



F1000097690B



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLAGGNINGSSKRIFT 97690

C (45) **Patentti myönnetty**
Patent meddelat 10 02 1997

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

A 61K 47/30, 9/16, 31/44, 31/18

(21) Patentihakemus - Patentansökning	901195
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	09.03.90
(24) Alkupaivä - Löpdag	09.03.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	11.09.90
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.96
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
10.03.89 JP 1-58684 P	

(71) Hakija - Sökande

1. **Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.**, No. 3-11, Nihonbashihoncho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Ohmura, Tadayoshi**, No. 3-11, Takayanagi 2-chome, Fujieda-shi, Shizuoka, Japan, (JP)
2. **Fukui, Muneo**, No. 13-14, Minamisurugadai 5-chome, Fujieda-shi, Shizuoka, Japan, (JP)
3. **Sugiura, Hiroshi**, No. 46, Kamikosugi, Oigawacho, Shida-gun, Shizuoka, Japan, (JP)
4. **Yoneya, Satoru**, No. 4-15-214, Satsukicho, Shizuoka-shi, Shizuoka, Japan, (JP)
5. **Hosono, Toshiharu**, No. 11-8-10A, Yahata 4-chome, Shizuoka-shi, Shizuoka, Japan, (JP)
6. **Kajiyama, Atsushi**, No. 20-4-2-208, Negishi 5-chome, Urawa-shi, Saitama, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: **Leitzinger Oy**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Lääkkeen vapautumista kontrolloiva koostumus
Komposition som kontrollerar frigöring av läkemedel

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 40590 (A 61K 9/22), EP A 136103 (A 61K 31/18), EP A 287536 (A 61K 9/58)
US A 4758437 (A 61K 9/14)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee päällystemateriaalia kontrolloimaan lääkkeen vapautumista, joka materiaali on käyttökelpoinen pitkävaikutteisiin formulaatioihin, esimerkiksi kerran päivässä antoon, ja pitkävaikutteiseen rakeiseen koostumukseen, joka sisältää lääketta (erityisesti tavanomaisesti vaikeasti pitkävaikutteiseen muotoon valmistettavaa), joka on päällystetty päällystemateriaalilla. Tämä koostumus voidaan sekoittaa muiden rakeisten lääkeformulaatioiden kanssa. Lääkkeen vapautumista kontrolloiva päällystemateriaali sisältää erityisessä suhteessa 1 erityistä veteen liukenematonta ja alhaisen vedenläpäisevyyden omaavaa polymeeriä ja 2 materiaalia, jotka poikkeavat toisistaan liukoisuksiensa pH-riippuvuuden suhteen (pH:sta riippuvia polymeerimateriaaleja).

Uppfinningen avser ett överdragningsmaterial för kontrollering av frigöring av läkemedel, vilket material är användbart i formulationer med långvarig verkan, till exempel till dosering en gång per dag, och till en komposition med långvarande verkan omfattande ett läkemedel (speciellt sådant, som är svårt att preparera till en form med långvarig verkan) överdragen med överdragningsmaterialet. Denna komposition kan blandas ihop med andra granulära läkemedelsformulationer. överdragningsmaterialet för kontrollering av frigöring av läkemedel omfattar i ett specifikt förhållande 1 specifikt, i vatten olöslig polymer med låg vattenpermeabilitet och 2 materialer, som skiljer sig från varandra i pH-beroende av deras lösligheter (pH-beroende polymermaterialer).

Lääkkeen vapautumista kontrolloiva koostumus - Komposition som kontrollerar frigöring av läkemedel

5 Tämä keksintö koskee lääkkeen vapautumista kontrolloivaa koostumusta, joka päällystemateriaali on käyttökelpoinen pitkävaikutteisiin formulaatioihin, esimerkiksi kerran päivässä antoon.

10 Pitkävaikutteisilla formulaatioilla on lääkehoitoon monia etuja, koska annostelutaajuus alenee, ja tämä lisää mukautuvuutta määrätyn annosteluohjeen kanssa. Eri tyyppisiä formulaatioita on tutkittu pitkävaikutteisen formulaation kehittämiseksi. Monilla lääkkeillä on kuitenkin ollut
15 vaikeaa kehittää riittävän pitkävaikutteisista formulaatiota, erityisesti sellaista, joka antaa vereen nopeasti tehokkaan lääkekonsentraation annon jälkeen ja pitää veressä yllä lääkkeen vakiokonsentraatiota pitkän ajan.

20 Oraalisesti annettujen lääkkeiden viipymäaika ohutsuolessa on noin 2 - 6 h, ja absorptionopeus ruoansulatuskanavassa vaihtelee suuresti ruoansulatuskanavan eri kohdissa. Yleensä lääkkeet absorboituvat huonosti mahaosasta, ja absorboituvat pääosin ohutsuolessa. Lääkkeen absorptionopeus laskee järjestyksessä pohjukansuoli, tyhjäsuoli ja sykkyräsuoli,
25 ja lääke absorboituu paksusuolessa (erityisesti paksusuoli) tuskin lainkaan tai hyvin alhaisella nopeudella. Siten pitkävaikutteisen formulaation suunnittelussa on otettava huomioon lääkkeen tyyppi ja ruoansulatuskanavan absorptio-ominaispiirteet. Tähän mennessä on tutkittu erilaisia
30 menetelmiä pyrkimyksenä tällaisten ongelmien ratkaiseminen.

35 Tyypillinen esimerkki tällaisista menetelmissä on binääri-
nen termodynaaminen läpikuljetuslaite yhtiöltä Alza Corp. (patenttijulkaisu JP-A-6041609, käsite "JP-A" tässä käytettynä on "tutkimaton japanilainen patenttihakemus"). Laite käsittää läpikuljetuskammion, jossa on jakautumisseinä ja joka koostuu ainakin osittain semiläpäisevästä materiaalis-

ta. Muodostuneista erotetuista kammioista ensimmäinen sisältää ensimmäistä ja toinen kammio sisältää toista läpikuljetuskoostumusta. Ulkopuolelta kulkee ensimmäinen kanava kammion läpi ensimmäiseen läpikuljetuskoostumukseen kuljettamaan lääkkeen ulkopuolelle. Laite voi kuljettaa 5 jatkuvasti täsmällisen määrän lääkettä halutussa kehon kohdassa ja on riippumaton kehon pH-arvosta (O-luokan vapautuminen). Lääkkeitä, jotka ovat hyvin riippuvaisia absorptiokohdan ominaisuuksista tai taipuvaisia metaboloitumaan, ei voi absorboitua riittävästi O-asteen vapautumistyyppin pitkävaikutteisista farmaseuttisista valmisteista. 10

Nikardipiinin (yleisnimi) hydrokloridia pidetään vaikeana pitkävaikutteiseksi valmisteiksi formuloitavana, mutta 15 olemme aikaisemmin saavuttaneet jonkin verran pitkävaikutteisen formulaation päällystämällä pieniä rakeisia ytimiä, kuten Nonparell (tavaramerkki, valmistaja Freund Sangyo K.K.) nikardipiinihydrokloridilla, suolistossa ja/tai vatsassa liukoisella perusmateriaalilla ja pinta-aktiivisella aineella, ja päällystämällä tuotteen edelleen lääkkeen 20 vapautumista kontrolloivalla materiaalilla, kuten Eudragit RL:llä (tavaramerkki, valmistaja Rohm ja Haas Co., etyyliakrylaatti/metyylimetakrylaatti/trimetyyliammonioetyylimetakrylaattikloridi-sekapolymeri (1:2:0,2) (JP-A-58-116414). 25 Tätä rakeista formulaatiota on sovellettu käytännössä melko pitkävaikutteisena valmisteena kahdesti päivässä tapahtuvaan antoon, mutta sitä ei voida käyttää tyydyttävästi keran päivässä tapahtuvaan antoon. Tämän keksinnön hakijat ovat suorittaneet erilaisia tutkimuksia tarkoituksenaan 30 saavuttaa kerran päivässä oraalisesti annettava formulaatiotyyppi lääkkeisiin, jotka on vaikea formuloida tyydyttävän pitkävaikutteiseen muotoon, ja ovat saavuttaneet lääkkeen vapautumista kontrolloivan päällystemateriaalin sekoittamalla erityisessä suhteessa spesifistä veteen liukenevatonta ja alhaisen vedenläpäisevyyden omaavaa polymeeriä 35 (a) ja ainakin 2 materiaalia (tavallisesti polymeerejä) (b) ja (c), jotka poikkeavat toisistaan liukoisuutensa pH-riip-

puvuudessa, nimittäin pH:sta riippuvia materiaaleja, (jolloin esimerkiksi (b) on liukoinen vain pH-arvoissa yli 6, ja pH-arvoissa yli 7), ja ovat keksineet, että näin saatu lääkkeen vapautumista kontrolloiva päällystemateriaali voi odottamattomalla tavalla antaa erinomaiset lääkkeiden liu-

5 kenemistulokset.

