

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 972949 A7**

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

- (21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **972949**
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 38/48
A61K 9/70
A61K 47/30
A61L 15/38
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.01.1996**
- (23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.07.1997**
- (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.08.1997**
- (43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**
- (86) Kansainvälinen hakemus - **25.01.1996** **PCT/EP1996/000294**
Internationell ansökan - International
application
- (32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
02.02.1995 DE 19503338

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Knoll AG, Knollstrasse 67061 Ludwigshafen, Germany, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Roreger, Michael, Germany, SAKSA, (DE)

2 • Einig, Heinz, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Lääkemuoto kollagenaasin vapauttamiseksi haavoihin ja sen valmistusmen etelmiä

Läkemedelsform för avgivande av kollagenas på sår och förfarande för framställning därav

LÄÄKEMUOTO KOLLAGENAASIN LUOVUTTAMISEKSI HAAVOIHIN JA
MENETELMÄ SEN VALMISTAMISEKSI

5 Haavojen hoidossa annetaan lääkemuo-
tojen avulla haavoja puhdistavia ja haavojen paranemista edistäviä vaikuttavia
aineita, kuten esimerkiksi Clostridium histolyticumin vil-
jelysuodoksesta saatuja entsyymiseoksia, jotka sisältävät
erilaisia kollagenaaseja, klostripaiinia ja neutraaleja
10 proteaaseja, joita yksinkertaisuuden vuoksi tästä eteenpäin
nimitetään kollagenaasiksi, ja joiden vaikutuksensa alkamisen
vuoksi täytyy tulla suoraan kosketukseen haavanpohjan kanssa,
jolloin lääkemuo-
dot voidaan konsistenssinsa vuoksi tuoda myös
hyvin epätasaisille yläpinnoille aukottomasti. Näihin lääke-
muotoihin lukeutuvat liuokset, pulverit, puuterit ja suihkeet
15 tai puolikiinteät valmisteet, kuten salvat, voiteet ja gee-
lit.

Näiden lääkemuo-
tojen pääasiallinen haittapuoli on se, että
käyttäjän kulloisenkin yksilöllisen annostuksen vuoksi ei
20 kollagenaasin tarkka, toistettava ja samanlainen annostus
koko käyttöpinnalle ennen kaikkea toistuvissa käytöissä ole
mahdollista. Tunnetuilla lääkemuo-
doilla on sitäpaitsi myös
muuta haittoja. Liuokset, pulverit tai suihkeet mahdollista-
vat tosin käyttökohtaan levitetyn kollagenaasin korkean hy-
väksikäytön, toisin sanoen, että suurin osa luovutetusta kol-
25 lagenaasista haavassa pääsee vaikuttamaan, mutta niillä on se
haitta, että kollagenaasin ohjaaminen antomuodon avulla on
mahdollista vain hyvin rajallisessa ympäristössä. Jos tietyn
kollagenaasipitoisuuden esimerkiksi pitää pysyä tasaisena
30 haavassa tietyn ajan, tarvitaan aikaavievää käsittelyä, jossa
käytetään useita nopeasti lääkettä vapauttavia yksittäisan-
noksia, jotka täytyy levittää kohtaan suhteellisen lyhyin
aikaväleihin. Salvat ja voiteet sitävästoin tarjoavat kyllä
selvästi enemmän mahdollisuuksia ohjata kollagenaasin vapau-
35 tumista ja vaikutuksen pidentymistä, mutta niillä on lipofii-
lisyytensä takia se haitta, että tuotua kollagenaasia hyväk-
sikäytetään verraten vähän haavassa, koska suuri osa levitys-
kohdan sisäpuolella olevasta kollagenaasista ei voi diffun-
doitua rajapinnalle haavaan ja voi siis tulla poistetuksi.

Pestäessä salva tai voide pois poistetaan sitten tämä osa kollageenaasia ilman, että se on edes päässyt vaikuttamaan.

5 Modernien vaikuttavan aineen kantajajärjestelmien ja vaikuttavaa ainetta luovuttavien järjestelmien käyttö, kuten esimerkiksi laastarilevitysjärjestelmien, joita ei viedä haavaan, vaan asetetaan paikalleen haavan reunojen päälle, ei tule kyseeseen kollageenaasin tapauksessa, koska tämä entsyymiseos proteolyyttisen vaikutuksensa vuoksi saa päästä vain
10 haavaan, mutta ei haavan reunalle tai haavaa ympäröivälle terveelle iholle.

Esillä olevan keksinnön tehtävänä on siksi löytää lääkemuoto, jonka avulla vältetään haitat, joita tavanomaisilla lääkemuodoilla on käytettäessä kollageenaasia haavan hoitamiseen, mutta jolla on niiden edut ja joka mahdollistaa kollageenaasin luovutuksen myös toistuvasti käytettäessä tarkasti, samansuuruuisena ja toistettavalla tavalla haavanpohjaan annosteltuna.

20 Yllättäen löydettiin ratkaisu muovautuvasta, pinnanmuotoisesta, kollageenaasia luovuttavasta lääke muodosta, jolle on tunnusomaista seuraavien ominaisuuksien yhdistelmä:

- a) se on koossapysyvä, pinnanmuotoinen ja muovautuva;
- 25 b) se on suunniteltu samankokoiseksi tai pienemmäksi kuin hoidettava haavapinta;
- c) se sisältää kollageenaasia määrätyn määrän homogeenisesti jakautuneessa muodossa;
- d) se on muodostettu vapauttamaan kollageenaasia kontrolloidusti;
- 30

Muut tarkoituksenmukaiset lääke muodon toteutusmuodot on suunniteltu vastaamaan alivaatimusten tunnusmerkkiosia.

