



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTJULKAISU
PATENTSKRIFT



FI000117121B

(10) FI 117121 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

30.06.2006

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

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

954905

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

16.10.1995

(24) Alkuperäpäivä - Löpdag

16.10.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

18.04.1996

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

17.10.1994 EP 94203017 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Akzo Nobel N.V., Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, ALANKOMAAT, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •de Haan, Pieter, Drijvershof 18, 5343 XB Oss, ALANKOMAAT, (NL)

2 •Poels-Janssen, Hendrika Gerardina Maria, Tournooiveld 8, 5346 VY Oss, ALANKOMAAT, (NL)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Kiinteä farmaseuttinen koostumus, joka sisältää täyteainetta, joka kykenee sitomaan vettä
Fast farmaceutisk komposition innehållande ett fyllmedel som är kapabelt att binda vatten

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tämä keksintö koskee kiinteää farmaseuttista koostumusta, joka sisältää alle 7 paino-% öljyä tai öljymäistä ainetta, pienen annoksen aktiivista aineosaa ja veteen liukenematonta, silloittamatonta polymeeristä täyteainetta, joka kykenee sitomaan vettä ja jonka keskihiukkaskoko on yli 150 µm. Koostumus voidaan saada yksinkertaisella menettelyllä, jossa sekoitetaan keskenään veteen liukenematon, silloittamatonta polymeerinen täyteaine, joka kykenee sitomaan vettä, ja aktiivinen aineosa, joka on liuotettu tai dispergoitu öljyyn tai öljymäiseen aineeseen, sen vesidisersion tai veteen.

Uppfinningen avser en fast farmaceutisk sammansättning, vilken innehåller under 7 vikt-% olja eller oljelikt ämne, en liten mängd av en aktiv beståndsdel och i vatten olösligt, icke-tvärbundet polymeriskt fyllämne, vilket förmår att binda vatten och vars medelpartikelstorlek är över 150 µm. Sammansättningen kan erhållas med hjälp av ett enkelt förfarande, vari man blandar ihop det vattenolösliga, icke-tvärbundna polymeriska fyllämnet, vilket förmår binda vatten, och den aktiva beståndsdel, vilken är löst eller dispergerad i olja eller ett oljelikt ämne, i dess vattendispersion eller vatten.

Kiinteä farmaseuttinen koostumus, joka sisältää täyteainetta, joka kykenee sitomaan vettä

5 Esillä oleva keksintö koskee kiinteitä farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät veteen liukenemattonta, silloittamatonta polymeerista täyteainetta, joka kykenee sitomaan vettä, ja alle 7 paino-% öljyä tai öljymäistä ainetta, ja menetelmää mainitun kiinteän koostumuksen valmistamiseksi.

10 Alalla tunnetaan monia kiinteitä farmaseuttisia koostumuksia, katso esimerkiksi standardiviitteenä käytetty tutkimus, jonka ovat tehneet Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences (18. painos Mack Publishing Company, 1990, katso erityisesti osa 8, luku 89: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture). Tavallisesti
15 tabletteja tai kapseleita valmistetaan rakeista, jotka sisältävät aktiivisia aineosia ja lisäaineita tai täyteaineita. Näitä täyteaineita ovat laimentimet, sideaineet, luistoaineet, voiteluaineet yms. Tabletin valmistuksen
20 yleisiä menetelmiä ovat märkärakeistusmenetelmä, kuivarakkeistusmenetelmä ja suora puristusmenetelmä. Jokaisella näistä menetelmistä on haittansa erityisesti, kun seostetaan pienen annoksen aktiivisia aineosia. Esimerkiksi märkärakeistusmenetelmässä aktiivinen aineosa liuotetaan tai
25 dispergoidaan tavallisesti nesteeseen, joka on usein orgaaninen liuotin, joka aiheuttaa ympäristöongelmia. Kuivarakkeistusmenetelmässä on äärimmäisen vaikeaa saada aikaan hyväksyttävää sisällön tasaisuutta, kun käytetään pienen annoksen aktiivisia aineosia. Suorat puristusmenetelmät
30 eivät ole yleensä sovellettavissa, sillä vain sellaisia aineosia, joilla on kaikki fysikaaliset ominaisuudet hyvän tabletin muodostamiseen, voidaan käyttää, erityisesti sellaisia, joilla on hyvät koossapysymis- ja valumisominaisuudet. Vain hyvin harvoilla aineosilla on nämä vaaditut
35 ominaisuudet.