Kaikki tässä käytetyt osat, suhteet ja prosenttiosuudet ovat painon mukaan, ellei toisin ole määritelty.

10

Tämä keksintö koskee lääkkeen vapautumista kontrolloivaa päällystekoo-
stumusta, joka koostuu olennaisesti:

(a) määrästä noin 60 - 85 paino-osaa etyyliakrylaatti/metyylimetakrylaatti/trimetyyliammonioetyylimetkarylaattikloridi-sekapolymeeriä (1:2:0,1, moolisuhde),

15

(b) metyyylimetakrylaatti/metakryylihappo-sekapolymeeriä (1:1, moolisuhde), ja

20

(c) metyyylimetakrylaatti/metakryylihappo-sekapolymeeriä (2:1, moolisuhde), jolloin sekapolymeerien (b) ja (c) kokonaismäärä on noin 15 - 40 paino-osaa; ja mahdollisesti

25

(d) määrästä 0 - noin 30 paino-osaa edellä olevien sekapolymeerien (a), (b) ja (c) kokonaismäärästä etyyliakrylaatti/metyylimetakrylaatti/trimetyyliammonioetyylimetyyliakrylaattikloridi-sekapolymeeriä (1:2:0,2, moolisuhde).

30

Kuvat 1 ja 2 osoittavat tulokset testiesimerkistä 1, liu-
kenemistesti.

Kuva 3 esittää testiesimerkin 2 tuloksen.

35

Kuva 4 esittää testiesimerkin 3 tuloksen.

Kuva 5 esittää testiesimerkin 4 tuloksen.

Kuva 6 esittää testiesimerkin 5 tuloksen.

Kuva 7 esittää testiesimerkin 6 tuloksen.

- 5 Tämän keksinnön mukaisen päällystemateriaalin lääkkeenvapautumisnopeus pH-arvossa 7,2 on 20 - 70 % (edullisesti 30 - 50 %) 3 h:ssa, ja päällystemateriaali antaa lääkkeen nopean vapautumisen 3 h jälkeen; lääkkeen vapautumisnopeus pH-arvossa 7,5 on yli 50 % (edullisesti yli 70 %) 2 h:ssa.
- 10 Tämän keksinnön mukaisella päällystemateriaalilla on siten ihanteelliset lääkkeen vapautumisominaisuudet.

Edellä oleva sekapolymeeri (a) on sopivasti veteen liukenematon suurimolekyyllipainoinen materiaali (esimerkiksi 15 molekyyllipaino noin 150 000), jolla on pieni vedenläpäisevyys. Sopiva sekapolymeeri (a) on kaupallisesti saatavissa tavaramerkillä Eudragit RS (valmistaja Rohm ja Haas Co., esimerkiksi Eudragit RS 100). Sekapolymeerit (b) ja (c) ovat sopivasti suurimolekyyllipainoisia materiaaleja (esimerkiksi 20 molekyyllipaino noin 135 000); ne poikkeavat edullisesti toisistaan liukoisuuksiensa pH-riippuvuuden suhteen, jolloin esimerkiksi sekapolymeerillä (b) on liukoisuutta vain pH-arvossa yli 6,0 ja sekapolymeerillä (c) on liukoisuutta vain pH-arvossa yli 7,0, jolloin sekapolymeerit 25 ovat liukenemattomia tai niukkaliukoisia näiden kulloistenkin pH-arvojen alapuolella. Sopivat sekapolymeerit (b) ja (c) ovat myös kaupallisesti saatavia, sekapolymeeri (b) tavaramerkillä Eudragit L (valmistaja Rohm ja Haas Co., esimerkiksi Eudragit L 100) ja sekapolymeerit (c) tavaramerkillä Eudragit S (valmistaja Rohm ja Haas Co., esimerkiksi Eudragit S 100), ja ne ovat käytännön käytössä suolistossa liukoisina perusmateriaaleina. Sekapolymeeri (d) on sopivasti veteen liukenematon suurimolekyyllipainoinen materiaali (esimerkiksi molekyyllipaino noin 150 000), jolla 35 on suurempi turpoaminen ja veden tunkeutuminen, kuin sekapolymeerillä (a). Sopiva sekapolymeeri (d) on kaupallisesti saatavissa esimerkiksi tavaramerkillä Eudragit RL (valmis-

taja Rohm ja Haas Co., esimerkiksi Eudragit RS 100L -
aikaisempi nimi: Eudragit RL 100).

Sekapolymeerin (c) määrä on edullisesti 0,4 - 2,3-kertainen
5 suhteessa sekapolymeerin (b) määrään. Haluttaessa tämän
keksinnön mukaiseen päällystemateriaaliin voidaan lisätä
pehmittimiä, voiteluaineita, makuaineita, hajusteita ja
vastaavia (nimittäin tavanomaisten formulaatioiden tavan-
omaisia lisäaineita). Tällaisten lisäaineiden määrä ei
10 tavallisesti ole yli 20 %, edullisesti ei yli 10 %.

Kuten alla olevasta liukenemistestistä ilmenee (testiesi-
merkki 1), tämä keksinnön mukaisella lääkkeen vapautumista
kontrolloivan päällystemateriaalilla on tyypillisesti
15 alhainen liukenemisnopeus pH-arvolla 1,2 (noin 5 - 20 %
3 h:ssa); mutta pH-arvolla 7,2 tällä päällystemateriaalilla
on kontrolloitu liukenemisnopeus 30 - 50 % 3 h:ssa, ja
nopea liukeneminen 3 h:n jälkeen, ja pH-arvolla 7,5 liuke-
nemisnopeus on yli 70 % 2 h:ssa. Siten tämän keksinnön
20 mukaisella päällystemateriaalilla on ainutlaatuiset liu-
kenemisominaisuudet niin, että lääkkeen vapautuminen estyy
mahan alueella, on kohtuullinen neutraalilla pH-alueella ja
on nopea alkalisella alueella (pH 7,2 - 7,8), ts., tällai-
sella alkalisella pH-arvolla vapautuu suuri määrä lääkettä
25 lyhyessä ajassa.

Edellä on selitetty tyypillinen liukenemisominaisuus tes-
tiesimerkin 1 perusteella; mutta tämän keksinnön mukainen
päällystemateriaali ei aina rajoitu päällystemateriaaliin,
30 jolla on tällainen tyypillinen liukenemisominaisuus.

Siten tämän keksinnön mukaisesti on tullut mahdolliseksi
kontrolloida lääkkeen vapautumista ruoansulatuskanavan eri
osissa.
35

Lääkkeitä, jotka ovat vaikeita valmistettaviksi pitkävaikutteisiin muotoihin, kutsutaan tässä "vaikeasti pidennettäviksi (difficultly prolonged)".

