

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 943569 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **943569**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 31/34

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **29.07.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.07.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.02.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

02.08.1993 US 100802

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bristol-Myers Squibb Company, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Nikfar, Faranak, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Jerzewski, Robert L., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Serajuddin, Abu T. M., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Jain, Nemichand B., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Hyviä liukenemisominaisuuksia omaavia farmaseuttisia koostumuksia

Farmaceutiska kompositioner med bra lösningsegenskaper

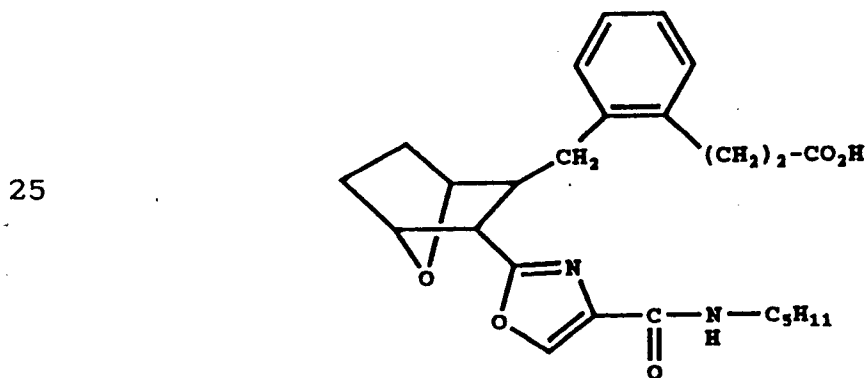
Hyviä liukenemisominaisuuksia omaavia farmaseuttisia koostumuksia

Käsiteltävänä oleva keksintö koskee farmaseuttista
 5 koostumusta, edullisesti tabletin tai kapselin muodossa, joka sisältää lääkeaineena heikosti happaman lääkeaineen suolamuotoa, esim. BMS 180 291:n natriumsuolaa. Tämä koostumus liukenee hyvin varastoinninkin jälkeen.

Lääkeaineen liukoisuus on tärkeää nopeuden kannalta, jolla lääkeaine liukenee kiinteästä annostusmuodosta, ja tämän jälkeen systeemisen imeytymisen hyötyosuuden kannalta.

Jos heikosti happamien lääkeaineiden vapaa happomuoto on niukkaliukoinen veteen, on tapana käyttää tällaisia
 15 lääkeaineita vesiliukoisten suolojensa muodossa. Vesiliukoisten suolojen liukenemisominaisuudet ovat yleensä hyviä ja hyötyosuustunnusarvot ovat hyväksyttäviä.

BMS 180 291:llä, joka on tromboksaani A₂-reseptoriantagonisti ja joka on selitetty US-patenttijulkaisussa
 20 nro 5 100 889, Misra ja muut, on kaava



30 Sillä tarkoitetaan [1S-(1 α ,2 α ,3 α ,4 α)]-2-[[3-[4-[(pentyyliamino)karbonyyli]-2-oksatsolyyli]-7-oksabisyklo[2.2.1]hept-2-yyli]metyyli]bentseenipropaanihappoa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa kuten natriumsuolaa, kaliumsuolaa, kalsiumsuolaa tai magnesiumsuolaa.

Yhdisteestä BMS 180 291 käytetään seuraavassa mukavuussyistä nimeä "ifetrobaani".

Vapaan hapon muodossaan ifetrobaani on niukkaluokoinen veteen (noin 7 mikrogrammaa per millilitra). Ifetrobaanin natriumsuola on runsasliukoinen veteen (yli 450 mg/ml) ja sen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilisuus on tällöin erinomainen. Ifetrobaanin natriumsuolan kapseli- ja tablettikoostumukset ovat aluksi hyvin stabiileja kemiallisesti ja ne liukenevat nopeasti. Mutta varastoituina kaksiviikkoa 30 °C:ssa näiden koostumusten liukenemisnopeus laskee dramaattisesti. Tämä on todella yllättävää ottaen huomioon ifetrobaanin natriumsuolan erinomaisen kemiallisen stabiilisuuden ja hyvän liukoisuuden veteen. Onkin havaittu, että ifetrobaanin natriumsuolassa tapahtuu varastoinnin aikana happo/emäsreaktio siten, että muodostuu ifetrobaanin vapaata happomuotoa ja liukenemisnopeus laskee tästä syystä.

Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti tarjotaan farmaseuttinen koostumus, joka omaa erinomaisia liukeneisominaisuuksia varastoinnin jälkeen siitäkin huolimatta, että se sisältää lääkeainetta, jonka vesiliukoinenkin muoto liukenee huonosti varastoinnin jälkeen.

Keksinnön mukainen farmaseuttinen koostumus, joka on edullisesti tabletin tai kapselin muodossa, sisältää lääkeainetta vesiliukoisen suolan muodossa, joka voi happamissa tai lähes neutraaleissa olosuhteissa muuttua veteen niukasti liukenevaksi vapaaksi happomuodokseen, esim. ifetrobaanin alkalimetallisuolan tai maa-alkalimetallisuolan kuten ifetrobaanin natrium-, kalium-, kalsium- tai magnesiumsuolan muodossa. Keksinnön mukainen koostumus sisältää myös yhtä tai useampaa emäksiseksi tekevää ainetta kuten magnesiumoksidia tai kalsiumkarbonaattia siten, että koostumuksen vesidispersio pH-arvoksi tulee vähintään 7. Keksinnön mukainen koostumus voi lisäksi sisältää yhtä tai useampaa täyteainetta kuten mannitolia ja/tai

mikrokiteistä selluloosaa ja yhtä tai useampaa voiteluainetta kuten magnesiumstearaattia.

Keksinnön mukainen, tabletin muodossa oleva koostumus voi myös sisältää yhtä tai useampaa tabletinhajotusainetta kuten kroskarmelloosinatriumia ja valinnaisesti yhtä tai useampaa sideainetta kuten mikrokiteistä selluloosaa (kuivasideaineena) tai polyvinyylipyrrolidonia (märkäsideaineena), valinnaisesti yhtä tai useampaa liukastusainetta tai juoksevuusapuainetta kuten kolloidista silikaa ja valinnaisesti seuraavassa kuvattua kalvopäällystettä.

Keksinnön mukainen, kapselin muodossa oleva koostumus voi valinnaisesti sisältää yhtä tai useampaa hajotusainetta kuten kroskarmelloosinatriumia ja valinnaisesti yhtä tai useampaa liukastusainetta tai juoksevuusapuainetta kuten kolloidista silikaa.

On havaittu, että ylläpitämällä keksinnön mukaisen koostumuksen pH arvossa vähintään 7 (dispergoituna veteen) käyttämällä asianmukaista emäksiseksi tekevää ainetta estämään happo/emäsreaktio ifetrobaanisuolassa, voidaan säilyttää suolamuoto (estää vapaan hapon muodostuminen) ja voidaan saavuttaa koostumuksen annostusmuodon suuri liukenemisnopeus varastoinninkin jälkeen.

Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti tarjotaan lisäksi tapa ifetrobaanisuolaa kuten alkalimetallisuolaa, esim. natrium-, kalium- tai litiumsuolaa sisältävän farmaseuttisen koostumusten hyvien liukenemisominaisuuksien ylläpitämiseksi estämällä suolan muuttuminen vastaavaksi vapaaksi hapoksi, tunnettu siitä, että ifetrobaanisuolan ohella käytetään yhtä tai useampaa emäksiseksi tekevää ainetta halutun pH-arvon vähintään 7 aikaansaamiseksi (ifetrobaanisuolan vesidispersiossa).

Koostumuksen pH voidaan määrittää mittaamalla pH koostumuksen 70 paino/paino-%:n vesidispersioiden supernatantista.

Keksintö on erityisesti sovellettavissa farmaseut-
tisiin koostumuksiin, jotka sisältävät lääkeaineena ifet-
robaanisuoloa, jonka määrä koostumuksessa on alueella noin
1 - noin 60 paino-% ja edullisesti alueella noin 5 - noin
5 50 paino-% koostumuksen painosta laskettuna.

Tässä patenttihakemuksessa käyttökelpoisia ifetro-
baanisuoloja ovat alkalimetallisuolat kuten natriumsuola,
kaliumsuola tai litiumsuola, maa-alkalimetallisuolat kuten
kalsiumsuola tai magnesiumsuola, amiinisuolat kuten disyk-
10 loamiinisuola, adamantaaniamiinisuola, aminohapposuolat
kuten arginiini- ja lysiinisuola sekä kaikki suolat, jotka
on selitetty US-patenttijulkaisussa nro 5 100 889, joka on
liitetty tähän patenttihakemukseen viitteenä.