Koska on huomattavan edullista lisätä tabletointi-
operaatoiden tehokkuutta ja pienentää kustannuksia käyttä-
mällä pienintä mahdollista määrää lattiapintaa ja työvoi-
maa, on olemassa tarvetta hyvin yksinkertaiselle menetel-
5 mälle lääketta sisältävien kantoainehiukkasten valmistami-
seksi, jotka on tarkoitettu käytettäväksi tableteissa ja
kapseleissa. Sitäpaitsi jos pienen annoksen aktiivisia
aineosia puristetaan tableteiksi, saattaa esiintyä ongel-
mia koskien pitoisuuden tasaisuutta. Olemassa olevat mene-
10 telmät tablettien valmistamiseksi, joissa on pienen annok-
sen aktiivisia aineosia, kärsivät monimutkaisuudesta, ym-
päristöongelmista tai huonosta toistettavuudesta. Erästä
parannusta selostivat Vervaet et al. (Int. J. Pharmaceu-
tics 108 (1994), 207 - 212), jotka valmistivat rakeita
15 mikrokiteisestä selluloosasta Avicel PH-101 ja hydratusta
risiiniöljystä PEG-40. Nämä koostumukset sisältävät 7 -
21 % hydrattua risiiniöljyä ja suhteellisen pienen hiuk-
kaskoon mikrokiteistä selluloosaa ja ne on rakeistettava,
pursotettava ja pallotettava rakeiden saamiseksi. Koostu-
20 muksia, jotka sisälsivät Avicel PH-101-valmistetta, selos-
tettiin myös väliaikaisessa PCT-patenttihakemuksessa WO
94/23700. Muita rakeistusta vaativia menetelmiä ovat se-
lostaneet I. Ullah et al., (Pharmaceutical Technology,
syyskuu 1987, 48 - 54) ja C.- M. Chen. et al., (Drug
25 Development and Industrial Pharmacy, 16 (3), 1990, 379 -
394). Näiden menetelmien mukaisesti aikaansaatiin kosteu-
della aktivoitu kuivarakeistusmenetelmä sekoittamalla lää-
kettä kuivaan sideaineeseen, kuten mikrokiteiseen sellu-
loosaan, joka kykenee absorboimaan jäljellä olevan vapaan
30 kosteuden. Farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät
vedessä paisuvia, mutta veteen liukenemattomia silloitet-
tuja polymeereja yhdessä öljyn kanssa, on selostettu pa-
tentissa EP 598 337. Tällaisilla koostumuksilla on kuiten-
kin riittämättömät valumisominaisuudet.

Esillä oleva keksintö tarjoaa ratkaisun lääkepi-
toisten kantoaineiden saamiseksi tarvitsematta rakeistus-
vaihetta käyttämällä kiinteää farmaseuttista koostumusta,
joka sisältää alle 7 paino-% öljyä tai öljymäistä ainetta,
5 pieneen annoksen aktiivista aineosaa ja veteen liukenema-
tonta, silloittamatonta polymeeristä täyteainetta, joka
kykenee sitomaan vettä ja jonka keskihiukkaskoko on yli
150 µm.