35 Tavanomaiset muovautuvat, vaikuttavaa ainetta luovuttavat lääke muodot, jotka paikalleen asettamisen jälkeen muodostavat haavaan pinnanmuotoisen rakenteen, kuten esimerkiksi geelit, salvat, voiteet tai myös nestemäiset monikomponenttijärjes-

5 telmät, jotka haavaan kiinnittämisen jälkeen reagoivat jäh-
 metymällä yhteen, kuuluvat ammattikielen mukaan niinsanot-
 tuihin moniannoslääkemuotoihin. Se merkitsee sitä, että
 yhdessä säiliössä on joku määrä tätä lääkemuotoa; johon
 useita käyttökertoja varten on liitetty vastaavat annostelu-
 toiminnot. Annostelu itse tapahtuu yksilöllisesti käyttäjän
 mukaan. Sanomista annosteltuun kollagenaasimäärään on käyt-
 10 täjällä vain siinä tapauksessa, että hän punnitsee kulloisen-
 kin annoksen ennen käyttöä. Toistuvasti käytettäessä olisi
 toistettavan, samana pysyvän kollagenaasimäärän käyttö mah-
 dollista vain esikytketyn punnitustapahtuman avulla. Tämä
 yksilöllisesti vaihteleva annostus on mahdollista vain näiden
 lääkemuotojen vähäisemmän koossapysyvyyden ja helpomman muo-
 vattavuuden takia. Toisaalta tämä vähäisempi koossapysyvyys
 15 tarjoaa sen edun, että lääkemuoto kuten mainittua voidaan
 muotoilla halutulla tavalla ja sovittaa epätasaiselle pin-
 nalle.

20 Esilläolevan keksinnön mukainen lääkemuoto on sitävastoin
 kerta-annoslääkemuoto, joka tablettien tai kapsелеiden tavoin
 on koossapysyvä ja ennalta muovattu ja sisältää määrätyn an-
 noksen kollagenaasia käytettäväksi homogeenisesti jakautu-
 neessa muodossa. Tällä on se etu, että halutun usein voidaan
 toistettavasti levittää hoitokohtaan sama kollagenaasimäärä.
 25 Koossapysyvyydellä tarkoitetaan tässä yhteydessä lääkemuodon
 kiinteyttä ja sisäistä koossapysymistä, joka vastoin esitet-
 tyjä tavanomaisia lääkemuotoja mahdollistaa käytön käyttäjän
 itsensä suorittamana, jolloin lääkeaineen annettu määrä ja
 sen mukana annettu kollagenaasimäärä ei käytettäessä itse
 30 automaattisesti määräydy, muutu tai ota ulkoisia vaikutuksia.

35 Keksinnönmukainen lääkemuoto eroaa toisista kerta-annoslääke-
 muodoista, kuten esimerkiksi tableteista tai kapsелеista sii-
 nä, että niillä toisaalta tosin on käyttöön tarvittava koos-
 sapysyvyys, mutta toisaalta ne ovat taipuisia ja muotoilta-
 via, niin että ne haavaan tuotuna mukautuvat haavanpohjan
 epätasaisuuksiin ja voidaan tuoda haavanpohjan kanssa koske-
 tuksiin. Edellytys tälle on se, että lääkeaineen pinnanmuo-

toon laajeneminen on pienempi tai korkeintaan yhtä suuri kuin hoidettava haavapinta. Samoin kuin mainituissa kiinteissä lääkemuodoissa saavutetaan kollagenaasinluovutuksen homogeenisuus sillä, että ensin valmistetaan koko massa apuainekomponenteista ja jaetaan kollagenaasi siihen homogeenisesti. Tästä massasta valmistetaan tavallisesti lääkeaineen muodostusprosessin kuluessa lukuisia osiksi jaettuja lääkemuotoja, joissa on sama muoto ja sama paino, ja joissa kaikissa on sama kollagenaasipitoisuus. Tyypillisesti tapahtuu lääkkeenmuodostuksen kuluessa sopivia keinoja, esim. painetta tai kemiallisia reaktioita käyttämällä, kiinteytyminen, joka antaa jaetulle, yksittäiselle lääkemudolle sen koossapysyvyyden.

