



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

85649

C (14) Patentti myönnetty
Patent meddelat 05 05 1992

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

A 61K 31/71

(21) Patentihakemus - Patentansökning 862898
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 10.07.86
(24) Alkupäivä - Löpdag 10.07.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 11.01.87
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 14.02.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet
10.07.85 DE 3524572 P

SUOMI-FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(71) Hakija - Sökande

1. Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Biberach an der Riss, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Etienne, Alain, Residence Orient 19, allée du Pasten, St. Medard en Jalles, France, (FR)
2. Gruber, Peter, Friedrich-Ebert-Strasse 70, Biberach, BRD, (DE)
3. Busch, Ulrich, Köhlesrain 84/4, Biberach, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä valmistaa oraaliseen käyttöön tarkoitettuja kiinteitä lääkeainemuotoja, jotka sisältävät 9-deokso-11-deoksi-9,11-/imino/2-(2-metoksietoksi)etylideeni/oksi/(9S)-erytromysiiniä
Förfarande för framställning av för oral användning avsedda fasta läkemedelsformer, som innehåller 9-deoxo-11-deoksi-9,11-/imino/2-(2-metoxietoxi)etyliden/oksi/(9S)-erytromycin

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB A 2132086 (A 61K 31/71), US A 4000254 (A 61K 9/48), US A 3891755 (A 61j 3/10)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Kuvauksen kohteena ovat oraaliseen käyttöön tarkoitettut kiinteät lääkeainemuodot, joilla saadaan korkeita ja kauan kestäviä verenkuva- ja kudokuva-arvoja ja jotka sisältävät tehoaineena 9-deokso-11-deoksi-9,11-/imino/2-(2-metoksietoksi)etylideeni/oksi/(9S)-erytromysiiniä, jolloin tehoaineen on oltava perinpohjaisesti sekoitettuna emäksisen apuaineen kanssa suhteen ollessa 1 mooli tehoainetta ja vähintään 2 grammaekvivalenttia emäksistä apuainetta. Nämä muodot on päällystetty mahanesteen kestäväällä lakalla, joka liukenee pH-välillä 5,5 ja 6,8. Kohteena ovat myös näiden muotojen valmistusmenetelmät. Kiinteät lääkeainemuodot käsittävät tabletit, pelletit tai granulaatit, joista jälkimmäisistä voidaan valmistaa myös siirappi.

Uppfinningen avser fasta läkemedelformer för oral användning, vilka ger höga och långvariga blod- och vävnadsbildvärden och vilka innehåller 9-deoxo-11-deoxi-9,11-/imino/2-(2-metoxietoxi)etyliden/oxi/- (9S)-erytromycin som aktivämne, varvid aktivämnet bör vara grundligt blandat med ett basiskt hjälpämne i ett förhållande av 1 mol aktivämne till minst 2 gramkvivalenter basiskt hjälpämne. Dessa former har beklätts med ett magsaftbeständigt lack, som är lösligt vid ett pH 5,5 - 6,8. Uppfinningen avser även framställningsmetoder för dessa former. De fasta läkemedelsformerna omfattar tabletter, pelleter eller granuler, av de sistnämnda kan även framställas sirap.

Menetelmä valmistaa oraaliseen käyttöön tarkoitettuja kiinteitä lääkeainemuotoja, jotka sisältävät 9-deokso-11-deoksi-9,11-[imino[2-(2-metoksietoksi)etylideeni]oksi](9S)-erytromysiiniä

Förfarande för framställning av för oral användning avsedda fasta läkemedelsformer, som innehåller 9-deoxo-11-deoxi-9,11-[imino[2-(2-metoxietoxi)etyliden]oksi](9S)-erytromycin

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa oraalisia kiinteitä lääkeainemuotoja, jotka sisältävät 9-deokso-11-deoksi-9,11-[imino[2-(2-metoksietoksi)etylideeni]oksi]-(9S)-erytromysiiniä, josta seuraavassa käytetään nimitystä AS-E 136.

Patenttijulkaisussa DE-A1.215.075 (vrt. myös brittiläinen patenttijulkaisu 1.520.963) on AS-E 136 kuvattu erityisen hyvin antibakteriaalisesti vaikuttavaksi aineeksi. Hyvä antibakteriaalinen vaikutus saavutetaan ennen kaikkea silloin, kun tämä aine applikoidaan liuenneessa muodossa kiertämällä mahasuolikanava, esimerkiksi intravenöösisti. Muihin makrolidi-antibiootteihin verrattuna on AS-E 136 tuotteella oleellisia etuja, koska sitä on applikoitava vain kerran päivässä kokonaisannoksen ollessa 500 mg asti; rakenteeltaan saman tyyppiin muihin antibiootteihin, esimerkiksi erytromysiiniin verrattuna sille on tunnusomaista epätavallisen korkea ja kauan kestävä kudoskuva.

Tavalliseen tapaan valmistetut, oraalisesti applikoitavat muodot, jotka sisältävät AS-E 136-ainetta, aiheuttavat kuitenkin applikointinsa jälkeen vain hyvin alhaisia ja useimmiten heilahtelevia kudoskuva-arvoja. Tämän vuoksi tällaiset muodot ovat tähän mennessä osoittautuneet sopimattomiksi tämän tehoaineen applikointiin. Oraalisesti applikoitavien lääkeainemuotojen, jotka sisältävät AS-E 136 ainetta ja jolla ei ole näitä haittoja, löytämiseen tai kehittämiseen on siten olemassa pakottava tarve.