Veteen liukenemattomat, silloittamatomat polymeeri-
10 riset täyteaineet, jotka kykenevät sitomaan vettä, ovat
laimentimia, joita lisätään annostusyksiköihin nostamaan
seoksen ja tuloksena olevien annostusyksiköiden ominaisti-
lavuutta. Edullinen laimennin tässä keksinnössä on kanto-
ainemateriaali, jolla on vettä imevät ominaisuudet ja joka
15 on tarkoitettu liitettäväksi emulsioihin tai öljymäisiin
nesteisiin, jotka muodostavat pieneen annoksen aktiivisen
aineen liuksesta tai dispersiosta. Edullisia kantoainema-
teriaaleja ovat veteen liukenematon selluloosa tai tärkke-
lys, kuten amorfinen ja mikrokiteinen selluloosa tai agg-
20 lomeroitu tärkkelys, tai näiden seokset. Kantoainemate-
riaalin keskihiukkaskoko on yli 150 µm (mikrometriä) ja
edullisesti vähintään 180 µm. Kantoainemateriaali muodos-
taa tyypillisesti 20 - 99 paino-% tuloksena olevasta far-
maseuttisesta koostumuksesta, joka voi sisältää paitsi
25 kantoainemateriaalia, joka kykenee sitomaan vettä, mitä
tahansa sopivaa, farmaseuttisesti hyväksyttävää apuainet-
ta. Apuaineita ovat täyteaineet, laimentimet, hajotusai-
neet, sideaineet, väriaineet, voiteluaineet yms. Edullinen
veteen liukenematon, silloittamaton polymeerinen täyteai-
30 ne, joka kykenee sitomaan vettä, on kaupallisesti saatava
Avicel PH-200.

Aktiivista aineosaa prosessoidaan öljyissä tai öljy-
jymäisessä aineessa, jonka sulamispiste on edullisesti
alle 40 °C. Farmaseuttinen koostumus sisältää edullisesti
35 0,005 - 5 painoprosentin annoksen aktiivista aineosaa.

Aktiivinen aineosa voi olla mitä tahansa aktiivista aineosaa ja edullisesti se on steroidia. Edullisia steroidisia aineita valitaan progestageenista, estrogeenista ja niiden seoksista. Edullisemmin progestageenit valitaan desogestrelistä, 3-ketodesogestrelistä, Org 30659-valmisteesta (17 α -17-hydroksi-11-metyleen-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-oni), levonorgestrelistä, ja gestodeenista, kun taas estrogeenit valitaan etinyyliestradiolista (EE), estradiolista ja mestranolista. Tavallisesti käytetään progestageenien ja estrogeenien seoksia. Kaikkein edullisimpia ovat tabletit, jotka sisältävät desogestrelä tai etinyyliestradiolia tai niiden seoksia. Muita sopivia aktiivisia aineosia ovat esimerkiksi levotyroniini, tyrokksiini, digitoksiini ja digoksiini.

Progesteronin ja estrogeenin liuottamiseen tai suspendoimiseen tarkoitettut öljyt voivat olla luonnon, puolisynteettisestä tai synteettisestä lähteestä. Kasvialkuperää olevat rasvaöljyt koostuvat pääasiassa (seka)glyserideistä. Esimerkkejä ovat maapähkinäöljy, risiiniöljy, seesamiöljy, fraktioitu kookosöljy (Miglyolit), etyylio-leaatti, maissiöljy, Gelucire-valmiste (osittaisglyseridit ja polyglysidirasvahapot) yms. Muita sopivia nesteitä ovat nestemäinen parafiini, dimetyylisilikonineste, triasetiini, mono- ja di-glyseridit ja polyetyleeniglykolin, propyleeniglykolin, polyglyserolin, glyserolin tai glyseryylin esterit. Öljyn tai öljymäisten aineiden pitoisuus muodostaa tyypillisesti alle 7 paino-% tabletin tai kapselin valmistukseen tarkoitettusta seoksesta ja edullisesti alle 4 % ja vielä edullisemmin noin 0,1 - 4 %. Aktiivinen komponentti voidaan myös prosessoida öljymäisen aineen ja veden seoksiksi. Emulsiot ovat eräs esimerkki tällaisista seoksista. Jos öljypitoisuus on 0 % (näin ollen öljyä ei ole läsnä koostumuksessa), käytetään edullisesti aktiivisen aineosan vesiliuosta tai -dispersiota. Tunnetut tekniikat ja koostumukset sopivien seosten valmistamiseksi