5 Tämän keksinnön mukainen lääkkeen vapautumista kontrolloiva päällystemateriaali on edullisesti käyttökelpoinen valmistettaessa pitkävaikutteisia formulaatioita lääkkeille, jotka ovat vaikeasti pidennettäviä koska niillä on joku seuraavista ominaispiirteistä:

10

(1) lyhyt biologinen puoliintumisaika (veressä);

(2) absorboituvuus, joka vaihtelee ruoansulatuskanavaa pitkin heikentäen pitkäaikaista vaikutusta;

15

(3) niukkaliukoinen korkealla pH-alueella. Esimerkkejä tällaisista lääkkeistä, joilla on tällaisia ominaispiirteitä, ovat amosulaloli, nikardipiini, propranololi, diltiatseemi, nifedipiini, isosorbidinitraatti, kefaleksiini ja vastaavat.

20

Tämän jälkeen selitetään yksityiskohtaisemmin pitkävaikutteiset rakeiset valmisteet, jotka muodostetaan päällystämällä rakeita (tai pellettejä), jotka sisältävät vaikeasti pidennettävää lääkettä, tämän keksinnön mukaisella lääkkeen vapautumista kontrolloivalla päällystemateriaalilla, ja myös sekoitetut rakeet tai pelletit, jotka käsittävät tällaista rakeista valmistetta ja mitä hyvänsä muuta rakeista lääkevalmistetta tai valmisteita, viimeksi mainittujen käsittäessä vähemmän pitkävaikutteista ja/tai nopeammin vapautuvaa materiaalia tai materiaaleja antamaan yhdistetyn formulaation, joka tuottaa kaikkiaan halutun alku- ja pidennetyn lääkkeen vapautumisen.

30

35 Vaikeasti pidennettävää lääkettä sisältävillä rakeilla (tai pelleteillä) ei ole erityistä rajoitusta.

Tämän keksinnön mukaiset rakeet tai pelletit voivat käytetyn lääkkeen luonteesta riippuen sisältää myös mitä hyvänsä mahassa liukoista perusmateriaalia, suolistossa liukoista perusmateriaalia, orgaanista happoa, pinta-aktiivista
5 ainetta, täyteainetta, sideainetta ja vastaavia.

Esimerkiksi kun lääke on niukkaliukoinen alkalisella alueella ja sen absorptioopeus on alhainen ruoansulatuskanavan alemmassa osassa (esimerkiksi nikardipiinihydrokloridi), rakeet tai pelletit muodostetaan edullisesti päälystämällä hienoja hiukkasytimiä edellä mainitulla lääkkeellä, suolistossa liukoisella perusmateriaalilla ja/tai mahassa liukoisella perusmateriaalilla ja pinta-aktiivisella aineella; ja toisella lääkkeellä, kuten amosulalolihydrokloridi. Rakeet tai pelletit sisältävät edullisesti
15 farmaseuttisesti hyväksyttävää orgaanista happoa.

Suolistossa liukoisena perusmateriaalina yllä mainittuun käyttöön soveltuvia ovat esimerkiksi suurimolekyylipainoiset materiaalit, jotka ovat liukoisia suoliston pH-alueella, esimerkiksi edellä mainitut Eudragit L ja Eudragit S, kuten myös hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti, selluloosa-asetaatiftalaatti, sellakka ja vastaavat.
20

Mahassa liukoisina perusmateriaaleina edellä käytettäväksi ovat esimerkiksi HPC (tavaramerkki, valmistaja Shin-etsu Chemical Industries Ltd., komponentti: hydroksipropyyliselluloosa), Macrogol (polyetyleeniglykolin yleisnimi), Metholose (tavaramerkki, valmistaja Shinetsu Chemical
25 Industry Co., Ltd., komponentti: metyyli-selluloosa), TC-5 (tavaramerkki, valmistaja Shin-etsu Chemical Industry Co., Ltd., komponentti: hydroksipropyylimetyyliselluloosa) ja
30 vastaavat.

Esimerkkejä pinta-aktiivisesta aineesta ovat Tween 80 (tavaramerkki, valmistaja Kao Atlas Co., komponentti: polyoksietyleenisorbitaanimonooleaatit). Renex 30 (tavara-
35

merkki, valmistaja ICI PLC., komponentti: polyoksietyleeni-alkyyliesteri), Nikkol HCO-60 (tavaramerkki, valmistaja Nikko Chemicals Co. Ltd., komponentti: polyoksietyleenihydrogenoitu risiiniöljy) ja vastaavat.

5

Esimerkkejä orgaanisista hapoista ovat sitruunahappo, viinihappo ja vastaavat.

Hienot hiukkasytimet voivat olla valmistettuja sakkaroosista, kiteisestä selluloosasta, sokerin ja maissitärkkelyksen seoksesta, kiteisen selluloosan ja laktoosin seoksesta ja vastaavista. Esimerkkejä hienoista hiukkasytimistä ovat Nonparell (esimerkiksi 103) (tavaramerkki, valmistaja Freund Sangyo K.K.), joka on valmistettu sakkaroosista.

15

Nikardipiinin rakeinen pitkävaikutteinen farmaseuttinen valmiste voidaan valmistaa seuraavalla menetelmällä: (i) nikardipiini tai sen suola ja (ii) suolistoperusta ja/tai ruoansulatusnesteeseen liukoinen perusta ja pinta-aktiivinen aine liuotetaan orgaaniseen liuottimeen; saatu liuos suihkupäällystetään hienoille hiukkasytimille (esimerkiksi keskipakovirtapäällystyksellä tai leijupetipäällystyksellä), ja kuivataan sitten; kuivatut rakeet tai pelletit suihkutetaan edelleen liuoksella, joka sisältää tämän keksinnön mukaista lääkkeen vapautumista kontrolloivaa ainetta ja pehmitintä ja kuivataan.

20

Voidaan käyttää orgaanisia liuottimia, kuten metanolia, etanolia, isopropanolia, kloroformia, asetonia ja metyleenikloridia, yksinään tai yhdistelmänä.

25

Kuivaaminen suoritetaan edullisesti riittävän alhaisissa lämpötiloissa, jotka riittävät haihduttamaan ja poistamaan orgaanisen liuottimen, kuten 40°C:ssa muutaman tunnin, edullisesti noin 5 - 6 h.

30

35

Nikardipiini tai sen suolat saavat menetelmän aikana amorfisen muodon.

5 Voidaan käyttää pehmittimiä, esimerkiksi Macrogol'ia (polyetyleeniglykoli), Tween 80:tä (tavaramerkki, valmistaja Kao Atlas Co., Ltd.; polyoksietyleenisorbitaanimonooleaat-
Tiacetin'ia (glyseryylitriasetaat-
tia.

10 Tämän keksinnön mukaisesti voidaan käyttää minkä hyvänsä tyyppisiä tavanomaisia täyteaineita, voiteluaineita ja sideaineita ilman rajoitusta.

15 Saatuja rakeisia pitkävaikutteisia farmaseuttisia valmisteita voidaan antaa kerran päivässä yksinään. Tai edellä saatujen rakeisten pitkävaikutteisten farmaseuttisten valmisteiden kanssa voidaan sekoittaa tavanomaisia rakeisia semipitkävaikutteista koostumusta tai koostumuksia ja/tai rakeista nopeasti vapautuvaa koostumusta tai koostumuksia
20 pitkävaikutteisen seosraeformulaation tekemiseksi, ja tätä pitkävaikutteista seosraeformulaatiota voidaan myös antaa kerran päivässä. Pitkävaikutteiset seosformulaatiot ovat käyttökelpoisia lääkkeille, joilla on hyvin lyhyt puoliin-
tumisaika ($t_{1/2}$) veressä, huono liukoisuus alkalisissa
25 olosuhteissa ja suuri first pass-vaikutus, ja jotka ovat siten hyvin vaikeasti pidennettäviä.