Jotta voitaisiin varmistaa keksinnön mukaisen koos-
15 tumuksen hyväksyttävä liukenemisnopeus varastoinnin jäl-
keen, keksinnön mukainen koostumus sisältää emäksiseksi
tekevää ainetta, joka kohottaa koostumuksen vesidispersion
pH:n arvoon vähintään 7 ja arvoon noin 12 saakka ja edul-
lisesti pH-arvoon vähintään 8 ja edullisemmin pH-arvoon
20 noin 9 - noin 11. Emäksiseksi tekevän aineen määrä koos-
tuksessa on alueella noin 0,2 noin 75 paino-% ja edulli-
sesti alueella noin 1 - noin 10 paino-% koostumuksen pai-
nosta laskettuna. Tässä patenttihakemuksessa käyttökel-
poisten emäksiseksi tekevien aineiden esimerkkejä ovat,
25 niihin kuitenkin rajoittumatta, magnesiumoksidi, alumi-
nioksidi, ammoniumhydroksidi, magaldraatti, alkalimetalli-
suola tai maa-alkalimetallisuola kuten natriumbikarbonaat-
ti, kalsiumkarbonaatti tai natriumsitraatti, alkalimetali-
lihydroksidi kuten kalsiumhydroksidi tai magnesiumhydrok-
30 sidi, jolloin magnesiumoksidi tai kalsiumkarbonaatti ovat
edullisia.

Keksinnön mukainen koostumus voi myös sisältää yhtä
tai useampaa täyteainetta eli eksipienttiä määränä alueel-
la noin 5 - noin 95 paino-% ja edullisesti alueella noin
35 10 - noin 90 paino-% esimerkkeinä laktoosi, dikalsiumfos-

faattidihydraatti, sakkaroosi, maissitärkkelys, muunnettu maissitärkkelys, mannitoli, sorbitoli, maltodekstriini, kalsiumsulfaatti, epäorgaaniset suolat kuten kalsiumkarbonaatti ja/tai selluloosajohdannaiset kuten puuselluloosa ja mikrokiteinen selluloosa.

Kun keksinnön mukainen koostumus on tabletin muodossa, se sisältää yhtä tai useampaa tabletinhajotusainetta määränä alueella noin 0,5 - noin 10 paino-% ja edullisesti alueella noin 2 - noin 8 paino-% esimerkkeinä kroskarmelloosinatrium, krosprovidoni, natriumitärkkelysglykolaatti, esihyytelöity tärkkelys tai maissitärkkelys tai mikrokiteinen selluloosa, sekä yhtä tai useampaa tablettointivoiteluainetta määränä alueella noin 0,2 - noin 8 paino-% ja edullisesti alueella noin 0,5 - noin 2 paino-% koostumuksen painosta laskettuna esimerkkeinä magnesiumstearaatti, steariinihappo, palmitiinihappo, natriumstearyylifumaraatti, kalsiumstearaatti, talkki, karnaubavaha ja vastaavat.

Keksinnön mukainen tabletti sisältää valinnaisesti yhtä tai useampaa sideainetta, jonka määrä koostumuksessa on lisäaineiden lisäksi tai niiden asemasta alueella noin 1 - noin 35 paino-% ja edullisesti alueella noin 2 - noin 20 paino-% koostumuksen painosta laskettuna. Tällaisten tässä patenttihakemuksessa käyttökelpoisten sideaineiden esimerkkejä ovat povidoni (märkäsideaineena) (molekyyli-painoalue noin 5 000 - noin 80 000 ja edullisesti noin 30 000), esihyytelöity tärkkelys (kuivasideaineena), tärkkelykset kuten maissitärkkelys, muunnettu maissitärkkelys, sokerit, hydroksipropyylimetyyliselluloosa, arabikumi ja vastaavat sekä vahasideaine hienojakoisessa muodossa (alle 500 mikronia) kuten karnaubavaha, parafiini, valaanrasva, polyeteenit tai mikrokiteinen vaha.

