmistushetkellä (alussa, keskivaiheilla tai lopussa) vapautuneen hiilidioksidin tilavuuden maksimierotus ja siis kuplintojen keskinäinen homogeenisuus.
- 20
- useista kuplinnoista, jotka on otettu eri valmistushetkellä (alussa, keskivaiheilla tai lopussa) vapautuneen hiilidioksidin tilavuuden maksimierotus ja siis kuplintojen keskinäinen homogeenisuus.
- 25
- valmistuksen alussa, keskivaiheilla ja lopussa vapautuneen hiilidioksidin kokonaistilavuus.
 - vapautuneen hiilidioksidin keskimääräinen kokonaistilavuus.

Kaikki nämä kontrollit on suoritettu 250 ml koeputkessa.

30 Johtopäätelmät ovat seuraavat:

Kaasun keskimääräinen vapautuminen on välillä 50–100 ml.

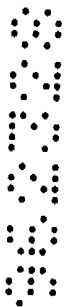
35 Ei ole olemassa vapautuneen hiilidioksidikaasun tilavuuden huomattavaa alenemista hetkellä 0 valmistuneesta erästä vapautuneen ja kaksi vuotta aikaisemmin valmistetusta erästä vapautuneen hiilidioksidin tilavuuden välillä.

Parhaat kaasun vapautumiset sijoittuvat useimmissa tapauksissa valmistuksen keskivaiheille ja huonoimmat vapautumiset sijoittuvat useimmissa tapauksissa valmistuksen loppuun.

- 5 Tarkemmin sanottuna suoritettavat kontrollit antavat seuraavat tulokset:

Valmistus	Alussa	10 h	12 h	14 h	Lopussa
Kuohuminen	Erä 1	Erä 2	Erä 3	Erä 4	Erä 5
Kontrolli n:o 1	94 ml	80 ml	80 ml	76 ml	76 ml
Kontrolli n:o 2	91 ml	84 ml	86 ml	82 ml	80 ml
Kontrolli n:o 3	93 ml	73 ml	84 ml	80 ml	78 ml

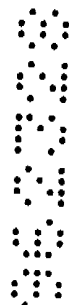
- 10 Johtopäätökseksi: todetut vaihtelut johtuvat samalla kertaa sekä absoluuttisen homogeenisuuden aikaansaamisen vaikeudesta että kaasun vapautumistilavuuden arviointimenetelmien epävarmasta herkkyydestä, kun otetaan huomioon hiilidioksidikaasun liukoisuus veteen.



Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kuohumista synnyttävien peräpuikkojen valmistamiseksi, jotka pysyvät aikaansaamaan hiilidioksidin säännöllisen, vakiosuuruisen ja progressiivisen vapautumisen kosteuden kanssa kosketukseen joutuvan reaktiivisen seoksen kemiallisen reaktion avulla, **tunnettu** siitä, että rasva-ainetta sulatetaan erikseen, sitten seoksen annetaan jäähtyä haluttuun lämpötilaan, seokseen lisätään sekoittaen kasvislesitiiniä, sitten epäorgaanista läpikuultamattomaksi tekevää ainetta, joka on valittu luonnon tai keinotekoisien silikaatin, maa-alkalimetallistearaatin, magnesiumstearaatin tai titaanidioksidin tai liukenemattoman titanaatin joukosta, minkä jälkeen lisätään peräkkäin kaksi aineosaa, jotka synnyttävät hiilidioksidia, sitten sekoittamista jatketaan, kunnes saadaan täysin homogeeninen seos, ja nestemäinen suspensio kaadetaan peräpuikkojen kennoihin.
- 15 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kuohumista synnyttävien peräpuikkojen valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että rasva-aine sulaa välillä 35–39°C.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kuohumista synnyttävien peräpuikkojen valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että hiilidioksidia synnyttävät aineosat
20 ovat kaliumhappotarttraatti ja natriumbikarbonaatti tässä järjestyksessä.
4. Patenttivaatimusten 1-3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että molemmilla aineosilla, jotka synnyttävät hiilidioksidia, on määrätty raekoko.

25



Patentkrav

1. Förfarande för framställning av skummande suppositorier kapabla att åstadkomma en regelbunden, konstant och progressiv frisättning av koldioxid genom en kemisk reaktion av en reaktiv blandning i kontakt med fuktighet, **kännetecknat** av att fettmaterial smältes separat, sedan tillåts blandningen svalna till önskad temperatur, vegetabiliskt lectin tillsätts i blandningen under omröring, sedan tillsätts ett oorganiskt material med opacitetsverkan valt bland ett naturligt eller konstgjort silikat, ett jordalkalimetallstearat, magnesiumstearat eller titandioxid eller olösligt titanat, varefter två ingredienser tillsätts succesivt, vilka ingredienser bildar koldioxid, sedan fortsätts omröringen tills en fullständigt homogen blandning erhålls, och den flytande suspensionen hålls i suppositorierceller.
2. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av skummande suppositorier, **kännetecknat** av att fettmaterialet smälter mellan 35-39 °C.
3. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av skummande suppositorier, **kännetecknat** av att ingredienserna som bildar koldioxid är kaliumsyrtartrat och natriumbikarbonat i denna ordningsföljd.
4. Förfarande enligt patentkraven 1-3, **kännetecknat** av att de två ingredienserna som bildar koldioxid uppvisar en bestämd granulometri.

5

10

15

20

25