30 Tämän keksinnön mukainen rakeinen pitkävaikutteinen farmaseuttinen valmiste (I) voidaan sekoittaa rakeisten semipitkävaikutteisten farmaseuttisten valmisteiden (II) ja/tai rakeisten ruoansulatusnesteeseen liukoisten farmaseuttisten valmisteiden (III) kanssa. Esimerkkejä (II):sta ja (III):sta on annettu esimerkiksi JP-B-1-7047:ssä (1989) (käsite "JP-B" tarkoittaa tässä käytettynä "tutkittua japanilaista patenttijulkaisua") muodoltaan pyöreinä rakeina. Tässä
35 julkaisussa annetut rakeiset semipitkävaikutteiset farmaseuttiset valmisteet ovat:

- (i) hienoja hiukkasytimiä, jotka on päällystetty (a) lääkkeillä, jotka ovat hyvin vaikeasti pidennettäviä, kuten amorfista nikardipiinia tai sen suoloja, ja (b) 1 tai useampaa suolistoperustaa joukosta hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti, metyylimetakrylaatti/metakryylihapo-sekapolymeeri, selluloosa-asetatiftalaatti ja sellakka ja/tai 1 tai useampaa ruoansulatusnesteeseen liukoisia perustoja joukosta hydroksipropyyliselluloosa, polyetyleeniglykoli, metyyliselluloosa ja hydroksipropyylimetyyliselluloosa, ja 1 tai useampia pinta-aktiivisia aineita joukosta polyoksietyleenisorbitaanimonoleaatti, polyoksietyleenialkyylieetteri ja polyoksietyleenikövetettu risiiniöljy; ja
- (ii) muodoltaan pyöreitä rakeisia pitkävaikutteisia farmaseuttisia valmisteita, jotka on tuotettu päällystämällä edellä olevia päällystettyjä ytimiä (i) 1 tai useammalla lääkkeen vapautumista kontrolloivalla sekapolymeerillä, jotka koostuvat etyyliakrylaatista, metyylimetakrylaatista ja trimetyyliammonioetyylimetakrylaattikloridista ja etyyli-

Rakeet ruoansulatusnesteeseen liukoisia farmaseuttisia valmisteita varten (III) ovat muodoltaan pyöreitä rakeita, jotka on valmistettu päällystämällä hienoja hiukkasytimiä lääkkeellä, joka on hyvin vaikeasti pidennettävissä, ja ruoansulatusnesteeseen liukoisella perustalla. Sopivia suhteita edellä olevien materiaalien yhdistelmiin ovat esimerkiksi siinä tapauksessa, että sekoitetaan (I) ja (II), 100 osaa (I):tä 20 - 300 osaan, edullisesti 30 - 200 osaan rakeita (II). Valinnaisesti voidaan lisätä rakeita (III), ja siinä tapauksessa, että yhdistetään (III):a, (III):a lisätään määrä 5 - 30, edullisesti 5 - 25 osaa 100 osaa kohden sekoitettua rakeista valmistetta, joka voi sisältää tai olla sisältämättä (II):ta.

Raeseosvalmiste voi saada aikaan vaikuttavan aineen kon-
sentraation nopean nousun veressä ja pitää vaadittua kon-
sentraatiota yllä 24 h, ja siksi seosrakeet ovat erityisen
edullisia saamaan aikaan pitkävaikutteisen farmaseuttisen
5 valmisteeseen, jolla ilmenee nopea teho 1 päivittäissaannolla.

Tämän keksinnön mukaista lääkkeen vapautuspäällystemateri-
aalia voidaan käyttää myös tavanomaisiin tabletteihin,
rakeisiin ja pelletteihin saamaan aikaan pitkävaikuttei-
10 suusominaisuuksia.

Tämän keksinnön mukaisilla rakeisilla pitkävaikutteisilla
farmaseuttisilla valmisteilla on erinomaiset lääkkeen
vapautumisominaispiirteet liukenemistesteissä, joissa
15 käytetään keinotekoisia ruoansulatusnesteitä. Edelleen
testeissä havaittiin beagle-koiria käytettäessä sopivat
verikonsentraatiomallit pitkävaikutteisena farmaseuttisena
valmisteena käytettäessä.

20 TESTIESIMERKKI 1

Suoritettiin liukenemistestit esimerkkien 1 ja 2 vapautu-
mista kontrolloivilla farmaseuttisilla valmisteilla. Testi
suoritettiin yleisen testimenetelmän, liukenemistestin
25 mukaisesti, Japanese Pharmacopeia XI. Testiliuoksina käy-
tettiin 1. testiliuosta (pH 1,2) ja fosfaattipuskureita
(pH 7,2 ja 7,5). Tulokset on esitetty kuvassa 1 (esimerkin
1 farmaseuttinen valmiste) ja kuvassa 2 (esimerkin 2 far-
maseuttinen valmiste), joista käy selvästi ilmi, että
30 lääkkeen vapautuminen oli kontrolloituna pH-arvossa 7,2 tai
alle, ja kiihtyi nopeasti pH-arvossa 7,5.

TESTIESIMERKKI 2

35 6 koiraspuoliselle beagle-koiralle annettiin 20 ml:n kanssa
vettä oraalisesti esimerkin 1 mukaisesti valmistettua
pitkävaikutteista farmaseuttista valmistetta, joka sisälsi

100 mg nikardipiinihydrokloridia. Annon jälkeen otettiin verta ennalta määrättyillä aikaväleillä, ja määritettiin nikardipiinin plasmakonsentraatiot. Tulokset esitetään kuvassa 3.

5

TESTIESIMERKKI 3

Koiraspuolisille beagle-koirille annettiin kerran päivässä esimerkin 2 mukaisesti valmistettua pitkävaikutteista farmaseuttista valmistetta, joka sisälsi 100 mg amosulalolihydrokloridia, ja kahdesti päivässä 1 kontrollitabletti, joka oli valmistettu vertaavassa esimerkissä 1, ja joka sisälsi 50 mg amosulalolihydrokloridia. Annon jälkeen otettiin verta määrättyin aikaväleihin, ja määritettiin amosulalolin plasmakonsentraatiot ja verrattiin. Tulokset esitetään kuvassa 4.

Tavanomaisella farmaseuttisella valmisteella ilmeni nopea plasmakonsentraation nousu, kun taas tämän keksinnön mukaisella, esimerkissä 2 tuotetulla valmisteella ilmeni hyvin hitaasti vapauttava plasmakonsentraatiomuoto.

20

TESTIESIMERKKI 4

6 koiraspuoliselle beagle-koiralle annettiin kerran päivässä 4 päivän ajan esimerkin 3 mukaisesti valmistettua pitkävaikutteista farmaseuttista valmistetta, joka sisälsi 200 mg nikardipiinihydrokloridia. Kuvassa 5 esitetään nikardipiinin plasmakonsentraatiot 1. ja 4. antopäivänä.

30

TESTIESIMERKKI 5

6 koiraspuoliselle beagle-koiralle annettiin kerran päivässä 4 päivän ajan esimerkin 4 mukaisesti valmistettua pitkävaikutteista farmaseuttista valmistetta, joka sisälsi 180 mg nikardipiinihydrokloridia. Kuvassa 6 esitetään nikardipiinin plasmakonsentraatiot 1. ja 4. antopäivänä.

35

TESTIESIMERKKI 6

Koiraspuoliselle beagle-koirille annettiin kerran päivässä
esimerkin 6 mukaisesti valmistettua pitkävaikutteista
5 farmaseuttista valmistetta, joka sisälsi 100 mg amosulalo-
lihydrokloridia, ja kahdesti päivässä 1 vertaavan esimerkin
1 mukaisesti valmistettu kontrollitabletti, joka sisälsi
50 mg amosulalolihydrokloridia. Annon jälkeen otettiin
verta edeltä määrätyn aikavälein, ja amosulalolin plasma-
10 konsentraatiot määritettiin ja verrattiin. Tulokset esite-
tään kuvassa 7.

Tavanomaisella farmaseuttisella valmisteella oli nopea
plasmakonsentraation nousu, kun tämän keksinnön mukaisella,
15 esimerkissä 6 tuotetulla valmisteella taas oli hyvä hitaas-
ti vapauttava plasmakonsentraatiomuoto.

Tätä keksintöä kuvataan nyt yksityiskohtaisemmin seuraaviin
esimerkkeihin viitaten, mutta olisi ymmärrettävää, ettei
20 niitä ole tarkoitettu tätä keksintöä rajoittamaan.