käyttäen aktiivisia yhdisteitä, öljyjä, öljymäisiä aineita ja valinnaisesti vettä, ovat käyttökelpoisia. Emulgointiaineet voivat kuulua viskositeettia nostavien aineiden ryhmään, kuten sokerit, polyetyleeniglykolit, gelatiinit, 5 hydroksipropyyliselluloosa (HPC), amylopektiini, tärkkelys, karboksimeyyyliselluloosa (CMC), hydroksipropyylimetyyliselluloosa (HPMC), polyvinyylipyrrolidoni, kumihartsit, kuten arabi- ja guarkumi, selluloosapohjaiset ja tärkkelyspohjaiset materiaalit yms. Myös emulgoivia aineita, joilla on ionogeenisiä ominaisuuksia (natriumlauryylisulfaatti, natriumdioktyylisulfosukkinaatti, setrimoniumbromidi) ja ei-ionogeenisiä ominaisuuksia [monosteariini (glyserolimonestearaatti), monoleiini, sorbitaaniesterit (Span-tuotteet), PEG-sorbitaanieetterit (Tween-tuotteet, 15 polysorbaatit), PEG-rasvahappoesterit (kuten Polyoxyl 50-stearaatit), PEG-rasva-alkoholieetterit (Cetomacrogol-tuotteet) yms] voidaan käyttää emulsion stabilointiin.

Nesteiden komponenttien (aktiivinen yhdiste mukaan luettuna) koostumuksen ja pitoisuuksien tulisi olla sellaiset, että vältetään agglomeroituminen kantoainemateriaalien kanssa tapahtuvan sekoituksen aikana. Esimerkiksi agglomeroituminen lisättäessä suuria pitoisuuksia emulgointiaineita, jotka kuuluvat viskositeettia nostavien aineiden ryhmään, johtaa seoksiin, joilla on ei-hyväksyttävät valumisominaisuudet. Tästä syystä kaikkea agglomeroitumista tulisi välttää. Sen veteen liukenemattoman polymeerisen täyteaineen määrän, joka kykenee sitomaan vettä, ja käytetyn veden määrän välisen suhteen tulisi edullisesti olla yli 5:1, ja edullisemmin yli 10:1, jotta vältettäisiin toisaalta huonontuneet valumisominaisuudet ja toisaalta kuivausvaihe. Materiaaleista, jotka parantavat valumisominaisuuksia, käytetään nimitystä liukasteet. Esimerkkeinä piidioksidia, magnesiumlauryylisulfaattia tai magnesiumoksidia voidaan lisätä kokoonpanoon hiukkasten 30 välisen kitkan pienentämiseksi ja sen ongelman poistami-

seksi, joka liittyy materiaalien valumisominaisuuksiin suuremmista pienempiin aukkoihin tablettipuristimissa. Progestageenia sisältävä koostumus voi sisältää lisäksi värjäysaineita, hajotusaineita, voiteluaineita, apuaineita
5 lääkkeen vapautumisominaisuuksien modifioimiseksi ja muita lisäaineita.

Menetelmälle tämän keksinnön kiinteän farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi on tunnusomaista, että pieni annos aktiivisista aineosaa liuotetaan tai dispergoi-
10 daan öljyyn tai öljymäiseen aineeseen sen vesidispersiossa tai vedessä ja sen jälkeen se sekoitetaan veteen liukene-
mattomaan, silloittamattomaan polymeeriseen täyteaineeseen, joka kykenee sitomaan vettä ja jonka keskihiukkaskoko on yli 150 µm, minkä jälkeen kiinteään koostumukseen
15 voidaan valinnaisesti sekoittaa lisää veteen liukenemattomaa, silloittamatonta polymeeristä täyteainetta, joka kykenee sitomaan vettä, tai jotakin muuta sopivaa, farmaseuttisesti hyväksyttävää lisäainetta, minkä jälkeen saatu kiinteä koostumus voidaan valinnaisesti puristaa table-
20 teiksi tai kapselit voidaan täyttää sillä.