AS-E 136 aineelle on tunnusomaista selvä herkkyys happamissa aineissa. Tehoaine tuhoutuu mahanesteeseen (pH 1,0 - 2,0) vaikutuksesta lyhyessä ajassa, kuten on tavanomaista useille makrolidi-antibiooteille, kuten erytromysiinille. AS-E 136-aineen hajoamisen päätuote on erytromysyliamiini, jolla tosin on myös antibakteriaalinen aktiivisuus, mutta joka oraalisesti annettaessa resorboituu ihmisillä vain niin vähäisessä määrin, että tällä aineella ei voi muodostua mikrobiologisesti tehokasta verenkuvaa edes erittäin korkeilla annostuksilla tai se on vain epätäydellinen. Tätä voidaan selventää plasmakuvakäyrien alaisten pinta-alojen saatujen arvojen avulla (AUC - "area under the curve").

Taulukossa 1 on annettu AUC-arvot erytromysyliamiinin antamisen jälkeen

Taulukko 1

Plasmakuvien (pyöristetyt) AUC-arvot tablettien peroraalisen antamisen jälkeen 7 koehenkilölle.

| Koehenkilö | AUC-arvot 24 tuntiin asti applikoinnin jälkeen (mcg/ml x h) x 1000 |
|------------|---|
| 1 | 700 |
| 2 | 300 |
| 3 | 500 |
| 4 | 500 |
| 5 | 550 |
| 6 | 100 |
| 7 | 250 |

AS-E 136 aineen hydrolyysiherkkyys pysyy muuttumattomana vasta pH-arvoissa noin 5,5, joissa erytromysiini pysyy riittävän kauan kemiallisesti stabiilina resorption kannalta. AS-E 136 tulee stabiiliksi vasta pH-arvoissa noin 7,0 tai korkeammissa arvoissa, kuten voidaan nähdä seuraavista taulukoista 2 ja 3:

Taulukko 2

| pH-arvo | Hajoamaton erytromysiini-emäs, % | |
|---------|----------------------------------|-----------------|
| | 30 min. jälkeen | 60 min. jälkeen |
| 1,3 | 30 | 10 |
| 4,5 | 55 | 50 |
| 5,5 | 100 | 85 |

Taulukko 3

| pH-arvo | Hajoamaton AS-E 136, % |
|---------|------------------------|
| | 30 min. jälkeen |
| 1,0 | 10 |
| 6,0 | 20 |
| 6,5 | 20 |
| 7,0 | 50 |
| 7,5 | 80 |
| 8,0 | 95 |

AS-E 136 ainetta, mahdollisesti muiden apuaineiden, kuten kantajien ja hajotusaineiden kanssa, ei voi myöskään yksinkertaisesti ympäröidä mahanesteen kestäväällä lakalla, joka vapauttaa tehoaineen vasta pH-arvoissa yli 7,0, koska tällaista pH-aluetta ei esiinny resorptioon käytettävissä olevassa maha-suolikanavassa. Tämä käy selville jo tarkastelemalla seuraavia tietoja: Ihmisen suolen keskimääräinen pH-arvo on välillä 5,0 ja 7,0 ja erityisesti 5,0 suoliston yläosassa (pohjukaissuoli) ja 7,0 alaosassa

(paksusuoli). Edelleen tiedetään, että resorptio on voimakkaasti rajoittunut suoliston alaosissa. Tämä koskee erityisesti suuria molekyyliä, kuten AS-E 136 makrolidia. Esimerkiksi ei olisi vaikeaa kehittää sopivaa lääkemuotoa mahanestettä kestävämmälle tehoaineelle, kuten erytromysiinille, koska tehoaine on jo riittävän stabiili suoliston yläosassa (pH noin 5 - 5,5). Tässä tapauksessa tekniikan tason mukaista on puristaa tehoaine, esimerkiksi sopivien apuaineiden kanssa, tabletkiksi ja päällystää tämä nk. mahanesteen kestäväillä lakoilla, kuten selluloosa-asetaatiftalaatilla tai hydroksipropyylimetyyli-selluloosaftalaatilla. Tämän lakan poistuttua mahasta se liukenee suolinesteeseen, tehoaine liukenee ja resorboituu. AS-E 136:n tapauksessa tätä tunnettua periaatetta ei voida käyttää, koska tehoaine on riittävän stabiili vasta pH-alueella 7,5, kuten voidaan havaita taulukosta 2. Tätä pH-arvoa ei kuitenkaan yleensä saavuteta suolessa tai saavutetaan vain transcendens- tai descendens paksusuolen alueella. Täällä kuitenkin lääkemuotoa ympäröivät sakeutuneet ulosteet, ja resorptio on enää vain hyvin vähäistä.

AS-E 136:n resorption monimutkainen riippuvuus pH-profiilista suoliston yksittäisissä osissa ja muista syistä pienenevästä resorptiosta suoliston alaosissa voidaan tarkalleen osoittaa AS-E-muodoilla, jotka vapauttavat tehoaineen suoliston eri osissa valitun mahahapon kestävä lakan vuoksi. (kts. taulukko 4).

Taulukko 4

Eri panosten, jotka vapauttavat tehoaineen eri pH-arvoissa, plasmakuvien AUC-arvot (pyöristetyt)

| Panos-n:o | Vapautumisen pH-arvo | AUC-arvot 0-24 tuntia ($\mu\text{g/ml} \times \text{h}$) $\times 1000$ | |
|-----------|----------------------|---|--------|
| | | min. | max. |
| ZP 234/12 | 5,0 | 1,0 | 56,0 |
| ZP 234/13 | 6,2-6,7 | 650,0 | 1650,0 |
| ZP 234/14 | 7,0-7,4 | 130,0 | 390,0 |

Panos ZP 234/12 sisältää 23,52 % lähtöytimiä, jotka koostuvat 70 %:sta sakkaroosia ja 30 %:sta maissi-tärkkelyspuuteria, 46,37 % tehoainetta, 15,65 % talkkia, 5,65 % polyvinyylipyrrolidonia, 7,05 % hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaattia ja 1,96 % risiiniöljyä; panos ZP 234/13 sisältää 24,91 % koostumukseltaan samanlaisia lähtöytimiä, 49,54 % tehoainetta, 11,52 % talkkia, 6,05 % polyvinyylipyrrolidonia, 4,36 % Eudragit S, 1,09 % Eudragit L, 1,64 % risiiniöljyä, 0,91 % magnesiumstearaattia; panos ZP 234/14 sisältää 23,5 % koostumukseltaan samanlaisia lähtöytimiä, 46,74 % tehoainetta, 11,60 % talkkia, 5,71 % polyvinyylipyrrolidonia, 7,89 % Eudragit S, 1,03 % Eudragit L, 2,67 % risiiniöljyä, 0,86 % magnesiumstearaattia (prosentit laskettu painoprosentteina, tehoaine on AS-E 136).

