

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 895693 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 895693

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
A61K 9/14  
A61K 9/18  
A61K 47/02  
A61K 47/30

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 28.11.1989

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 28.11.1989

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 29.05.1990

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

28.11.1988 IT 22770/88

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1•Vectorpharma International S.p.A.**, Corso Italia, 31 34100 Trieste, Italy, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1•Lovrecich, Mara Lucia**, Italy, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

**Parantuneen liukoisuuden omaavia kantaja/lääkeainekoostumuksia ja menetelmä niiden valmistamiseksi  
Bärare/läkemedelskompositioner med förbättrad löslighet och förfarande för framställning av dessa**

*Kiip*

Parantuneen liukoisuuden omaavia kantaja/lääkeainekoostumuksia ja menetelmä niiden valmistamiseksi

5 Tässä keksinnössä käsitellään kantajalle asetettuja lääkeaineita, joilla on ominaisuuksia, joilla saadaan aikaan niiden liukenemisnopeuden kasvu.

10 Farmaseuttisella alalla on jo jonkin aikaa laajasti ollut käytäntönä jauhaa tai mikronisoida huonosti liukoisia lääkeaineita, jolloin on ollut tarkoituksena parantaa niiden biofarmaseuttisia ominaisuuksia aikaansaadun pinta-

15 alan kasvun kautta. Tämän yleisen menetelmän lisäksi, viime aikoina on kehitetty korkeaenergistä jauhatustekniikkaa sovellettuna seoksiin, jotka sisältävät lääkeaineen ja erityisen kantaja-aineen.

Tekniikan perustana on kaksi perustekijää:

20 1) käytetään myllyjä (yksi- tai monikuulatyyppisiä tai viertotyyppiä), joissa impulssi- tai kitkaenergia jauhan ja jauheen välillä on erityisen korkea;

2) käytetään kantaja-aineita, jotka tekevät lääkeaineen fysikokemialliset muutokset mahdollisiksi.

25 Tämän jauhatustekniikan ensisijainen tavoite on alunperin kiteisen lääkeaineen täydellinen tai osittainen amorfiseksi tekeminen. Amorfisuudesta johtuen lääkeaineen liukenemiskinetiikassa esiintyy profiili, jossa on superkyllästysväkevyydet, jotka ovat huomattavasti korkeampia kuin ne, jotka saadaan lääkeaineen kiteisellä muodolla.

30 Tämän jauhatustekniikan tavoitteena on myös parantaa lääkeaineen kostuvuusominaisuuksia ja liukenevuusnopeutta.

35 US-patenttijulkaisussa nro 3 966 899 ja 4 036 990 käytetään korkeaenergistä jauhatusta lääkeaineiden ja  $\beta$ -1,4-glukaanin seoksille parantamaan huonosti liukenevien lääkeaineiden liukenemisnopeutta; tuotteen amorfiseksi muuttumista seurattiin X-sädediffraktometrialla.

JP-patenttijulkaisussa nro 7 986 607 sekajauhatuksessa käytetty kantaja-aine oli  $\beta$ -syklodekstriini, jota käytettiin joko yksin tai yhdessä muiden indifferenttien lääkeaineen kantajien, kuten esimerkiksi laktoosin, kalsiumfosfaatin ja tärkkelyksen kanssa, jotka jo esiintyvät jauhatuksen aikana.

*6 pitiä: 1978*  
 $\beta$ -syklodekstriiniä käytetään myös DE-patenttijulkaisussa nro 3 427 788, jotta jauhamalla saataisiin aikaan kuulamylyssä jauhamalla bentsimidatsolijohdannaisten sulkeumakomplekseja. Mikrokiteisen selluloosan käyttöä korkeaenergisisä jauhatuksessa on kuvattu julkaisussa Chem. Pharm. Bull., 78, 3340 - 6, 1977; Chem. Pharm. Bull., 78, 3419 - 25, 1978 ja Chem. Pharm. Bull., 28, 652 - 6, 1980; kantaja/lääke-aineiden välisiä vuorovaikutuksia tutkittiin lämpöanalyysillä ja IR-spektroskopiolla.

EP-patenttijulkaisussa nro 129 893 käytetään sili-kageeliä tai muita adsorboivia aineita, kun korkeaenergisesti sekajauhetaan lääkeaineita, kuten esimerkiksi griseofulviinia, chloramphenicolia ja theophylliniä joko liukenemisnopeuden tai amorfiseksi tekemisen parantamiseksi.

US-patenttijulkaisussa nro 4 639 370 käsitellään sekajauhatusta polymeereille, jotka ovat vedessä turpoavia, mutta liukenemattomia, kuten esimerkiksi ristikytetty polyvinyylipyrrolidoni, ristikytetty natriumkarboksimeetyyliselluloosa ja dekstraani; tarkasteltuihin liukoisuudeltaan heikkoihin lääkeaineisiin sisältyivät medroksi-progesteroniasetaatti, griseofulviini ja indometasiini.

Kaikissa edellä mainituissa patenteissa, jotka käsittelivät lääkeaine/kantaja-aine-seosten korkeaenergistä sekajauhatusta, käytetty menettely olennaisesti käsitti aineksien esisekoituksen, jotta saatiin aikaan toivottu amorfisointi ja/tai liukenemisnopeusominaisuuksien parantuminen. Joissakin tapauksissa tarvittava jauhatusaika voi olla erityisen pitkä, jopa 24 tuntia tai sen yli.