Muita tavanomaisia aineosia, jotka voivat valinnaisesti sisältyä keksinnön mukaiseen tablettiin, ovat säilöntäaineet, stabilointiaineet, tarttumisen estoaineet tai

juoksevuutta parantava tai liukastava silika, esim. piidioksidi tavaramerkkinä Syloid, sekä FD&C-väriaineet kuten ferrioksidit.

Keksinnön mukaisissa tableteissa voi myös olla
 5 päällystekerros, jonka osuus päällystetystä tablettikoostumuksesta on 0 - noin 15 paino-%, edullisesti noin 0,5 - noin 12 paino-% ja edullisemmin noin 2 - noin 4 paino-%. Tabletin ytimelle levitettävä päällystekerros voi käsittää
 10 mitä tahansa tavanomaisia päällystysformulaatteja ja ne sisältävät yhtä tai useampaa kalvonmuodostajaa tai sideainetta kuten hydrofiilistä polymeeriä, esim. hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, metyyliiselluloosaa, hydroksipropyyliselluloosaa, natriumkarboksimeetyyliselluloosaa ja/tai hydrofobista polymeeriä kuten etyyliiselluloosaa, selluloosa-asetaatia, polyvinyylialkoholi/maleiinihappoanhidridi-
 15 kopolymeerejä, akryylihappopolymeerejä ja vastaavia; ja yhtä tai useampaa pehmitettä kuten 1,2,3-propaanitriolitriasetaatia, trietyylisitraattia, tributyylisitraattia, dietyyliftalaattia, risiiniöljyä, polyeteeniglykolia ja
 20 vastaavia. Sekä ydintabletit että päällystetyt formulaatit voivat väriaineina sisältää alumiinilakkoja tai rautaoksideja.

Kalvonmuodostajat levitetään liuotesysteemistä, joka sisältää yhtä tai useampaa liuotetta kuten vettä, alkoholeja kuten metyylialkoholia, etyylialkoholia tai isopropylialkoholia, ketoneja kuten asetonia tai etyylimetyyliketonia, kloorattuja hiilivetyjä kuten metyleenikloridia, dikloorietaania ja 1,1,1-trikloorietaania.

Käytettäessä väriainetta väriaine kuten ferrioksidit, FD&C-väriaineiden alumiinilakat, titaanidioksidi ja
 30 vastaavat levitetään kalvonmuodostajan, pehmitteen ja liuotekoostumusten mukana.

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää kalvopäällystesysteemejä kuten OPADRY™, Pharmacoat 606™ ja Chromakote™ tai
 35 muita saatavissa olevia systeemejä. OPADRY™ muodostuu hyd-

roksipropyyylimetyyliselluloosasta, polyeteeniglykolista, titaanidioksidista ja polysorbaatti 80:sta. Pharmacoat 606™ ja Chromakote™ muodostuvat hydroksipropyyylimetyyliselluloosasta, vedestä, ksantaanikumista, metyyliarabeenista, propyyliarabeenista, kaliumsorbaatista, titaanidioksidista ja väriaineista.

Edullisia päällystysysteemejä ovat 1,2,3-propaanitriolitriasettaatti pehmitteenä, hydroksipropyyylimetyyliselluloosa tai OPADRY™ kalvonmuodostajana, vesi liuotteenä ja ferrioksidi ja/tai titaanioksidi väriaineena.

Jos keksinnön mukaisen koostumuksen on oltava kapselin muodossa, keksinnön mukainen kapseli voi sisältää valinnaisesti yllä kuvattua hajotusainetta ja/tai juoksevuusapuaainetta.

Keksinnön mukainen edullinen tabletti- tai kapselikoostumus sisältää noin 5 - noin 70 paino-% ifetrobaanin natriumsuolaa, noin 1 - noin 10 paino-% magnesiumoksidia, noin 10 - noin 80 paino-% mannitolia, noin 10 - noin 80 paino-% mikrokiteistä selluloosaa, noin 2 - noin 8 paino-% krospovidonia ja noin 0,5 - noin 2 paino-% magnesiumsteaattia. Tabletissa on noin 2 - noin 4 paino-% kalvopäällystettä, jona on OPADRY™ tai hydroksipropyyylimetyyliselluloosa ja 1,2,3-propaanitriolitriasettaatti.