Tämän keksinnön menetelmä erottuu muista yksinkertaisuudellaan ja turvallisuudellaan. Aktiivinen aineosa on edullista suspendoida, dispergoida, emulgoida tai liuottaa
25 öljyyn tai öljymäiseen aineeseen, minkä jälkeen nestemäinen massa sekoitetaan sekoittimessa veteen liukenemattomaan, silloittamattomaan polymeeriseen täyteaineeseen, joka kykenee sitomaan vettä. Kuivaus ei ole välttämätöntä. Valumisominaisuuksien parantamiseksi liukastetta, esimerkiksi piidioksidia voidaan valinnaisesti lisätä. Tavallisesti ei ole välttämätöntä lisätä voiteluainetta ja seosta
30 voidaan käyttää suoraan tablettien tai kapselien valmistukseen. Rakeistus valumisominaisuuksien parantamiseksi tai homogeenisuuden parantamiseksi erottumista vähentämällä ei ole välttämätöntä.

Tämän keksinnön koostumuksella on erilaisia etuja verrattuna tunnettuihin koostumuksiin, ts. menetelmän yksinkertaisuus, koska se ei vaadi rakeistusta, agglomerointia, kuivausta tai sekoittamista voiteluaineiden kanssa, ja menetelmän turvallisuus, koska se ei vaadi orgaanisia liuottimia ja mahdollisuus suorittaa prosessi suljetussa systeemissä. Aktiivisen aineen stabiilisuus ja sen pitoisuuden tasaisuus tämän keksinnön koostumuksessa ovat hyvästä erinomaiseen.

Tabletteja ja kapseleita voidaan valmistaa yleisesti tunnettujen menettelyjen mukaisesti, esimerkiksi kuten on kuvattu viitetutkimuksessa Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences (18. painos, Mack Publishing Company, 1990, kts. erityisesti osa 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture).

Keksintöä kuvataan tarkemmin seuraavilla esimerkeillä:

Esimerkki 1

Aktiiviset aineosat prosessoitiin homogeeniseksi seokseksi (paino tablettia kohti):

Desogestreli	150 µg
Etinyyliestradioli (EE)	30 µg
Miglyol 812	1,3 mg
Vesi	3,68 mg
Avicel PH-200	58,99 mg
Mettyyliselluloosa MHB-50	0,07 mg
Piidioksidi	0,81 mg

Aktiiviset aineosat suspendoitiin Miglyol-valmisteeseen. Sen jälkeen öljy sekoitettiin mettyyliselluloosan vesiliuokseen käyttäen Ultra Turrax-sekoitinta 5 minuutin ajan. Suoraan puristettava seos valmistettiin homogeenimalla emulsio suuren leikkausnopeuden sekoittimessa (Gral 10) mikrokiteiseen selluloosaan Avicel PH-200. Kolloidisen piidioksidin sekoittaminen seokseen suoritettiin Turbula-

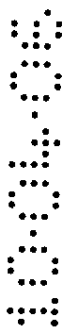
sekoittimessa 10 minuutin aikana. 65 mg:n painoiset tabletit puristettiin Korsch PH 106-kiertopuristimessa.

Esimerkki 2

Seokset, jotka perustuivat mikrokiteiseen selluloosaan yhdessä desogestrelin ja EE:n kanssa, valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla käyttäen emulsioita, joilla oli seuraavat koostumukset (paino tablettia kohti):

Käytetyn emulsion koostumus (tabl. kohti), mg

	1	2	3	4	5	6
10 Miglyol 812	1,30	1,30	-	-	-	-
Maapähkinäöljy	-	-	1,30	1,30	1,30	-
Seesamiöljy	-	-	-	-	-	1,30
Natrium-CMC	0,04	-	0,04	-	-	0,04
15 Metyyliselluloosa	-	-	-	0,07	-	-
MHB-50						
Span 80	-	0,13	-	-	0,13	-
Tween 80	-	0,13	-	-	0,13	-
Arabikumi	-	-	-	-	-	-
20 Vesi	3,66	3,46	3,68	3,66	3,46	3,68



Käytetyn emulsion koostumus (tabl.kohti), mg

	7	8	9	10	11
5 Miglyol 812	-	-	-	1,30	-
Maapähkinäöljy	-	-	-	-	1,30
Seesamiöljy	1,30	1,30	1,30	-	-
Natrium-CMC	-	-	-	-	-
Metyyliselluloosa	0,07	-	-	-	-
MHB-50					
Span 80	-	0,13	-	-	-
10 Tween 80	-	0,13	-	-	-
Arabikumi	-	-	0,2	0,2	0,2
Vesi	3,66	3,46	3,53	3,53	3,53

