

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 20021701 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 20021701

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
A61K 31/53  
A61K 31/522  
A61K 9/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 29.01.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 24.09.2002

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 24.09.2002

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 14.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 29.01.1992 PCT/GB1992/000163  
Internationell ansökan - International  
application

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

30.01.1991	GB	9102019 P	22.11.1991	GB	9124807 P
22.11.1991	GB	9124803 P	25.11.1991	GB	9125005 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • The Wellcome Foundation Limited**, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Fielden, Krystyna Elzbieta**, Kent DA1 5AH, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Veteen dispergoituvia tabletteja**

**I vatten dispergerbara tabletter**

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **933401**

## Veteen dispergoituvia tabletteja

Tämä keksintö koskee veteen dispergoituvaa tablet-  
tiformulaa, joka sisältää terapeuttisesti aktiivista yh-  
5 distettä.

Terapeuttisesti aktiivisia yhdisteitä eli lääkeai-  
neita annetaan usein potilaille tablettimuodossa, kun lää-  
keaine on tarkoitettu annettavaksi suun kautta, sillä tab-  
10 letit ovat erityisen kätevä lääkemuoito valmistuksen, säi-  
lytyksen ja yleisesti ottaen käytön kannalta. Ongelmia voi  
kuitenkin syntyä annettaessa mainitunlaisia tabletteja  
potilaille, joilla on vaikeuksia tablettien nielemisessä  
(esimerkiksi lapset tai melko vakavasti sairaat potilaat),  
erityisesti jos tabletit ovat suurikokoisia kussakin tab-  
15 letissa tarvittavan lääkeainemäärän vuoksi. Yksi tällais-  
ten ongelmien ratkaisu on formuloida tabletit sellaiseen  
muotoon, että ne voidaan dispergoida veteen, niin että  
muodostuu lääkeainetta sisältävä dispersio, jonka potilas  
voi sitten juoda.

20 Tunnettuihin veteen dispergoituviin tabletteihin  
kuuluvat poreformulat, jotka perustuvat kaasunmuodostuk-  
seen tabletin rikkomiseksi nopeasti, mutta niiden valmis-  
tusmenetelmät ovat kalliita ja valmistus on tiukkojen mää-  
räysten kohteena. Muissa tunnetuissa veteen dispergoitu-  
25 vissa tableteissa käytetään hajotusaineita, kuten mikro-  
kiteistä selluloosaa, jota käytetään dispergoituvissa  
Feldene<sup>R</sup>-tableteissa. Olemme testanneet tunnettuja hajo-  
tusaineita (sisällytettynä ennalta muodostettuihin rakei-  
siin sekä sisäisesti että ulkopuolisesti), kuten natrium-  
30 tärkkelysglykolaattia (esimerkiksi Explotab), silloitettua  
povidonia (esimerkiksi Kollidon CL) ja silloitettua natri-  
umkarboksimeetyyliselluloosaa (esimerkiksi Starch, Avicel  
PH102 ja Ac-Di-Sol), asykloviiritabletissa, mutta havain-  
neet, ettei niiden avulla saada tyydyttävää veteen disper-  
35 goituvaa formulaa. Olemme lisäksi testanneet ioninvaihto-

hartsia (Amberlite 1RP88) hajotusaineena ja sisällyttäneet valmisteisiin pinta-aktiivisuusainetta (esimerkiksi natriumlauryylisulfaatti ja natriumdokusaatti) pyrkiessämme parantamaan tabletin kostumista ja veden tunkeutumista dispergoinnin aikana, mutta kaikissa tapauksissa hajoamisaika oli pitkä.

Huomattavan tutkimustyön jälkeen olemme nyt yllättävästi havainneet, että turpoavan saven käyttö tabletti-formulan rakeissa antaa tulokseksi tabletin, jolla on hyvä dispergoituvuus veteen, niin että saadaan dispersio, jonka potilas voi juoda.

Turpoavia savia, kuten Veegumia<sup>R</sup> ja muita magnesiumalumiinisilikaatteja, on tutkittu aiemmin ja ehdotettu käytettäväksi hajotusaineina, sideaineina ja voiteluaineina tablettien valmistuksessa, mutta tällaiset tutkimukset ja ehdotukset ovat koskeneet yksinomaan tabletteja, jotka on tarkoitettu nieltäviksi, eivätkä veteen dispergoituvia tabletteja (Rubenstein, Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design 1990, hajotusaineita käsitellään s. 312 ja 314). Lisäksi ei ole milloinkaan viitattu siihen, että savi sopisi täyttämään dispergoituvia tabletteja koskevat tiukemmat vaatimukset. Nieltäviksi tarkoitettujen tablettien hajoamisajan vedessä täytyy vain olla alle 15 min, ja niiden tulee pystyä muodostamaan vedessä hajotessaan hiukkasia, jotka läpäisevät seulan, jonka aukkokoko on 2,00 mm (British Pharmacopoeian mukainen nieltäviä tabletteja koskeva testi). Näin pitkät hajoamisajat ja suuret hiukkaskoot ovat täysin soveltumattomia dispergoituvan tabletin kohdalla.

Vaikka turpoavia savia on ehdotettu hajotusaineiksi nieltäviin tableteihin, niitä ei pidetä hyvin sopivina tällaiseen käyttöön, koska niiden likaisenvalkoinen ulkonäkö voi usein aiheuttaa tablettiin värivirheitä eivätkä ne ole yhtä tehokkaita kuin muut hajotusaineet [Banker ja Anderson, Theory and Practice of Industrial Pharmacy 1986,

s. 328; Bhargava *et al.*, Drug Development and Industrial Pharmacy 17(15) (1991) 2 093 - 2 102]. Marshall ja Rudnic (Modern Pharmaceutics 1990, s. 374) ilmoittavat itse asiassa bentoniitin vähiten turpoavaksi luetelluista kymmenestä hajotusaineesta. Edellä mainituissa oppikirjaviitteissä ei mainita, miten turpoava savi tulisi sisällyttää - lisäämällä rakeiden sisäpuolisesti vai ulkopuolisesti. Ensin mainitussa tapauksessa savi sisällytettäisiin seokseen, josta rakeet muodostetaan; viimeksi mainitussa tapauksessa savi lisättäisiin ennalta muodostettuihin rakeisiin.

Wai *et al.* [Int. J. Pharm. Sci. 55 (1966) 1244] ovat esittäneet katsaukseen seuraaviin julkaisuihin, jotka koskevat turpoavia savia, kuten Veegumia ja bentoniittia, hajotusaineina: Wai *et al.*, J. Pharm. Sci. 55 (1966) 1 215; Granberg *et al.*, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. 38 (1949) 648; Gross *et al.*, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. 41 (1952) 157; Firouzbadian *et al.*, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. 43 (1954) 248; Ward *et al.*, Drug Cosmetic Ind. 91 (1962) 35; Nair *et al.*, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. 46 (1957) 131; Patel *et al.*, Indian J. Pharm, 19 (tammikuu 1957). Wai *et al.* ovat sitten verranneet kolmea Veegum-lajia ja tutkineet lisäämistä rakeisiin sekä ulko- että sisäpuolisesti ja tulleet siihen johtopäätökseen, että "savet eivät olleet hyviä hajotusaineita tehtäessä märkärakeistus" (ts. rakeidensisäinen lisäys), ja päätyneet suosittelemaan lisäämistä rakeisiin ulkopuolisesti. Lisäksi R. T. Vanderbilt and Co. (Veegumin valmistaja) kuvaa julkaisussaan Veegum - The Versatile Ingredient for Pharmaceutical Formulations sivulla 19 tablettiformulaa, johon Veegumia lisätään rakeistuksen jälkeen (tabletti nro 2). Mainitussa julkaisussa ei viitata tablettiformulaan, johon Veegumia lisättäisiin rakeistuksen aikana.

Edellä mainittujen suositusten vastaisesti olemme havainneet, että turpoava savi, kuten Veegum, täytyy lisätä

rakeistuksen aikana, jotta täytetään British Pharmacopoeian (B.P.) dispergoituvia tabletteja koskeva normi (nykyisin dispergoitumisaika korkeintaan 3 min). Jos turpoavaa savea lisätään vain rakeistuksen jälkeen, dispergoitumisaika on liian pitkä edellä mainitun normin täyttämiseksi.

Käyttämällä Veegumia ja muita turpoavia savia edellä kuvatulla tavalla olemme pystyneet valmistamaan veteen dispergoituvia tabletteja, jotka sisältävät erilaisia terapeuttisesti aktiivisia yhdisteitä. Tuloksena olevat tabletit voidaan dispergoida helposti veteen, niin että muodostuu dispersio, jonka potilas voi juoda.

Tämän keksinnön mukaisesti tarjotaan käyttöön veteen dispergoituva tabletti, joka käsittää terapeuttisesti aktiivista yhdistettä, joka valitaan analgeettisen propionihappojohdannaisen, rauhoittavan bentsodiatsepiinin, antiviraalisen nukleosidijohdannaisen (esimerkiksi asykloviiri), alkueläinten vastaisen naftokinonin, allopurinolin, oksopurinolin, antikonvulsiivisen 1,2,4-triatsiini-johdannaisen (esimerkiksi lamotrigiini) ja trimetopriimin (mahdollisesti yhdessä sulfametoksatsolin kanssa) joukosta, yhdessä vaikuttavan määrän kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävää turpoavaa savea, jolloin saadaan aikaan tabletti, joka pystyy dispergoitumaan veteen 3 minuutin kuluessa, niin että syntyy dispersio, joka pystyy läpäisemään seulan, jonka aukkokoko on 710  $\mu\text{m}$ , dispergoituvia tabletteja koskevan testin mukaisesti, joka määritellään teoksessa British Pharmacopoeia 1988, vol. II, s. 895.

Edellä määriteltyä terapeuttisesti aktiivista yhdistettä, jota käytetään keksinnön mukaisessa tabletissa, kutsutaan jäljempänä "aktiiviseksi yhdisteeksi".

Tämä keksintö tarjoaa lisäksi käyttöön menetelmän veteen dispergoituvan tabletin valmistamiseksi, joka käsittää terapeuttisesti aktiivista yhdistettä, joka valitaan analgeettisen propionihappojohdannaisen, rauhoittavan

bentsodiatsepiinin, antiviraalisen nukleosidijohdannaisen, alkueläinten vastaisen naftokinonin, allopurinolin, okso-  
purinolin, antikonvulsiivisen 1,2,4-triatsiinijohdannaisen  
5 ja trimetopriimin (mahdollisesti yhdessä sulfametoksatsolin kanssa) joukosta, yhdessä vaikuttavan määrän kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävää turpoavaa savea, joka menetelmä käsittää mainitun aktiivisen yhdisteen saattamisen yhteen mainitun turpavan saven kanssa, jolloin saadaan aikaan veteen dispergoituva tabletti, joka pystyy dispergoitumaan veteen 3 minuutin kuluessa, niin että syntyy dispersio, joka pystyy läpäisemään seulan, jonka aukkokoko on 710 µm, dispergoituvia tabletteja koskevan testin mukaisesti, joka määritellään teoksessa British Pharmacopoeia 1988, vol. II, s. 895.

15 Mainittu menetelmä käsittää edullisesti seuraavat vaiheet:

a) sekoitetaan kuivassa hienojakoisessa muodossa oleva aktiivinen yhdiste vaikuttavan määrän kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävää savea lisäten mahdollisesti yhtä tai useampaa farmaseuttista kantaja- tai jatkeainetta;

20 b) lisätään riittävä määrä farmaseuttisesti hyväksyttävää nestettä kuivan seoksen kostuttamiseksi;

c) rakeistetaan tuloksena oleva kostea seos, niin että muodostuu rakeita;

25 d) kuivataan rakeet ja sekoitetaan mahdollisesti rakeet muiden mahdollisten kantaja- tai jatkeaineiden, kuten voiteluaineiden, liukuaineiden, mautteiden ja hajotusaineiden, kanssa;

30 e) puristetaan rakeet, niin että muodostuu tabletti, joka pystyy dispergoitumaan veteen 3 minuutin kuluessa, niin että syntyy dispersio, joka pystyy läpäisemään seulan, jonka aukkokoko on 710 µm, edellä määritellyn British Pharmacopoeian dispergoituvia tabletteja koskevan testin mukaisesti.

Sen lisäksi, että keksinnön mukainen tabletti dispergoituu nopeasti veteen, sen etuna on, että se täyttää British Pharmacopoeian (B.P.) dispergoituvia tabletteja koskevan testin vaatimukset dispergoitumisaikoja ja dispersion laadun (ts. kulku 710  $\mu\text{m}$ :n seulan läpi) suhteen.

Keksinnön mukaisen tabletin dispergoitumisaika on edullisesti alle 2 min, edullisemmin alle 1,5 min ja edullisimmin alle 1 min.