Suolistorakeiden (semipitkävaikutteinen farmaseuttinen val-
miste) ja ruoansulatusnesteeseen liukoisten rakeiden val-
mistus esitetään viite-esimerkkeinä. Tavanomaisten amosu-
25 lalolihydrokloriditablettien valmistus esitetään vertaavana
esimerkkinä.

VIITE-ESIMERKKI 1

30 500 g Nonparell 103:a päällystettiin 2,6 kg:llä metano-
li:metyleenikloridi-liuosseosta (1:1 paino/paino), joka
sisälsi 200 g nikardipiinihydrokloridia, 275 g hydroksipro-
pyylimetyyliselluloosaa, 25 g Macrogol 6000:tta ja 20 g
Macrogol 400:aa leijupetipäällystyksellä, ja kuivattiin,
35 jolloin saatiin muodoltaan pyöreitä ruoansulatusnesteeseen
liukoisia rakeita.

VIITE-ESIMERKKI 2

500 g Nonparell 103:a päällystettiin 3,0 kg:lla metanoli:etyleenikloridi-liuosseosta (1.1 paino/paino), joka sisälsi 200 g nikardipiinihydrokloridia, 200 g Eudragit L100:aa ja 50 g Polysolvate 80:tä leijupetipäällystyksellä, ja kuivattiin, jolloin saatiin muodoltaan pyöreitä rakeita. 500 g kuivatuista rakeista päällystettiin edelleen 200 g:lla metanoli:metyleenikloridi-liuosseosta (1:1 paino/paino), joka sisälsi 18,2 g Eudragit RS 100L:ää ja 1,8 g Macrogol 400:aa ja kuivattiin, jolloin saatiin suolistorakeita.

VASTAAVA ESIMERKKI 1

100 g amosulalolihydrokloridia, 800 g laktoosia ja 200 g maissitärkkelystä sekoitettiin läpikotaisin, ja lisättiin vesiliuos, jossa oli 34 g hydroksipropyyliselluloosaa, jolloin saatiin rakeita. Saadut rakeet kuivattiin ja tabletoitiin tavanomaisilla tablettikoneella lisäten 60 g karboksimeyyliiselluloosakalsiumia ja 6 g magnesiumstearaattia.

ESIMERKKI 1

630 g Nonparell 103:a päällystettiin 3,3 kg:lla metanoli:metyleenikloridi-liuosseosta (1:1 paino/paino), joka sisälsi 400 g nikardipiinihydrokloridia, 200 g Eudragit L100:aa ja 60 g Polysolvate 80:tä leijupetipäällystyksellä ja kuivattiin, jolloin saatiin muodoltaan pyöreitä rakeita. 600 g kuivattuja rakeita päällystettiin edelleen leijupetipäällystyksellä 420 g:lla metanoli:metyleenikloridi-liuosseoksella (1:1 paino/paino), 5,0 g Eudragit L100:taa ja 2,0 g Macrogol 400:taa lääkkeen vapautumista kontrolloivan kalvon muodostamiseksi. Päällystettyjä rakeita kuivattiin 4 h ajan 40°C:ssa, ja täytettiin tavanomaisella tavalla kapsleihin.

ESIMERKKI 2

Sekoitettiin 500 g amosulalolihydrokloridia, 580 g laktoosia ja 1020 g kiteistä selluloosaa, lisättiin 2,0 kg 15 %
5 sitruunahapon vesiliuosta, ja seos vaivattiin. Vaivattu seos rakeistettiin, pyörästettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin amosulalolia sisältäviä rakeita. 500 g rakeista pääallystettiin 350 g:lla metanoli:metyleenikloridi-liuosseosta (1:1 paino/paino), joka sisälsi 22,2 g Eudragit
10 RS100:aa, 5,5 g Eudragit L100:aa ja 1,8 g Macrogol 400:aa lääkkeen vapautumista kontrolloivan kalvon muodostamiseksi, kuivattiin 4 h ajan 40°C:ssa, ja täytettiin tavanomaiseen tapaan kapseleihin.

15 ESIMERKKI 3

Esimerkissä 1 ja viite-esimerkissä 1 ja 2 valmistettuja rakeita sekoitettiin suhteessa 4:1:5 pääkomponentista (lääkkeestä) ja täytettiin kapseleihin, jolloin saatiin
20 kapselivalmiste.

ESIMERKKI 4

Esimerkissä 1 ja viite-esimerkissä 2 valmistettuja rakeita
25 sekoitettiin suhteessa 4:5 pääkomponentista (lääke) ja täytettiin kapseleihin, jolloin saatiin kapselivalmiste.

ESIMERKISSÄ 5

Esimerkissä 1 ja viite-esimerkeissä 1 ja 2 valmistettuja
30 rakeita sekoitettiin suhteessa 6:1:2 pääkomponentista (lääke) ja täytettiin kapseleihin, jolloin saatiin kapselivalmiste.

35 ESIMERKISSÄ 6

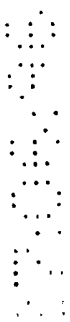
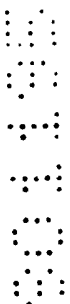
500 g amosulaloliyhdrokloridia, 580 g laktoosia ja 1020 g kiteistä selluloosaa sekoitettiin, lisättiin 2,0 kg 15 % sitruunahapon vesiliuosta, ja seos vaivattiin. Vaivattu seos rakeistettiin, pyöristettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin amosulalolia sisältäviä rakeita.

500 g rakeita päällystettiin leijupetipäällystysmenetelmällä 400 g:lla metanoli:metyleenikloridi-liuosseosta (1:1 paino/paino), joka sisälsi 24,5 g Eudragit RS100:aa, 8,2 Eudragit RS100:aa (uusi nimi: RS100L), 4,1 g Eudragit S100:aa, 1,6 g Eudragit L100:aa ja 1,6 g Macrogol 400:aa lääkkeen vapautumista kontrolloivan kalvon muodostamiseksi, kuivattiin 4 h ajan 40°C:ssa, ja täytettiin tavanomaisella tavalla kapseluihin.

15

Vaikkakin keksintö on kuvattu yksityiskohtaisesti ja sen erityisiin suoritusmuotoihin viitaten, ammattimiehelle käy ilmeiseksi, että erilaisia muutoksia ja modifikaatioita voidaan tehdä keksinnön hengestä ja suoja-alasta poikkeamatta.

20



Patenttivaatimus

Lääkkeen vapautumista kontrolloiva koostumus pitkävaikutteisiin farmaseuttisiin formulaatioihin, t u n n e t t u
5 siitä, että se käsittää olennaisesti:

(a) noin 60 - 85 paino-osaa etyyliakrylaatti/metyylimetakrylaatti/trimetyyliammonioetyylimetakrylaattikloridi-sekapolymeeriä, moolisuhde 1:2:0,1,
10

(b) metyylimetakrylaatti/metakryylihappo-sekapolymeeriä, moolisuhde 1:1, ja

(c) metyylimetakrylaatti/metakryylihappo-sekapolymeeriä, moolisuhde 2:1, jolloin mainittujen sekapolymeerien (b) ja (c) kokonaismäärä on noin 15 - 40 paino-osaa; ja mahdollisesti
15

(d) etyyliakrylaatti/metyylimetakrylaatti/trimetyyliammonioetyylimetakrylaattikloridi-sekapolymeeriä, moolisuhde 1:2:0,2, määrässä 0 - noin 30 paino-osaa mainittujen sekapolymeerien (a), (b) ja (c) kokonaispainon 100 osaa kohden.
20