Olemme nyt keksineet menetelmän kantajalle asetettujen lääkeaineiden valmistamiseksi, joka menetelmä perustuu aktiivisen aineen sekajauhamiseen kantaja-aineen kanssa, ja jolla menetelmällä on huomattavia etuja tunnetun tekniikan mukaisiin menetelmiin nähden.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä lääkeaineen liukenemisnopeus on ratkaisevasti korkeampi, jolloin yhtäläisillä sekajauhatusajoilla saadaan farmakokineettisiä etuja. Lisäksi lyhyempi sekajauhatusaika on riittävä saman lääkeaineen liukenemisnopeuden aikaan saamiseksi, jolloin saavutetaan kustannusetu ja mahdollisuus käsitellä stabiilisuudeltaan heikkoja lääkeaineita, jotka voisivat hajota pidemmällä jauhatuseroilla.

Mainitulle prosessille ovat ominaisia seuraavat seikat:

a) Aktiivinen aine ja kantaja-aine jauhemuodossa sekoitetaan ja mahdollisesti kaasutetaan;

b) seos sekajauhetaan myllyssä, jossa jauhamiskammio on kyllästetty yhden tai useamman liuottimen höyryllä, jotka liuottimet liuottavat aktiivisen aineen tai adsorboituvat kantaja-aineen pinnalle;

c) sekajauhatuksen lopettamisen jälkeen tuote kuivataan tyhjöissä ja seulotaan yhteenkasaantumien poistamiseksi.

Tämän menetelmän mukaisesti saaduille tuotteille on ominaista aktiivisen aineen jäännöskiteisyyden lasku, joka havaitaan sulamislämmön alentumisena, kidemittojen alentuminen nanometritasolle, joka havaitaan sulamispisteen alenemisena, kasvanut liukenemisnopeus ja kasvanut liukoisuuskinetiikka.

Seuraavasta yksityiskohtaisesta kuvauksesta käyvät ilmi paremmin kantaja-aineelle asetettujen lääkeaineiden ominaisuudet ja hyvät puolet sekä niiden tämän keksinnön mukainen valmistusmenetelmä.

Kiintoaineiden sekoittimessa sekoitetaan yhteen aktiivinen aines ja kantaja-aine, jotka molemmat ovat jauhemuodossa. Aktiivisen aineen hiukkaskokojakauma on 0,01 - 1 000 mikronia ja edullisesti 0,01 - 100 mikronia, ja  
5 kantaja-aineen hiukkaskokojakauma on 0,01 - 1 000 mikronia ja edullisesti 1 - 100 mikronia.

Seosta voidaan kuumentaa tyhjässä lämpötilaan, jossa rakenneaineet stabiilisti de-adsorboivat mitkä tahansa esiintyvät vieraat aineet.

10 Mainittu kuumennus voidaan suorittaa samassa kammiossa, jossa seosjauhatusta suoritetaan.

Tällä tavalla saatu seos viedään jauhatuskammioon yhdessä jauhajan kanssa. Kammio liitetään venttiili välityksellä varastosäiliöön, joka sisältää asiaankuuluvaa  
15 liuotinta kaasutilalissa.

Jauhatusta aloitetaan ja samanaikaisesti venttiili avataan, jolloin kaasufaasi-liuotin pääsee jauhatuskammioon.

Vaihtoehtoisesti jauhatuskammio voidaan paineistaa kaasufaasisella liuottimella avaamalla liitosventtiili välittömästi seoksen lisäämisen jälkeen, jolloin varsinainen jauhatusta aloitetaan vasta sen jälkeen, kun kammio on  
20 kyllästetty.

Seosjauhatusta jatketaan 0,01 - 48 tuntia, ja edullisesti 0,25 - 4 tuntia.  
25

Saadun tuotteen hiukkaskokojakauma on 0,01 - 100 mikronia.

Seosjauhatussuorituksen jälkeen seos asetetaan uuniin tyhjässä, tai muuhun vastaavaan laitteeseen, ja  
30 kuivataan lämpötilassa, joka sopii yhteen seoksen aineiden stabiilisuuden kanssa. Kuivauksen jälkeen tuote seulotaan kaikkien muodostuneiden kasautumien poistamiseksi. Keksintön mukainen mylly on tyypiltään jauhajan ja jauheen väliseen korkeaan impulssienergiaan perustuva. Rajoittamatta  
35 keksintöä tällaisia myllyjä ovat esimerkiksi pyörtöjyrsi-

met, voimakkaat tärymyllyt, kuulamylyt, valssimyllyt, viertomylyt, kiertomylyt jne. Tämän keksinnön menetelmällä valmistettaviksi sopivat monet lääkeaineet, kuten esimerkiksi tulehdusten vastaiset, kipuja lievittävät, rauhoittavat, suun kautta nautittavat kasvainten vastaiset jne lääkkeet. Erityisen hyvin tämän keksinnön menetelmällä valmistettaviksi sopivat lääkkeet ovat griseofulvin, piroxicam, diacerein, diltiazem, megestrol asetaatti, nifedipine, nicergoline ja muut vastaavat, ketoprofen, naproxen, diclofenac, ibuprofen, lorazepam, oxazepam jne.

Liuottimet valitaan sellaisista liuottimista, jotka kantaja-aine adsorboi ja jotka toimivat aktiivisen aineen liuottimina. Sopivia liuottimia tässä keksinnössä käytettäviksi ovat esimerkiksi vesi, meteenikloridi, kloroformi, metanoli, etanoli, isopropanoli ja niiden seokset.

Seosjauhatuksessa käytetyt kantoaineet keksinnön tarkoituksissa ovat:

ristikytettyjä polymeerejä, jotka turpoavat vedessä, kuten esimerkiksi crosprovidoni, ristikytetty polymeerinen syklodekstriini, ristikytetty natriumkarboksimeetyylitärkkelys, dekstraani jne;

vesiliukoisia kompleksin muodostavia aineita, kuten esimerkiksi syklodekstriini ja sen johdannaiset;

pinta-alaltaan ja/tai huokoisuudeltaan korkeita epäorgaanisia aineita, kuten esimerkiksi silikageeliä, titaandioksidi, alumiinioksidit jne;

hydrofiilisiä suoraketjuisia polymeerejä, kuten esimerkiksi polyvinyylipyrrolidoni, selluloosa tai johdannaiset jne.