Keksinnönmukaisen lääkemudon valmistamiseksi valmistetaan ensin matalaviskoosinen, juokseva massa, esim. liuos, dispersio tai sula, joka sisältää kollagenaasia homogeenisesti jakautuneessa muodossa. Tämä massa kerrostetaan sitten alan ammattimiehen tuntemalla menetelmällä pintasubstraatille. Toisin kuin kiinteissä lääkemuodoissa keksinnönmukaisen lääkemudon valmistuksessa kiinteytystapahtuma, joka antaa yksittäiselle, jaetulle lääkemudolle sen koossapysyvyyden, ei tapahdu lääkkeenmuodostus- ja jakotapahtuman aikana, vaan ennen sitä. Kiinteytys tapahtuu pintasubstraatille kerrostamisen jälkeen poistamalla liuotin- tai dispergointiaine kuivaamalla tai jäädyttämällä, jos kerrostus tapahtuu sulasta. Tällöin syntyvien koheesivoimien muodostuminen riippuu apuaineyhdisteen lajista ja voimakkuudesta, johon vielä palataan. Syntyy leveä, folionmuotoinen jatkuva nauha, jonka paksuus muodostuu kerrostuksen avulla. Rajoittava tekijä nauhan paksuudelle on annetussa koostumuksessa vaadittu yksittäisen, jaetun lääkemudon taipuisuus ja muotoutuvuus, jotta se mukautuu haavanpohjaan sen jälkeen, kun se on tuotu haavaan. Yksittäisten lääkemutojen jakaminen osiin, joilla on annettu pinta-ala, tapahtuu jatkuvasta nauhasta tunnettujen menetelmien mukaan, kuten esimerkiksi stanssaamalla tai leikkaamalla. Koska kerrostaminen suoritetaan massalla, joka sisältää kollagenaasia homogeenisesti jakautuneessa muodossa, ja va-

kiokerrostumispainon vallitessa, sisältävät kaikki yksittäiset jaetut lääke muodot saman määrän kollagenaasia homogeenisesti jakautuneena. Tällä tavalla saadaan käyttäjälle tarkka ja toistuvassa käytössä toistettava annostus.

5

Koska kollagenaasipitoisuutta pinta-alayksikköä ja itse pinta-alaa voidaan laajoissa rajoissa portaattomasti vaihdella valmistusmenetelmän avulla, tarjoaa keksinnön mukainen lääke muoto mahdollisuuden annostella myös hyvin pieniä kollagenaasimääriä tarkasti ja luotettavasti.

10

Käyttäjä voi sitäpaitsi suorittaa kulloiseenkin ongelman asetteluun ja hoitovaatimukseen suuntautuneen kollagenaasin annostelun. Tällöin käyttäjä voi esimerkiksi laittaa useampia lääke muotoja samanaikaisesti haavaan ja levittää toistensa viereen haavan pohjaan. Käyttäjä voi myös yhtä lääke muotoa sisältävästä levystä irrottaa pieniä palasia, kun esim. hoidettava haavan pinta on pienempi kuin lääke muodon pinnan mukaiseksi laajeneminen, tai kun pinnan kautta annettu lääke muodon kollagenaasiannos on liian suuri tiettyyn hoitoon. Näin voi lääke muoto olla esim. inertin pintasubstraatin kanssa yhteydessä, josta se voidaan helposti nostaa, kuten esimerkiksi sikikonisoitu folio, ja siinä voi olla cm-mittasteikko. Koska lääke muodon pintakerrostaminen kollagenaasilla on tunnettua, voi käyttäjä leikata erilleen tai irti liuskanmuotoisesta tai rullatusta, nauhanmuotoisesta lääke muodosta palasen ja sen mukana kollagenaasimäärän, jonka hän katsoo terapeuttisessa mielessä tarvitsevänsä.

15

20

25

30

Joka tapauksessa voidaan saavuttaa se, että lääke muodon pinnanmuotoon laajeneminen on pienempi tai korkeintaan sama kuin hoidettava haavapinta. Sen avulla on mahdollista levitys haavan pohjaan ja varmistuminen siitä, että käytetty kollagenaasimäärä vapautuu haavassa. Haavan reunat peittävässä käyttömuodossa vapauttaisi vain haavaan ulottuva osa lääke muodosta kollagenaasia, jolloin tarkan annostelun etu häviäisi.

35

Keksinnön mukaisen lääke muodon lisä etu on se, että siitä voidaan vapauttaa kollage naasia kontrolloidusti. Koska lääke muoto paikalleen asettamisen jälkeen joka tapauksessa joutuu kosketukseen haava- tai kud osneste en kanssa, on vuorovaikutuksella neste en kanssa ratkaiseva merkitys kollage naasin vapautumiselle, jota vuorostaan voidaan höydyntää vapautumisen ohjaukseen. Näin voidaan keksinnön mukaisen lääke muodon ohje suhteellisen nopean kollage naasin vapautumisen saavuttamiseksi suunnitella niin, että lääke muoto on liukoinen haavanesteeseen tai hajoaa siinä. Vapauttamiskinetiikka kollage naasille riippuu tässä tapauksessa lääke muodon liukenemis- tai hajoamisnopeudesta. Käyttöajan kuluttua täytyy liuennut tai hajonnut lääke muoto, kuten salvat tai voiteet, pestä pois haavasta, tällöin kannattaa ohje en olla siten suunniteltu, että tuote on haavanesteeseen täysin hajoava ja resorboituva.

Kollage naasin vapautumisen hidastuminen ja pidentyminen voidaan saavuttaa, kun yhdiste on valittu niin, että lääke muoto ainoastaan turpoaa haavanestettä absorboidessaan. Haavaneste liuottaa erityisesti kollage naasin lääke muodosta, mikä johtaa sen hitaaseen eroosioon. Tässä tapauksessa riippuu kollage naasin vapautuminen lääke muodon turpoamiskyvystä ja eroosionopeudesta.

Vielä suurempi kollage naasin vapautumisen hidastuminen ja pidentyminen saavutetaan, kun lääke muodon yhdiste on siten valittu, että se on inertti haavanesteelle eikä sekoitu sen kanssa. Vapauttamiskinetiikka kollage naasille riippuu silloin vain kollage naasin diffuusionopeudesta lääke aine en sisällä sekä rajapinnasta tuotteen ja haavan pohjan tai haavaneste en välillä.