Edellä olevasta taulukosta havaitaan, että pelleteillä, jotka on päällystetty lakalla, joka mahdollistaa tehoaineen vapautumisen pH-arvossa 5,0 (pH-alue pohjukaissuolessa mahan ulostulon kohdalla) ei ole käytännöllisesti katsoen lainkaan mikrobien vastaista vaikutusta osoittavaa verenkuva. Jos samoille pelleteille valitaan päällyste, joka sallii tehoaineen vapautumisen pH-arvossa välillä 6,2 ja 6,7 (alue pohjukaissuolen alaosassa - ileumissa), niin tällä saavutetaan vain heilahteleva ja alhainen verenkuva. Jos kuitenkin nämä pelletit päällystetään kalvolla, joka mahdollistaa tehoaineen vapautumisen vasta pH-arvossa 7,0 - 7,4, niin havaitaan jälleen veren-

kuvan selvä lasku. Jos siis käytetään lakkaa, joka vapauttaa tehoaineen suoliston osassa, jossa pH on 5,0, niin käytännöllisesti katsoen ei esiinny lainkaan verenkuvaavaa, so. tehoaine hajoaa nopeammin kuin resorboituu. Jos sitä vastoin tehoaine vapautetaan pH-alueella, jossa se on stabiili (pH 7,0 - 7,4), ei myöskään saavuteta käytännöllisesti katsoen lainkaan verenkuvaavaa, koska suoliston tässä osassa (paksusuoli) tapahtuu tuskin lainkaan resorptiota. Vapauttamalla tehoaine käyttämällä lakkaa, joka vapauttaa sen suolistonosassa, jossa pH-arvot ovat välillä 6,2 - 6,7, saavutetaan vain erittäin kohtuullisia verenkuva-arvoja, koska, kuten voidaan havaita taulukosta 3, tehoaineen hajoamisnopeus on suurempi kuin tehoaineen resorptio. Yhteenvetona voidaan sanoa, että käyttämällä käytettävissä olevia, mitä erilaisempia mahanesteen kestäviä lakkoja ei voida valmistaa sopivia kiinteitä lääkemuotoja, joissa AS-E 136:n resorptio on luotettava.

Nyttemmin on havaittu, että kiinteitä, oraalisesti annettavia lääkeainemuotoja, jotka sisältävät AS-E 136 ainetta ja jotka takaavat korkeat ja vähän muuttuvat verenkuva-arvot, voidaan valmistaa, kun hienojakoinen tehoaine sekoitetaan perinpohjaisesti emäksisen apuaineen kanssa suhteen ollessa 1 mooli tehoainetta emäksisen apuaineen vähintään 2 grammaekvivalenttia kohti. Seos voidaan rakeistaa heti ja mahdollisesti muiden apuaineiden, kuten tehostusaineiden, sideaineiden, voiteluaineiden lisäämisen jälkeen puristaa tableteiksi tai seos voidaan pelletoida, mahdollisesti liima-aineiden lisäämisen jälkeen, esimerkiksi viemällä sokeripallosten päälle. Lisäksi seos voidaan briketoida granulaattien valmistamista varten, mahdollisesti muiden apuaineiden lisäämisen jälkeen, esimerkiksi valssitiivistyslaitteen avulla. Seos voidaan edelleen suspendoida rasvojen, kuten stearyyli-alkoholien, tai polyetyleeniglykolien sulatteeseen ja

jähmettää suihkuttamalla jäädytystornissa pieniksi yhdenmukaisiksi hiukkasiksi. Näillä menetelmillä saadut muodot, kuten tabletit, pelletit, granulaatit, päällystetään tämän jälkeen mahanesteen kestäväällä lakalla, joka liukenee pH-alueella välillä 5,5 ja 6,8 tai vapauttaa tehoaineen pH-alueella välillä 5,5 ja 6,8, parhaiten 6,0 ja 6,4.

Keksinnön mukaisesta tuotteesta on annettu esimerkki taulukossa 5, jossa on luetteloitu plasmakuvien AUC-arvot sen jälkeen, kun on annettu esimerkin 1 mukaista seosta, joka sisältää 100 mg AS-E 136 ainetta ja 100 mg magnesiumkarbonaattia.

Taulukko 5

Plasmakuvien AUC-arvot (pyöristetyt) sen jälkeen, kun on annettu 500 mg AS-E 136 p.o. tabletteina 12 koehenkilölle

| Koehenkilö | AUC-arvot 24 tuntiin asti p.a. ($\mu\text{g/ml} \times \text{h}$) $\times 1000$ |
|------------|--|
| 1 | 2 600 |
| 2 | 1 900 |
| 3 | 3 800 |
| 4 | 1 900 |
| 5 | 2 100 |
| 6 | 2 800 |
| 7 | 1 500 |
| 8 | 1 000 |
| 9 | 2 800 |
| 10 | 2 600 |
| 11 | 2 600 |
| 12 | 3 800 |

Emäksisinä apuaineina toimivat yksinään tai toistensa kanssa yhdistelmänä magnesiumin tai kalsiumin oksidit, hydroksidit tai karbonaatit, kuten magnesiumoksidi, magnesiumhydroksidi, magnesiumkarbonaatti, magnesium-

vetykarbonaatti, kalsiumhydroksidi, kalsiumkarbonaatti, magnesiumalumiinihydroksidi, magnesiumalumiinaatti, tai natriumin tai kaliumin karbonaatit, vetykarbonaatit tai hydroksidit, kuten natriumkarbonaatti, natriumvetykarbonaatti, kaliumkarbonaatti, kaliumvetykarbonaatti, natrium- tai kaliumhydroksidi, mutta myös vahvat emäksiset alkalisuolat, kuten trinatriumfosfaatti. Parhaana pidettyjä emäksisiä apuaineita ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumoksidi ja natriumkarbonaatti.