Keksinnön mukainen farmaseuttinen koostumus voidaan valmistaa seuraavassa kuvatus välittömän puristusmenetelmän avulla. Lääkeaine (edullisesti ifetrobaanin natriumsuola), emäksiseksi tekevä aine (edullisesti magnesiumoksidi), täyteaine (esim. mannitoli ja/tai mikrokiteinen selluloosa), sideaine (esim. esihyytelöity tärkkelys), hajotusaine (esim. krospovidoni) sekoitetaan väriaineen kera tai ilman sitä ja seos seulotaan nro 12 - 40 meshin seulan läpi. Lisätään voiteluaine (esim. magnesiumsteaattia) ja sekoitetaan, kunnes saadaan homogeeni seos.

Muodostunut seos voidaan sitten puristaa tableteiksi, joiden maksimipaino on 1 gramma, tai seoksella voidaan

täyttää kovagelatiinikapseleita, joiden maksimipaino on 1 gramma.

Keksinnön mukainen koostumus voidaan haluttaessa formuloida märkärakeistustekniikan avulla, jossa lääkeaine
 5 (edullisesti ifetrobaanin natriumsuola) liuotetaan veteen. Muodostunutta liuosta käytetään seoksen märkärakeistamiseksi, jossa on osa (alle 50 %) tai valinnaisesti koko määrä täyteainetta (esim. mannitolia ja/tai mikrokiteistä selluloosaa tai muita), emäksiseksi tekevää ainetta (esim.
 10 magnesiumoksidia) ja osa (alle noin 50 %) hajotusaineesta (esim. kroskarmelloosinatriumista) ja valinnaisesti kuivasideainetta (esim. esihyytelöityä tärkkelystä). Rakeistettu seos kuivataan sitten kaukalossa lämpökaapissa (tai muulla tavoin kuten leijukerroskuivaamalla). Kuivattu raemassa hienonnetaan sopivalla tavalla esim. seulomalla nro
 15 12 - 40 meshin seulan läpi. Lisätään loput täyteaineesta, hajotusaineesta ja voiteluaineesta (esim. magnesiumsteaaratista) ja muodostuneet rakeet puristetaan tableteiksi tai niillä täytetään kapseleita.

Keksinnön mukainen koostumus voidaan myös formuloida toisen märkärakeistustekniikan avulla, jossa lääkeaineen (edullisesti ifetrobaanin natriumsuolan), emäksiseksi tekevän aineen (edullisesti magnesiumoksidin), kuivasideaineen (esim. esihyytelöidyn tärkkelyksen) ja osan (alle
 25 50 %) täyteaineesta (kuten mannitolista) muodostama seos märkärakeistetaan väriaineen kera tai ilman sitä veden tai sideaineen (esim. povidonin, jota kutsutaan myös polyvinyylipyrrolidoniksi) vesiliuoksen avulla. Raemassa kuivataan sitten kaukalossa lämpökaapissa tai muulla tavoin
 30 (esim. leijukerroskuivaamalla). Kuivattu raemassa seulotaan sitten nro 12 - 40 meshin seulan läpi. Lisätään osa hajotusaineesta (esim. kroskarmelloosinatriumista) ja loput mannitolista ja sekoitetaan. Lisätään loput täyteaineesta, hajotusaineesta ja voiteluaineesta (esim. magne-

siumstearaatista) ja muodostuneet rakeet puristetaan tableteiksi tai niillä täytetään kapseleita.

Keksinnön mukainen koostumus voidaan valmistaa seuraavan kuivarakeistusmenetelmän avulla. Lääkeaineeseen
 5 kuten ifetrobaanin natriumsuolaan sekoitetaan osa täyteaineesta (noin 50 %), emäksiseksi tekevä aine, kuivasideaine ja osa sekä hajotusaineesta että voiteluaineesta (noin 50 % kummastakin). Seos tiivistetään muodostamalla siitä
 10 suuria tabletteja (pallomaisia aihioita) käytettäessä tablettipuristinta, tai kiekkoja käytettäessä telakompaktoria. Tabletit (pallomaiset aihiot) tai kiekot hienonnetaan syöttämällä ne vasaramyllyn tai sopivan seulontalaitteen läpi, joka on varustettu nro 12 - 40 meshin seulalla. Lisätään loput täyteaineesta, hajotusaineesta ja voitelu-
 15 aineesta ja muodostunut seos puristetaan tableteiksi tai sillä täytetään kapseleita.