Tämän keksinnön korkeaenergisellä sekajauhatus-tekniikalla saatujen tuotteiden ominaisuudet voidaan määrittää erilaisilla menetelmillä, kuten esimerkiksi:

liukenemisnopeuden määrittäminen;

liukoisuuskinetiikan määrittäminen;

differentiaalisella osituskalorimetrialla sulamis-  
lämmön mittaaminen, joka arvo kuvaa lääkeaineen jäännöski-  
teisyttä;

5 differentiaalisella osituskalorimetrialla tai muul-  
la termoanalyttisellä menetelmällä arvioidaan sulamispis-  
teen alentuma, joka kuvaa lääkeaineen kidemittojen alentu-  
mista nanometritasolle.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä on useita  
tärkeitä etuja tunnettuun tekniikkaan nähden.

10 Ensinnäkin, lyhyempi sekajauhatusaika on riittävä  
saamaan aikaan edellytetytty lääkeaineen kiteisyysasteen  
tuhoamisen, jolloin säästetään huomattavasti energiakus-  
tannuksia. Lisäksi lyhyempi sekajauhatusaika tekee mahdol-  
liseksi käsitellä stabiilisuudeltaan heikkoja lääkeainei-  
15 ta, jotka voisivat hajota pitkien sekajauhatusaikojen ku-  
luessa.

Yhtäpitkien sekajauhatusaikojen tapauksessa tämän  
keksinnön menetelmällä saaduilla tuotteilla tunnetun tek-  
niikan mukaisesti saatuihin tuotteisiin verrattuna on seu-  
20 raavat edut, jotka esiintyvät joko samanaikaisesti tai  
yksin:

korkeampi amorfisuusaste (lääkeaineessa vähemmän  
jäännöskiteisyttä);

25 suurempi lääkeaineen kiteisten jäännösten mittojen  
lasku, jopa nanometritasolle, kuten lääkeaineen sulamis-  
pisteen suurempi alentuma osoittaa;

ristikytettyjen polymeeristen tai huokoisten epä-  
organisten kantaja-aineiden tapauksessa esiintyy suurempi  
lääkeaineen väkevyys kantaja-aineen pintakerroksissa;

30 liukenemisnopeus ja/tai liukoisuuskinetiikka ovat  
ratkaisevasti korkeampia.

Tämän keksinnön mukaisia kantaja-aineelle asetettu-  
ja lääkeaineita voidaan käyttää erilaisissa farmaseutti-  
sissa valmistusmuodoissa, kuten esimerkiksi tabletteina ja

kapseleina (joko välitön tai säädetty vaikutus), suspensioissa, iholääkekalvoissa jne.

Välittömästi vaikuttavien tablettien tai kapselien valmistamiseksi ne voidaan sekoittaa indifferenttisen lääkeaineen kantajaan, jota tavallisesti käytetään farmaseutisella alalla, kuten esimerkiksi laktoosiin, tärkkelykseen, kalsiumfosfaattiin, mikrokiteiseen selluloosaan jne. Vaikutukseltaan säädettyjen tablettien tai kapselien valmistamiseksi, mainitut kantaja-aineelle asetetut lääkeaineet voidaan sekoittaa polymeereihin, kuten esimerkiksi metyyli-selluloosaan ja sen johdannaisiin, polymetyylimatakrylaatteihin, etyyli-selluloosaan jne.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen kantajalle asetettujen lääkeaineiden osalta on esitetty seuraavat esimerkit, joiden tarkoituksena ei ole rajoittaa keksintöä. Saatujen tuotteiden ominaisuudet on esitetty esimerkkien lopussa.

#### Esimerkki 1

Seulotaan 4 g griseofulviinia ja 8 g crosopovidonea (kollidon -CL, BASF) 60 seulamitan seulan läpi ja sekoitetaan yhteen 10 minuuttia. Seos asetetaan jauhajan kanssa korkeaenergisestä kolloidista myllyn jauhatuskammioon. Avataan venttiili, joka yhdistää myllyn säiliöön, joka sisältää meteenikloridia, ja jauhatuskammion annetaan kyllästyä meteenikloridihöyryllä. Suoritetaan sekajauhatus 2 tunnin ajan kyllästysolosuhteet ylläpitäen.

Sekajauhatuksen päättyessä saadun jauheen hiukkaskoko on 1 - 100 mikronia.

Jauhe kuivataan 30 °C:ssa tyhjöissä 3 tuntia ja se seulotaan 60 seulakoon seulan läpi.

#### Esimerkki 2

Seulotaan 4 g griseofulviinia ja 4 g crosopovidonea 60 seulakoon seulan läpi ja sekoitetaan yhteen 10 minuuttia. Seos asetetaan jauhajan kanssa korkeaenergisestä kolloidista myllyn jauhatuskammioon. Jauhatuskammio kylläste-

tään myllyyn venttiilin välityksellä liitetyn meteenikloridisäiliön höyryllä. Suoritetaan sekajauhatusta 2 tunnin ajan kyllästysolosuhteet ylläpitäen.

5 Sekajauhatuksen päättyessä saadun tuotteen hiukkaskoko on 1 - 100 mikronia.

Jauhetta kuivataan 30 °C:ssa tyhjässä 3 tuntia ja se seulotaan 60 seulakoon seulan läpi ja sekoitetaan.