Tehoainetta ja emäksistä apuainetta on sekoitettava suhteessa, jossa on vähintään 1 grammamooli tehoainetta emäksisen apuaineena 2 grammaekvivalenttia kohti. Emäksisen apuaineen määrän yläraja määräytyy tällöin saadun lääke-
muodon suuruudesta ja/tai emäksisen apuaineen fysiologi-
sista siedettävyydestä. Tilavuudeltaan suuri lääkeainemuoto on vaikea applikoida. Emäksisen apuaineen yläraja on yleensä 200 grammaekvivalenttia. Tehoaineen parhaana pidetty suhde emäksiseen apuaineeseen on 1 grammamooli tehoainetta emäksisen apuaineen 15 - 50 grammaekvivalenttia kohti.

Mahanesteen kestävinä lakkoina toimivat parhaiten hydroksi-
propyyylimetyyliselluloosaftalaatti, metakryylihapon
ja -metyyliesterin kopolymerisaatit (Eudragit L^(R)
ja Eudragit S^(R)), selluloosa-asettaattiftalaatti, näiden
lakkojen seokset, ja myös sellaiset lakat, jotka liukenevat
pH-alueella 5,6 ja 6,8. Lakan määrä valitaan siten,
että vastaavalla lakalla päällystetyt muodot ovat mahanes-
teen kestäviä välillä 30 minuuttia ja 2 tuntia; pienten
muotojen, esimerkiksi granulaattien, pellettien, tulee
olla mahanesteen kestäviä vähintään 30 minuuttia, suurem-
pien tablettien taas 2 tuntia. Mahanesteen kestävyys
merkitsee, että näiden muotojen ei tule edellä mainittujen
aikojen sisällä vapauttaa ulos käytännöllisesti katsoen
lainkaan tehoainetta keinotekoisella mahanesteellä

suoritetussa vapautumistestissä.

Tehostusaineen lisääminen saa aikaan ennen kaikkea tilavuudeltaan suurilla lääkeainemuodoilla emäksisellä apuaineella varustetun tehoaineen nopean vapautumisen ja pitää huolen nopeasti alkavasta resorptiosta ja vaikutuksesta. Tehostusaine pitää esimerkiksi tableteilla huolen nopeasta hajoamisesta granulaattihiukkasiin. Tällöin lääkeainemassan pinta-ala suurenee, emäksinen apuaine suojaa happolabiilin tehoaineen riittävän pitkän ajan, jonka sisällä tehoaine alkaa resorboitua. Tehostusaineen määrä mitoitetaan sen aktiivisuudesta riippuen siten, että lääkekuoret, esimerkiksi tabletti-tyytimet, hajoavat tunnin sisällä, parhaiten 30 minuutin sisällä. Tehostusaineena tulevat kysymykseen tähän tarkoitukseen tavallisesti käytetyt apuaineet, kuten tärkkelys, kroskarmeloosi-natrium (AC-DT-SOL^(R)), natrium-tärkkelysglykolaatti tai krosprovidoni, yksinään tai yhdistelmänä toistensa kanssa.

Kaikille keksinnön mukaisille lääkemuodoille on tärkeää, että pH-arvoihin 7 asti arka tehoaine on aina tiiviissä yhteydessä emäksisen apuaineen kanssa. Tämä saavutetaan sekoittamalla kummatkin aineet perinpohjaisesti keskenään ja esimerkiksi puristamalla tämä seos tableteiksi, mahdollisesti muiden apuaineiden lisäämisen jälkeen. Muilla apuaineilla tarkoitetaan erityisesti edellä kuvattuja tehostusaineita, mutta myös muutoin tavanomaisia lisäaineita, kuten polyvinyylipyrrolidonia tai voiteluaineita, kuten magnesiumstearaattia. Tabletoitava aines kostutetaan, rakeistetaan ja kuivattu granulaatti puristetaan tableteiksi. Tällainen tabletti päällystetään keksinnön mukaisesti jollakin edellä mainitulla mahanesteen kestäväällä lakalla, esimerkiksi suihkuttamalla sopivalla lakkaliuoksella.

Toinen mahdollisuus on varustaa tehoaineen ja emäksisen

apuaineen perinpohjainen seos liima-aineella, kuten polyvinyylipyrrolidonilla ja "päälleliimata" tämä seos pelletti-lähtöytimille. Pelletti-lähtöytiminä toimivat esimerkiksi pyörästetyt sokeripalloset; tehoaineen, emäksisen apuaineen ja liima-aineen suspensio suihkutetaan näiden pelletti-lähtöytimien päälle. Mainitun perinpohjaisen seoksen pelletointiin sopivat myös useat muut, sinänsä tunnetut menetelmät.

Jos sitä vastoin halutaan valmistaa tehoainegranulaatti, niin tehoaineen, emäksisen apuaineen ja muiden lisäaineiden, esimerkiksi liima-aineiden, kuten polyvinyylipyrrolidonin perinpohjainen seos voidaan briketoida kostutetussa tilassa valssitiivistyslaitteen avulla. Tällöin muodostuneet karkeat hiukkaset hajotetaan, sopiva jae erotetaan seulomalla ja loput palautetaan uudelleen valssitiivistyslaitteeseen.