Mainituissa tapauksissa, joissa lääke muoto ei ole liukoinen tai hajoava, on käyttäjällä se etu, että hän voi kokonaisena poistaa lääke muodon haavasta joka kerta ilman pesua tai muuta käsittelyä.

Vielä edelleen edullisessa toteutusmuodossa on keksinnönmu-
kainen lääkekuoto rakennettu monikerroksiseksi. Näin voi
esimerkiksi haavanesteeseen liukoinen tai hajoava kerros,
joka tarjoaa kollagenaasin nopean vapautumisen käyttämällä
5 pienimmän mahdollisen kollagenaasikonsentraation mahdollisim-
man nopeata saavuttamista, tehdä laminaattimuotoon yhdessä
turpoavan tai inertin kerroksen kanssa, joka tarjoaa kolla-
genaasin hitaan ja tasaisen vapautumisen tarpeellisen kolla-
genaasikonsentraation ylläpitämiseen pidemmällä aikavälillä.
10 Monikerroksisen lääkekuodon edullisessa toteutusmuodossa voi
tällä olla sulku- ja/tai säätöelementti, joka ei sisällä kol-
lagenaasia, kuten esimerkiksi taipuisa folio polyuretaanista,
polyesteristä tai polypropyleenistä. Tällaisen sulku- tai
säätöelementin avulla tulee kollagenaasinluovutus ohjattua
15 tiettyyn suuntaan. Kun esimerkiksi levitetään muotoutuva,
kollagenaasia luovuttava kerros haavanpohjaan, voidaan sille
laminoidulla sulkukerroksella estää se, että esimerkiksi voi-
makkaasti tulehdusnestettä tiikuvassa haavassa kollagenaasia
menee ympäröivään haavanesteeseen, mikä mahdollisesti johtai-
20 si ei-toivotun voimakkaaseen laimentumisefektiin.

Eräässä muussa keksinnönmukaisen haavanhoitoon tarkoitettun
lääkekuodon edullisessa toteutusmuodossa laite on huokoinen,
esim. vaahtomainen tai sienimäinen. Huokosten koko ja lääke-
muodon rakenne on siten suunniteltu, että solujen, kuten fib-
25 roblastien kulkeutuminen on siinä mahdollista ja soluille an-
netaan tällöin rakenteellinen orientaatio, joka erityisesti
voidaan palauttaa edulliseen luonnollista sidekudosta muis-
tuttavaan sienirakenteen järjestykseen keksinnönmukaisessa
30 lääkekuodossa. Solujen kasvu voi esim. olla välttämätöntä
valmisteen hajoamiselle tai aineiden luovuttamiselle tai
kerrostumiselle, joita tarvitaan esim. kudoksen uudismuodos-
tuksessa tai kudoksen vesisuonitukseen, joita tulee muodostua
keksinnönmukaisen lääkekuodon paikalle sen hajoamisen jäl-
35 keen. Edellytykset lääkekuodon huokoisuudelle luodaan valmis-
tuksen kuluessa sen avulla, että esimerkiksi kerrostettavaan
massaan, jossa kollagenaasi on homogeenisesti jakaantuneena,
sekoitetaan ilmaa, tai että kerrostamisen jälkeen liuoksesta

tai dispersiosta ulkoisten kuivatusolosuhteiden avulla haihtuva liuotin tai dispergointiaine jättää jälkeensä reikiä tai huokosia kerrostettuun levyyn.

5 Aineiden ja apuaineiden valinta keksinnönmukaisen lääke-
valmistamiseen määritetään ensin koossapysymisen, taipuisu-
den ja muotoutuvuuden vaatimusten mukaan, sekä kollageenaasin
vapautumiskinetiikan vaatimusten mukaan. Lisärajoittava teki-
10 jo on se, että käyttökelpoisten aineiden ja apuaineiden kir-
jo on vähentynyt sellaisiin, joilla haavakudoksen kanssa kos-
ketuksiin joutuessaan on erinomainen sekoittuvuus. Aineiden
ja apuaineiden yhdistelmästä valmistettu lääkekuoto ei haa-
vaan levittämisen jälkeen saa estää solujen, kuten esimerkik-
si keratinosyyttien, fibroblastien tai endoteelisolujen toi-
15 mintaa ja aktiivisuutta.

Välttämättömiä keksinnönmukaisen lääkekuodon valmistukselle
ovat vähintään apuaineet polymeerien ryhmästä ja apuaineet
pehmittimien ryhmästä. Polymeerit huolehtivat sisäisestä
20 koossapysymisestä ja lääkekuodon koossapysyvyydestä, koska ne
esimerkiksi kovalenttisten sidosten, kuten vetysiltasidosten
tai ioninvaihtosuhteiden vuoksi muodostavat verkkoja, jotka
tarjoavat lujittumisen ja samalla luovat lääkekuotoon tar-
peellisen koossapysyvyyden. Pehmittimien avulla säädetään
25 lääkekuodon konsistenssi sellaiseksi, että se on taipuisa ja
muovautuva ja mukautuu haavanpohjaan. Sopivia pehmittimiä,
jotka fysiologisesti soveltuvat haavanhoitoon, ovat edulli-
sesti pienimolekyyliset, moniarvoiset alkoholit, kuten esi-
merkiksi glyseroli, sorbitoli, pienimolekyylinen polyetylee-
30 niglykoli tai pienimolekyylinen polypropyleeniglykoli.