#### Esimerkki 3

10 Seulotaan 2,5 g diacereinia ja 7,5 g crosopvidonea 60 seulakoon seulan läpi ja asetetaan korkeaenergisien kolloidisen myllyn jauhatuskammioon. Myllyä käytetään muutama sekunnin ajan, jotta jauheet sekoittuisivat yhteen jauhajan kanssa. Avataan venttiili, joka yhdistää myllyn säiliöön, joka sisältää meteenikloridia ja jauhatuskammion annetaan kyllästyä meteenikloridihöyryllä. Suoritetaan 15 sekajauhatus 1 tunnin ajan kyllästysolosuhteissa. Saadun jauheen hiukkaskoko on 1 - 100 mikronia. Jauhetta kuivataan 30 °C:ssa tyhjässä 3 tuntia, ja se seulotaan 60 seulakoon seulan läpi ja sekoitetaan.

20 Esimerkki 4

Seulotaan 5 g megesterol-asetaattia ja 10 g crosopvidonea 60 seulamitan seulan läpi, sekoitetaan yhteen ja asetetaan yhdessä jauhajan kanssa korkeaenergisien kolloidisen myllyn jauhatuskammioon. Kammio kyllästetään meteenikloridihöyryllä avaamalla venttiili, joka liittää myllyn meteenikloridia sisältävään säiliöön, ja sekajauhetaan 4 25 tuntia. Lopetettaessa saadun jauheen hiukkaskoko on 1 - 100 mikronia. Jauhetta kuivataan 30 °C:ssa 3 tuntia, ja se seulotaan 60 seulamitan seulan läpi ja sekoitetaan.

30 Esimerkki 5

Seulotaan 3,5 g megesterol-asetaattia ja 10,5 g mikronisoitua crosopvidonea 60 seulamitan seulan läpi, sekoitetaan yhteen ja asetetaan korkeaenergisien kolloidisen myllyn jauhatuskammioon yhdessä jauhajan kanssa. Jauhe 35 kuumenentaa 80 °C:seen 2 tunniksi tyhjässä. Kammio kyl-

lästetään meteenikloridihöyryllä, joka tuotetaan myllyyn venttiilin välityksellä liitettyssä säiliössä, ja sekajauhetaan 2 tuntia. Lopetettaessa saadun jauheen hiukkaskoko on 0,1 - 50 mikronia. Jauhetta kuivataan 30 °C:ssa tyhjössä 3 tuntia, ja se seulotaan 60 seulamitan seulan läpi ja sekoitetaan.

#### Esimerkki 6

Seulotaan 4 g piroxicamia ja 12 mg mikronisoitua crosopvidonea 60 seulamitan läpi, sekoitetaan yhteen ja asetetaan korkeaenergisien kolloidisen myllyn jauhatuskammioon. Kammio kyllästetään meteenikloridihöyryllä, joka tuotetaan myllyyn venttiilin välityksellä liitettyssä säiliössä, ja sekajauhetaan 2 tuntia. Lopetettaessa saadun jauheen hiukkaskoko on 0,1 - 50 mikronia. Jauhetta kuivataan 30 °C:ssa tyhjössä 3 tuntia, ja se seulotaan 60 seulamitan seulan läpi ja sekoitetaan.

#### Esimerkki 7

Seulotaan erillisesti 4 g megestrol-asetaatia ja 12 g beta-syklodekstriiniä (CHINOIN) 60 seulamitan seulan läpi, sekoitetaan yhteen ja asetetaan korkeaenergisien kolloidisen myllyn jauhatuskammioon. Kammio kyllästetään meteenikloridihöyryllä, joka tuotetaan myllyyn venttiilin välityksellä liitettyssä säiliössä, ja sekajauhetaan 2 tuntia. Lopetettaessa saadun jauheen hiukkaskoko on 0,1 - 100 mikronia. Jauhetta kuivataan 30 °C:ssa tyhjössä 3 tuntia, ja se seulotaan 60 seulamitan seulan läpi ja sekoitetaan.

#### Esimerkki 8

Seulotaan erillisesti 1 g piroxicamia ja 9,16 g beta-syklodekstriiniä 60 seulamitan seulan läpi, sekoitetaan yhteen ja asetetaan yhdessä jauhajan kanssa korkeaenergisien kolloidisen myllyn jauhatuskammioon. Kammio kyllästetään meteenikloridihöyryllä, joka on lähtöisin myllyyn venttiilin välityksellä liitetystä säiliöstä, ja sekajauhetaan 1 tunti. Lopetettaessa saadun jauheen hiukkas-

koko on 0,1 - 100 mikronia. Jauhe kuivataan, seulotaan 60 seulamitan seulan läpi ja sekoitetaan.

Esimerkki 9

Seulotaan erillisesti 1 g piroxicamia ja 3,05 g  
 5 beta-syklodekstriiniä 60 seulamitan seulan läpi, sekoite-  
 taan yhteen ja asetetaan jauhajan kanssa korkeaenergisien  
 kolloidisen myllyn jauhatuskammioon. Jauhetta kuumennetaan  
 80 °C:seen 1 tunti tyhjässä. Kammio kyllästetään meteeni-  
 10 kloridihöyryllä, joka on lähtöisin myllyyn venttiilin vä-  
 lityksellä liitetystä säiliöstä, ja sekajauhetaan 1 tunti.  
 Lopetettaessa saadun jauheen hiukkaskoko on 0,1 - 100 mik-  
 ronina. Jauhe kuivataan, jauhetaan 60 seulamitan seulan  
 läpi ja sekoitetaan.