Jos halutaan muodostaa erityisen pieniä ja yhtenäisenkokoisia hiukkasia, esimerkiksi lääkeainesuspensioiden valmistamista varten, jolloin hiukkasten halkaisijan on oltava 0,2 - 0,5 mm, niin käytetään edullisesti suihkutusjähmeittämistä. Tässä tapauksessa suspendoidaan tehoaine yhdessä emäksisen apuaineen kanssa sulatteeseen ja tämä sulate suihkutetaan jäädytystorniin. Sulatteeksi sopivat esimerkiksi rasvat tai rasva-alkoholit, joilla on terävä sulamispiste, esimerkiksi stearyylialkoholi, mutta myös muut materiaalit, joilla on samankaltaisia fysikaalisia ominaisuuksia, esimerkiksi polyetyleeniglykoli.

Kaikki näillä menetelmillä saadut hiukkaset päällystetään tämän jälkeen mahanesteen kestävällä lakalla, joka liukenee pH-alueella välillä 5,5 ja 6,8.

Sen jälkeen, kun mahanesteen kestävä lakka on liuennut

suolikanavassa, muodostuu tehoaineen ympärille emäksinen mikropallo, jolla on korkeampi pH-arvo kuin ympäristöllä ja joka stabiloi tehoaineen tällä alueella. Nämä hiukkaset mikropalloineen liikkuvat ensi sijassa pitkin suolen limakalvoa. Tästä johtuvan lyhyen diffuusion vuoksi on mahdollista, että suuri osa tehoaineesta desorboituu hajoamatta, jolloin tehoaineella on etuna, että sillä on suhteellisen korkea resorptionopeus päinvastoin kuin erytromysyyliamiinilla eli sen hajoamistuotteella.

Piirustuksessa on esitetty esimerkin 1 mukaisesti valmistetun tabletin liukenemisprofiili keinotekoisessa suolinteessä, jonka pH on 6,0, verrattuna tablettiin, jossa ei ole emäksistä apuainetta. Tablettiytimet lisättiin kulloinkin USPXX-laitteeseen ja sekoitettiin 100 kierr./min. Paddle-sekoittimella. Kuviossa on esitetty pystyakselilla hajoamaton AS-E 136 ajan funktiona. Käyrä A vastaa esimerkin 1 mukaisesti valmistettua tablettia. Käyrä B koskee vertailutablettia, johon ei ole lisätty emäksistä apuainetta.

Seuraavat esimerkit selventävät keksinnölle olennaisia osia.



Esimerkki 1

Yhden tabletin koostumus:

| | | | |
|---|------------|----|-----|
| AS-E 136 | 100 | mg | (1) |
| Magnesiumkarbonaatti | 100 | mg | (2) |
| Polyvinyylipyrrolidoni, ristiverkostettu | 44,5 | mg | (3) |
| Polyvinyylipyrrolidoni | 5,0 | mg | (4) |
| Magnesiumstearaatti | 1,0 | mg | (5) |
| Selluloosa-asetaatiftalaatti | 24,8 | mg | (6) |
| Dibutyyliftalaatti | <u>1,2</u> | mg | (7) |
| | 276,5 | mg | |

Tehoaine (1), emäksinen apuaine (2) ja tehostusaine (3) sekoitetaan annetussa suhteessa ja kostutetaan isopropanoliin liuotetulla liima-aineella. Voiteluaine (5) sekoitetaan mukaan ja tämän jälkeen materiaali puristetaan tableteiksi, jotka päällystetään suihkuttamalla etanoli/metyleenikloridiin liuotettujen lakkakomponenttien (6) ja (7) seoksella.

Mahanesteen kestävät tabletit testataan USPXX-vapautumis-laitteella (Paddle-menetelmä, 100 kierr./min., 37°C). Samaa muotoa sekoitetaan peräkkäin yksittäisissä mediu-meissa.

| Aika | Medium | pH-arvo | Vapautumis-% |
|---------|----------------------|---------|--------------|
| 1 tunti | keinotek. mahaneste | 1,2 | 0 |
| 1 tunti | keinotek. suolineste | 4,5 | 0 |
| 15 min. | keinotek. suolineste | 6,0 | 21,1 |
| 30 min. | keinotek. suolineste | 6,0 | 98,4 |

Esimerkki 2

Yhden tabletin koostumus:

| | | | |
|--------------------------------|------------|----|-----|
| AS-E 136 | 100 | mg | (1) |
| Magnesiumkarbonaatti | 250 | mg | (2) |
| Tehostusaine, tärkkelys | 44,5 | mg | (3) |
| Polyvinyylipyrrolidoni | 8,0 | mg | (4) |
| Magnesiumstearaatti | 1,0 | mg | (5) |
| Selluloosa-asettaattiftalaatti | 27,7 | mg | (6) |
| Dibutyyliftalaatti | <u>1,4</u> | mg | (7) |
| | 432,6 | mg | |

Tabletit, joilla on tämä koostumus, valmistetaan esimerkin mukaisesti. Vapautumisarvot ajasta ja pH-arvosta riippuen ovat:

| Aika | Medium | pH-arvo | Vapautumis-% |
|---------|----------------------|---------|--------------|
| 1 tunti | keinotek. mahaneste | 1,2 | 0 |
| 1 tunti | keinotek. suolineste | 4,5 | 0 |
| 15 min. | keinotek. suolneste | 6,0 | 10,9 |
| 30 min. | keinotek. suolineste | 6,0 | 99,2 |

Esimerkki 3

Yhden tabletin koostumus:

| | | | |
|--------------------------------|------------|----|-----|
| AS-E 136 | 100 | mg | (1) |
| Magnesiumoksidi | 175 | mg | (2) |
| Tehostusaine, tärkkelys | 65 | mg | (3) |
| Mikrokiteinen selluloosa | 110 | mg | (4) |
| Polyvinyylipyrrolidoni | 2 | mg | (4) |
| Magnesiumstearaatti | 2,5 | mg | (5) |
| Selluloosa-asettaattiftalaatti | 31,8 | mg | (6) |
| Dibutyyliftalaatti | <u>1,6</u> | mg | (7) |
| | 482,9 | mg | |