Keksinnön mukaisten tablettien yksi lisäetu on, että suhteellisen hienojakoisen dispersion muodostumisen ansiosta tabletin liukenemisaika on lyhyempi ja lääkeaine voi siten imeytyä verenkiertoon paljon nopeammin. Lisäksi keksinnön mukaisilla tableteilla aikaansaatavat lyhyet dispergoitumisajat ja suhteellisen hienojakoiset dispersiot ovat edullisia myös nieltävien tablettien yhteydessä. Niinpä keksinnön mukaisia tabletteja voidaan tarjota sekä dispergoitaviksi veteen että myös nieltäviksi suoraan. Keksinnön mukaiset tabletit, jotka on tarkoitettu turpoaviksi, päällystetään edullisesti kalvolla nielemisen helpottamiseksi. Tällainen kalvopäällyste pidentää kuitenkin dispergoitumisajan 5 min:ksi määritettynä edellä mainitun B.P. -testin mukaisesti.

Tämän keksinnön yhden lisäpuolen mukaisesti tarjotaan siksi käyttöön veteen dispergoituva kalvopäällysteinen tabletti, joka joka käsittää terapeuttisesti aktiivista yhdistettä, joka valitaan analgeettisen propionihappojohdannaisen, rauhoittavan bentsodiatsepiinin, antiviraalisen nukleosidijohdannaisen, alkueläinten vastaisen nافتokinonin, allopurinolin, oksopurinolin, antikonvulsiivisen 1,2,4-triatsiinijohdannaisen ja trimetopriimin (mahdollisesti yhdessä sulfametoksatsolin kanssa) joukosta, yhdessä vaikuttavan määrän kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävää turpoavaa savea, jolloin saadaan kalvopäällysteinen tabletti, joka pystyy dispergoitumaan veteen 5 minuutin kuluessa, niin että syntyy dispersio, joka pystyy lä-

päisemään seulan, jonka aukkokoko on 710 µm, edellä määritellyn British Pharmacopoeian dispergoituvia tabletteja koskevan testin mukaisesti, kun mainittu testissä määritelty jakso muutetaan 3 min:sta 5 min:ksi. Tässä esitettävät viittaukset keksinnön mukaisiin tabletteihin sisältävät sekä kalvopäällysteiset että kalvolla päällystämättömät tabletit.

Kun dispersio on läpäissyt 710 µm:n seulan, seulalla tai levyn alanpintaan tarttuneena, jos on käytetty levyä, ei pitäisi olla juuri ollenkaan jäännöstä, lukuun ottamatta tabletin liukenemattoman päällysteen tai kuoren jäännöksiä, ja jos jäljellä on jäännöstä, sen tulisi koostua pehmeästä massasta, jossa ei ole tunnusteltaessa havaittavaa lujaa, kostumatonta ydintä.

Dispersion hiukkaskoko, erityisesti aktiivisen yhdisteen ollessa asykloviiri, esitetään seuraavassa taulukossa, jossa arvot esitetään kasvavan edullisuuden mukaisessa järjestyksessä vasemmalta oikealle.

20	Hiukkas- koko (µm)*	B.P.- normi	Edulli- sesti	Edulli- semmin	Edulli- simmin
	< 710	< 100 %	100 %	100 %	100 %
	< 300	-	> 50 %	> 70 %	> 80 %
	< 200	-	-	> 50 %	> 70 %
25	< 150	-	-	-	> 50 %

\*Tilavuudeltaan vastaavan pallon läpimitta

Esimerkkejä aktiivisista yhdisteistä, joita on käytetty keksinnön mukaisissa tableteissa luetellaan seuraavassa yhdessä vastaavien patenttijulkaisujen kanssa (asianmukaissa tapauksissa), joissa esitetään, miten niitä valmistetaan, ja infektioita tai lääketieteellisiä tiloja, joita niillä hoidetaan (julkaisut mainitaan viitteinä): asykloviiri (julkaisu GB-1 523 865), lamotrigiini (julkaisut EP-021 121 ja EP-247 829), diatsepaami, parasetamoli

(molemmat kaupallisesti saatavissa), 1-( $\beta$ -D-arabinofuranosyyli)-5-prop-1-ynyyliurasiili (julkaisu EP-0 272 065), 2-[4-(4-kloorifenyyli)sykloheksyyli]-3-hydroksi-1,4-naftokinoni julkaisu EP-0 123 238), allopurinoli (julkaisu GB-1 445 983).

Esimerkkeihin muista aktiivisista yhdisteistä kuuluvat seuraavat: 3'-atsido-3-deoksitymidiini (julkaisu EP-0 196 185), 5-prop-1-ynyyli-(5-trimetyyliasetyyli- $\beta$ -D-arabinofuranosyyli)urasiili (julkaisu EP-0 375 164), 2-[2-amino-1,6-dihydro-6-okso-9H(purin-9-yyli)metoksi]etyyli-valinaatti (julkaisu EP-0 308 065), 2',3'-dideoksi-5-etyynyli-3'-fluoriuridiini (julkaisu EP-0 356 166), 5-kloori-1-(2,3-dideoksi-3-fluori- $\beta$ -erytropentofuranosyyli)urasiili (julkaisut EP-0 305 117 ja EP-0 317 128), pensikloviiri, ts. 9-[4-hydroksi-3-(hydroksimetyyli)butyyli]guaniini (julkaisu EP-141 927), famsikloviiri, ts. 2-amino-9-[4-asetoksi-3-(asetoksimetyyli)butyyli]puriini (julkaisu EP-0 182 024) ja E-5-(2-bromivinyyli)-1- $\beta$ -arabinofuranosyyliurasiili (julkaisu EP-0 031 128), dekstrometorfaani, pseudofedriini, akrivastiini, triproliidiini, guaifenesiini, dihydrokodeiini, kodeiinifosfaatti ja askorbiinihappo.

Aktiivinen yhdiste on edullisesti lamotrigiini, ts. 3,5-diamino-6-(2,3-dikloorifenyyli)-1,2,4-triatsiini, edullisemmin asykloviiri, tai näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, joilla on hyväksyttävä dispergoituvuus veteen. Niinpä yksi sopiva lamotrigiinin suola on esimerkiksi isetionaattisuola (ts. 2-hydroksimeetaanisulfonaatti).

Ymmärrettäneen, että viittaus mihin tahansa aktiiviseen yhdisteeseen, sisältää myös sen mahdolliset farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Termin "turpoava savi" piiriin kuuluvat tässä käytettynä kerrossavet (kuten smektiitit), huokoiset kuitumaiset savimineraalit ja synteettiset savimateriaalit,

jotka ovat rakenteellisesti sukua kerrossaville tai huokoisille kuitumaisille saville.

Termin "kerrossavet" piiriin kuuluvat tässä käytettynä suurin piirtein homogeeniset kerrossavet ja niiden seokset, ja vuorokerros- tai sekakerrossavet. Suurin piirtein homogeenisiin kerrossaviin kuuluu smektiittiryhmä, esimerkiksi dioktaedriset ja trioktaedriset tyyppit. Esimerkkejä dioktaedrisistä smektiiteistä ovat montmorillonitiittiryhmä (montmorillonoidit); magnesium- ja muut (esimerkiksi kalsium-) alumiinisilikaatit, kuten Veegum ja sen eri lajit, esimerkiksi Veegum, Veegum HV, Veegum F ja Veegum WG); almasilaatti; kuohusavi (esimerkiksi Surrey finest); amerikkalainen kuohusavi; bentoniitti; beidelliitti; Cheton montmorillonitiitti, Wyomingin montmorillonitiitti, Utahin montmorillonitiitti; Tatalian ja Chambersin montmorillonitiitit; ja runsasrautaiset smektiitit, kuten nontriitti (esimerkiksi Garfieldin nontroniitti) ja ferriaaniset smektiitit.

Esimerkkejä trioktaedrisistä smektiiteistä (tunnetaan myös saponiitteina) ovat swinefordiitti, hektoriitti ja stevensiitti. Esimerkkejä vähemmän tavallisia alkuaineita sisältävistä smektiiteistä ovat volkhonsiitti, medmoniitti, saukoniitti, nikkelsmektiitit ja vanadiinismektiitit. Samoin kuin montmorillonitiittiryhmän kohdalla sukulaissmektiiteillä, kuten vermikuliiteilla, voi myös olla käyttöä.

Termin "vuoro- tai sekakerrossavet" piiriin kuuluvat tässä käytettynä savet, joissa on erilaisia kerroksia järjestyneinä säännölliseksi tai epäsäännölliseksi rakenteeksi. Yleisimmissä esimerkeissä tällaisista savista on yleensä kaksi komponenttia, joiden osuudet ovat suurin piirtein yhtä suuret, ja niille on annettu mineraalinimiä, kuten rektoriitti (kiille-smektitti), hydrobiotiitti (biotiitti-vermikuliitti), korrensiteni (kloriitti-smektiitti) ja allettiitti (talkki-saponiitti). Epäsäännöllisem-

piin kokoonpanoihin kuuluvat illiitti-smektiitti ja kaoliniitti-smektiitti. Lisäesimerkkejä vuorokerrossavista ovat tosudiitti, tarasoviitti, allervardiitti, japanilainen bentoniitti ("happamat savet"), hapan savi AWAZU ja kaoliniitti-smektiitti. Muut sekakerrossavet voivat sisältää yhtä tai useampaa seuraavista mineraaleista; clinchloori, chamosiitti, nimiitti, thuringiitti, sudoiitti ja cookeiitti. Tunnetaan myös sekakerrossmektiittejä, esimerkiksi keskenään sekoittuneita montomorilloniitti- ja beidelliit-  
 5 tikerroksia. Sekakerrossavien kerrokset voivat olla homogeenisia tai epähomogeenisia.

Termin "huokoiset kuitumaiset savet" piiriin kuuluvat palygorskiitti ja sepioliitti, kuten esimerkiksi attapulgiitti ja amerikkalainen kuohusavi.

15 Termin "synteettiset savimateriaalit" piiriin kuuluvat tässä käytettynä materiaalit, jotka ovat rakenteellisesti sukua kerrossaville ja huokoisille kuitumaisille saville, kuten synteettinen hektoriitti (litiummagnesiumnatriumsilikaatti), esimerkiksi Laponite<sup>R</sup>.

20 Ymmärrettäneen, että tämän keksinnön suoja-alan piirissä on käyttöä seuraavilla saviryhmillä yksinään tai yhdistelminä ja sekakerrossavissa: kaoliniitit, serpentiinit, pyrofylliitit, talkki, kiilteet ja hauraskiilteet, kloriitit, smektiitit ja vermikuliitit, palygorskiitit ja  
 25 sepioliitit. Muita fyllosilikaatteja (savimineraaleja), joita voidaan käyttää keksinnön mukaisissa tableteissa, ovat allofaani ja imogoliitti.

Seuraavissa viitteissä kuvataan edellä mainittuja tyyppisiä olevien savien karakterisointia: Chemistry of  
 30 Clay and Clay Minerals, toim. A. C. D. Newman, Mineralogical Society Monograph No. 6, 1987, luku 1; S. W. Bailey, Summary of recommendations of AIPEA Nomenclature Committee, Clay Minerals 15, 85 - 93; P. L. Hall, A Handbook of Determinative Methods on Mineralogy 1987, luku 1.

Turpoavaksi saveksi soveltuu farmaseuttisesti hyväksyttävä kiteinen mineraalisavi, jolla on hydratoitumisen yhteydessä laajeneva hilarakenne, edullisesti farmaseuttisesti hyväksyttävä smektiitti- tai attapulgiittisavi, erityisesti montmorillonoidi, vielä edullisemmin montmorillonoidi, joka valitaan montmorilloniitin, saukoniitin, vermikuliitin, bentoniitin ja hektoriitin joukosta, vielä edullisemmin alumiinimagnesiumsilikaatti ja edullisimmin Veegum<sup>R</sup>.

Termi "smektiitti" käytettynä tässä tämän keksinnön mukaisten tablettien yhteydessä sisältää smektiitit, joista esitetään tässä esimerkkejä ja joiden suhteen viitataan julkaisuun O'Brian, P. ja Williamson, C. J., Clay and Clay Minerals 38 nro 3 (1990) 322 - 326 ja muihin, edellä esitettyihin savien nomenklaturiaa koskeviin viitteisiin.

Tulisi ymmärtää, että termi "magnesiumalumiinisilikaatti" käytettynä tässä tämän keksinnön mukaisten tablettien yhteydessä sisältää alumiinimagnesiumsilikaatin, joka määritellään teoksessa British Pharmacopoeia, vol 1, 1988, s. 27 - 28, ja magnesiumalumiinisilikaatin, joka määritellään teoksessa United States Pharmacopoeia, National Formulary XVI, 1990, s. 1 943 - 1 944. Mainittu silikaatti on edullisesti hyvin hienojakoisen jauheen muodossa, jonka hiukkaskoko vastaa US-standardiseulakokoa 325 ja jonka viskositeetti on 250 cP ( $\pm 25\%$ ) 5,5-%:isena (paino/tilavuus) vesidispersiona ja hapenkulutus [vetykloridihappoliuoksen (1 ekv/l) tilavuus (ml), joka tarvitaan alentamaan pH arvoon 4 materiaalmäärän ollessa 1 gramma] 6 - 8; tällaista materiaalia on saatavana nimellä VEEGUM F (R. T. Vanderbilt Co., New York, N.Y USA; K & K-Greeff Chemicals Ltd., Croydon, Surrey CR9 3QL, Englanti).