Esimerkki 10

15 Seulotaan 3 g diltiazemia ja 9 g polymeeristä beta-  
 syklodekstriiniä (ristikytetty epikloorihydriinillä,  
 CHINOIN) 60 seulamitan seulan läpi, sekoitetaan yhteen ja  
 asetetaan korkeaenergisien kolloidisen myllyn jauhatuskam-  
 mioon. Kammio kyllästetään vesihöyryllä, joka on lähtöisin  
 20 myllyyn venttiilin välityksellä liitetystä säiliöstä, ja  
 sekajauhetaan 1 tunti. Saadun jauheen hiukkaskoko on 1 -  
 100 mikronia. Jauhetta kuivataan 60 °C:ssa tyhjässä 6  
 tuntia, se seulotaan 60 seulamitan seulan läpi ja sekoite-  
 taan.

Esimerkki 11

25 Seulotaan 3 g griseofulviinia ja 9 g polymeeristä  
 beta-syklodekstriiniä (ristikytetty epikloorihydriinillä,  
 CHINOIN) 60 seulamitan seulan läpi, sekoitetaan yhteen ja  
 asetetaan korkeaenergisien kolloidisen myllyn jauhatuskam-  
 30 mioon. Seosta kuumennetaan 100 °C:seen 2 tunniksi tyhjä-  
 sä, sitten kyllästetään kammio meteenikloridihöyryllä,  
 joka on lähtöisin myllyyn venttiilin välityksellä liite-  
 tystä säiliöstä, ja sekajauhetaan 2 tuntia. Saadun jauheen  
 hiukkaskoko on 1 - 100 mikronia. Jauhe kuivataan, seulo-  
 35 taan 60 seulamitan seulan läpi ja sekoitetaan.

Esimerkki 12

Seulotaan 4 g piroxicamia ja 12 g piioksidia (Si-  
60, MERCK) 60 seulamitan seulan läpi, sekoitetaan yhteen  
ja asetetaan yhdessä jauhajan kanssa korkeaenergisien kol-  
5 loidisen myllyn jauhatuskammioon. Kammio kyllästetään 24  
tunniksi meteenikloridihöyryllä, joka on lähtöisin myllyyn  
venttiilin välityksellä liitetyistä säiliöistä. Sekajauhe-  
taan 3 tuntia kyllästysolosuhteet ylläpitäen. Saadun jau-  
heen hiukkaskoko on 1 - 100 mikronia. Jauhetta kuivataan  
10 30 °C:ssa tyhjöissä 3 tuntia, se seulotaan 60 seulamitan  
seulan läpi ja sekoitetaan.

Seuraavat esimerkit tunnetun tekniikan mukaisesti  
valmistetuista kantajalle asetetuista lääkeaineista on  
annettu, jotta olisi mahdollista vertailla niitä edellä  
15 esitettyihin esimerkkeihin. Saatujen tuotteiden ominaisuu-  
det on esitetty esimerkkien lopussa.

Esimerkki A

Sekajauhetaan täsmälleen esimerkin 1 mukaisesti 4 g  
griseofulviinia ja 8 g crosopovidonia, mutta myllykammiota  
20 ei kyllästetä meteenikloridihöyryllä.

Esimerkki B

Sekajauhetaan esimerkin 2 mukaisesti 4 g griseoful-  
viinia ja 4 g crosopovidonea, mutta myllykammiota ei kyl-  
lästetä meteenikloridihöyryllä.

Esimerkki C

Sekajauhetaan esimerkin 3 mukaisesti 2,5 g  
diacereinia ja 7,5 g crosopovidonea, mutta myllykammiota ei  
25 kyllästetä meteenikloridihöyryllä.

Esimerkki D

Sekajauhetaan esimerkin 4 mukaisesti 5 g megestrol-  
asetaatia ja 10 g crosopovidonea, mutta myllykammiota ei  
30 kyllästetä meteenikloridihöyryllä.

Esimerkki E

Sekajauhetaan esimerkin 5 mukaisesti 3,5 g megestrol-asetaattia ja 12 g mikronisoitua crosprovidonea, mutta myllykammiota ei kyllästetä meteenikloridihöyryllä.

5

Esimerkki F

Sekajauhetaan esimerkin 6 mukaisesti 4 g piroxicamia ja 12 g mikronisoitua crosprovidonea, mutta myllykammiota ei kyllästetä meteenikloridihöyryllä.

Esimerkki G

10

Sekajauhetaan täsmälleen esimerkin 7 mukaisesti 4 g megestrol-asetaattia ja 12 g beta-syklodekstriiniä, mutta myllykammiota ei kyllästetä meteenikloridihöyryllä.

Esimerkki H

15

Sekajauhetaan esimerkin 8 mukaisesti 1 g piroxicamia ja 9,16 g beta-syklodekstriiniä, mutta myllykammiota ei kyllästetä meteenikloridihöyryllä.

Esimerkki I

20

Sekajauhetaan esimerkin 9 mukaisesti 1 g piroxicamia ja 3,05 g beta-syklodekstriiniä, mutta kahden jauheen seosta ei kuumenneta 80 °C:seen ja myllykammiota ei kyllästetä meteenikloridihöyryllä.

Esimerkki L

25

Sekajauhetaan esimerkin 10 mukaisesti 3 g diltiazemia ja 9 g ristikytkettyä polymeeristä beta-syklodekstriiniä, mutta myllykammiota ei kyllästetä vesihöyryllä.

Esimerkki M

30

Sekajauhetaan esimerkin 11 mukaisesti 3 g griseofulviinia ja 9 g polymeeristä beta-syklodekstriiniä (ristikytketty epikloorihydriinillä, CHINOIN), mutta myllykammiota ei kyllästetä meteenikloridihöyryllä.

Esimerkki N

Sekajauhetaan esimerkin 12 mukaisesti 4 g piroxicamia ja 12 g piioksidia Si-60, mutta myllykammiota ei kyllästetä meteenikloridihöyryllä.

## Ominaisuuskokeet

Alla on annettu tulokset ominaisuuskokeista, jotka on suoritettu tämän keksinnön mukaisesti saaduilla tuotteilla verrattuna vastaaviin tunnetulla tekniikalla saatuihin tuotteisiin.