Mahanesteen kestävät tabletit, joilla on tämä koostumus, valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti. Vapautumisarvot ajasta ja pH-arvosta riippuen ovat:

| Aika | Medium | pH-arvo | Vapautumis-% |
|---------|----------------------|---------|--------------|
| 1 tunti | keinotek. mahaneste | 1,2 | 0 |
| 1 tunti | keinotek. suolineste | 4,5 | 0 |
| 15 min. | keinotek. suolineste | 6,0 | 0 |
| 20 min. | keinotek. suolineste | 6,0 | 77,9 |
| 30 min. | keinotek. suolineste | 6,0 | 99,4 |

Esiemrkkki 4

Yhden tabletin koostumus:

| | | |
|-------------------------------|-------------|-----|
| AS-E 136 | 125 mg | (1) |
| Alumiinihydroksidi | 20 mg | (2) |
| kalsiumhydroksidi | 10 mg | (2) |
| Tehostusaine, tärkkelys | 35 mg | (3) |
| Polyvinyylipyrrolidoni | 6 mg | (4) |
| Magnesiumstewaraatti | 1 mg | (5) |
| Kopolymerisaatti, metakryyli- | | |
| happo-esteri (Eudragit L) | 18 mg | (6) |
| Triasetiini | <u>2 mg</u> | (7) |
| | 217 mg | |

Mahanesteen kestävät tabletit, joilla on tämä koostumus, valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti. Vapautumisarvojen riippuvuus ajasta ja pH-arvosta on:

| Aika | Medium | pH-arvo | Vapautumis-% |
|----------|----------------------|---------|--------------|
| 2 tuntia | keinotek. mahaneste | 1,2 | 0 |
| 15 min. | keinotek. suolineste | 6,2 | 32 |
| 30 min. | keinotek. suolienste | 6,2 | 96,4 |

Esimerkki 5

Yhden tabletin koostumus:

| | | | |
|------------------------------|------------|-----------|-----|
| AS-E 136 | 125 | mg | (1) |
| Natriumkarbonaatti | 125 | mg | (2) |
| Tehostusaine, tärkkelys | 56 | mg | (3) |
| Polyvinyylipyrrolidoni | 6 | mg | (4) |
| Magnesiumstearaatti | 3 | mg | (5) |
| Selluloosa-asetaatiftalaatti | 30 | mg | (6) |
| Dibutyyliftalaatti | <u>1,6</u> | <u>mg</u> | (7) |
| | 346,6 | mg | |

Mahanesteen kestävät tabletit, joilla on tämä koostumus, valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti. Vapautumisarvojen riippuvuus ajasta ja pH-arvosta on:

| Aika | Meddium | pH-arvo | Vapautumis-% |
|----------|----------------------|---------|--------------|
| 2 tuntia | keinotek. mahaneste | 1,2 | 0 |
| 15 min. | keinotek. suolineste | 6,0 | 24,3 |
| 30 min. | keinotek. suolineste | 6,0 | 98,2 |

Esimerkki 6

AS-E 136-ainetta sisältävät pelletit:

| | | | |
|---|-----|----|-----|
| AS-E 136 | 2,8 | kg | (1) |
| Kalsiumhydroksidi | 4,2 | kg | (2) |
| Tehostusaine, tärkkelys | 1,2 | kg | (3) |
| Metyyliselluloosa | 0,4 | kg | (4) |
| Polyetyleeniglykoli 6000 | 1,4 | kg | (5) |
| Hydroksipropyylimetyyli- selluloosaftalaatti | 0,8 | kg | (6) |
| Risiiniöljy | 0,2 | kg | (7) |
| Talkki | 0,4 | kg | (8) |

85649

Komponentit (1) - (5) sekoitetaan ja kostutetaan vedellä. Kostutettu ja seulottu massa suulakepuristetaan 0,8 mm seulan läpi. Nauhat käsitellään Merumerizer-laitteessa. Komponentit (6) - (8) liuotetaan tai suspendoidaan isopropanoli/asetoniin 6:3/tilavuus:tilavuus ja liuos suihkutetaan kuivattujen pellettien päälle. Vapautumis- arvojen riippuvuus ajasta ja pH-arvosta on:

| Aika | Medium | pH-arvo | Vapautumis-% |
|----------|----------------------|---------|--------------|
| 2 tuntia | keinotek. mahaneste | 1,2 | 0 |
| 15 min. | keinotek. suolienste | 6,4 | 47,5 |
| 30 min. | keinotek. suolineste | 6,4 | 96,9 |

Esimerkki 7

AS-E 136-granulaatti:

| | | |
|------------------------------|---------|-----|
| AS-E 136 | 2,72 kg | (1) |
| Magnesiumvetykarbonaatti | 2,72 kg | (2) |
| Tehostusaine, tärkkelys | 0,95 kg | (3) |
| Polyvinyylipyrrolidoni | 0,14 kg | (4) |
| Selluloosa-asetaatiftalaatti | 3,38 kg | (5) |
| Dibutyyliftalaatti | 0,09 kg | (6) |

Komponentit (1) - (4) sekoitetaan ja briketoidaan valssi- tiivistyslaitteen avulla. Tämä materiaali hajotetaan ja seulotaan erilleen 0,2 - 0,45 mm jae. Hienojakoinen aines ja karkea aines tiivistetään uudelleen ja hajotetaan. 0,2-0,45 mm suuret hiukkaset päällystetään etanoli/me- tyleenikloridiin 1:1/tilavuus:tilavuus liuotetuilla komponenteilla (5) ja (6). Vapautumisarvojen riippuvuus ajasta ja pH-arvosta on:

| Aika | Medium | pH-arvo | Vapautumis-% |
|---------|----------------------|---------|--------------|
| 1 tunti | keinotek. mahaneste | 1,2 | <3 |
| 15 min. | keinotek. suolineste | 6,0 | 69 |
| 30 min. | keinotek. suolineste | 6,0 | 99,3 |