Keksinnön mukaisessa tabletissa käytettävä turpoavan saven määrä riippuu yleisesti ottaen tabletin painosta. Asykloviirillä tehdyt kokeet osoittavat, että 100 mg:n tabletin ollessa kyseessä voidaan käyttää niinkin pieniä

määriä kuin 0,25 paino-% tabletista, kun taas noin 1 000 - 1 200 mg:n tableteissa voitaisiin käyttää korkeintaan 60 paino-%, edullisesti korkeintaan 50 paino-%, edullisesti korkeintaan 40 paino-% savea tyydyttävän keksinnön mukaisen dispergoituvan tabletin aikaansaamiseksi. Muut käytännön näkökohdat, kuten huonot juoksevuus- ja puristusominaisuudet, voivat kuitenkin rajoittaa suurinta saven painoprosenttista osuutta, joka voidaan sisällyttää määrätyn painoiseen tablettiin. Kokeissamme käytettiin korkeintaan 40 paino-% turpoavaa savea tableteissa, joiden kokonaispaino oli 1 100 mg, ja saatiin aikaan hienojakoisia dispersioita ja lyhyitä dispergoitumisaikoja.

Niinpä edellä määriteltäviä aktiivista yhdistettä, kuten asykloviiriä tai lamotrigiiniä, sisältävän dispergoituvan tabletin ollessa kyseessä turpoavan saven, kuten kiteisen mineraalisaven, esimerkiksi magnesiumalumiinisiликаatin, sopiva määrä rakeiden sisällä on seuraavilla yleisillä alueilla: 0,25 - 60 paino-%, edullisesti 0,25 - 50 paino-%, edullisemmin 0,5 - 50 paino-%, vielä edullisemmin 1 - 50 paino-%, vielä edullisemmin 1 - 40 paino-%, vielä edullisemmin 2 - 20 paino-%, vielä edullisemmin 2,5 - 20 paino-%, vielä edullisemmin 3 - 10 paino-%, edullisimmin 5 - 50 paino-% ja mieluiten noin 5 paino-%.

Keksinnön mukaiset tabletit sisältävät aktiivista yhdistettä yleensä ennalta määrätyn määrän, joka riippuu yhdisteestä, halutusta annostuksesta ja tabletin kokonaispainosta.

Kun aktiivinen yhdiste on asykloviiri, tabletit sisältävät yleensä 100 - 1 000 mg, edullisesti 200 - 800 mg, kuten 400 - 800 mg yhdistettä. Tällaisia annostusyksiköjä voidaan antaa kerran tai useampia kertoja, esimerkiksi korkeintaan viisi kertaa, vuorokaudessa lääkärin harkinnan mukaan potilaan iästä ja kunnosta ja kulloinkin hoidettavasta tilasta riippuen. Asykloviiritabletissa, jonka kokonaispaino on noin 1 000 - 1 200 mg ja joka sisältää noin

750 - 850 mg asykloviiriä, on turpoavaa savea, esimerkiksi Veegum F:ää, edullisesti läsnä 40 - 120 mg rakeiden sisäl-  
lä.

Kun aktiivinen yhdiste on lamotrigiini tai sen far-  
5 maseuttisesti hyväksyttävä suola, keksinnön mukaisten tab-  
lettien sisältämä sopiva lamotrigiinimäärä on 2,5 -  
500 mg, mielellään 5 - 250 mg, laskettuna lamotrigiini-  
emäksenä. Edulliset mainitut yksikköannokset sisältävät 5,  
12,5, 25, 50, 100, 150, 200 ja 250 mg lamotrigiiniä emäk-  
10 senä laskettuna. Tableteissa, joiden kokonaispaino on noin  
55 - 60 mg ja jotka sisältävät noin 5 mg lamotrigiiniä, on  
turpoavaa savea, esimerkiksi Veegum F:ää, edullisesti läs-  
nä 2 - 4 mg, erityisesti noin 3 mg. Vastaavasti tabletis-  
sa, jonka paino on noin 220 - 350 mg ja joka sisältää noin  
15 80 - 120 mg, edullisesti 100 mg, lamotrigiiniä, on turpoa-  
vaa savea, esimerkiksi Veegum F:ää, edullisesti läsnä 5 -  
20 mg, erityisesti noin 12 mg.

Yleisesti esitettyinä keksinnön mukaiset tabletit  
sisältävät aktiivista yhdistettä seuraavina prosentuaali-  
20 sina osuuksina:

- Asykloviiri: 20 - 90, edullisesti 45 - 85 paino-%
- Lamotrigiini: 3 - 90, edullisesti 4 - 40 paino-%
- 1-( $\beta$ -D-arabino-furanosyyli)-5-propyn-1-ynyyliurasiili:  
10 - 90, edullisesti 65 - 80 paino-%
- 25 Parasetamoli: 50 - 90, edullisesti 60 - 75 paino-%
- 2-[4-(4-kloorifenyyli)sykloheksyyli]-3-hydroksi-1,4-nafto-  
kinoni: 50 - 85, edullisesti 60 - 75 paino-%
- Allopurinoli: 25 - 80, edullisesti 45 - 65 paino-%
- Diatsepaami: 4 - 30, edullisesti 8 - 16 paino-%
- 30 Pseudoefedriini: 5 - 50, edullisesti 15 - 30 paino-%
- Dekstrometorfaani: 2 - 20, edullisesti 5 - 15 paino-%
- Triprolidiini: 10 - 50, edullisesti 20 - 30 paino-%
- Kodeiinifosfaatti
- Dihydrokodeiini
- 35 Askorbiinihappo

Akrivastiini: 1 - 10, edullisesti 2 - 5 paino-%

Guaifenesiini: 10 - 40, edullisesti 15 - 30 paino-%

Ibuprofeeni: 20 - 90, edullisesti 65 - 85 paino-%.

Olemme yllättävästi havainneet, että kun aktiivista  
5 yhdistettä (kuten asykloviiriä) on läsnä vähintään 60 paino-% keksinnön mukaisissa tableteissa, dispergoitumisaika pysyy suurin piirtein vakiona tablettien jollakin kovuus-  
alueella. Tämä on huomattava laaduntarkkailuetu, sillä  
teollisessa valmistuksessa on välttämätöntä pitää yllä  
10 tabletin vakiokovuus. Keksinnön mukaisia tabletteja voidaan siten valmistaa kovuudeltaan ja murenevuudeltaan riittävinä, niin että ne voidaan helposti päällystää kalvolla. Keksinnön mukaisen tabletin murenevuden tulisi mielellään olla korkeintaan noin 2 %, edullisesti korkeintaan  
15 0,5 %.

Tekemiemme kokeiden perusteella on havaittu, että tabletin rakeiden sisällä olevan turpoavan saveen määrän lisäksi voi rakeiden ulkopuolella olla läsnä lisämäärä turpoavaa savea. Rakeiden sisällä olevien määrien ollessa  
20 hyvin pieniä (kuten korkeintaan 1 paino-%), voivat suuremmat rakeiden ulkopuoliset määrät (kuten vähintään noin 10 paino-%) lyhentää dispergoitumisikaa, mutta yleensä lisäämisellä rakeiden ulkopuolelle on vähän tai ei ollenkaan vaikutusta dispergoitumisaikaan. Rakeiden sisällä ja  
25 mahdollisesti ulkopuolella olevan saveen suurimpia prosentuaalisia osuuksia voivat rajoittaa muut käytännön näkökohdat, kuten huonot juoksevuus- ja puristusominaisuudet.

Muita jatkeaineita, jotka soveltuvat sisällytettäväksi keksinnön mukaisiin tabletteihin, ovat seuraavat:

30 a) Sideaineet ja liimat: Olemme havainneet esimerkiksi asykloviiritablettiformuloiden yhteydessä, että jos rakeiden sisällä on läsnä riittävä määrä turpoavaa savea, kuten Veegum F:ää, ei erillistä sideainetta tarvita (ts. savi toimii myös sideaineena). Erillistä sideainetta on  
35 kuitenkin edullisesti läsnä riittävä määrä tabletin ai-

kaansaamiseksi, jolla on tyydyttävä tabletin kovuus ja tyydyttävät dispergoitumisominaisuudet. Sideaineen määrä vaihtelee tabletin kokonaisformulan ja käytettävän sideaineen tyyppin mukaan, mutta yleiset toiminnalliset rajat useimpien keksinnön mukaisten tablettien kohdalla ovat 0 - 25 paino-%. Seuraavat sideaineet ja määrät soveltuvat sisällytettäväksi keksinnön mukaiseen tablettiin. Seuraavassa annetaan sideainepitoisuus juoksevassa rakeistusaineessa [% (paino/tilavuus)] (painoprosenttinen osuus tabletissa vaihtelee tyydyttävän tabletin muodostamiseen käytettävän rakeistusliuostilavuuden mukaan). Esimerkkejä sideaineista ovat seuraavat: arabikumi 0 - 25, edullisesti 1 - 5 % (paino/tilavuus), algiinihappo 0 - 20,0, edullisesti 1 - 5 % (paino/tilavuus), polyvinyylipyrrolidoni (povidoni) 0 - 15,0, edullisesti 0,5 - 5 % (paino/tilavuus), gelatiini 0 - 20,0, edullisesti 1 - 5,0 % (paino/tilavuus), sakkarooosi 0 - 70,0, edullisesti 2,0 - 20,0 % (paino/tilavuus), tärkkelysliima 0 - 10,0, edullisesti 0,5 - 5,0 % (paino/tilavuus), esihyydytetty tärkkelys 0 - 10,0, edullisesti 0,5 - 5,0 % (paino/tilavuus), tärkkelystahna 0 - 10,0, edullisesti 5,0 - 10,0 % (paino/tilavuus), natriumalginaatti 0 - 5,0, edullisesti 1,0 - 3,0 % (paino/tilavuus), sorbitoli 0 - 10,0, edullisesti 3,0 - 10,0 % (paino/tilavuus), traganttikumi 0 - 20, edullisesti 5,0 - 10,0 % (paino/tilavuus), glukoosi 0 - 50, edullisesti 5 - 25 % (paino/tilavuus), hydroksipropyylimetyyliselluloosa (HPMC) 0 - 10, edullisesti 1,0 - 5,0 % (paino/tilavuus), magnesiumialumiinisilikaatti 0 - 40, edullisesti 2 - 10 % (paino/tilavuus), tärkkelystahna 0 - 25, edullisesti 5 - 15 % (paino/tilavuus), polyvinyylipyrrolidoni 0 - 15, edullisesti 3 - 10 % (paino/tilavuus), natriumkarboksimeyyliiselluloosa 0 - 10, edullisesti 1 - 6 % (paino/tilavuus), dekstriini 0 - 50, edullisesti 5 - 25 % (paino/tilavuus), etyyliiselluloosa 0 - 10, edullisesti 1 - 6 % (paino/tilavuus), polyeteeniglykoli 0 - 5 %, guarukumi 0 -

10, edullisesti 1 - 5 % (paino/tilavuus), tseiini 0 - 30, edullisesti 1 - 10 % (paino/tilavuus), hydroksietyylisel-  
 luloosa 0 - 5, edullisesti 2 - 4 % (paino/tilavuus), hyd-  
 5 roksipropyyliselluloosa korkeintaan 5, edullisesti 2 - 4 %  
 (paino/tilavuus), metyyliiselluloosa korkeintaan 20, edul-  
 lisesti 1 - 10 % (paino/tilavuus), polymetakrylaatit kor-  
 keintaan 25, edullisesti 5 - 10 % (paino/tilavuus), kal-  
 siumkarboksimeetyyliselluloosa 0 - 20, edullisesti 5 - 10 %  
 (paino/tilavuus).

10           b) Hajotusaineet: Keksinnön mukaisia tabletteja  
 voidaan formuloida erillisten hajotusaineiden poissa ol-  
 lessa, vaikkakin niiden sisällyttäminen voi olla edullista  
 siitä syystä, että ne hajoavat vedessä edellä mainitun sa-  
 ven aikaansaaman dispergoitumisen avuksi. Esimerkkejä so-  
 15 pivista hajotusaineista, joita voidaan mahdollisesti si-  
 sällyttää keksinnön mukaiseen tablettiin ovat seuraavat:  
 mikrokiteinen selluloosa (esimerkiksi Avicel<sup>R</sup>) 0 - 30,  
 edullisesti 5 - 10 paino-%, natriumkarboksimeetyylisellu-  
 loosa (esimerkiksi Nymcel<sup>R</sup>) 0 - 5, edullisesti 1 - 2 pai-  
 20 no-%, kalsiumkarboksimeetyyliselluloosa 0 - 20, edullisesti  
 1 - 5 paino-%, muunnettu seluloosakumi (esimerkiksi Ac-Di-  
 Sol<sup>R</sup>) 0 - 10, edullisesti 1 - 5 paino-%, silloitettu povi-  
 doni 0 - 10, edullisesti 2 - 6 paino-%, algiinihappo ja  
 alginaatit 0 - 10, edullisesti 2 - 5 paino-%, esihyydytet-  
 25 ty tärkkelys 0 - 10, edullisesti 0,5 - 5 paino-%, natrium-  
 tärkkelysglykolaatti (esimerkiksi Explotab<sup>R</sup>, Primojel<sup>R</sup>)  
 0 - 10, edullisesti 0,5 - 5 paino-%, muunnettu maissitärk-  
 kelys (esimerkiksi Starch 1500<sup>R</sup>) 0 - 20, edullisesti 1 -  
 10 paino-%, tärkkelys (esimerkiksi perunatärkkelys/mais-  
 30 sitärkkelys) 0 - 15, edullisesti 0,2 - 10 paino-% ja io-  
 ninvaihtohartsit, kuten kaliumpolakriini (esimerkiksi Am-  
 berlite IRP-88) korkeintaan 5, edullisesti 0,5 - 2,0 pai-  
 no-%.