Polymeerejä, jotka sopivat nopeasti vapauttavaksi lääkekuo-
doksi, joka on haavanesteeseen liukoinen tai ainakin hajoava,
ovat erityisesti vesiliukoiset polymeerit. Näihin kuuluvat
35 edullisesti kasvipolysakkaridit, kuten alginaatit, pektiinit,
karrageenan tai ksantaani, selluloosajohdannaiset, kuten me-
tyylliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, hydroksietyyli-
selluloosa, hydroksipropyylimetyylliselluloosa tai natrium-

karboksimeetyyliselluloosa, tärkkelys ja tärkkelysjohdannaiset, galaktomannaani ja galaktomannaanijohdannaiset, kitosaani ja kitosaanijohdannaiset, glykoproteiinit, proteoglykaani, glukosaminoglykaani, polyvinyylialkoholi, polyvinyyli-
 5 lipyrrolidoni, vinyylipyrrolidoni-vinyyliasetaatti-sekapolymerisaatit, suurimolekyyliset polyetyleeniglykolit ja suurimolekyyliset polypropyleeniglykolit.

10 Polymeerejä, jotka sopivat hidastettuun tai pitempänä aikana vapauttavaan lääkemuotoon, joka turpoaa haavanesteessä tai ei sekoitu haavanesteen kanssa, ovat erityisesti vedessä turpoavat tai veteen liukenemattomat polymeerit. Näihin kuuluvat edullisesti selluloosajohdannaiset, kuten etyylliselluloosa, selluloosa-asetaattifalaatti, hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti, selluloosa-asetaattisukkinaatti tai etyylliselluloosasukkinaatti, polyoksietylenei-polyoksipropyleeni-
 15 kopolymeerit, polyvinyylialkoholi, polyakrylaatti ja polymetakrylaatti, polylaktidi, polyglykolidi sekä polyaminohapot.

20 Muina apuaineina voi lääke muodossa olla:

Säilöntäaineita, kuten esim. p-Cl-m-kresoli, fenyylietyyli-
 alkoholi, fenoksietyylialkoholi, klooributanoli, 4-hydroksibentsoehappometyyliesteri, 4-hydroksibentsoehappopropyliesteri, bentsalkoniumkloridi, setyylipyridiniumkloridi, kloori-
 25 heksidiinidiasetaatti tai -diglukonaatti, etanoli tai propyleeniglykoli

pH-säätäjiä, kuten esim. glysiinipuskuri, sitraattipuskuri, boraattipuskuri, fosfaattipuskuri tai sitruunahappo-fosfaattipuskuri
 30

antioksidantteja, kuten esim. askorbiinihappo, askorbyylipalmitaatti, tokoferoliasetaatti, propyyli-
 35 gallaatti, butyylihydroksianisoli tai butyylihydroksitoluoli

apuaaineita vaikuttavien aineiden biologisen aktiivisuuden stabilointiin, kuten mannitoli, glukoosi, laktoosi, fruktoosi, sakkaroosi, syklodekstriini tai dekstraani

5 emulgoitavia apuaaineita, kuten öljyt, rasvat ja vahat

emulsion stabilisaattoreita, kuten esim. ionittomat emulgaattorit, amfoteeriset emulgaattorit, kationiaktiiviset emulgaattorit ja anioniaktiiviset emulgaattorit

10

täyteaineita, kuten mikrokiteinen selluloosa, alumiinioksidi, sinkkioksidi, titaanidioksidi, talkki, piidioksidi, magnesiumsilikaatti, magnesiumalumiinisilikaatti, kaoliini, hydrofobinen tärkkelys, kalsiumstearaatti tai kalsiumfosfaatti

15

vaahdotusaineita, kuten saponiini, algiinihappoesteri, amiinioksidi tai rasva-amiinioksidi.

Esimerkki 1

20

32 g asetonia, 14,6 g etyyliasetaattia ja 6,5 g polyetyleeniglykolia 400 laitetaan suljettavaan sekoitusastiaan. Liuotinseoksessa liuotetaan tasaisesti sekoittaen toinen toisensa jälkeen 33,6 g polyvinyylipyrrolidoni-polyvinyyliasetatti-kopolymeeriä, 2 g polyoksietylenei-polyoksipropyleeni-kopolymeeriä ja 9,3 g hydroksiopropyyliselluloosaa.