Näin muodostuneet tablettiytimet voidaan päällystää kalvolla liuottamalla tai suspendoimalla kalvopäällystysaineosat veteen ja suihkuttamalla sitten päällystysliuos
 20 tablettiytimille.

Seuraavat esimerkit ovat käsiteltävänä olevan keksinnön edullisia suoritusmuotoja. Jollei muuta ilmoiteta, kaikki lämpötilat ovat celsiusasteina ja kaikki mesh-silmäkoot ovat U.S. Standard ASTME:n mukaan.

25 Esimerkki 1

Valmistettiin yllä kuvatun välittömän puristusmenetelmän avulla ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävä formulaatti tabletteina, joiden koostumus oli seuraava:

	Aineosa	Paino-%
30	Ifetrobaanin Na-suolaa	5,25
	Mannitolia	78,5
	Mikrokiteistä selluloosaa	10,0
	Krospovidonia	3,0
	Magnesiumoksidia	2,0
35	Magnesiumstearaattia	1,25

Sekoitettiin ifetrobaanin natriumsuola, magnesium-
oksidi, mannitoli, mikrokiteinen selluloosa ja krospovido-
ni 2 - 10 minuuttia sopivassa sekoittimessa. Muodostunut
seos seulottiin nro 12 - 40 meshin seulan läpi. Sitten
5 lisättiin magnesiumstearaatti ja sekoitusta jatkettiin 1 -
3 minuuttia.

Muodostunut homogeeni seos puristettiin sitten tab-
leteiksi, joista jokainen sisälsi 5,25 mg ifetrobaanin
natriumsuolaa.
10 Veteen dispergoitujen tablettien pH oli noin 10,1.

Kun näin muodostuneiden 5,25 mg:n tablettien liu-
koisuutta oli tutkittu 30 °C:ssa 2 viikkoa, havaittiin,
että ifetrobaanin Na-suolan liukoisuusominaisuudet olivat
erinomaisia ja ne liukenivat nopeasti ja täysin testat-
15 taessa USP liuotuslaitteessa.

Ilman emäksiseksi tekevää ainetta samat tabletit,
joiden vesidispersion pH oli alle 7, liukenivat hitaasti
ja epätäydellisesti testattuina 2 viikon varastoinnin jäl-
keen 30 °C:ssa.

20 Esimerkki 2

Valmistettiin yllä esimerkissä 1 kuvatun välittömän
puristusmenetelmän avulla ifetrobaanin Na-suolaa sisältävä
formulaatti tabletteina, joiden koostumus oli seuraava:

Aine	Paino-%
25 Ifetrobaanin Na-suolaa	5,25
Mannitolia	60,75
Mikrokiteistä selluloosaa	20,0
Esihyytelöityä tärkkelystä	10,0
Magnesiumoksidia	2,0
30 Natriumstearyylifumaraattia	2,0

sillä erolla, että käytettiin esihyytelöityä tärkkelystä
ja Na-stearyylifumaraattia krospovidonin ja Mg-stearaatin
asemasta.

Tablettien vesidispersion pH oli noin 10.

Kun näin muodostuneiden tablettien liukoisuutta oli tutkittu 30 °C:ssa 2 viikkoa, havaittiin, että ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävien tablettien liukoisuus oli
5 erinomainen ja ne liukenivat nopeasti ja täysin testattaessa USP liuotuslaitteessa.

Ilman emäksiseksi tekevää ainetta samat tabletit, joiden vesidispersion pH oli alle 7, liukenivat hitaasti ja epätäydellisesti testattuina 2 viikon varastoinnin jälkeen 30 °C:ssa.
10

Esimerkki 3

Valmistettiin yllä kuvatun märkärakeistusmenetelmän avulla ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävä formulaatti tabletteina, joista jokainen sisälsi noin 1 mg ifetrobaanin natriumsuolaa. Formulaatin koostumus oli seuraava:
15

Aineosa	Paino-%
Ifetrobaanin Na-suolaa	1,05
Dikalsiumfosfaattidihydraattia	85,95
Esihyytelöityä tärkkelystä	10,0
20 Magnesiumoksidia	2,0
Magnesiumstearaattia	1,0

Tabletin vesidispersion pH oli noin 10.