U
U
U
U
U
U
U

U
U
U
U
U
U
U

Patentkrav

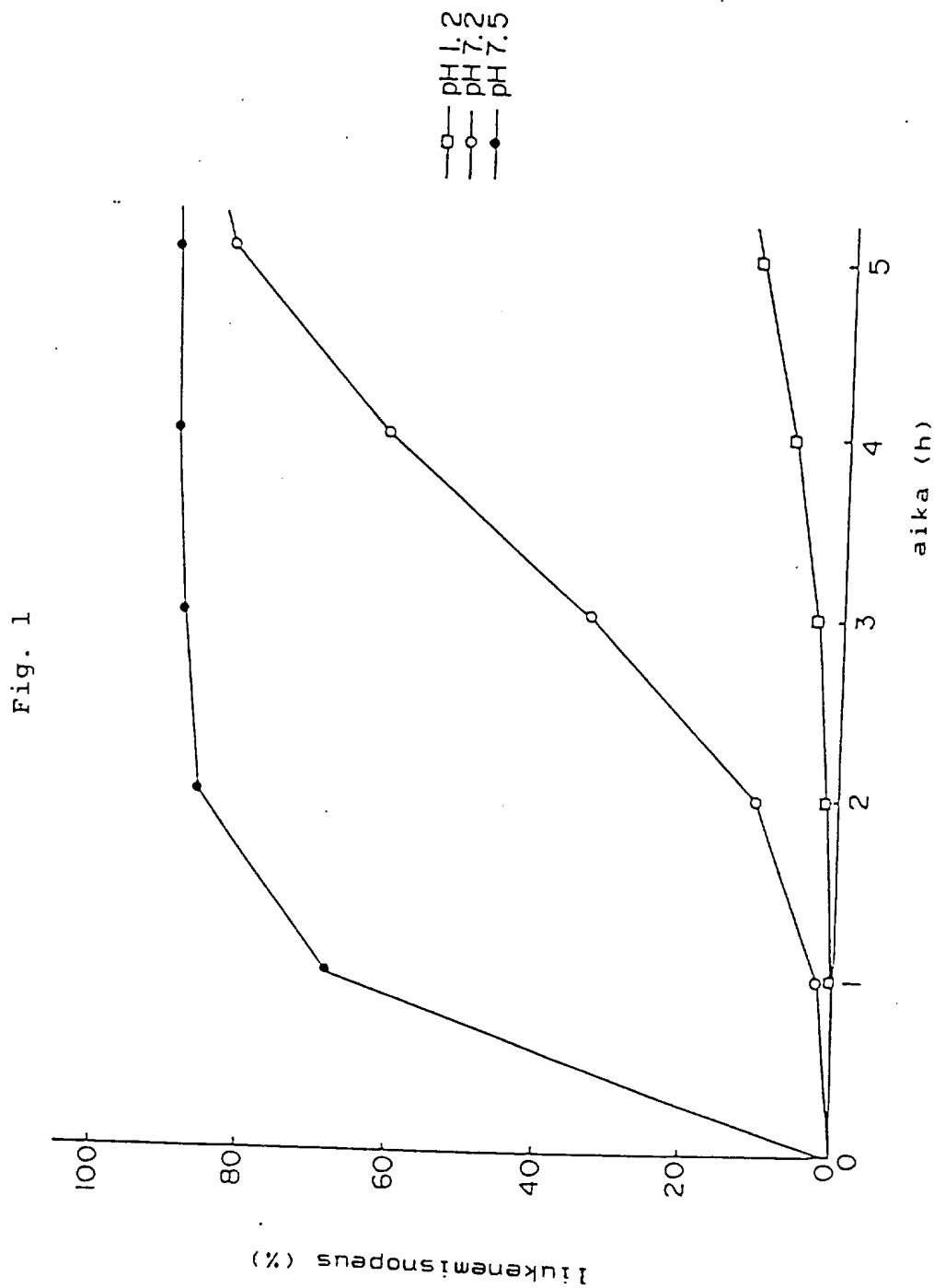
Komposition för kontrollering av frigöring av läkemedel
till farmaceutiska formulationer med långvarig verkan,
5 k ä n n e t e c k n a d därav, att den består väsentligt
av:

(a) cirka 60 - 85 viktdelar etylakrylat/metylmetakry-
lat/trimetylammonioetylmetakrylatklorid-kopolymer, molför-
10 hållande 1:2:0,1,

(b) metylmetakrylat/metakrylsyra-kopolymer, molförhållande
1:1, och

15 (c) metylmetakrylat/metakrylsyra-kopolymer, molförhållande
2:1, varvid totalmängden av de nämnda kopolymerer (b) och
(c) är cirka 15 - 40 viktdelar; och möjligen

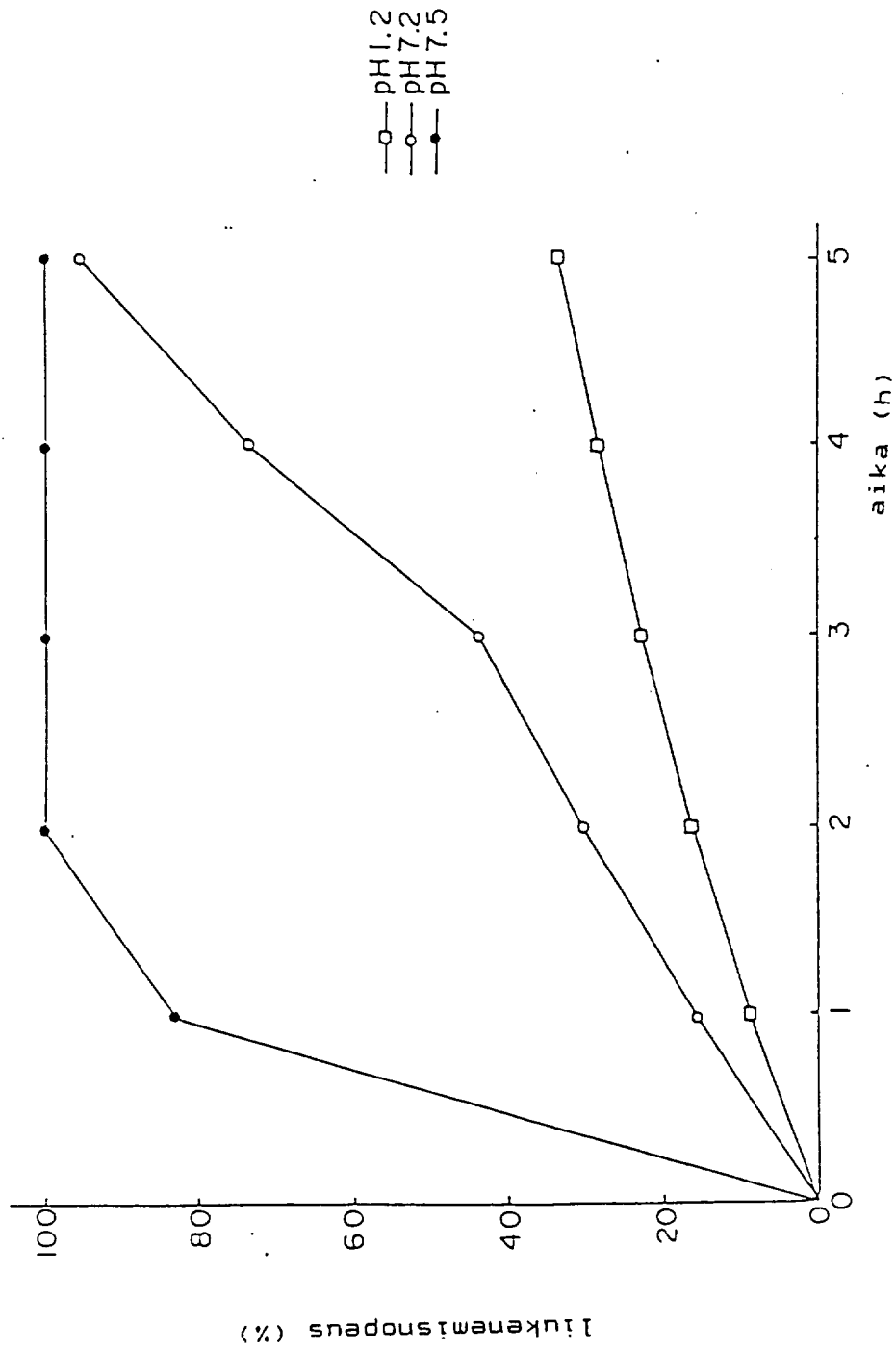
(d) etylakrylat/metylmetakrylat/trimetylammonioetylmetakry-
20 latklorid-kopolymer, molförhållande 1:2:0,2, i en mängd av
0 - cirka 30 viktdelar per 100 viktdelar av totalvikten av
de nämnda kopolymererna (a), (b) och (c).