Lamotrigiinin ja muiden aktiivisten yhdisteiden  
 35 parissa tehty työ tukee näkemystä, että jos käytetään

LHPC:tä, voidaan saada aikaan sopiva dispersio tarvitsematta erillistä kostutusainetta/pinta-aktiivisuusainetta.

c) Täyteaineet: Näiden tarkoituksena on suurentaa tabletin koko sopivaksi ja edistää kokoonpuristettavuutta erityisesti pienehkön annoksen sisältävien tablettien yhteydessä. Täyteaineen määrä riippuu sen tyypistä, tabletin koosta ja aktiivisen yhdisteen määrästä. Kun aktiivisen yhdisteen osuus on alle 60, edullisesti alle 45 ja edullisimmin alle 30 paino-%, on edullista käyttää epäorgaanista veteen liukenematonta täyteainetta. Esimerkkejä veteen liukenevista täyteaineista (joita voidaan käyttää yleensä osuuksina 0 - 95 paino-%) ovat liukeneva laktoosi, kokoonpuristuva sokeri, tomusokeri, dekstroosi, mannitoli, natriumkloridi, sorbitoli, ksylitoli ja natriumkloridi F. Esimerkkejä veteen liukenemattomista täyteaineista (joita voidaan käyttää yleensä osuuksina 0 - 93 paino-%) ovat kalsiumkarbonaatti, magnesiumkarbonaatti, kalsiumfosfaatti (esimerkiksi kaksi- ja kolmiemäksinen kalsiumfosfaatti), kalsiumsulfaatti, kaoliini, mikrokiteinen selluloosa, jauhettu selluloosa, esihyydytetty tärkkelys (5 - 75 %), tärkkelys, bariumsulfaatti, magnesiumtrisilikaatti ja alumiinihydroksidi.

Sisällyttämällä täyteainetta, jolla on negatiivinen liukenemislämpö vedessä, esimerkiksi mannitolia, sorbitolia ja ksylitolia, saadaan tabletteja, jotka veteen dispergoitumisen lisäksi ovat erityisen sopivia pureskeltaviksi suussa, jolloin mainitunlaisen jatkeaineen liukeminen sylkeen saa aikaan viilleän miellyttävän aistumuksen.

d) Voiteluaineet: Voiteluaineita käytetään yleensä mahdollisimman pieni määrä. Esimerkkejä tablettiin soveltuvista voiteluaineista ja niiden painoprosenttisista osuuksista ovat stearaatit (esimerkiksi magnesium- tai kalsiumstearaatti) 0,2 - 5, edullisesti 0,25 - 1 paino-%, talkki 0,19 - 5, edullisesti 1 - 2 paino-%, polyeteeniglykoli 0,19 - 5, edullisesti 2 - 5 paino-%, nestemäinen pa-

rafiini 0,18 - 5, edullisesti 2 - 5 paino-%, natriumlauryyllisulfaatti 0,19 - 5, edullisesti 0,5 - 2 paino-%, magnesiumlauryyllisulfaatti 0,12 - 5, edullisesti 1 - 2 paino-%, kolloidinen piidioksidi 0,1 - 5, edullisesti 0,1 - 1,0 paino-%, palmitostearaatti 0,01 - 5, edullisesti 1 - 3 paino-%, steariinihappo 0,01 - 5, edullisesti 1 - 3 paino-%, sinkkistearaatti 0,01 - 2, edullisesti 0,5 - 1,5 paino-% ja hydrattu kasviöljy 0,5 - 5, edullisesti 1 - 3 paino-%. Sopivampi alaraja on 0,25 %.

10 e) Kostutusaineet/pinta-aktiivisuusaineet: Esimerkkejä soveltuvine määrineen ovat natriumdodekyyllisulfaatti 0 - 10, edullisesti 0,5 - 2 paino-%, natriumlauryyllisulfaatti 0 - 10, edullisesti 0,1 - 3 paino-%, olyksieteenisorbitaanirasvahappoesterit (Tweenit) 0 - 3, edullisesti 15 0,05 - 1,0 paino-%, polyksieteenistearaatit 0 - 2, edullisesti 0,05 - 1,0 paino-% ja sorbitaanirasvahappoesterit (Spanit) 0 - 3, edullisesti 0,05 - 1,0 paino-%.

f) Liukuaineet: esimerkiksi talkki 0 - 5, edullisesti 1 - 2 paino-%, tärkkelys 0 - 15, edullisesti 2 - 10 paino-%, magnesiumsteraatti korkeintaan 5, edullisesti 20 0 - 2,0 paino-%, piidioksidijohdannaiset yleensä 0 - 1, edullisesti 0,2 - 0,5 paino-%, kuten kolloidinen piidioksidi (esimerkiksi Aerosil) 0 - 5, edullisesti 0,25 - 3 paino-%, pyrogeeninen piidioksidi 0 - 2, edullisesti 0,25 - 25 1 paino-%, hydratoitu natriumsilikoaluminaatti 0 - 2, edullisesti 0,5 - 1 paino-% ja kolloidinen piidioksidi 0 - 0,5 paino-%.

g) Mauteaineet: Käytetään esimerkiksi noin 0 - 5, edullisesti 0,25 - 2 paino-% appelsiini-, kirsikka-, mansikka-, vadelma-, viinirypäle- ja passiohedelmämautetta. 30

h) Makeutusaineet: esimerkiksi natriumsakariini 0 - 10, edullisesti 0,5 - 5,0 paino-%, aspartaami 0 - 10, edullisesti 0,25 - 5,0 paino-%, tomusokeri 0 - 30, edullisesti 5 - 20 paino-%, sorbitoli 25 - 90, edullisesti 0,5 -

10 paino-%, sakkaroosi 0 - 85, edullisesti 0,5 - 20 paino-% ja ksylitoli 0 - 20, edullisesti 0,5 - 10 paino-%.

5 Tällaisia materiaaleja voidaan sisällyttää valmistusprosessin yhdessä tai useammassa asianmukaisessa vaiheessa yhdessä mahdollisten muiden aineiden (esimerkiksi väriaineiden) kanssa.

10 Edellä esitettyjen tietojen ja periaatteiden pohjalta valaisevat seuraavat yleiset formulat keksinnön mukaisia tabletteja, ja ammattimies pystyy näiden tietojen ja periaatteiden perusteella valmistamaan määrätynlaisia keksinnön mukaisia tablettiformuloita.

	<b>Aineosa</b>	<b>Pitoisuus (paino-%) tabletissa</b>
	Aktiivinen yhdiste	5 - 90
15	Turpoava savi	0,25 - 60 (edullisesti 0,25 - 50)
	Sideaine	0 - 25
	Hajotusaine	0 - 20
	Vesiliukoinen täyteaine	0 - 95
20	Veteen liukenematon täyteaine	0 - 95
	Kostutusaine	0 - 5
	Voiteluaine	0,1 - 5
	Väriaineet, mautteet, makeutusaineet	0 - 10
25	Tabletin paino, noin	<u>50 - 2 000</u> mg

Seuraavassa käsitellään tabletin valmistuksen muita puolia.

30 Kuivasekoituksessa sopiva sekoitusaika on 5 - 25, edullisesti noin 10 min.

35 Turpoava savi voidaan sekoittaa kuivana aktiivisen yhdisteen ja muiden jatkeaineiden kanssa ja lisätä sitten rakeistusliuos, tai savi ja muut jatkeaineet voidaan ensin dispergoida rakeistusliuokseen ja lisätä sitten aktiivinen yhdiste ja mahdolliset muut jatkeaineet ennen rakeistusta.

Neste, jota käytetään kuivan seoksen kostuttamiseen ennen rakeistusvaihetta, on edullisesti vesipitoinen, esimerkiksi vesi tai veden ja sopivan alkoholin, kuten etanolin tai isopropanolin, seos.

5 Sopivia märkäsekoitus- tai rakeistusaikoja (riippuvat käytettävän sekoittimen tyypistä) ovat 5 - 20 min.

Sopivia rakeiden kuivausaikoja ja -olosuhteita (jotka vaihtelevat laitteiston tyyppin ja raepanoksen koon mukaan) ovat noin 50 - 80 °C (käytettäessä kuivainta, kuten lautas- tai leijukerroskuivainta) kosteuspitoisuuden alentamiseksi yleensä pienemmäksi kuin noin 4 %.

Yleisesti sopivat kokoonpuristuksessa käytettävät painot ja tabletin lopullinen kovuus vaihtelevat tabletin koon mukaan, mutta yleisesti sopivia arvoja ovat seuraavat:

	Tabletin paino, suunnilleen (mg)	Tabletin läpimitta, suunnilleen (mm)	Tabletin kovuus, suunnilleen (kp)
	60	5,6	1 - 2
20	80	6,4	3 - 4
	125	7,4	4 - 5
	250	8,6	5 - 6
	330	9,4	6 - 8
	500	11,0	10 - 12
25	600	11,8	10 - 14
	1000	14,0	12 - 16

Tabletit voidaan mahdollisesti päällystää kalvolla, esimerkiksi hydroksipropyyliselluloosalla, polyeteeniglykolilla tai titaanidioksidilla, ja/tai varustaa jakourteella ja/tai kiillottaa, esimerkiksi polyeteeniglykoli 8 000:lla. Jos tabletit päällystetään kalvolla, niistä saadaan helpompia niellä tai pureskella (jos tabletit soveltuvat joko dispergoitaviksi veteen tai suoraan nieltä-

viksi tai pureskeltaviksi), mutta dispergoitumisaika pite-  
nee.

**Tämä keksintö tarjoaa myös käyttöön**

5 a) rakeita, jotka sisältävät aktiivista yhdistettä  
ja farmaseuttisesti hyväksyttävää turpoavaa savea ja jotka  
soveltuvat käytettäväksi keksinnön mukaisen veteen disper-  
goituvan tabletin valmistukseen;

10 b) edellä määriteltyjen rakeiden käytön keksinnön  
mukaisen veteen dispergoituvan tabletin valmistuksessa.  
Turpoavaa savea voidaan mahdollisesti lisätä lisämäärä ra-  
keistuksen jälkeen ja ennen puristusta.

15 c) Farmaseuttisesti hyväksyttävän turpoavan saven  
käytön dispergointiaineena aktiivista yhdistettä (määri-  
telty edellä) sisältävän veteen dispergoituvan tabletin  
valmistuksessa;

20 d) veteen dispergoituvan tabletin käytön ihmisten  
lääkehoidossa, joka tabletti sisältää aktiivista yhdistet-  
tä (määritelty edellä) yhdessä vaikuttavan määrän kanssa  
tablettein rakeiden sisällä olevaa farmaseuttisesti hyväk-  
syttävää turpoavaa savea.

Sopiva keksinnön mukainen turpoava savi on farma-  
seuttisesti hyväksyttävä kiteinen mineraalilyhdiste, kuten  
alumiinimagnesiumsilikaatti (esimerkiksi Veegum).

25 Keksinnön mukaisen tabletin terapeuttisen käytön  
piiriin kuuluvat sekä hoito että ennaltaehkäisy.

30 Tällä keksinnöllä on havaittu olevan erityisesti  
käyttöä lamotrigiinin yhteydessä, koska lamotrigiini on  
epästabiili pidettäessä pitkään vesiväliaineissa. Lisäksi  
lamotrigiiniä sisältävien dispergoituvien tablettien on  
havaittu antavan tuloksen hienojakoisemman dispersion kuin  
tabletit, jotka sisältävät tavallisempia hajotusaineita,  
kuten Explotabia.

Keksinnön lisäpuolia lamotrigiinin suhteen valais-  
tuina ovat seuraavat:

5 e) rakeet, jotka soveltuvat käytettäviksi veteen  
dispergoituvan puristetun tabletin valmistuksessa ja jotka  
käsittävät lamotrigiiniä tai sen farmaseuttisesti hyväk-  
syttävää suolaa yhdessä dispergointiaineena käytettävän  
farmaseuttisesti hyväksyttävän kiteisen mineraalisaven  
kanssa;

10 f) edellä määriteltyjen rakeiden käyttö veteen dis-  
pergoituvan puristetun tabletin valmistuksessa, jolloin  
voidaan lisätä lisämäärä kiteistä mineraalisaviyhdistettä  
rakeistuksen jälkeen ja ennen puristusta;

15 g) farmaseuttisesti hyväksyttävän kiteisen mineraa-  
lisaven käyttö veteen dispergoituvan, lamotrigiiniä tai  
sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa sisältävän pu-  
ristetun tabletin valmistuksessa;

20 h) veteen dispergoituva tabletti, joka käsittää  
lamotrigiiniä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suo-  
laa yhdessä dispergointiaineena käytettävän farmaseutti-  
sesti hyväksyttävän kiteisen mineraalisaven kanssa, jolla  
on hydratoituessaan laajeneva hilarakenne. Lamotrigiini  
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on yhdessä  
mineraalisaven kanssa tabletissa rakeistetussa muodossa.