5

Ominaisuuksiin vaikuttavat:  
liukenemisnopeuden määrittäminen;  
liukoisuuskinetiikan määrittäminen;  
differentiaalinen osituskalorimetria.

10

Liukenemisnopeuden määrittäminen

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen kantaja-aineelle asetettujen lääkeaineiden liukenemisnopeustiedot on esitetty taulukoissa 1 - 9, verrattuna tunnetuilla menetelmillä (esimerkit A-N) valmistettujen kantaja-aineelle asetettujen lääkeaineiden liukenemisnopeustietoihin.

15

Kaikille tarkastelluille lääkeaineille käytettiin USP XX nro 2 menetelmää, jossa hyödynnettiin SOTAX-laitteistoa 37 °C:ssa ja Beckman DU 65 spektrofotometriä. Kaikissa tapauksissa käytetyt näytemäärät olivat sellaisia, että varmistuttiin siitä, että ylläpidetään laskeuma (eli alle 20 %:n väkevyydet).

20

Tuotteille, jotka sisälsivät griseofulviinia käytettiin 900 ml pH 7,5 puskuria sekoitettuna 150 rpm nopeudella; sopivasti laimennettujen näytteiden spektrofotometriset lukemat otettiin 294 nm arvolla.

25

Tuotteille, jotka sisälsivät diacereinia käytettiin 900 ml pH 7,5 puskuria sekoitettuna 150 rpm nopeudella; sopivasti laimennettujen näytteiden spektrofotometriset lukemat otettiin 294 nm arvolla.

30

Tuotteille, jotka sisälsivät diacereinia käytettiin 900 ml pH 5,5 puskuriliuosta sekoitettuna 100 rpm nopeudella; spektrofotometrin lukema otettiin 255 nm arvolla.

35

Tuotteille, jotka sisälsivät megestrol-asetaattia käytettiin 900 ml pH 5,2 fosfaattipuskuriliuosta sekoitet-

tuna 150 rpm nopeudella; väkevyydet määritettiin HPLC:llä käyttäen SPECTRA PHYSICS Mod. SP 4290/SP 8800 laitetta, liikkuvan faasin asetonitriili/H<sub>2</sub>O 50/50 v/v virtausnopeudella 1 ml/min, kolonnilla NOVAPAK C<sub>18</sub>, detektori VV Mod. SP 8490, 240 nm arvolla.

Tuotteille, jotka sisälsivät piroxicamia käytettiin 900 ml pH 5,0 puskuriliuosta sekoitettuna 100 rpm nopeudella; spektrofotometrin lukema otettiin 356 nm arvolla.

Kuten taulukoissa 1 - 9 annetuista tiedoista voidaan havaita, kaikkien käytettyjen lääkeaineiden ja kantaja-aineiden liukenemisnopeus oli suurempi tämän keksinnön menetelmällä valmistetuilla tuotteilla kuin samanlaisilla tunnetun tekniikan mukaisesti valmistetuilla tuotteilla.

15

## Taulukko 1

Griseofulviinia/crospovidonea 1:2 paino/paino sisältävien tuotteiden liukenemisnopeus

Aika	Griseofulviinin väkevyyys (µg/ml)	
	Vertailuvalmistus (Esimerkki A)	Keksinnön mukainen valmistus (Esimerkki 1)
5 min	3,67	4,37
10 min	5,25	6,10
15 min	6,05	6,84
20 min	6,32	7,13
25 min	6,71	7,41
30 min	6,78	7,51
30 min	6,97	7,70

N.B. Taulukoidut arvot ovat vähintään kolmen toiston keskiarvoja; keskimääräinen C.V. 5 - 7 %.

Taulukko 2

Griseofulviinia/crospovidonea 1:1 paino/paino sisältävien tuotteiden liukenemisnopeus

Griseofulviinin väkevyys ( $\mu\text{g/ml}$ )

5	Aika	Vertailuvalmistus	Keksinnön mukainen val-
		(Esimerkki B)	mistus (Esimerkki 2)
	5 min	2,90	3,05
	10 min	3,75	4,32
10	15 min	4,40	5,10
	20 min	4.85	5,50
	30 min	5.23	5,82
	40 min	5.45	6,15

15 N.B. Taulukoidut arvot ovat vähintään kolmen toiston keskiarvoja; suurin mahdollinen C.V. 5 - 6 %.

Taulukko 3

Diacereinia/crospovidonea 1:3 paino/paino sisältävien tuotteiden liukenemisnopeus

Diacereinin väkevyys ( $\mu\text{g/ml}$ )

20	Aika	Vertailuvalmistus	Keksinnön mukainen val-
		(Esimerkki C)	mistus (Esimerkki 3)
	1 min	9,78	11,89
	3 min	13,64	19,83
25	5 min	15,27	23,02
	10 min	17,08	24,51
	15 min	18,26	25,45
30	30 min	19,47	26,01
	45 min	21,95	25,17
	60 min	23,01	26,70

N.B. Taulukoidut arvot ovat vähintään kolmen toiston keskiarvoja; keskimääräinen C.V. 6 %.

Taulukko 4

Megestrol-asetaatin/crospovidonen 1:3 paino/paino sisältävien tuotteiden liukenemisnopeus

		Megestrol-asetaatin väkevyys ( $\mu\text{g/ml}$ )	
		Vertailuvalmistus (Esimerkki E)	Keksinnön mukainen valmistus (Esimerkki 5)
5	Aika		
	5 min	0,143	0,150
	10 min	0,262	0,306
	20 min	0,354	0,382
10	30 min	0,387	0,418
	45 min	0,401	0,454
	60 min	0,405	0,462
15	90 min	0,401	0,462
	120 min	0,413	0,465

N.B. Taulukoidut arvot ovat vähintään kolmen toiston keskiarvoja; keskimääräinen C.V. 6 %.