25

Sen jälkeen liuoksessa dispergoidaan kuiva-aineseos, jossa on 1 g kollagenaasia (kollagenolyttinen aktiivisuus 1000 U/g) ja 1 g β -syklodekstriiniä. Homogeeninen dispersio, jolla on pintapaino 500 g/m², levitetään silikonoidulle paperille ja kuivataan tavanomaisesti kuivauskanavassa 45°C:ssa ilmavirran nopeuden ollessa n. 5 m/s. Kuivauksen jälkeen saadaan pehmeä, taipuisa, läpikuultava filmi, joka on väriltään ruskehtava, jonka pintapaino on 267 g/m² ja sitä vastaava entsyymipitoisuus 0,5 mg/cm², joka vastaa kollagenolyttistä aktiivisuutta 0,5 yksikköä/cm². Filmistä leikataan suorakulmaisia tuotteita, joiden pinta-ala on 12 cm² ja entsyymipitoisuus 6 mg, jo-

30

35

ka vastaa 6 yksikön kollagenolyyttistä aktiivisuutta. Lääke-
muodot pannaan lapasekoittimeen ja sekoitetaan 50 ml:aan
0,01-molaarista kalsiumasetatiliuosta kierrosnopeudella 60
U/min. Liuokseen lisätään ylimäärä heksapeptidiä, joka toimii
5 substraattina kollagenaasin aikaansaamalle entsyymilliselle
pilkkomiselle. 5 minuutin kuluttua otetaan liuoksesta näyte
ja korvataan ylimäärällä ninhydriiniä, joka muodostaa heksa-
peptidisubstraatin entsyymillisessä pilkkomisessa syntyneiden
tripeptidien kanssa värikompleksin, joka mitataan spektrofo-
10 tometrisesti ja antaa tulokseksi entsyymillisen aktiivisuuden
6,36 yksikköä.

Kollagenaasi on siis jo 5 minuutin kuluttua 100% vapautunut.
Toivottu vaatimus taipuisasta filmistä valitussa yhdisteessä,
15 nimittäin mahdollisimman suuren entsyymikonsentraation saa-
vuttaminen mahdollisimman lyhyessä ajassa, voidaan näin täyt-
tää.

Esimerkki 2

20 32 g asetonia, 14,7 g etyyliasetaattia ja 6,5 g polyety-
leeniglykolia 400 pannaan suljettavaan sekoitusastiaan.
Liuotinseoksessa liuotetaan tasaisesti sekoittaen toinen
toisensa jälkeen 33,1 g polyvinyylipyrrolidoni-polyvinyyli-
25 asetaatti-kopolymeeriä, 1,9 g polyoksietylenei-polyoksipropy-
leeni-kopolymeeriä ja 9,3 g hydroksiopropyyliselluloosaa.

Sen jälkeen liuoksessa dispergoidaan kuiva-aineseos, jossa on
1 g kollagenaasia (kollagenolyttinen aktiivisuus 1000 U/g),
30 1 g dekstraania ja 0,5 g kalsiumasetattia. Homogeeninen dis-
persio, jolla on pintapaino 500 g/m², levitetään silikonoi-
dulle paperille ja kuivataan tavanomaisesti kuivauskanavassa
45°C:ssa ilmavirran nopeuden ollessa n. 5 m/s. Kuivauksen
jälkeen saadaan pehmeä, taipuisa, läpikuultava filmi, joka on
35 väriltään ruskehtava, jonka pintapaino on 266,5 g/m² ja sitä
vastaava entsyymipitoisuus 0,5 mg/cm², joka vastaa kollageno-
lyyttistä aktiivisuutta 0,5 yksikköä/cm². Filmistä leikataan
suorakulmaisia tuotteita, joiden pinta-ala on 12 cm² ja ent-

syymipitoisuus 6 mg, joka vastaa 6 yksikön kollagenolyyttistä
 aktiivisuutta. Lääkemuodot pannaan lapasekoittimeen ja sekoi-
 tetaan 50 ml:aan 0,01-molaarista kalsiumasetaattiliuosta
 kierrosnopeudella 60 U/min. Liuokseen lisätään ylimäärä hek-
 5 sapeptidiä, joka toimii substraattina kollagenaasin aikaan-
 saamalle entsyymaattiselle pilkkomiselle. 5 minuutin kuluttua
 otetaan liuoksesta näyte ja korvataan ylimäärällä ninhydrii-
 niä, joka muodostaa heksapeptidisubstraatin entsyymaattisessa
 pilkkomisessa syntyneiden tripeptidien kanssa värikompleksin,
 10 joka mitataan spektrofotometrisesti ja antaa tulokseksi ent-
 syymaattisen aktiivisuuden 5,52 yksikköä.

Kollagenaasi on siis jo 5 minuutin kuluttua yli 90% vapautu-
 nut. Toivottu vaatimus taipuisasta filmistä valitussa yhdis-
 15 teessä, jossa on dekstraania ja kalsiumasetattia kollage-
 naasiaktiivisuuden stabiloimiseksi, nimittäin mahdollisimman
 suuren entsyymikonsentraation saavuttaminen mahdollisimman
 lyhyessä ajassa, voidaan näin täyttää.

20 Esimerkki 3

Halutaan saada taipuisa filmi, jolla verrattuna esimerkkien
 1 ja 2 filmeihin on hitaampi vapauttaminen. 40 g asetonia, 20
 25 g etyyliasetattia ja 7 g polyetyleeniglykolia 400 pannaan
 suljettavaan sekoitusastiaan. Liuotinseoksessa liuotetaan
 tasaisesti sekoittaen toinen toisensa jälkeen 15 g polyvi-
 nyylipyrrolidoni-polyvinyyli-asetatti-kopolymeeriä, 1,2 g
 polyoksietylenei-polyoksipropyleeni-kopolymeeriä, 6,5 g hyd-
 roksi-propyyli-selluloosaa ja 8,3 g etyyli-selluloosaa.