Suspensio tästä granulaatista:

Päällystetyt hiukkaset sekoitetaan tämän jälkeen mainittujen apuaineiden kanssa ja suspendoidaan veteen. Suspensio sisältää 20 ml:ssa

| | |
|--|-----------|
| Mahanesteen kestävä AS-E 136-granulaatti | 919,2 mg |
| Sitruunahappo | 150,0 mg |
| Sakkaroosi | 5000,0 mg |
| Natrium-sakarinaatti | 5,0 mg |
| Appelsiiniaromi | 60,0 mg |
| Ksantaanikumi | 125,0 mg |

Esimerkki 8

AS-E 136 pelletit:

| | | |
|--|--------|-----|
| AS-E 136 | 1,8 kg | (1) |
| Trinatriumfosfaatti | 1,2 kg | (2) |
| Stearyylialkoholi | 6,0 kg | (3) |
| Maitosokeri | 0,5 kg | (4) |
| Kopolymerisaatti, metakryyli- happo-esteri (Eudragit S) | 2,2 kg | (5) |
| Hydroksipropyylimetyyli- selluloosaftalaatti (HP 55) | 0,8 kg | (6) |
| Talkki | 3,0 kg | (7) |

Stearyylialkoholi (3) sulatetaan 75°C:ssa ja komponentit (1), (2) ja (4) suspendoidaan siihen voimakkaasti.

Suspensio suihkutetaan yksiaineisen faasin päälle jäähdytys-

tornissa. Suihkutusjähmetetyt hiukkaset (yli 80 % halkaisijaltaan välillä 0,2 ja 0,5 mm) suihkutetaan varovasti isopropanoli/asetoniin (1:1, tilavuus:tilavuus) liuotteilla tai suspendoiduilla lakkakomponenteilla (5), (6) ja (7), jotta estettäisiin pääosa hienoista hiukkasista liimautumasta yhteen. Vapautumisarvojen riippuvuus ajasta ja pH-arvosta:

| Aika | Medium | pH-arvo | Vapautumis-% |
|---------|----------------------|---------|--------------|
| 30 min. | keinotek. mahaneste | 1,2 | <3 |
| 15 min. | keinotek. suolineste | 6,5 | 74 |
| 30 min. | keinotek. suolineste | 6.5 | 99,1 |

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa oraaliseen käyttöön tarkoitettuja kiinteitä lääkeainemuotoja, jotka sisältävät tehoaineena 9-deokso-11-deoksi-9,11-[imino[2-(2-metoksietoksi)etylideeni]-oksi]-(9S)-erytromysiiniä, t u n n e t t u siitä, että tätä tehoainetta sekoitetaan perinpohjaisesti emäksisen apuaineen kanssa suhteessa 1 mooli tehoainetta ja vähintään 2 grammaekvivalenttia emäksistä apuainetta ja joko

- a) tämä perinpohjainen seos muiden apuaineiden lisäämisen jälkeen rakeistetaan ja puristetaan tableteiksi tai
- b) tämä perinpohjainen seos varustetaan liima-aineella ja pelletoidaan tai
- c) tämä perinpohjainen seos tiivistetään, hajotetaan granulaahtiksi ja tästä seulotaan jae, jolla on haluttu granulaahtikoko, tai
- d) tämä perinpohjainen seos suspendoidaan sulatteeseen ja sulate suihkutetaan jäähdytystornissa halkaisijaltaan määrätyn kokoisiksi pallomaisiksi hiukkasiksi

ja näin saadut muodot varustetaan tämän jälkeen mahanesteen kestäväällä lakkapäällysteellä, joka vapauttaa tehoaineen pH-alueella välillä 5,5 ja 6,8, ja menetelmävaiheilla c) tai d) saadut hiukkaset haluttaessa suspendoidaan suspensioaineeseen siirapin valmistamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa oraaliseen käyttöön tarkoitettuja kiinteitä lääkeainemuotoja, t u n n e t t u siitä, että nämä sisältävät tehostusainetta.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä valmistaa oraaliseen käyttöön tarkoitettuja kiinteitä lääkeainemuotoja, t u n n e t t u siitä, että tehoaineesta ja emäksisestä apuaineesta sekä tavanomaisista apuaineista muodostuva perinpohjainen seos on puristettu tableteiksi ja tabletit on päällystetty lakalla, joka vapauttaa tehoaineen pH-välillä 5,5 ja 6,8.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä valmistaa oraaliseen käyttöön tarkoitettuja kiinteitä lääkeainemuotoja, t u n n e t t u siitä, että tehoaineesta ja emäksisestä apuaineesta muodostuva perinpohjainen seos on muodostettu pelleteiksi ja pelletit on päällystetty lakalla, joka vapauttaa tehoaineen pH-välillä 5,5 ja 6,8.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä valmistaa oraaliseen käyttöön tarkoitettuja kiinteitä lääkeainemuotoja, t u n n e t t u siitä, että tehoaineesta ja emäksisestä apuaineesta muodostuva perinpohjainen seos on muodostettu granulaatiksi ja granulaatti on päällystetty lakalla, joka vapauttaa tehoaineen pH-välillä 5,5 ja 6,8.

6. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä valmistaa oraaliseen käyttöön tarkoitettuja kiinteitä lääkeainemuotoja, t u n n e t t u siitä, että tehoaineesta ja emäksisestä apuaineesta muodostuva perinpohjainen seos on suihkutuspölytettyinä pallomaisina hiukkasina, jotka on päällystetty lakalla, joka vapauttaa tehoaineen pH-välillä 5,5 ja 6,8.