Taulukko 5

20 Piroxicamia/crospovidonea 1:3 paino/paino sisältävien tuotteiden liukenemisnopeus

		piroxicamin väkevyys ( $\mu\text{g/ml}$ )	
		Vertailuvalmistus (Esimerkki F)	Keksinnön mukainen valmistus (Esimerkki 6)
25	Aika		
	5 min	1,11	2,09
	10 min	1,77	2,70
	15 min	2,23	2,88
	20 min	2,53	3,01
30	30 min	2,61	3,03
	40 min	2,72	3,03
	60 min	2,72	3,24

N.B. Taulukoidut arvot ovat vähintään kolmen toiston keskiarvoja; keskimääräinen C.V. 6 %.

Taulukko 6

Megestrol-asetaatia/ $\beta$ -syklodekstriiniä 1:3 paino/paino sisältävien tuotteiden liukenemisnopeus

		Megestrol-asetaatin väkevyys ( $\mu\text{g/ml}$ )	
5	Aika	Vertailuvalmistus (Esimerkki G)	Keksinnön mukainen val- mistus (Esimerkki 7)
	5 min	0,017	0,033
	10 min	0,028	0,056
10	20 min	0,048	0,108
	30 min	0,0961	0,135
	45 min	0,121	0,168
15	60 min	0,151	0,199
	90 min	0,187	0,240
	120 min	0,208	0,272

N.B. Taulukoidut arvot ovat vähintään kolmen toiston keskiarvoja; keskimääräinen C.V. 9 %.

20

Taulukko 7

Piroxicamia/ $\beta$ -syklodekstriiniä 1:3 paino/paino sisältävien tuotteiden liukenemisnopeus

		piroxicamin väkevyys ( $\mu\text{g/ml}$ )	
25	Aika	Vertailuvalmistus (Esimerkki I)	Keksinnön mukainen val- mistus (Esimerkki 9)
	10 min	0,100	2,15
	15 min	0,107	2,73
	20 min	0,134	3,28
30	30 min	0,150	3,34
	40 min	0,157	3,49
	60 min	0,165	3,59
	120 min	0,169	3,68

35

N.B. Taulukoidut arvot ovat vähintään kahden-kolmen toiston keskiarvoja; keskimääräinen C.V. 6 %.

Taulukko 8

Griseofulviinia/ristikytettyä  $\beta$ -syklodekstriiniä 1:3 paino/paino sisältävien tuotteiden liukenemisnopeus

griseofulviinin väkevyys ( $\mu\text{g/ml}$ )

5	Aika	Vertailuvalmistus	Keksinnön mukainen val-
		(Esimerkki M)	mistus (Esimerkki 11)
	5 min	1,00	1,82
	10 min	1,78	2,46
10	15 min	2,57	2,98
	20 min	2,69	3,48
	30 min	3,34	4,01
	60 min	4,26	4,41

15 N.B. Taulukoidut arvot ovat vähintään kahden toiston keskiarvoja; keskimääräinen C.V. 2 - 3 %.

Taulukko 9

Piroxicamia/silikageeliä 1:3 paino/paino sisältävien tuotteiden liukenemisnopeus

piroxicamin väkevyys ( $\mu\text{g/ml}$ )

20	Aika	Vertailuvalmistus	Keksinnön mukainen val-
		(Esimerkki N)	mistus (Esimerkki 12)
	5 min	0,44	0,81
	10 min	0,80	1,37
25	15 min	1,08	1,62
	20 min	1,27	1,74
	30 min	1,48	1,97
	40 min	1,60	2,09
30	60 min	1,80	2,30
	120 min	2,04	2,78

N.B. Taulukoidut arvot ovat vähintään kahden toiston keskiarvoja; keskimääräinen C.V. 5 - 7 %.

### Liukoisuuskinetiikan määrittäminen

Liukoisuuskinetiikkaa koskevat kokeet suoritettiin laskeumaolosuhteissa (eli lääkeainetta ylimäärä sen liukoisuuteen nähden).

5           Kaikille tuotteille käytettiin seuraavaa menetelmää:

          Sekajauhettu tuote asetetaan 40 - 50 ml pulloihin, joissa on esilämmitettyä puskuriliuosta valitussa pH:ssa; pullot asetetaan CELLAI-kaappiin, jonka lämpötila säädetään 37 °C:seen, ja sekoitetaan (100 - 150 rpm). Ennalta määrättyin ajoin otetaan liuosnäyte ja se suodatetaan; liuos analysoidaan BECKMAN DU 65 spektrofotometrillä.

          Tuotteille, jotka sisältävät megestrol-asetaattia 75 mg tuotteesta, käytettiin 50 ml puskuriliuosta pH:ssa 5,5, spektrofotometrin lukema otettiin 296 nm arvolla 4 cm kennolla. Sekoitus oli 150 rpm.

          Tuotteille, jotka sisälsivät 1,04 g piroxicamia tuotteesta, käytettiin 40 ml puskuriliuosta pH:ssa 5,0 100 rpm sekoituksella. Spektrofotometrin lukema otettiin 20 356 nm arvolla.

          Kuten taulukoiden 10 ja 11 tiedoista voidaan havaita, kaikissa tapauksissa tämän menetelmän mukaisesti valmistettujen tuotteiden liukoisuuskinetiikka oli korkeampi kuin samanlaisten tunnetun tekniikan mukaisesti valmistettujen tuotteiden.