15 Sen jälkeen kun seokseen oli sekoitettu kolloidista piidioksidia, se puristettiin tableteiksi.

Esimerkki 3

Aktiivinen aineosa prosessoitiin homogeeniseksi seokseksi, joka sisälsi (tablettia kohti):

20 Org OD-14	0,3 mg
Miglyol 812	1,3 mg
Avicel PH-200	63,4 mg

25 Aktiivinen yhdiste Org OD-14 [(7 α ,17 α)-17-hydroksi-7-metyyli-19-nor-17-pregn-5(10)-en-20-yn-3-oni] sekoitettiin öljyyn. Tämän jälkeen öljy homogenisoitiin mikroiteisen selluloosan massaan käyttäen suuren leikkausrasituksen sekoitinta Gral 10. Lopullinen seos puristettiin tableteiksi, joiden paino oli 65 mg.

Esimerkki 4

30 Tabletteja valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun menetelmän mukaisesti ja seuraavalla koostumuksella:

Org 30659	60 μ g
EE	20 μ g
Miglyol 812	1,3 mg
Metyyliselluloosa MHB-50	0,02 mg

Vesi	1,20 mg
Avicel PH-200	61,75 mg
Piidioksidi	0,65 mg

Esimerkki 5

5 Aktiiviset aineosat prosessoitiin homogeeniseksi seokseksi (paino tablettia kohti):

	Desogestreli	150 µg
	Etinyyliestradioli (EE)	30 µg
	Hydroksipropyyliselluloosa (HPC)	150 µg
10	Vesi	4,95 mg
	Primojel	2,65 mg
	Avicel PH-200	57,06 mg

HPC liuotettiin veteen 3-%:iseksi HPC-liuokseksi.

Aktiiviset aineosat suspendoitiin tähän liuokseen käyttäen
 15 Ultra Turrax-sekoitinta 5 minuutin ajan. Suoraan puristettava seos valmistettiin homogenisoimalla desogestreli/EE-suspensio suuren leikkausräsituksen sekoittimessa (Gral 10) mikrokiteiseen selluloosaan Avicel PH-200 ja Primojel-valmisteeseen. 65 mg:n painoisia tabletteja puristettiin
 20 Koesch PH 106-kiertopuristimella.

Esimerkki 6

Aktiiviset aineosat prosessoitiin homogeeniseksi seokseksi (paino tablettia kohti):

	Desogestreli	150 µg
25	Etinyyliestradioli (EE)	30 µg
	Hydroksipropyyliselluloosa (HPC)	150 µg
	Gelucire 35/10	2,44 mg
	Vesi	2,44 mg
	Natriumlauryylisulfaatti (SLS)	0,32 mg
30	Avicel PH-200	58,67 mg
	Piidioksidi	0,81 mg

Gelucire-tuote lämmitettiin 50 °C:seen, minkä jälkeen aktiiviset aineosat suspendoitiin siihen. Seos sekoitettiin HPC:n vesiliuokseen käyttäen Ultra Turrax-sekoitinta 5 minuuttia. Suoraan puristettava seos valmistettiin
 35

homogenisoimalla desogestrelt/EE-emulsio suuren leikkaus-
rasituksen sekoittimessa (Gral 10) mikrokiteiseen sellu-
loosaan Avicel PH-200 ja SLS-yhdisteeseen. Kolloidisen
piidioksidin sekoittaminen seokseen suoritettiin Erweka-
sekoittimessa 1 minuutissa. 65 mg:n painoisia tabletteja
5 puristettiin Korsch PH-106-kiertopuristimella.

Esimerkki 7

Tabletteja valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun
koostumuksen ja menettelyn mukaisesti. Kyseiset kaksi tab-
10 lettipanosta sisälsivät 150 µg desogestrelä (päälystä-
mättömät tabletit) ja 60 µg Org 30659-valmistetta (pää-
lystetyt tabletit). Tabletit saatettiin kiihdytettyihin
varastointiolosuhteisiin. Stabiilisuustulokset esitetään
taulukossa (RH = suhteellinen kosteus).