Kun näin muodostuneiden tablettien liukoisuutta oli tutkittu 30 °C:ssa 2 viikkoa, todettiin, että ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävät tabletit liukenivat nopeasti ja
25 täysin testattaessa USP liuotuslaitteessa.

Ilman emäksiseksi tekevää ainetta samat tabletit, joiden vesidispersion pH oli alle 7, liukenivat hitaasti ja epätäydellisesti testattuina 2 viikon varastoinnin jälkeen 30 °C:ssa.
30

Esimerkki 4

Valmistettiin yllä kuvatun märkärakeistusmenetelmän avulla ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävä formulaatti tabletteina, joista jokainen sisälsi 1,05 mg ifetrobaanin natriumsuolaa. Formulaatin koostumus oli seuraava:
35

	Aineosa	Paino-%
	Ifetrobaanin Na-suolaa	1,05
	Mannitolia	51,95
	Mikrokiteistä selluloosaa	31,0
5	Esihiyytelöityä tärkkelystä	10,0
	Kalsiumkarbonaattia	1,0
	Krospovidonia	4,0
	Magnesiumstearaattia	1,0

Tablettien vesidispersion pH oli 10.

- 10 Kun näin muodostuneiden tablettien liukoisuutta oli tutkittu 30 °C:ssa 2 viikkoa, havaittiin, että ifetrobaania sisältävät tabletit liukenivat nopeasti ja täysin testattaessa USP liuotuslaitteessa.

- 15 Ilman emäksiseksi tekevää ainetta samat tabletit, joiden vesidispersion pH oli alle 7, liukenivat hitaasti ja epätäydellisesti testattuina 2 viikon varastoinnin jälkeen 30 °C:ssa.

Esimerkki 5

- 20 Valmistettiin yllä kuvatun ensimmäisen märkärakeistustekniikan avulla ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävä formulaatti tabletteina, joista jokainen sisälsi 20 mg ifetrobaanin natriumsuolaa. Formulaatin koostumus oli seuraava:

	Aineosa	Paino-%
25	Ifetrobaanin Na-suolaa	20,0
	Laktoosia	45,0
	Tärkkelystä	20,0
	Alumiinihydroksidia	10,0
	Povidonia	2,5
30	Ferrioksidia	0,5
	Magnesiumstearaattia	1,5
	Kolloidista piidioksidia	0,5

Tablettien vesidispersion pH oli noin 10.

- 35 Kun näin muodostuneiden tablettien liukoisuutta oli tutkittu 30 °C:ssa 2 viikkoa, havaittiin, että ifetrobaa-

nin natriumsuolaa sisältävät tabletit liukenivat nopeasti ja täysin testattaessa USP liuotuslaitteessa.

Ilman emäksiseksi tekevää ainetta samat tabletit, joiden vesidispersion pH oli alle 7, liukenivat hitaasti ja epätäydellisesti testattuina 2 viikon varastoinnin jälkeen 30 °C:ssa.

Esimerkki 6

Valmistettiin yllä kuvatun kuivarakeistustekniikan avulla ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävä formulaatti tabletteina, joista jokainen sisälsi noin 10,5 mg ifetrobaanin natriumsuolaa. Formulaatin koostumus oli seuraava:

Aineosa	Paino-%
Ifetrobaanin Na-suolaa	10,5
Mannitolia	74,75
15 Mikrokiteistä selluloosaa	10,0
Krospovidonia	4,0
Natriumbikarbonaattia	0,5
Magnesiumstearaattia	0,25

Tablettien vesidispersion pH oli noin 8.

Kun näin muodostuneiden tablettien liukoisuutta oli tutkittu 30 °C:ssa 2 viikkoa, havaittiin, että ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävien tablettien liukoisuusominaisuudet olivat erinomaisia ja ne liukenivat nopeasti ja täysin testattaessa USP liuotuslaitteessa.

Ilman emäksiseksi tekevää ainetta samat tabletit, joiden vesidispersion pH oli alle 7, liukenivat hitaasti ja epätäydellisesti testattuina 2 viikon varastoinnin jälkeen 30 °C:ssa.