30 Sen jälkeen liuoksessa dispergoidaan kuiva-aineseos, jossa on
 1 g kollagenaasia (kollagenolyyttinen aktiivisuus 1000 U/g)
 ja 1 g β -syklodekstriiniä. Homogeeninen dispersio, jolla on
 pintapaino 500 g/m², levitetään silikonidulle paperille ja
 35 kuivataan tavanomaisesti kuivauskanavassa 45°C:ssa ilmavirran
 nopeuden ollessa n. 5 m/s. Kuivauksen jälkeen saadaan pehmeä,
 taipuisa, läpikuultava filmi, joka on väriltään ruskehtava,
 jonka pintapaino on 200 g/m² ja sitä vastaava entsyymipitoi-

suus 0,5 mg/cm², joka vastaa kollagenolyyttistä aktiivisuutta 0,5 yksikköä/cm². Filmistä leikataan suorakulmaisia tuotteita, joiden pinta-ala on 12 cm² ja entsyymipitoisuus 6 mg, joka vastaa 6 yksikön kollagenolyyttistä aktiivisuutta. Tuotteet pannaan lapasekoittimeen ja sekoitetaan 50 ml:aan 0,01-molaarista kalsiumasetaattiliuosta kierrosnopeudella 60 U/min. Liuokseen lisätään ylimäärä heksapeptidiä, joka toimii substraattina kollageenaasin aikaansaamalle entsyymaattiselle pilkkomiselle. 5 ja 60 minuutin kuluttua otetaan liuoksesta näyte ja korvataan ylimäärällä ninhydriiniä, joka muodostaa heksapeptidisubstraatin entsyymaattisessa pilkkomisessa syntyneiden tripeptidien kanssa värikompleksin, joka mitataan spektrofotometrisesti ja antaa tulokseksi entsyymaattisen aktiivisuuden 5,64 yksikköä.

Kollageenaasia on 5 minuutin kuluttua vapautunut selvästi vähemmän kuin esimerkeissä 1 tai 2 ja vasta 60 minuutin kuluttua enemmän kuin 90%.

Toivottu vaatimus taipuisasta filmistä valitussa yhdisteessä, johon on lisätty etyyliiselluloosaa, nimittäin vertailukelpoisesti hidastuneen kollageenaasin vapautumisen saavuttaminen vähintään 60 minuutin kuluessa, voidaan näin täyttää.

Esimerkki 4:

Halutaan saada taipuisa filmi, joka vastoin kolmea edellä mainittua esimerkkiä valmistetaan käyttämättä orgaanisia liuottimia, ja joka vapauttaa aineen erittäin nopeasti.

67,75 g polyetyleeniglykolia 1500 sulatetaan yhdessä 6,0 g:n kanssa polyetyleeniglykolia 400 lämpötilassa 90°C lasiastias-
sa sekoittaen. Sulaan liuotetaan 20,0 g polyvinyylipyrrolidoni/vinyyliasetatti-kopolymeeriä 90°C:ssa sekoittaen. Kun sula on jäähdytetty 45°C:een, viedään 6,25 g seosta, jossa on kollageenaasia, dekstraani 40:ä ja kalsiumasetattia (massa-
suhde 2:2:1, kollageenaasiaktiivisuus 1000 U/g), pienissä erissä massaan ja dispergoidaan sekoittaen. Homogeeninen mas-

sa levitetään lopuksi PETP-foliolle filmiksi, jonka pintapaino on 400 g/m². Jäähdytyksen jälkeen saadaan pehmeä, taipuisa ja edelleen läpikuultava filmi, joka on väriltään ruskehtava ja jonka kollagenolyttinen aktiivisuus on 1 U/cm². Kun tämä
5 filmi on peitetty toisella PETP-foliolla, stanssataan siitä neliönmuotoisia lääkekuotoja, joissa on pyöristetyt kulmat ja pinta-ala 25 cm², joka vastaa 25 U kollagenaasia.

Lääkemuodot liukenevat fysiologiseen keittosuolaliuokseen 5
10 minuutin kuluessa täysin ja vapauttavat tällöin vaikuttavan aineen kollagenaasin 100-prosenttisesti. Ne täyttävät näin ollen vaatimuksen vapauttaa hyvin lyhyen ajan sisällä suuria määriä vaikuttavaa ainetta käyttökohtaan. Sitä paitsi tämän valmistusmenetelmän avulla poistuu ongelma liuotinaainejännösten kuivaamisesta filmistä.
15

Esimerkki 5

Halutaan saada filmi, joka on analoginen esimerkin 4 kanssa,
20 käyttämättä valmistuksessa orgaanisia liuottimia, ja joka kuitenkin paljon hitaammin vapauttaa lääkettä ja on liukene-
maton vesipitoisiin väliaineisiin.