Taulukko 10

Megestrol-asetaattia/crospovidonea 1:2 paino/paino sisältävien tuotteiden liukoisuuskinetiikka

Megestrol-asetaatin väkevyys ( $\mu\text{g/ml}$ )

	Aika	Vertailuvalmistus (Esimerkki D)	Keksinnön mukainen valmistus (Esimerkki 4)
5	15 s	5,76	6,96
	30 s	7,73	12,96
10	45 s	8,80	11,19
	1 min	9,01	16,21
	3 min	9,95	19,50
	5 min	11,71	16,38
15	15 min	11,74	22,19
	1 h	11,01	25,84

Taulukko 11

Piraxicamia/ $\beta$ -syklodekstriiniä 1:9,16 paino/paino sisältävien tuotteiden liukoisuuskinetiikka

piroxicamin väkevyys ( $\mu\text{g/ml}$ )

	Aika	Vertailuvalmistus (Esimerkki H)	Keksinnön mukainen valmistus (Esimerkki 8)
25	30 s	99,8	200,5
	1 min	142,8	198,5
	2 min	148,4	248,4
30	5 min	165,6	292,9
	10 min	157,7	266,5
	15 min	132,1	251,4
35	30 min	97,8	239,6
	60 min	99,5	211,0

## Differenziaalisen osituskalorimetrin tiedot

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen tuotteiden ominaisuus on myös se, että niillä on korkea energinen kiteinen tila, jolle on ominaista matalampi sulamispiste kuin lääkkeellä sinänsä, ja matalampi sulamislämpö.

5 Sulamispisteen alenema liittyy hyvin pienien kiteiden muodostukseen, eli nanometrisuuruusluokan alueen kiteisiin, jotka tunnetaan "nanokiteinä" (F. Carli et al., Proceedings of 13<sup>th</sup> Controlled Release Bioactive Materials Symposium, Norfolk, USA, 1986; Proceedings of Ind. Pharm. Techn. Conf., London, 1988).

10 Taulukossa 12 esitetään tämän keksinnön mukaisesti valmistettuihin tuotteisiin liittyvät termoanalyttiset tiedot, jotka on saatu Mettlerin TA 3000 differentiaalisella osituskalorimetrillä (Sveitsi), typpivirtausta ja 10 Kmin<sup>-1</sup> lämmitysnopeutta käyttäen. Samassa taulukossa esitetään myös tunnetun sekajauhatusmenetelmän mukaisesti valmistettuihin tuotteisiin liittyvät tiedot sekä tiedot, jotka koskevat kiteisen aktiivisuuden syitä. Kuten voidaan havaita, kaikissa tapauksissa tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen tuotteiden sulamispiikit esiintyvät huomattavasti matalammassa lämpötiloissa kuin tunnetuilla menetelmillä valmistettujen tuotteiden.

## Taulukko 12

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä ja perinteisellä menetelmällä valmistettujen tuotteiden differentiaalisen osituskalorimetrian tulokset

5

		<u>Termiset ominaisuudet</u>	<u>Sulamis-</u> <u>piste</u>	<u>Sulamis-</u> <u>lämpö</u>
	Griseofulviini			
10	sellaisenaan:	vain 1 piikki	219,8°C	120,4 J/g
	Griseofulviini/ crospovidone 1:2 paino/paino:			
	Esimerkki A <sup>a</sup>	vain 1 piikki	203,4°C	57,4 J/g
15	Esimerkki 1 <sup>b</sup>	2 piikkiä	204,1°C	25,8 J/g
			190,0°C	38,7 J/g
	Megestrol-ase- taatti sellai- senaan:	vain 1 piikki	217,5°C	83,5 J/g
20	Megestrol-ase- taatti/crospo- vidone 1:2 pai- no/paino:			
	Esimerkki D <sup>a</sup>	vain 1 piikki	205,2°C	34,7 J/g
25	Esimerkki 4 <sup>b</sup>	vain 1 piikki	193,1°C	36,9 J/g
	Megestrol-ase- taatti/ $\beta$ -syklo- dekstriini 1:3 paino/paino:			
	Esimerkki G <sup>a</sup>	vain 1 piikki	218,7°C	83,4 J/g
30	Esimerkki 7 <sup>b</sup>	vain 1 piikki	215,6°C	82,7 J/g

<sup>a</sup>tuotteet valmistettu perinteisellä menetelmällä

<sup>b</sup>tuotteet valmistettu tämän keksinnön mukaisesti

## Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä liukenemisnopeudeltaan parannettujen kantajalle asetettujen lääkeaineiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että:

a) aktiivinen aine ja kantaja-aine, jotka molemmat ovat jauheena, sekoitetaan yhteen seokseksi;

b) seos sekajauhetaan jauhatuskammiossa, joka on kyllästetty yhden tai useamman liuottimen höyryllä, joka liuotin pystyy liuottamaan aktiivisen aineen tai adsorboitumaan kantaja-aineen pinnalle, jauhetun seoksen muodostamiseksi;

c) jauhettu seos kuivataan tyhjöissä; ja

d) jauhettu seos seulotaan mahdollisten kasautumien poistamiseksi, jolloin saadaan kantajalle asetettu lääkeaine, jonka liukenemisnopeus on parantunut.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu aktiivinen aine on tulehduksten vastainen, kipuja lievittävä, rauhoittava, sedatiivinen tai suun kautta nautittava kasvainten vastainen aine.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu aktiivinen aine on griseofulviin, piroxicam, diacerein, diltiazem, megestrol-asetatti, nifedipine, nicergoline, ketoprofen, naproxen, diclofenac, ibuprofen, lorazepam tai oxazepam.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu kantaja-aine on ristikytketty vedessä turpoava polymeeri, kuten esimerkiksi crospovidone, ristikytketty syklodekstriini, ristikytketty natriumkarboksimeetyylitärkkelys tai dekstraani.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu kantaja-aine on vesiliukoinen komplekseja muodostava aine, kuten esimerkiksi syklodekstriini tai sen johdannainen.