	Desogestrelä (%)	Org 30659 (%)
	3 kk varastoinnin jälkeen	1 kk varastoinnin jälkeen
15 40 °C/50 % RH	-	97,8
40 °C/huoneilma	98,9	-
20 40 °C/75 % RH	100,0	97,3
50 °C/75 % RH	100,4	-

Tulokset osoittavat kummankin progestageenin hyvää
stabiilisuutta tableteissa kiihdytetyissä varastointiolo-
suhteissa.

Esimerkki 8

Koostumusta, joka sisälsi tämän keksinnön veteen
liukenematonta, silloittamatonta polymeerista täyteainetta
(Avicel PH-200), joka kykenee sitomaan vettä, verrattiin
koostumukseen, joka sisältää veteen liukenematonta, sil-
30 loittamatonta polymeerista täyteainetta, joka kykenee si-
tomaan vettä ja jonka keskihiukkaskoko on alle 150 µm
(Avicel PH-102), ja koostumukseen, joka sisältää veteen
liukenematonta, silloitettua polymeerista täyteainetta,
joka kykenee sitomaan vettä ja joka on patentin EP 598 337
35 mukainen (krospovidoni), jokaisen koostumuksen sisältäessä
tai ollessa ilman öljyä (Miglyol):

Koostumukset (määrät grammoissa)

Koostumus	Miglyol 812	HPC*	Vesi	Avicel PH- 200	Koko- naismas- sa
A	0	0,5	15,5	183,8	200
B	4,0	0,4	11,6	183,8	200

5

Koostumus	Miglyol 812	HPC*	Vesi	Avicel PH-102	Koko- nais- massa
C	0	0,5	15,5	183,8	200
D	4,0	0,4	11,6	183,8	200

10

Koostumus	Miglyol 812	HPC*	Vesi	Polyplas- done XL 10**	Koko- nais- massa
E	0	0,2	7,8	92,0	100
F	2,0	0,2	5,8	92,0	100

*) Hydroksipropyyliselluloosa

*) Krospeedoni

15

Valuvuus määritettiin mittaamalla koostumuksen määrä yksiköissä g/s, joka läpäisee suppilon, jonka halkaisija on 9,0 mm. Koostumukset B, D ja F ovat 8-%:isia emulsioita (2 % Miglyol-tuotetta), koostumukset A, C ja E ovat 8 %:sia HPC-liuoksia:

20

Koostumus	Valuvuus, g/s
A	2,97
B	1,49
C	0
D	0
E	0
F	0

25

Patenttivaatimukset

1. Kiinteä farmaseuttinen koostumus, t u n n e t -
t u siitä, että sisältää alle 7 paino-% öljyä tai öljy-
5 mäistä ainetta, pienen annoksen aktiivista aineosaa, ja
veteen liukenematonta, silloittamatonta polymeerista täy-
teainetta, joka kykenee sitomaan vettä ja jonka keskihiuk-
kaskoko on yli 150 µm.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kiinteä farma-
10 seuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se si-
sältää alle 4 paino-% öljyä tai öljymäistä ainetta.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen kiinteä
farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että
15 öljyn tai öljymäisen aineen sulamispiste on alle noin
40 °C.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen
kiinteä farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä,
että aktiivinen aineosa muodostaa siitä 0,005 - 5 paino-
prosentin annoksen.

20 5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen
kiinteä farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä,
että aktiivinen aineosa on steroidi.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen
kiinteä farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä,
25 että veteen liukenemattoman, silloittamattoman polymeeri-
sen täyteaineen, joka kykenee sitomaan vettä, keskihiuk-
kaskoko on vähintään 180 µm.

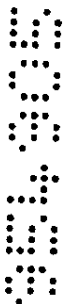
7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen
kiinteä farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä,
30 että veteen liukenematon, silloittamaton polymeerinen täy-
teaine, joka kykenee sitomaan vettä, on selluloosa tai
tärkkelys.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen
kiinteä farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä,

että aktiivinen aineosa on desogestreli, etinyyliestradioli tai niiden seos.