25 i) Menetelmä veteen dispergoituvan lamotrigiinitab-  
letin valmistamiseksi, joka käsittää seuraavat vaiheet:

30 sekoitetaan kuivassa hienojakoisessa muodossa lamo-  
trigiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja  
farmaseuttisesti hyväksyttävä kiteinen mineraalisavi, joka  
voidaan valita attapulgiitti-, smektiitti- ja montmoril-  
lonoidisavien ja magnesiumalumiinisilikaatin joukosta,

lisätään mahdollisesti muita farmaseuttisia aine-  
osia, kuten täyteaineita (esimerkiksi laktoosi, Avicel tai  
mannitoli), hajotusaineita, sideaineita jne.,

35 lisätään farmaseuttisesti hyväksyttävää nestettä  
riittävä määrä seoksen kostuttamiseksi,

rakeistetaan tuloksena oleva kostea massa,  
kuivataan rakeet ja sekoitetaan rakeet mahdollisten  
voiteluaineiden, liukuaineiden, mautteiden, hajotusainei-  
den jne. kanssa ja

5 muodostetaan seoksesta tabletti.

j) Veteen dispergoituvan tabletin käyttö ihmisten  
lääkehoidossa, joka tabletti käsittää lamotrigiiniä tai  
sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdessä disper-  
gointiaineena käytettävän farmaseuttisesti hyväksyttävän  
10 kiteisen mineraalisaven kanssa, ja

k) menetelmä ihmisen keskushermostohäiriön hoitami-  
seksi, joka käsittää veteen dispergoituvan puristetun tab-  
letin annon, joka tabletti käsittää lamotrigiiniä tai sen  
farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa yhdessä dispergoin-  
15 tiaineena käytettävän farmaseuttisesti hyväksyttävän ki-  
teisen mineraalisaven kanssa.

Erityisen edullisia tabletteja ovat ne, joissa la-  
motrigiini on läsnä emäksenä.

Mainittuja tabletteja voidaan käyttää lääketieteessä  
20 keskushermoston häiriöiden hoitoon ja erityisesti epi-  
lepsiakohtausten hoitoon. Niitä voidaan antaa kerran tai  
useampia kertoja vuorokaudessa, esimerkiksi korkeintaan  
viisi kertaa vuorokaudessa, hoitavan lääkärin harkinnan ja  
potilaan iän ja kunnon, kulloinkin hoidettavan häiriön,  
25 käytettävän yksikköannoksen ja tarvittavan kokonaisannok-  
sen mukaan. Sopiva vuorokausiannos epilepsiakohtausten  
hoitamiseksi on yleensä alueella 5 - 500 mg, useammin  
25 - 400 mg emäksenä laskettuna.

Mainittujen tablettien fysikaalinen koko on mielel-  
30 lään sellainen, että mahdollistetaan niiden dispergointi  
hyväksyttävän pieneen vesitilavuuteen ennen nauttimista  
suun kautta. Niinpä esimerkiksi tabletti, joka sisältää  
5 mg lamotrigiiniä tai sen suolaa (emäksenä laskettuna),  
joka on lapsille erityisen sopiva annos, on edullisesti

kyllin pieni dispergoituakseen vesitilavuuteen, joka mahtuu tavanomaiseen 5 ml:n lääkelusikkaan.

5 Keksinnön mukaiset lamotrigiiniä (tai sen suolaa) sisältävät tabletit sisältävät edullisesti magnesiumalumiinisilikaattia, Veegum F:ää turpoavana savena yhdessä edellä mainittujen muiden mahdollisten farmaseuttisten kantajien tai jatkeaineiden, kuten sideaineiden, voiteluaineiden, täyteaineiden, hajotusaineiden jne., kanssa.

10 Mainitunlaisissa tableteissa aineosia on edullisesti läsnä seuraavina osuuksina: lamotrigiini, 2 - 90, edullisesti 5 - 40 paino-%; turpoava savi, 0,25 - 40, edullisesti 0,25 - 10 paino-%.

Sopiva 25 - 200 mg lamotrigiiniä sisältävän dispergoituvan tabletin formula olisi seuraava:

15

Lamotrigiini 30 - 50, edullisesti 35 - 45 paino-%  
 Kalsiumkarbonaatti 26 - 46, edullisesti 31 - 41 paino-%  
 LHPC-LH11 tai mikrokiteinen  
 selluloosa (esimerkiksi

20

Avicel PH101) 5 - 30, edullisesti 5 - 15 paino-%  
 Magnesiumalumiinisilikaatti  
 Veegum F tai  
 bentoniitti 0,25 - 30, edullisesti 0,25 - 10 paino-%  
 Povidoni tai esihyydytetty

25

tärkkelys 0,25 - 5,0, edullisesti 0,5 - 2 paino-%  
 Natriumtärkkelys-  
 glykolaatti 0 - 8, edullisesti 0 - 5 paino-%  
 Magnesium-

30

steraatti 0,25 - 2, edullisesti 0,25 - 1 paino-%  
 ja tehtäessä mahdollinen kalvopäällystys  
 Opdary 0,1 - 2, edullisesti 0,25 - 1 paino-%  
 Polyeteeni-  
 glykoli 8000 0,1 - 0,5, edullisesti 0,1 - 0,2 paino-%

Sopiva 5 - 50 mg lamotrigiiniä sisältävän dispergoituvan tabletin formula olisi seuraava (arvot painoprosentteina):

	Lamotrigiini	30 - 50, edullisesti 35 - 45
5	Laktoosi tai kalsiumkarbonaatti	50 - 60, edullisesti 53 - 59
	Mikrokiteinen selluloosa (esimerkiksi Avicel PH101) tai LHPC-LH11	20 - 35, edullisesti 24 - 30
10	Natriumtärkkelysglykolaatti	0 - 8, edullisesti 0 - 5
	Magnesiumalumiini-silikaatti Veegum F tai bentoniitti	0,25 - 30, edullisesti 0,25 - 10
	Povidoni K30 tai esihyydytetty tärkkelys	0,25 - 5,0, edullisesti 0,5 - 2,0
15	Natriumdokusaatti	0 - 0,5, edullisesti 0,5 - 0,15
	Natriumsakariini	0 - 3, edullisesti 0,5 - 2
	Magnesiumstearaatti ja tehtäessä mahdollinen kalvopäällystys	0,25 - 2, edullisesti 0,25 - 1
20	Opdary	0,1 - 2,0, edullisesti 0,25 - 1
	Polyeteeni-glykoli 8000	0,1 - 0,5, edullisesti 0,1 - 0,2

Kuten edellä mainittiin, tämä keksintö on erityisen käyttökelpoinen asykloviiriä aktiivisena yhdisteenä sisältävien veteen dispergoituvien tablettien formuloinnissa.

Asykloviiri on yhdiste, jolla on havaittu olevan voimakas aktiivisuus herpesryhmän viruksia, erityisesti herpes simplexia ja herpes varicella zosteria, vastaan. Mainitunlaisen aktiivisuuden on osoittanut asykloviirin erinomainen menestys herpes varicella zoster -viruksen aiheuttamien kliinisten tilojen, kuten sukuelinten herpesin, hoidossa.

Tiettyjen tilojen hoidossa voi olla välttämätöntä antaa asykloviiriä potilaalle suhteellisen suurina annok-

sina, jotta saavutetaan vaikuttavat terapeuttiset lääke-  
 ainepitoisuudet plasmassa, erityisesti oraalisen annon  
 ollessa toivottu. Esimerkiksi vyöruusun hoidossa asyklo-  
 viiriä suositellaan annettavaksi 800 mg viidesti vuorokau-  
 5 dessa. Nykyisin on saatavissa tablettiformula, joka sisäl-  
 tää 800 mg asykloviiriä, mutta sen suhteellisen suuri koko  
 tekee tabletin nielemisen joskus vaikeaksi vanhahkoille  
 potilaille, jollaiset potilaat ovat erityisen alttiita  
 vyöruusulle. Tämä ongelma vältetään keksinnön mukaisilla  
 10 veteen dispergoituvilla tableteilla, jotka mahdollistavat  
 suhteellisen suurten asykloviiriannosten antamisen juota-  
 vissa olevana dispersiona suun kautta.

Keksinnön mukaisten, asykloviiriä aktiivisena yh-  
 disteenä sisältävien tablettien edullinen dispergoituvuus  
 15 veteen on erityisen yllättävä, kun otetaan huomioon tavan-  
 omaisia hajotusaineita, kuten natriumtärkkelysglykolaat-  
 tia, silloitettua povidonia ja silloitettua natriumkarbok-  
 simetyyliselluloosaa, sisältävien tablettien heikko dis-  
 pergoituvuus veteen.

20 Keksinnön lisäsuoritusmuotoja asykloviirin suhteen  
 ovat seuraavat:

l) rakeistustuote, joka käsittää asykloviiriä yh-  
 dessä farmaseuttisesti hyväksyttävän magnesiumalumiinisi-  
 likaattiyhdisteen kanssa;

25 m) edellä olevan kohdan e) mukaisen rakeistustuot-  
 teen käyttö veteen dispergoituvan tablettiformulan valmis-  
 tuksessa;

n) magnesiumalumiinisiликаatin käyttö veteen dis-  
 pergoituvan asykloviiritablettiformulan valmistuksessa;

30 o) veteen dispergoituva farmaseuttinen tablettifor-  
 mula, joka käsittää asykloviiriä yhdessä farmaseuttisesti  
 hyväksyttävän magnesiumalumiinisiликаattiyhdisteen kanssa;

p) menetelmä farmaseuttisen tablettiformulan val-  
 mistamiseksi, joka käsittää asykloviirin sekoittamisen  
 35 magnesiumalumiinisiликаattiyhdisteen ja mahdollisesti yhden

tai useamman muun farmaseuttisen kantaja- tai jatkeaineen kanssa, tuloksena olevan seoksen rakeistuksen farmaseuttisesti hyväksyttävän nesteen avulla, tuloksena olevien rakeiden kuivaamisen, kuivien rakeiden sekoittamisen mahdollisesti yhden tai useamman muun farmaseuttisen kantaja- tai jatkeaineen kanssa ja kuivattujen rakeiden puristamisen sitten tableteiksi. Edellä mainitussa rakeistusvaiheessa käytettävä neste on edullisesti vesipitoinen, esimerkiksi veden ja etanolin seos. Tuloksena olevat tabletit voidaan kalvopäällystää sitten esimerkiksi hydroksipropyylimetyyliselluloosalla, titaanidioksidilla tai polyeteeni-glykolilla, ja kiillottaa haluttaessa esimerkiksi polyeteeniglykoli 8000:lla.

Keksinnön mukaiset asykloviiriä sisältävät tabletit sisältävät edullisesti magnesiumalumiinisilikaattia, kuten Veegum F:ää, turpoavana savena mahdollisesti yhdessä edellä mainittujen muiden farmaseuttisten kantaja- tai jatkeaineiden, kuten hajotusaineiden, sideaineiden, täyteaineiden, voiteluaineiden jne., kanssa.

Mainitunlaisissa tableteissa aineosia on edullisesti läsnä seuraavina osuuksina: asykloviiri, 40 - 98, edullisesti 75 - 85 paino-%; turpoava savi, 0,5 - 40, edullisesti 0,5 - 10 paino-%.

Sopiva 200 - 800 mg asykloviiriä sisältävän dispergoituvan tabletin formula olisi seuraava:

Asykloviiri	70 - 90, edullisesti 75 - 85 paino-%
Povidoni tai esihyydytetty tärkkelys	0,25 - 5, edullisesti 0,5 - 2 paino-%
Magnesiumalumiinisilikaatti	
Veegum F tai bentoniitti	0,5 - 30, edullisesti 0,5 - 10 paino-%
Mikrokiteinen selluloosa	
Avicel PH101 tai LHPC-LH11	5 - 25, edullisesti 5 - 15 paino-%

Natriumtärkkelys-

glykolaatti 0 - 8, edullisesti 0 - 5 paino-%

Magnesium-

stearaatti 0,25 - 2, edullisesti 0,25 - 1,0 paino-%

5 ja tehtäessä mahdollinen kalvopäällystys

Opdary 0,1 - 2, edullisesti 0,25 - 1,0 paino-%

Polyeteeni-

glykoli 8000 0,1 - 0,5, edullisesti 0,1 - 0,2 paino-%

10 Seuraavat esimerkit valaisevat tätä keksintöä. Esimerkit 1 - 6 ja 29 ovat vertailuesimerkkejä, kun taas esimerkeissä 7 - 28, 30 ja 31 kuvataan keksinnön mukaisten tablettien valmistusta, joissa aktiivinen yhdiste on asykloviiri.