301111

000000

Fig. 2



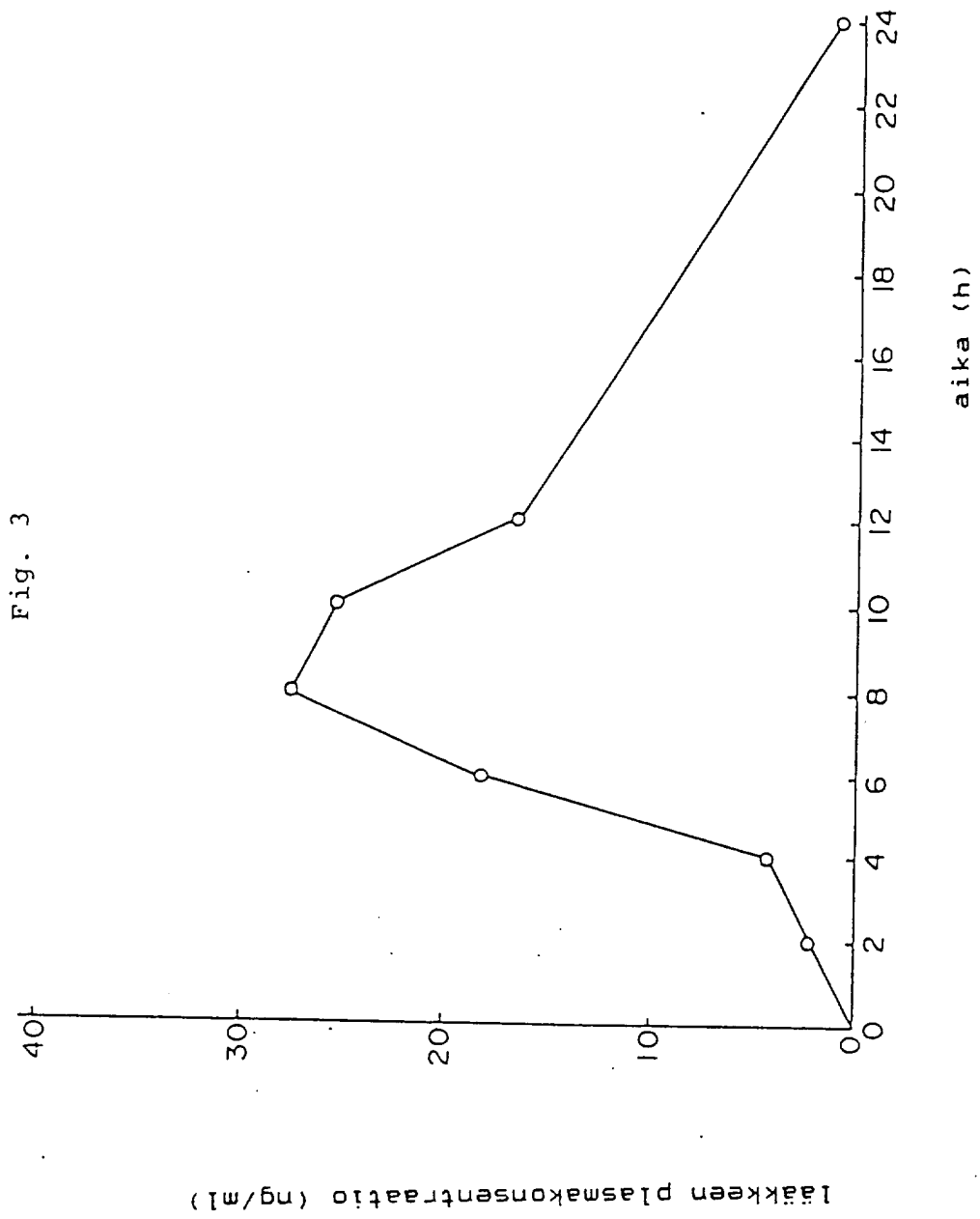
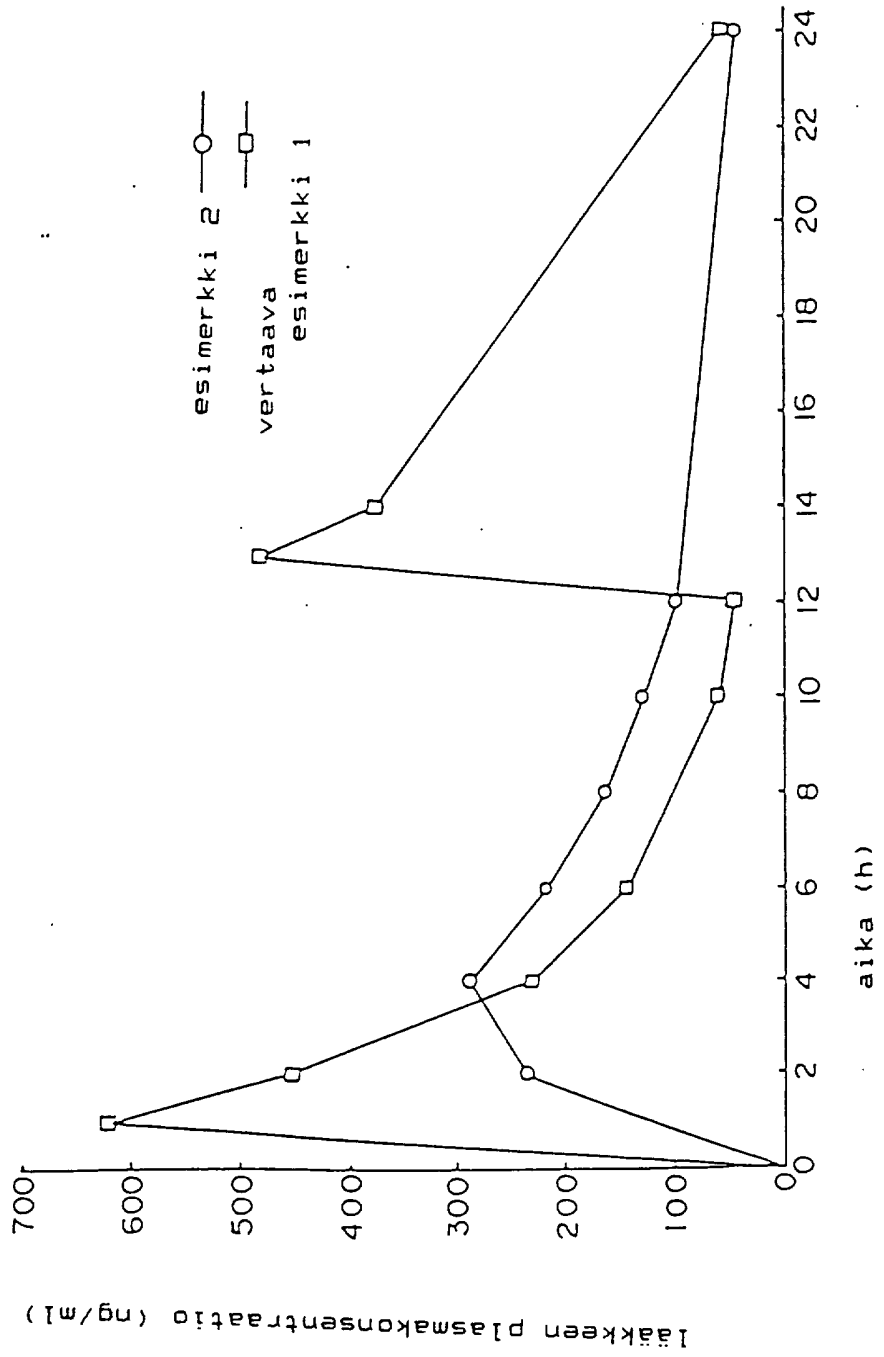
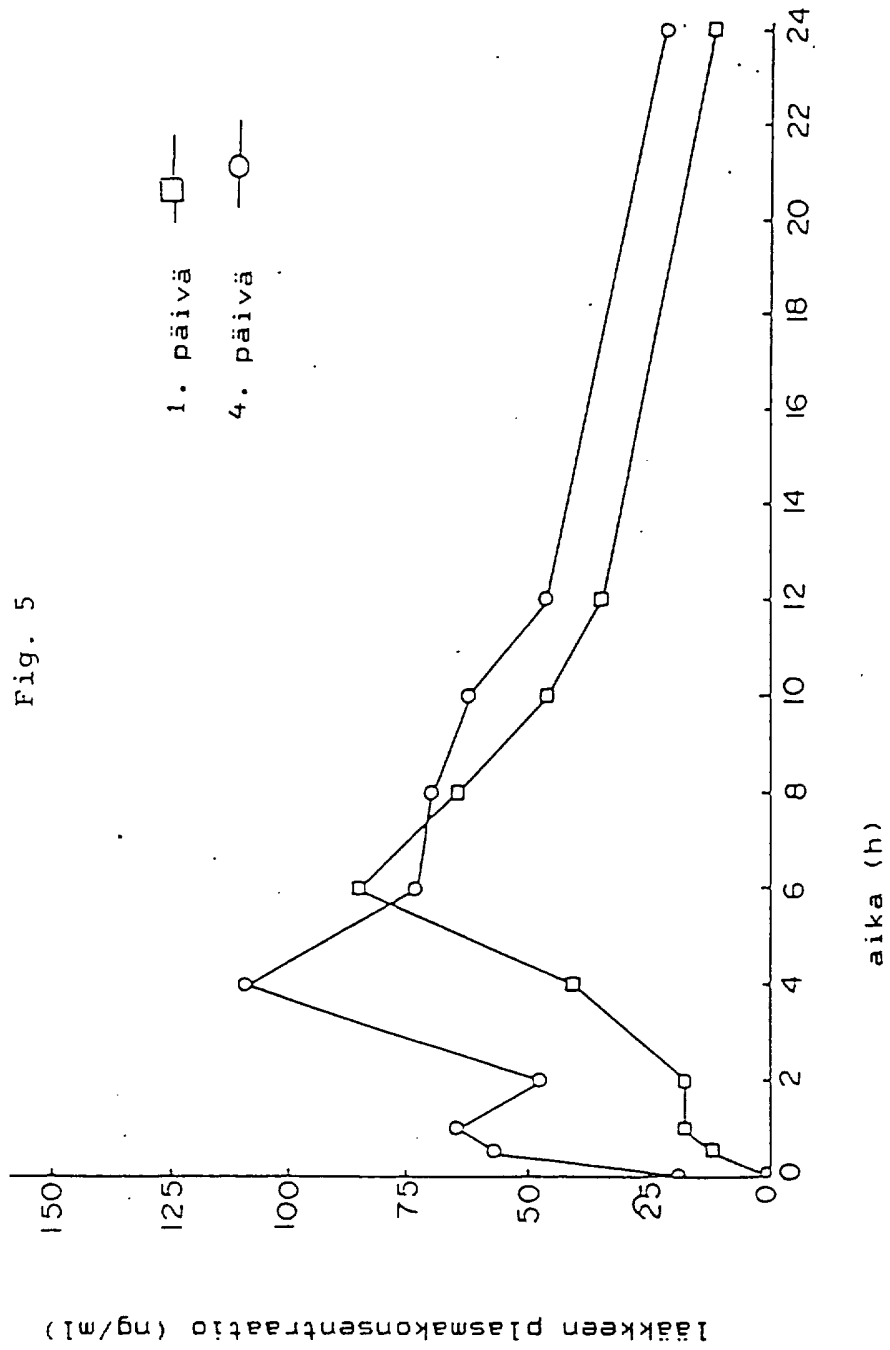