5 9. Menetelmä minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 -
8 mukaisen kiinteän farmaseuttisen koostumuksen valmista-
miseksi, t u n n e t t u siitä, että pieni annos aktii-
vista aineosaa liuotetaan tai dispergoidaan öljyyn tai
öljymäiseen aineeseen, sen vesidispersioon tai veteen ja
tämän jälkeen tämä sekoitetaan veteen liukenemattomaan,
10 silloittamattomaan polymeeriseen täyteaineeseen, joka ky-
kenee sitomaan vettä ja jonka keskihiukkaskoko on yli
150 μm , minkä jälkeen kiinteään koostumukseen voidaan va-
linnaisesti sekoittaa lisää veteen liukenematonta, sil-
loittamatonta polymeerista täyteainetta, joka kykenee si-
tomaan vettä, tai valinnaisesti muita farmaseuttisesti
15 hyväksyttäviä lisäaineita, minkä jälkeen saatu kiinteä
koostumus voidaan valinnaisesti puristaa tableteiksi tai
kapselit voidaan täyttää sillä.

20 10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että veteen liukenemattoman, sil-
loittamattoman polymeerisen täyteaineen, joka kykenee si-
tomaan vettä, ja prosessissa läsnä olevan veden väliseksi
suhteeksi valitaan suhde yli 5:1 ja edullisesti yli 10:1.



Patentkrav

1. Fast farmaceutisk komposition, kännetecknad av att den innehåller under 7 vikt-% olja eller ett oljeaktigt ämne, en låg andel av en aktiv ingredient, och ett i vatten olösligt, icke-tvärbundet polymert fyllmedel, som förmår binda vatten och som har en medelpartikelstorlek över 150 μm .

2. Fast farmaceutisk komposition enligt patentkrav 1, kännetecknad av att den innehåller under 4 vikt-% olja eller ett oljeaktigt ämne.

3. Fast farmaceutisk komposition enligt patentkrav 1 eller 2, kännetecknad av att oljan eller det oljeaktiga ämnet har en smältpunkt under ca 40 °C.

4. Fast farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 1 - 3, kännetecknad av att den aktiva ingredienten utgör därav en 0,005 - 5 viktprocentig andel.

5. Fast farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 1 - 4, kännetecknad av att den aktiva ingredienten är en steroid.

6. Fast farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 1 - 5, kännetecknad av att det i vatten olösliga, icke-tvärbundna polymera fyllmedlet, som förmår binda vatten, har en medelpartikelstorlek över 180 μm .

7. Fast farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 1 - 6, kännetecknad av att det i vatten olösliga, icke-tvärbundna polymera fyllmedlet, som förmår binda vatten, är en cellulosa eller en stärkelse.

8. Fast farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 1 - 7, kännetecknad av att den aktiva ingredienten är desogestrel, etinylestradiol eller en blandning av dessa.

9. Förfarande för framställning av en fast farmaceutisk komposition enligt något av patentkraven 1 - 8, kännetecknat av att en låg andel av en aktiv ingrediens löses eller dispergeras i en olja eller ett oljeaktigt

ämne, en vattendispersion därav eller vatten och blandas
därefter med ett i vatten olösligt, icke-tvärbundet poly-
mert fyllmedel, som förmår binda vatten och som har en me-
delpartikelstorlek över 150 μm , varefter den fasta kompo-
5 sitionen valfritt kan blandas med ytterligare av det i
vatten olösliga, icke-tvärbundna polymera fyllmedlet, som
förmår binda vatten, eller valfritt med andra farmaceu-
tiskt godtagbara tillsatsmedel, varefter den erhållna fas-
ta kompositionen valfritt kan pressas till tabletter eller
10 kapslar kan fyllas med densamma.

10. Förfarande enligt patentkrav 9, känne-
tecknat av att förhållandet mellan det i vatten olösli-
ga, icke-tvärbundna polymera fyllmedlet, som förmår binda
vatten, och det i prosessen närvarande vattnet väljs till
15 ett förhållande över 5:1 och företrädesvis över 10:1.