27,0 g vaseliinia sulatetaan 120°C:ssa 15,0 g:n kanssa keski-
25 pitkäketjuisia triglyseridejä. Sulaan sulatetaan tai liuote-
taan toinen toisensa perään sekoittaen 20,0 g poloxameeriä,
10,0 g setyylistearyylialkoholia ja 20,0 g etyyli-/vinyyli-
liasettaatti-kopolyymeeriä. Kirkas ja homogeeninen massa jääh-
dytetään sekoittamalla 45°C:een. Jäähdytettyyn massa-
30 dään lopuksi toinen toisensa perään 1,75 g seosta, jossa on
dekstraani 40:ä ja kalsiumasettaattia (massasuhde 2:1) sekä
seosta, jossa on kollagenaasia, dekstraani 40:ä ja kalsium-
asettaattia (massasuhde 2:2:1, kollagenaasiaktiivisuus 1000
U/g). Lisäystä sekoitetaan kunnes saadaan makroskooppinen
35 homogeenisesti jakautunut seos. Massa levitetään lopuksi
PETP-foliolle filmiksi, jonka pintapaino on 400 g/m². Jääh-
dytyksen jälkeen saadaan pehmeä, erittäin taipuisa ja kevy-
esti valoa läpäisemätön filmi, joka on väriltään ruskehtava

ja jonka kollagenolyttinen aktiivisuus on 1 U/cm^2 . Kun tämä filmi on peitetty toisella PETP-foliolla, stanssataan siitä neliönmuotoisia lääkemuotoja, joissa on pyöristetyt kulmat ja pinta-ala 25 cm^2 , joka vastaa 25 U kollagenaasia.

5

Lääkemuodot ovat fysiologiseen keittosuolaliuokseen liukene-
mattomia. Ne vapauttavat vaikuttavaa ainetta kollagenaasia
jatkuvasti 24 h:n aikana, jolloin niistä vähitellen häviää
väri. Kun koko vaikuttava aine on luovutettu, voidaan silloin
10 valkoiset lääkemuodot ottaa kokonaisina taas pois koeliuok-
sesta. Näin ollen ne täyttävät vaatimukset (1), luovuttaa
vaikuttavaa ainetta jatkuvasti pitkällä aikavälillä ja (2)
olla milloin tahansa ilman pesemistä tai muita toimenpiteitä
poistettavissa käyttökohdasta.

15



PATENTTIVAATIMUKSET

1. Kerta-annoslääkemuoto kollageenaasin luovuttamiseen haavoi-
hin, t u n n e t t u siitä, että sillä on seuraavien spesi-
5 fisten ominaisuuksien yhdistelmä:

a) se on koossapysyvä, pinnanmuotoinen ja muovautuva;

b) se on suunniteltu samankokoiseksi tai pienemmäksi kuin
hoidettava haavapinta;

10 c) se sisältää kollageenaasia määrätyn määrän homogeenisesti
jakautuneessa muodossa;

d) se on muodostettu vapauttamaan kollageenaasia kontrol-
loidusti.

15 2. Patenttivaatimuksen 1 lääkekuoto, t u n n e t t u siitä,
että se on moniosainen ja voidaan tuoda haavaan useammassa
pienissä osissa.

3. Patenttivaatimuksen 1 lääkekuoto, t u n n e t t u siitä,
20 että se on yksiosainen ja ennen käyttöä voidaan leikata lai-
tettavaksi haavaan yksilöllisesti sen pintaan sopivaksi.

4. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-3 lääkekuoto,
t u n n e t t u siitä, että se on haavanesteeseen liukoinen
tai siinä hajoava, jolloin vapauttamiskinetiikka kollageena-
25 sille riippuu lääkekuodon liukenemis- tai hajoamisnopeudesta.

5. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-4 lääkekuoto,
t u n n e t t u siitä, että se on haavanesteessä hajoava ja
30 resorboituva.

6. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-3 lääkekuoto,
t u n n e t t u siitä, että se voi turvota haavanesteessä,
jolloin vapauttamiskinetiikka kollageenaasille riippuu sen
35 eroosionopeudesta.

7. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-3 lääkemuoto, t u n n e t t u siitä, että se on haavanesteelle inertti, ja vapauttamiskinetiikka kollagenaasille riippuu vain kollageenaasin diffuusionopeudesta lääkemuodon sisällä sekä rajapinnasta laitteen ja käyttökohdan tai haavanesteen välillä.

8. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-7 lääkemuoto, t u n n e t t u siitä, että sillä on monikerroksinen rakenne.

9. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-8 lääkemuoto, t u n n e t t u siitä, että sillä on vähintään yksi sulkuja/tai ohjauselementti kollagenaasin luovutuksen ohjaamiseksi oikeaan suuntaan.

10. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1-9 lääkemuoto, t u n n e t t u siitä, että siinä on vähintään yksi apuaine ryhmästä, joka sisältää vapautumisnopeuteen vaikuttavat polymeerit ja apuaineita ryhmästä, johon kuuluvat pehmittimet.

11. Patenttivaatimuksen 10 lääkemuoto, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vesiliukoisia polymeerejä.

12. Patenttivaatimuksen 10 lääkemuoto, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vedessä turpoavia ja/tai veteen liukenemattomia polymeerejä.

13. Menetelmä lääkemuodon valmistamiseksi kollageenin luovuttamiseksi haavoihin, t u n n e t t u siitä, että ensin valmistetaan matalaviskoosinen, juokseva massa, liuos, dispersio tai sula, joka sisältää kollagenaasia homogeenisesti jakautuneessa muodossa, ja kerrostetaan pintasubstraatille, jonka jälkeen massa kiinteytetään poistamalla liotin- tai dispergointiväliaine kuivaamalla tai sulan tapauksessa jäädyttämällä, jolloin syntyy folionmuotoinen pintamateriaali, jossa on kerrostumalla syntynyt paksuus, ja josta lopuksi stanssamalla tai leikkaamalla erotetaan joukko lääkemuotoja, joilla on sama muoto ja sama paino.