7. Patenttivaatimusten 1 - 6 mukainen menetelmä valmistaa oraaliseen käyttöön tarkoitettuja kiinteitä lääkeainemuotoja, t u n n e t t u siitä, että nämä on päällystetty lakalla, joka vapauttaa tehoaineen pH-välillä 6,0 ja 6,4.

8. Patenttivaatimusten 1 - 7 mukainen menetelmä valmistaa oraaliseen käyttöön tarkoitettuja kiinteitä lääkeainemuotoja, t u n n e t t u siitä, että emäksisenä apuaineena on magnesiumoksidi, magnesiumhydroksidi, magnesiumkarbonaatti, magnesiumvetykarbonaatti, kalsiumhydroksidi, kalsiumkarbonaatti, magnesiumalumiinihydroksidi, magnesiumaluminaatti, natriumkarbonaatti, natriumvetykarbonaatti, kaliumkarbonaatti, kaliumvetykarbonaatti, natrium- tai kaliumhydroksidi, trinaatriumfosfaatti suhteen ollessa 1 grammamooli tehoainetta ja 2 - 50 grammaekvivalenttia emäksistä apuainetta, ja muodot on määrällisesti päällystetty hydroksipropyylimetyyliselluloosaa-

ftalaatista, metakryylihapon ja -metyyliesterin kopolymerisäateista, selluloosa-asetaatiftalaatista tai näiden yhdisteiden seoksista muodostuvalla lakalla siten, että päällysteet pysyvät mahanesteen kestävinä 2 tuntiin asti ja tehoaineesta ja emäksisestä apuaineesta muodostuva seos sisältää myös muita apuaineita.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä valmistaa oraaliin käyttöön tarkoitettuja kiinteitä lääkeainemuotoja, t u n n e t t u siitä, että emäksisenä apuaineena on erilais-ten emäksisten apuaineiden seos.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av för oral användning avsedda fasta läkemedelsformer, som innehåller som aktivämne 9-deoxo-11-deoxi-9,11-[imino[2-(2-metoxietoxi)etyliden]oxi](9S)-erytromycin, k ä n n e t e c k n a t därav, att detta aktivämne blandas grundligt med ett basiskt hjälpämne i förhållandet 1 mol aktivämne och minst 2 gramekvivalenter basiskt hjälpämne och antingen

- a) granuleras och pressas denna grundliga blandning efter tillsats av andra hjälpämnen till tabletter eller
- b) förses denna grundliga blandning med ett limämne och pelleteras eller
- c) komprimeras denna grundliga blandning, sönderdelas till ett granulat och härav siktas en fraktion av önskad granulstorlek, eller
- d) suspenderas denna grundliga blandning i en smälta och smältan sprutas i ett kyltorn till kulformade partiklar av bestämd storlek

och de så erhållna formerna förses därefter med magsaftbeständig lackbeläggning, som inom pH-området 5,5 - 6,8 friger aktivämne, och de i stegen c) eller d) erhållna partiklarna kan om så önskas suspenderas i ett suspensionsmedel för att framställa en sirap.

2. Förfarande för framställning av fasta läkemedelsformer för oral användning enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att dessa innehåller ett aktivämne.

3. Förfarande för framställning av fasta läkemedelsformer för oral användning enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t av att den grundliga blandningen av aktivämne och basiskt hjälpämne tillsammans med vanliga hjälpämnen pressas till tabletter och tabletterna belägges med ett lack, som friger aktivämnet inom pH-området 5,5 - 6,8.

4. Förfarande för framställning av fasta läkemedelsformer för oral användning enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e - t e c k n a t av att den grundliga blandningen av aktivämne och basiskt hjälpämne formats till pelleter och pelleterna belägges med ett lack, som friger aktivämnet inom pH-området 5,5 - 6,8.

5. Förfarande för framställning av fasta läkemedelsformer för oral användning enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e - t e c k n a t av att den grundliga blandningen av aktivämne och basiskt hjälpämne formats till granuler och granulerna belägges med ett lack, som friger aktivämnet inom pH-området 5,5 - 6,8.

6. Förfarande för framställning av fasta läkemedelsformer för oral användning enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e - t e c k n a t av att den grundliga blandningen av aktivämne och basiskt hjälpämne föreligger i form av sprutstelnade kulformade partiklar, vilka belägges med ett lack, som friger aktivämnet inom pH-området 5,5 - 6,8.

7. Förfarande för framställning av fasta läkemedelsformer för oral användning enligt patentkrav 1 - 6, k ä n n e t e c k - n a t av att dessa belägges med ett lack, som friger aktivämnet inom pH-området 6,0 - 6,4.

7. Förfarande för framställning av fasta läkemedelsformer för oral användning enligt patentkrav 1 - 7, k ä n n e t e c k - n a t av att som basiskt hjälpämne föreligger magnesiumoxid, magnesiumhydroxid, magnesiumkarbonat, magnesiumhydrogenkarbonat, kalsiumhydroxid, kalsiumkarbonat, magnesiumaluminiumhydroxid, magnesiumaluminat, natriumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, natrium- eller kaliumhydroxid, trinatriumfosfat i ett förhållande av 1 grammol effektivämne till 2 - 50 gramekvivalenter basiskt hjälpämne, och formerna belägges med ett lack bestående av hydroxipropylmetylcellulosftalat, sampolymerisater av metak-

rylsyra och -metylester kopolymerisat, celluloacetatftalat eller blandningar av dessa föreningar i sådan mängd, att beläggningarna bibehåller sin magsaftbeständighet upp till 2 timmar och att blandningen av hjälpämne och basiskt hjälpämne även innehåller ytterligare hjälpämnen.

9. Förfarande för framställning av fasta läkemedel avsedda för oralt bruk enligt patentkrav 8, k ä n n e t e c k n a t av att som basiskt hjälpämne föreligger en blandning av olika basiska hjälpämnen.

85649