15

Esimerkin numero	1 mg/tabletti	2 mg/tabletti	3 mg/tabletti	4 mg/tabletti
<b>Rakeiden sisällä:</b>				
Asykloviiri*	848,0	848,0	844,0	844,0
20 Avicel PH101	60,0	-	101	-
Laktoosi	120,0	-	-	-
Tärkkelys (maissi)	-	-	50	-
Explotab	-	75,0	50	-
Primogel	-	-	-	75,0
25 Ac-Di-Sol	83,0	-	23	-
Kollidon CL -tärkkelys	-	-	-	-
Natriumsakariini	20,0	10,0	-	-
Natriumlauryylisulfaatti	5,0	-	3,0	-
Natriumdokusaatti	-	1,0	-	0,5
30 Dikalsiumfosfaatti-dihydraatti	-	-	-	200,0
Povidoni K30	-	10,0	22	11,2
<b>Rakeiden ulkopuolella:</b>				
Ac-Di-Sol	40,0	-	-	-
35 Avicel PH102	60,0	94	-	-
Amberlite 1RP88	-	-	-	50,0
Kollidon CL	-	-	60,1	-
Mg-stearaatti	12,0	10,0	10,1	11,0
40 Tabletin paino (mg)	1248,0	1048,0	1163,2	1191,7

\*Seuraavissa esimerkeissä, esimerkkejä 13, 14 ja 15 lukuun ottamatta, todellinen asykloviirimäärä lasketaan kertoimesta, niin että todellinen asykloviirimäärä on 800 mg/tabletti. (Tämä kerroin on asykloviirillä tyypillisesti 105,5, joka vastaa asykloviirimäärää 100.) Esimerkeissä 13, 14 ja 15 käytetty todellinen asykloviirimäärä säädettiin kyseisen kertoimen perusteella, niin että asykloviirimäärä 800 mg/tabletti.

Esimerkin numero	5	6	7	8	9
	mg/tabletti	mg/tabletti	mg/tabletti	mg/tabletti	mg/tabletti
Asykloviiri	844,0	848,0	844,0	848,0	848,0
Avicel PH101	101,0	83,46	100,0	89,0	89,0
Veegum F	-	-	53,0	53,0	53,0
Natriumtärkkelysglykolaatti (Explotab)	90,0	39,37	42,0	42,0	42,0
Povidoni K30	11,0	10,27	-	11,0	11,0
Magnesiumstearaatti	9,5	8,85	9,4	9,4	9,4
Kalvopäällystyskomposiitti 1:					
Opdary	-	-	-	-	7,86
Kalvopäällystyskomposiitti 2:					
Polyeteeniglykoli 8000	-	-	-	-	2,097
Tabletin paino (mg)	1055,5	989,95	1048,4	1052,4	1062,4

25

Sen valaisemiseksi, että hajoamisaika pysyy keksinnön mukaisesti suurin piirtein vakiona erilaisilla tablettien kovuuksilla, puristettiin esimerkin 7 mukainen formula suunnilleen voimilla 8 kp (7a), 12 kp (7b) ja 18 kp (7c); tulokset esitetään jäljempänä.

30

	<b>Esimerkin numero</b>	<b>10 mg/tabletti</b>	<b>11 mg/tabletti</b>	<b>12 mg/tabletti</b>
	Asykloviiri	848,0	848,0	848,00
	Avicel PH101	118,5	71,1	86,8
5	Veegum F	26,5*	53,0	53,0
	Primojel	42,0	42,0	42,0
	Povidoni K30	-	20,9	5,2
	Magnesiumstearaatti	9,4	9,4	9,4
10	Tabletin paino (mg)	<u>1044,4</u>	<u>1044,4</u>	<u>1044,4</u>

\* Veegum lisättiin tahnana - esimerkkiformula ei sisällä PVP-K30:ä sideaineena.

**Esimerkkejä asykloviiriformuloista**

	<b>Esimerkin numero</b>	<b>10 mg/tabletti</b>	<b>11 mg/tabletti</b>	<b>12 mg/tabletti</b>
	<b>Komponentti (mg/tabletti)</b>			
	Asykloviiri	800,0	800,0	800,0
	Avicel PH101	100,0	89,0	89,0
20	Veegum F	53,0	53,0	110,0
	Natriumtärkkelys- glykolaatti	42,0	42,0	42,0
	Povidoni K30	-	11,0	11,0
	Magnesiumstearaatti	9,4	9,4	9,9
25	Tabletin paino (mg)	<u>1004,4</u>	<u>1004,4</u>	<u>1061,9</u>

Esimerkin numero	16		17		18		19	
	paino-%	mg/tab- letti	paino-%	mg/tab- letti	paino-%	mg/tab- letti	paino-%	mg/tab- letti
Asykloviiri	79,95	848,0	75,54	795,00	65,47	689,00	55,00	583,00
Avicel PH101	8,86	89,0	8,86	89,00	8,86	89,00	8,86	89,00
Veegum F	5,28	53,0	10,00	106,00	20,00	212,00	30,00	318,00
Explotab	4,18	42,0	4,18	42,00	4,18	42,00	4,18	42,00
Povidoni K30	1,09	11,0	1,09	11,00	1,09	11,00	1,09	11,00
Magnesium- stearaatti	0,94	9,4	0,94	9,40	0,94	9,40	0,94	9,40
Tabletin	100,0	1052,4	100,0	1052,4	100,0	1052,4	100,0	1052,4

paino (mg)

Esimerkin numero	20		21		22	
	paino-%	mg/tabletti	paino-%	mg/tabletti	paino-%	mg/tabletti
Asykloviiri	45,32	477,00	84,3	890,00	44,93	848,00
Avicel PH101	8,86	89,00	8,86	89,0	8,86	157,76
Veegum F	40,00	424,00	1,00	10,60	40,00	712,22
Explotab	4,18	42,00	4,18	42,00	4,18	74,43
Povidone K30	1,09	11,00	1,09	11,00	1,09	19,41
Magnesium- stearaatti	0,94	9,40	0,94	9,40	0,94	16,74
Tabletin	100,00	1052,4	100,00	1052,4	100,0	1828,56

paino (mg)

Esimerkin numero	23		24		25		26	
	paino-%	mg/tab- letti	paino-%	mg/tab- letti	paino-%	mg/tab- letti	paino-%	mg/tab- letti
Asykloviiri	65,47	689,00	55,00	583,00	45,32	477,00	79,65	848,00
Avicel PH101	8,86	89,0	8,86	89,00	8,86	89,00	8,86	89,0
Veegum F	*20,00	(106,00 (106,00	*30,00	(159,00 (159,00	*40,00	(212,00 (212,00	5,28	53,0
Explotab	4,18	42,00	4,18	42,00	4,18	42,00	4,18	42,0
Povidoni K30	1,09	11,00	1,09	11,00	1,09	11,00	1,09	11,0
Magnesium- stearaatti	0,94	9,40	0,94	9,40	0,94	9,40	0,94	9,4
Tabletin	100,0	1052,4	100,0	1052,4	100,0	1052,4	100,0	1052,4

paino (mg)

\*Näissä esimerkeissä jakautetaan yhtä suuret määrät Vee-  
gumia rakeiden sisä- ja ulkopuolelle.

Esimerkin numero	27		28		29		30		31	
	paino-%	mg/tab- letti	paino-%	mg/tab- letti	paino-%	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	
Asykloviiri	84,43	848,00	84,68	848,00	84,93	848,00	848,0	848,0		
5 Avicel PH101	8,86	83,95	8,86	83,70	8,86	83,46	89,0	89,0		
Veegum F	0,50	4,74	0,25	2,36	0,00	0,00	-	-		
Bentoniitti	-	-	-	-	-	-	53,0	-		
Attapulgiitti	-	-	-	-	-	-	-	53,0		
10 Explotab	4,18	39,60	4,18	39,49	4,18	39,37	42,0	42,0		
Povidoni K30	1,09	10,32	1,09	10,30	1,09	10,27	11,0	11,0		
Magnesium- stearaatti	0,94	8,91	0,94	8,88	0,94	8,85	9,1	9,1		
Tabletin	100,00	995,53	100,00	992,73	100,00	989,95	1052,1	1044,1		
	paino (mg)									

15

Esimerkeissä 32 - 40 kuvataan keksinnön mukaisten tablettien valmistusta, joissa aktiivinen yhdiste on lamotrigiini.

Esimerkin numero	32		33		34		35		36		37		38	
	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	mg/tab- letti	
20 Lamotrigiini	100	5,0	5,0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Kalsium- 25 karbonaatti	95	-	-	-	95	-	-	95	-	-	-	-	-	
Laktoosi	-	34	35,0	15	-	98,1	84							
LHPC-LH11	25	-	-	-	25	-	-							
Veegum F	12	3,0	3,0	7,5	12,0	16,0	12							
Povidoni K30	3,0	0,6	0,6	1,5	3,0	3,2	3							
30 Explotab	10,0	2,0	1,2	6,0	-	12,8	10,0							
Natriumsakariini	2,5	0,5	0,5	-	-	-	-							
Aspartaami	-	-	-	4,0	7,5	-	7,5							
Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH101)	-	17	17	15	-	89,5	23							
35 Natriumdokusaatti	-	0,05	-	-	-	0,26	0,2							
Magnesium- stearaatti	2,5	0,4	0,4	1,5	2,5	3,2	2,5							
Tabletin	250	62,55	62,70	150,5	245	323,16	242,2							
	paino (mg)													

	<b>Esimerkin numero</b>	<b>39 mg/tabletti</b>	<b>40 mg/tabletti</b>
	Lamotrigiini	100,0	100,0
	Kalsiumkarbonaatti	95,0	90,0
5	Laktoosi		
	LHPC-LH11	25,0	25,0
	Veegum F	12,0	12,0
	Povidoni K30	3,0	3,0
	Explotab	-	10,0
10	Natriumsakariini	-	-
	Aspartaami	7,5	7,5
	Mikrokiteinen selluloosa (Avicel PH101)	-	-
	Natriumdokusaatti	-	-
15	Magnesiumstearaatti	2,5	2,5
	Tabletin paino (mg)	245,0	251,24

**Esimerkkejä muita aktiivisia yhdisteitä sisältävistä tablettiformuloista**

	<b>Esimerkin numero</b>	<b>41</b>	<b>42</b>	<b>43</b>	<b>44</b>	<b>45</b>
20	Aktiivinen yhdiste* (mg)	200,0	300,0	758,0	500,0	5,0
	Avicel PH101	50,0	64,0	83,0	-	17,0
	Explotab	12,3	21,0	40,0	27,0	2,5
	LHPC-LH11	50,0	-	41,0	87,0	-
25	Laktoosi	-	110,0	-	-	34,0
	Veegum F	16,7	27,0	50,0	71,0	3,0
	Sitruunahappomonohydraatti	-	-	0,8	-	-
	Natriumdokusaatti	-	-	0,8	-	-
	Natriumsakariini	-	-	0,5	-	-
30	Povidoni K30	3,3	10,8	20,0	20,0	0,7
	Magnesiumstearaatti	1,0	2,7	5,0	2,0	0,4
	Maute (ananas)	-	-	2,0	-	-
	Tabletin paino (mg)	333,3	535,5	1001,1	707,0	62,6

\*Aktiivinen yhdiste on kussakin esimerkeistä seuraava:

35 Esimerkki41 - 1-( $\beta$ -D-arabinofuranosyyli)-5-propynyliura-siili

Esimerkki 42 - allopurinoli

Esimerkki 43 - 2-[4-(4-kloorifenyyli)sykloheksyyli]-3-hydroksi-1,4-naftokinoni

Esimerkki 44 - parasetamoli

Esimerkki 45 - diatsepaami.

5

### Valmistusmenetelmä

Edellä esimerkeissä 1 - 45 kuvatut tabletit valmistettiin seuraavalla yleisellä menetelmällä:

10 (a) Valmistettiin kuiva seos kaikista komponenteista, povidonia/PVP 30:ä, natriumdokusaattia (jos läsnä) ja magnesiumstearaattia lukuun ottamatta;

(b) Povidoni/PVP K30 ja natriumdokusaatti (jos läsnä) liuotettiin alkoholin 50-%:iseen vesiliokseen rakeistusliuoksen muodostamiseksi;

15 (c) rakeistusliuos lisättiin kuivaan seokseen rakeiden muodostamiseksi;

(d) määrät rakeet kuivattiin leijukerroskuivaimessa;

(e) sitten rakeet siivilöitiin seulan läpi, jonka aukkojen läpimitta oli 1 000 µm;

20 (f) kuivatut rakeet sekoitettiin magnesiumstearaatin kanssa ja puristettiin tableteiksi.

Jos mautteita oli läsnä, ne lisättiin edellä kuvatussa sekoitusvaiheessa (f).

25 Tätä yleistä menetelmää valaistaan seuraavin erityisesimerkein.

### Esimerkki 8

#### Päällystämättömät tabletit

30 (a) Valmistettiin kuiva seos kaikista komponenteista povidonia/PVP 30:ä ja magnesiumstearaattia lukuun ottamatta käyttämällä Diosna P100:aa (voimakkaasti leikkaava sekoitin-rakeistin) 3 min:n ajan.

(b) Povidoni/PVP K30 liuotettiin alkoholin 50 prosenttiseen vesiliokseen rakeistusliuoksen muodostamiseksi.

(c) Rakeistusliuosta lisättiin noin 300 ml kg:aa (kuivapaino) kohden kuivaa seosta rakeiden muodostamiseksi. Märkäsekoitus kesti noin 5 min.

5 (d) Märkiä rakeita kuivattiin Aeromatic T3 -leijukerroskuivaimessa lämpötilassa 70 °C noin 30 min. Rakeiden kosteuspitoisuus oli noin 4 %.