Fig. 4





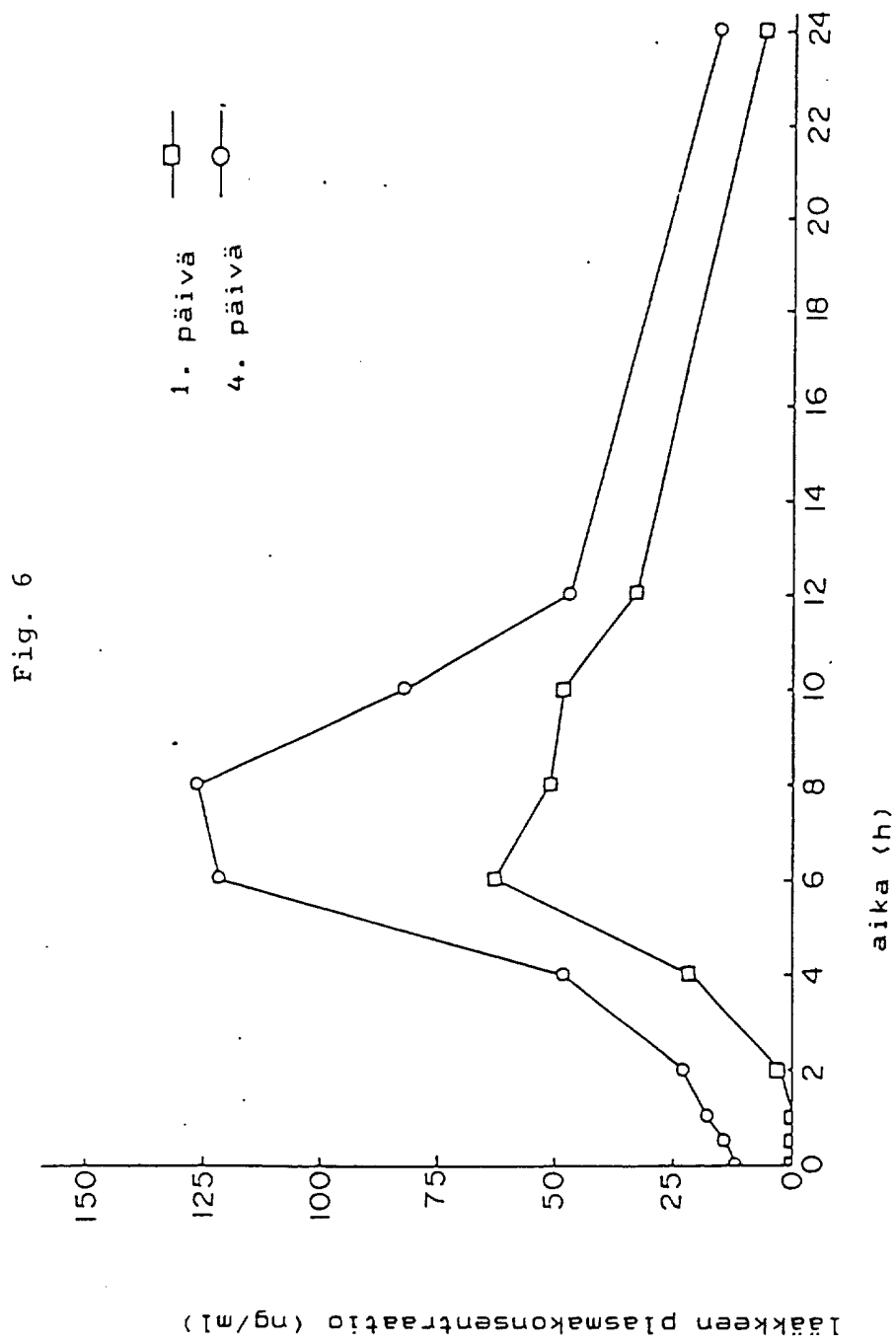


Fig. 7