(e) Sitten rakeet siivilöitiin seulan läpi, jonka aukkojen läpimitta oli 1000 µm, käyttämällä Jackson Crockatt No. 7 -seulaa.

10 (f) Kuivatut rakeet sekoitettiin magnesiumstearaatin kanssa käyttämällä Collette-sekoitinta noin 10 min:n ajan ja puristettiin tableteiksi käyttämällä Manesty D3 Rotary -puristinta, joka oli varustettu kapselin muotoisia tabletteja (kapletteja) vastaavilla meisteillä, joiden  
15 pituus oli noin 19,3 mm ja leveys 9,0 mm. Puristettiin tabletteja, joiden paino oli 1 052 mg ± 2 %.

Tätä rakeistustuotetta voidaan käyttää vahvuudeltaan muunlaisten dispergoituvien asykloviiritablettien, esimerkiksi 200 mg:n ja 400 mg:n tablettien, valmistukseen  
20 puristamalla kuivatusta rakeista 263 mg:n ja 526 mg:n painoisia tabletteja käyttämällä pyöreitä meistejä, joiden läpimitta on 11,0 mm ja vastaavasti 8,6 mm.

#### **Esimerkki 9**

##### **Kalvopäällysteiset tabletit**

25 Toistettiin esimerkissä 8 kuvatut vaiheet (a) - (f) pyöreän tabletin muodostamiseksi, joka päällystettiin siten kalvolla noudattamalla seuraavaa menettelyä.

Käytetty kalvopäällystyslaite oli Manesty Accella-cota 10. Päällystys suspensio ruiskutettiin tablettiytimille tavoitteena olevan painon nousun ollessa 0,5 - 1,0 %  
30 käyttämällä sopivia parametreja, jotka olivat seuraavat:

astian pyörimisnopeus (8,5 min<sup>-1</sup>)

ruiskutus (levitysnopeus noin 20 g/min)

sisääntulolämpötila (noin 75 °C)

35 ulosmenolämpötila (noin 53 °C).

Kalvolla päällystetyille tableteille levitettiin sitten PEG8000 -kiilto-  
päällyste, jolloin paino lisääntyi vielä 0,1 - 0,2 %.

#### Esimerkit 13 - 15

5           Esimerkissä sekoitetaan asykloviiri, Avicel PH101, natriumtärkkelysglykolaatti ja Veegum F kuivina sekoittimessa. Sitten seos rakeistetaan, kun on lisätty riittävä tilavuus alkoholin 50-%:ista vesiliuosta (IMS). Tuloksena olevat rakeet kuivataan, sekoitetaan magnesiumstearaatin  
10 kanssa ja puristetaan sitten tableteiksi.

#### Esimerkki 14

Käytetään muuten esimerkissä 13 kuvattua menettelyä rakeiden valmistamiseksi ja tablettien muodostamiseksi, mutta kuivan seoksen rakeistus tehdään seoksella, jossa on  
15 povidonia alkoholin 50-%:isessä vesiliuoksessa. Tuloksena olevien tablettien kalvopäällystys voidaan mahdollisesti tehdä käsittelemällä tabletit dispersiolla, joka sisältää valkoista Opadryä puhdistetussa vedessä, ja kuivaamalla  
20 päällystetyt tabletit, jotka kiilloitetaan sitten liuoksella, joka sisältää polyeteeniglykoli 8000:a, USNF, alkoholin 50-%:isessä vesiliuoksessa (IMS).

Esimerkin 15 kohdalla käytetään muuten esimerkissä 13 kuvattua menettelyä rakeiden valmistamiseksi ja tablettien muodostamiseksi, mutta kuivan seoksen rakeistus tehdään seoksella, jossa on povidonia alkoholin 50-%:isessä  
25 vesiliuoksessa.

#### Esimerkki 33

(a) Valmistettiin kuiva seos kaikista komponenteista povidonia/PVP 30:ä ja magnesiumstearaattia lukuun ottamatta käyttämällä Z-lavalla varustettua Morton Mixer-  
30 -sekoitinta ja sekoittamalla 10 min alhaisella nopeudella.

(b) Povidoni/PVP 30 liuotettiin alkoholin 50 prosenttiseen vesiliuokseen rakeistusliuoksen muodostamiseksi.

(c) Rakeistusliuosta lisättiin noin 350 ml kg:aa (kuivapaino) kohden kuivaa seosta rakeiden muodostamiseksi.

5 (d) Sekoitettiin märkää seosta noin 10 min. Märät rakeet siivilöitiin 2 000  $\mu\text{m}$ :n seulan läpi.

(e) Märkiä rakeita kuivatettiin Aeromatic-leijukeroskuivaimessa lämpötilassa 70 °C noin 25 min.

(f) Sitten rakeet siivilöitiin seulan läpi, jonka aukkojen läpimitta oli 1 000  $\mu\text{m}$ .

10 (g) Kuivatut rakeet sekoitettiin magnesiumstearaatin kanssa käyttämällä pyörivää Rotomixer-sekoitinta 5 min:n ajan ja puristettiin tableteiksi käyttämällä Manesty D3 Rotary -puristinta, joka oli varustettu pyöreillä (normaali kaarevuus) meisteillä ja muoteilla, joiden läpimitta oli 5,6 mm. Puristettiin tabletteja, joiden  
15 paino oli 62,55 mg  $\pm$  2 %.

Mautteita voidaan lisätä edellä kuvatun vaiheen (g) aikana.

20 50 mg:n tabletin kohdalla käytettiin muuten samaa menettelyä, mutta käytettiin muottia, jonka läpimitta oli 11,8 mm ja puristettiin tabletteja, joiden paino oli 625,5 mg  $\pm$  2 %.

25 Lamotrigiinitabletit voitaisiin mahdollisesti päällystää käyttämällä esimerkin 9 yhteydessä kuvattua menettelyä.

Edellä olevien esimerkkien mukaisesti valmistetut tabletit testattiin sitten seuraavasti.

#### **Tablettien tutkimiseen käytetyt menetelmät**

30 1. **Tablettien keskimääräinen paino:** Punnittiin 20 tablettia analyysivaa'alla ja laskettiin tabletin keskimääräinen paino.

2. **Tablettien murtolujuus (kp):** Testattiin yksitel-  
len 5 tablettia käyttämällä Schleuniger-murskauslujuusko-  
estinta ja laskettiin keskimääräinen murtolujuus.

3. Murenevuus (häviö, %): 10 tarkasti punnitulle tablettille tehtiin 10 minuutin murenevuustesti käyttämällä Roche Friabilator -laitetta. Tableteilta poistettiin pöly, ne punnittiin ja laskettiin murenevuuden aiheuttama painohäviö prosentteina alkuperäisestä painosta.

4. Dispergoitumisaika DT (BP 1988): Testattiin 6 tablettia edellä määritellyn dispergoituville tableteille tarkoitetun BP-testin mukaisesti (ilman levyjä). Tässä testissä käytetään vettä, jonka lämpötila on 19 - 21 °C.

5. Dispersion laatu: Dispergoituville tableteille tarkoitetun BP-testin mukaisesti, jolla mitataan dispersion yhtenäisyyttä (BP 1988, vol. II, s. 895), laitettiin kaksi tablettia 100 ml:aan vettä, jonka lämpötila oli 19 - 21 °C, ja annettiin niiden dispergoitua. Syntyi tasainen dispersio, joka läpäisi 710 µm:n seulan.

#### Rakeiden tutkimiseen käytetyt menetelmät

1. Kuivaushäviö (LOD): Rakeiden jäännöskosteuspitoisuus (LOD) määritettiin 3 - 4 g:n näytteestä käyttämällä Computrac-kosteusanalysointilaitetta, joka oli säädetty lämpötilaan 90 °C ja jota käytettiin valmistajan esittämän menettelyn mukaisesti.

2. Painokeskivertolämpimitta (WMD): 10 g:n näytettä seulottiin 2 min sopivalla taajuudella ja seulan amplitudilla Allen Bradley -ääniseulontalaitteessa valmistajan ohjeiden mukaisesti. Käytettiin 710, 500, 355, 250, 150, 106 ja 53 µm:n seuloja. WMD laskettiin seulat läpäisevien jakeiden kumulatiivisesta prosenttiosuudesta käyttämällä tietokoneohjelmaa.

## Asykloviirirakeiden ja -tablettien testitulokset

Esim. nro	Tabletin todellinen keskipaino (mg)	Tabletin tavoitepaino (mg)	Keskim. paksaus (mm)	Keskim. murto- lujuus (kp)	Mure- ne- vuus (%)	Hajoamis aika ** (min,s)		Rakeiden omin. Kuivaus- häviö (% LOD)	Paino- keskiv. läpim. WMD (µm)	Tabletin muoto/ maksimi- läpi- mitta	
						Ensimm. tab- letti	Viim. tab- letti				
5	-	1248,0	-	11,0	-		12'17"	1,43	-	kapletti*	
	-	1048,0	-	11,6	-		7'26"	1,59	-	kapletti	
10	1176	1163,2	-	10,7	-	>10'	>10"	2,28	-	pyöreä 14,0 mm	
	-	1191,7	-	13,7	-		4'50"	1,18	-	pyöreä 14,0 mm	
15	1053	1055,5	-	15,0	-		4'21"	1,75	186	pyöreä 14,0 mm	
	983	989,95	5,46	10,8	0,34	6'27"	7'26"	1,43	315	kapletti	
	1022	1048,4	-	7,2	2,74		0'33"	1,31	233	kapletti	
	1046	1048,4	-	12,8	0,47		0'42"	1,31	233	kapletti	
	1048	1048,4	-	17,1	0,19		0'44"	1,31	233	kapletti	
20	1049	1052,4	7,0	14,6	0,18		0'35"	4,06	138	kapletti	
										(päällystämätön)	
	1053	1062,4	6,99	16,1	mitätön		1'05"	4,06	138	kapletti	
										(päällystetty)	
25	-	1044,4	-	14,4	0,11	-	0'32"	2,65	123	kapletti	
	-	1044,4	-	15,3	0,24	-	0'46"	1,46	196	kapletti	
	-	1044,4	-	13,3	0,73	-	0'27"	1,76	105	kapletti	
										13, 14, 15***	
	1051,24	1052,4	7,1	11,6	0,49	0'46"	0'49"	1,12	185	kapletti	
	1059,54	1052,4	7,0	11,8	0,46	0'28"	0'30"	2,18	125	kapletti	
30	1060,79	1052,4	6,90	11,5	0,62	0'17"	0'19"	1,46	178	kapletti	
	1053,4	1052,4	6,70	11,6	0,71	0'19"	0'24"	2,00	73	kapletti	
	1057,6	1052,4	6,71	9,1	2,45	0'20"	0'23"	1,81	90	kapletti	
	1048,8	1052,4	7,24	11,5	0,85	2'18"	2'59"	1,15	341	kapletti	
35	1743,9	1828,56	10,40	11,6	2,19	0'29"	0'31"	1,84	83	kapletti	
	1054,2	1052,4	6,90	11,5	0,09	0'43"	0'51"	1,84	157	kapletti	
	1059,1	1052,4	6,90	11,4	0,02	0'55"	1'00"	0,68	142	kapletti	
	1052,6	1052,4	6,70	11,9	0,09	1'30"	1'42"	1,59	118	kapletti	
	26a)#	130,6	131,55	2,80	4,1	0,56	0'25"	0'28"	1,34	296	7,4 mm pyöreä
40	26b)#	526,0	526,2	4,81	12,84	0,79	0'26"	0'30"	1,34	296	11,0 mm pyöreä
	26c)#	1216,5	1215,0	8,20	11,10	0,83	0'45"	0'51"	1,34	296	kapletti
	27	125,7	124,4	3,68	3,68	0,71	0'33"	0'39"	1,21	334	7,4 mm pyöreä

### Asykloviirirakeiden ja -tablettien testitulokset (jatkuu)

Esim. nro	Tabletin todelli- nen keski- paino (mg)	Tabletin tavoite- paino (mg)	Keskim. paksuus (mm)	Keskim. murto- lujuus (kp)	Mure- ne- vuus (%)	Hajoamisaika ** (min.s)		Rakeiden omin. Kuivaus- häviö (% LOD)	Paino- keskiv. läpim. WMD (µm)	Tabletin muoto/ maksimi- läpi- mitta
						Ensimm. tab- letti	Viim. tab- letti			
5	124,7	124,1	2,78	3,55	0,65	0'44"	0'47"	1,90	332	7,4 mm pyöreä
10	982,9	989,95	5,46	10,8	0,34	6'27"	7'26"	1,43	315	kapletti
	1041,2	1052,1	-	11,8	-	1'30"	1'55"	1,62	227	kapletti
	1038,6	1044,4	-	16,6	1,59	1'50"	2'10"	1,96	150	kapletti

\* Kapletin keskimääräiset mitat olivat: pituus 19,3 mm, leveys 9,0 mm, paksuus 7,0 mm.

15 \*\* Hajoamisajat mitattiin dispergoituville tableteille tarkoitetun BP-testin mukaisesti. Kaikki dispersiot läpäisivät 710 µm:n seulan (BP-testi dispersion yhtenäisyyden mittaamiseksi).

20 # Sama raeformula, mutta erilaiset puristusvoimat, jolloin saatiin suunnilleen seuraavat määrät asykloviiriä tablettia kohden: a = 100 mg, b = 400 mg ja c = 925 mg.

\*\*\* Esimerkit 13, 15 ja 15 hajosivat aikavälillä 0 min 30 s - 1 min 30 s.

## Lamotrigiinirakeiden ja -tablettien testitulokset

Esim. nro	Tabletin todellisen keskipaino (mg)	Tabletin tavoitepaino (mg)	Keskim. paksaus (mm)	Keskim. murto- lujuus (kp)	Mure- ne- vuus (%)	Hajoamis aika ** (min,s)		Rakeiden omin. Kuivaus- häviö (% LOD)	Paino- keskiv. läpim. WMD (µm)	Tabletin muoto/ maksimi- läpim. (mm)	
						Ensimm. tab- letti	Viim. tab- letti				
5	32	251,0	250,0	-	4,8	1,32	-	0'24"	2,28	74	pyöreä/8,6
	33a)##	62,06	62,55	2,30	1,5	0,9	-	0'09"	1,90	98	pyöreä/5,6
10	33b)	630,0	625,5	5,40	9,6	0,71	-	0'33"	1,90	98	pyöreä/11,8
	34	61,95	62,70	2,27	1,3	1,3	-	0'06"	1,96	102	pyöreä/5,6
	35	150,2	150,5	3,32	4,5	1,01	0'23"	0'26"	3,9	168	pyöreä/7,4
	36	245,7	245,0	-	4,9	1,44	-	0'20"	3,0	-	pyöreä/8,6
	38	237,5	242,2	3,79	5,2	1,42	0'30"	0'36"	3,1	182	pyöreä/8,6
15	40a)+	62,4	62,8	-	1,5	1,10	-	0'19"	1,4	-	pyöreä/5,6
	40b)+	248,7	251,24	-	4,5	1,54	-	0'44"	1,4	-	pyöreä/8,6

+ Tabletit, jotka sisälsivät a) 25 mg ja b) 100 mg lamotrigiiniä, valmistettiin muuttamalla tabletin puristusvoimaa.

## Tabletit, jotka sisälsivät a) 5 mg ja b) 50 mg lamotrigiiniä, valmistettiin muuttamalla tabletin puristusvoimaa.

### 25 Rakeiden ja tablettien testitulokset muiden aktiivisten aineiden ollessa kyseessä

Esim. nro	Tabletin todellisen keskipaino (mg)	Tabletin tavoitepaino (mg)	Keskim. murto- lujuus (kp)	Mure- ne- vuus (%)	Hajoamis aika ** (min,s)		Rakeiden ominaisuudet Kuivaus- häviö (% LOD)	Paino- keskiv. läpim. WMD (µm)	Tabletin muoto/ koko (mm)	
					Ensimm. tab- letti	Viim. tab- letti				
30	41	-	333,3	9,5	0,31	0'28"	0'32"	1,40	112	pyöreä/9,4
	42	536,7	535,5	9,0	0,87	0'45"	0'50"	1,00	246	pyöreä/10,0
35	43	993,6	1001,1	17,0	1,26	0'50"	1'05"	1,87	167	pyöreä/14,0
	44	706,7	707,0	16,5	0,80	0'45"	0'50"	1,90	83	pyöreä/12,6
	45	63,3	62,6	2,6	0,79	0'05"	0'07"	2,06	-	pyöreä/5,6

\*\* Kaikki dispersiot läpäisivät 710 µm:n seulan (BP-testi dispersion yhtenäisyyden mittaamiseksi).

Tehtiin hiukkaskokoanalyysi esimerkin 9 mukaisen tabletin dispersiosta seuraavalla menetelmällä.

Hiukkaskokojakautuma määritettiin Malvern 2600 -hiukkasanalysointilaitteella seuraavasti. Laite säädettiin analysoimaan nesteessä olevia hiukkasia ja sen yhteydessä käytettiin magneettisekoitinta. Käytettiin linssiä, jonka polttoväli oli 300 mm.

1. Tabletti dispergoidaan 100 ml:aan deionisoitua vettä.

2. Liuosta sekoitetaan noin 2 tuntia.

3. Liuos suodatetaan tai sentrifugoidaan, niin että saadaan neste, jonka pitäisi olla kylläinen kaikkien tabletissa olevien aineosien suhteen.

4. Dispergoidaan toinen tabletti 50 ml:aan kylläistä nestettä antaen 3 min aikaa täydellisen dispergoitumisen tapahtumiselle. Sekoitetaan voimakkaasti, otetaan dispersionäyte 5 min:n kuluessa ja lisätään sitä riittävä määrä kylläistä nestettä sisältävään Malvern PIL -kennoon lukeman 0,15 - 0,30 saamiseksi. Analysoidaan näyte.

Hiukkaskokojakautuma oli seuraava:

Hiukkaskoko (tilavuudeltaan vastaavan pallon koko):

< 710  $\mu\text{m}$  - 100 %

< 300  $\mu\text{m}$  - 98,7 %

< 200  $\mu\text{m}$  - 86,7 %

< 130  $\mu\text{m}$  - 50 % (keskivertohiukkaskoko).

**Patenttivaatimukset**

1. Veteen dispergoituva tabletti, joka käsittää aktiivista aineosaa, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu  
5 2 - 90 paino-% lamotrigiiniä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, ja 50 - 95 paino-% asykloviiriä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, yhdessä 0,25 -  
10 40 paino-% farmaseuttisesti hyväksyttävää turpoavaa savea, joka on läsnä tabletin rakeiden sisällä, jolloin saadaan aikaa tabletti, joka pystyy dispergoitumaan veteen 3 minuutin kuluessa, niin että syntyy dispersio, joka pystyy läpäisemään seulan, jonka aukkokoko on 710 µm, dispergoituvia tabletteja koskevan testin mukaisesti, joka määritellään teoksessa British Pharmacopoeia 1988, vol. II, s.  
15 895.

2. Veteen dispergoituva kalvopäällysteinen tabletti, joka käsittää aktiivista aineosaa, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu 2 - 90 paino-% lamotrigiiniä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, ja 50 - 95 paino-%  
20 asykloviiriä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, yhdessä 0,25 - 40 paino-% farmaseuttisesti hyväksyttävää turpoavaa savea, joka on läsnä tabletin rakeiden sisällä, jolloin saadaan aikaan kalvopäällysteinen tabletti, joka pystyy dispergoitumaan veteen 5 minuutin kuluessa, niin että syntyy dispersio, joka pystyy läpäisemään seulan, jonka aukkokoko on 710 µm, dispergoituvia tabletteja koskevan testin mukaisesti, joka määritellään teoksessa British Pharmacopoeia 1988, vol. II, s. 895.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen tabletti,  
30 joka kykenee dispergoitumaan veteen 2 minuutin kuluessa.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen tabletti, jonka dispersio sisältää hiukkasia, joilla on sellainen hiukkaskokojakauma, että 100 % on kooltaan alle 710 µm, ja yli 50 % alle 300 µm.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen tabletti, jonka dispersio sisältää hiukkasia, joilla on sellainen hiukkas-  
kokojakauma, että 100 % on kooltaan alle 710  $\mu\text{m}$ , yli 70 %  
alle 300  $\mu\text{m}$  ja yli 50 % alle 200  $\mu\text{m}$ .

5           6. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen tabletti,  
jossa turpoava savi käsittää smektiittiä tai attapulgiit-  
tia.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen tabletti, jossa  
smektiitti valitaan montmorillonittiryhmästä.

10           8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen tabletti, jossa  
montmorillonitti on Veegum F tai bentoniitti.

9. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen tabletti,  
jossa turpoavaa savea on läsnä tabletin rakeiden sisällä  
1 - 40 paino-%.

15           10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen tabletti, jossa  
turpoavaa savea on läsnä 1 - 10 paino-%.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen tabletti, jossa  
turpoavaa savea on läsnä 5 - 10 paino-%.

20           12. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen tabletti,  
joka käsittää lisäksi hajotusainetta.

13. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen tabletti,  
jossa aktiivinen aineosa on asykloviiri.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen tabletti, jossa  
asykloviiriä on läsnä 60 - 95 paino-%.

25           15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen tabletti, joka  
käsittää 200 - 800 mg asykloviiriä ja jolla on seuraava  
formula: 70 - 90 paino-% asykloviiriä, 0,25 - 5 paino-%  
povidonia tai esihyydytettyä tärkkelystä, 0,5 - 30 paino-%  
Veegum F:ää tai bentoniittia, 5 - 25 paino-% mikrokiteistä  
30 selluloosaa tai LHPC-LH11:ä, 0 - 8 paino-% natriumtärkke-  
lysglykolaattia, 0,25 - 2 paino-% magnesiumstearaattia ja  
mahdollisesti 0,1 - 2 paino-% Opadry-kalvopäälystyskompo-  
siittia tai 0,1 - 0,5 paino-% polyeteeniglykoli 8 000  
-kalvopäälystyskomposiittia.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen tabletti, jolla on seuraava formula: 75 - 85 paino-% asykloviiriä, 0,5 - 2 paino-% povidonia tai esihyydytettyä tärkkelystä, 0,5 - 10 paino-% Veegum F:ää tai bentoniittia, 5 - 15 paino-%  
5 mikrokiteistä selluloosaa tai LHPC-LH11:ä, 0 - 5 paino-% natriumtärkkelysglykolaattia, 0,25 - 2,0 paino-% magnesiumstearaattia, ja mahdollisesti 0,1 - 1,0 paino-% Opadry-kalvopäällystyskomposiittia tai 0,1 - 0,2 paino-% polyeteeniglykoli 8 000 -kalvopäällystyskomposiittia.

10 17. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen tabletti, jossa aktiivien aineosa on lamotrigiini.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen tabletti, joka käsittää 25 - 200 mg lamotrigiiniä ja jolla on seuraava formula: 30 - 50 paino-% lamotrigiiniä, 26 - 46 paino-%  
15 kalsiumkarbonaattia, 5 - 30 paino-% LHPC-LH11:ä tai mikrokiteistä selluloosaa, 0,25 - 30 paino-% Veegum F:ää tai bentoniittia, 1 - 8 paino-% povidonia tai esihyydytettyä tärkkelystä, 0 - 8 paino-% natriumtärkkelysglykolaattia, 0,25 - 2 paino-% magnesiumstearaattia, ja mahdollisesti  
20 0,1 - 2 paino-% Opadry-kalvopäällystyskomposiittia tai 0,1 - 0,5 paino-% polyeteeniglykoli 8 000 -kalvopäällystyskomposiittia.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen tabletti, jolla on seuraava formula: 35 - 45 paino-% lamotrigiiniä, 31 -  
25 41 paino-% kalsiumkarbonaattia, 5 - 15 paino-% LHPC-LH11:ä tai mikrokiteistä selluloosaa, 0,25 - 10 paino-% Veegum F:ää tai bentoniittia, 2 - 5 paino-% povidonia tai esihyydytettyä tärkkelystä, 0 - 5 paino-% natriumtärkkelysglykolaattia, 0,25 - 1 paino-% magnesiumstearaattia, ja mahdollisesti  
30 0,25 - 1 paino-% Opadry-kalvopäällystyskomposiittia tai 0,1 - 0,2 paino-% polyeteeniglykoli 8 000 -kalvopäällystyskomposiittia.

20. Patenttivaatimuksen 17 mukainen tabletti, joka käsittää 5 - 50 mg lamotrigiiniä ja jolla on seuraava formula: 3 - 13 paino-% lamotrigiiniä, 50 - 60 paino-% lak-  
35

toosia tai kalsiumkarbonaattia, 20 - 35 paino-% mikroki-  
teistä selluloosaa tai LHPC-LH11:ä, 0 - 8 paino-% natrium-  
tärkkelysglykolaattia, 0,25 - 30 paino-% Veegum F:ää,  
1,0 - 8,0 paino-% povidonia K30 tai esihyydytettyä tärkke-  
lystä, 0 - 0,5 paino-% natriumdokusaattia, 0 - 3 paino-%  
5 natriumsakariinia, 0,25 - 2 paino-% magnesiumstearaattia,  
ja mahdollisesti 0,1 - 2,0 paino-% Opadry-kalvopäällystys-  
komposiittia tai 0,1 - 0,5 paino-% polyeteeniglykoli 8 000  
-kalvopäällystyskomposiittia.

10 21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen tabletti, jolla  
on seuraava formula: 5 - 11 paino-% lamotrigiiniä, 53 -  
59 paino-% laktoosia tai kalsiumkarbonaattia, 24 - 30 pai-  
no-% mikrokiteistä selluloosaa tai LHPC-LH11:ä, 0 - 5 pai-  
no-% natriumtärkkelysglykolaattia, 0,25 - 10 paino-% Vee-  
15 gum F:ää, 2 - 5 paino-% povidonia K30 tai esihyydytettyä  
tärkkelystä, 0,5 - 0,15 paino-% natriumdokusaattia,  
0,5 - 2 paino-% natriumsakariinia, 0,25 - 1 paino-% mag-  
nesiumstearaattia, ja mahdollisesti 0,1 - 1 paino-% Opa-  
dry-kalvopäällystyskomposiittia tai 0,1 - 0,2 paino-% po-  
20 lyeteeniglykoli 8 000 -kalvopäällystyskomposiittia.