Esimerkki 7

Valmistettiin yllä kuvatun kuivarakeistustekniikan avulla ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävä formulaatti tabletteina, joista jokainen sisälsi 35 mg ifetrobaanin natriumsuolaa. Formulaatin koostumus oli seuraava:

	Aineosa	Paino-%
	Ifetrobaanin Na-suolaa	35,0
	Mannitolia	50,2
	Mikrokiteistä selluloosaa	8,0
5	Krospovidonia	3,0
	Magnesiumoksidia	2,0
	Kolloidista piidioksidia	0,3
	Magnesiumstearaattia	1,5

Tablettien vesidispersion pH oli noin 10.

10 Kun näin muodostuneiden tablettien liukoisuutta oli tutkittu 30 °C:ssa 2 viikkoa, havaittiin, että ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävät tabletit liukenivat nopeasti ja täysin testattaessa USP liuotuslaitteessa.

15 Ilman emäksiseksi tekevää ainetta samat tabletit, joiden vesidispersion pH oli alle 7, liukenivat hitaasti ja epätäydellisesti testattuina 2 viikon varastoinnin jälkeen 30 °C:ssa.

20 Huomattakoon myös, että käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti valmistettujen kapselien, jotka sisältävät ifetrobaanisuolaa, täyteainetta, emäksiseksi tekevää ainetta, voiteluainetta ja valinnaisesti hajotusainetta ja/tai juoksevuusapuainetta, liukenemisominaisuudet ovat erinomaisia.

Esimerkki 8

25 Valmistettiin alla kuvatulla tavalla kalvopäällystetty, 5,1 mg ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävä tabletti, jonka koostumus oli seuraava:

	Aineosa	Paino-% päällystetystä tabletista laskettuna
30	Ifetrobaanin Na-suolaa	5,1
	Mannitolia	76,2
	Mikrokiteistä selluloosaa	9,7
	Krospovidonia	2,9
	Magnesiumoksidia	1,9
35	Magnesiumstearaattia	1,2

Kalvopäällyste

	Hydroksipropyylimetyylisellulosaa	1,7
	1,2,3-propaanitriolitriasettaattia	0,7
	Ferrioksidia	0,3
5	Titaanidioksidia	0,3

Tabletettiin valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla.

Kalvopäällystetyt tabletit valmistettiin liuottamalla tai suspendoimalla kalvopäällysteaineosat veteen ja suihkuttamalla sitten päällystysliuos ydintableteille.

Päällystetyn tabletin vesidispersioin pH oli noin 10.

Kun näin muodostuneiden tablettien liukoisuutta oli tutkittu 30 °C:ssa 2 viikkoa, havaittiin, että ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävät tabletit liukenivat nopeasti ja täysin testattaessa USP liuotuslaitteessa.

Ilman emäksiseksi tekevää ainetta samat tabletit, joiden vesidispersioin pH oli alle 7, liukenivat hitaasti ja epätäydellisesti testattuina 2 viikon varastoinnin jälkeen 30 °C:ssa.

Esimerkki 9

Valmistettiin alla kuvatulla tavalla kalvopäällystetty, 34 mg ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävä tabletti, jonka koostumus oli seuraava:

25	Aineosa	Paino-% päällystetystä tabletista laskettuna
	Ifetrobaanin Na-suolaa	34,0
	Mannitolia	48,7
	Mikrokiteistä selluloosaa	7,8
30	Krospovidonia	2,9
	Magnesiumoksidia	1,9
	Kolloidista piidioksidia	0,3
	Magnesiumstearaattia	1,2
35	Kalvopäällyste	
	OPADRY™	3,2

Tabletettiin valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla.

Kalvopäällystetyt tabletit valmistettiin liuottamalla tai suspendoimalla kalvopäällysteaineosat veteen ja
5 suihkuttamalla sitten päällystysliuos ydintableteille.

Päällystetyn tabletin vesidisersion pH oli noin 10.

Kun näin muodostuneiden tablettien liukoisuutta oli tutkittu 30 °C:ssa 2 viikkoa, havaittiin, että ifetrobaanin
10 natriumsuolaa sisältävät tabletit liukenivat nopeasti ja täysin testattaessa USP liuotuslaitteessa.

Ilman emäksiseksi tekevää ainetta samat tabletit, joiden vesidisersion pH oli alle 7, liukenivat hitaasti ja epätäydellisesti testattuina 2 viikon varastoinnin jäl-
15 keen 30 °C:ssa.

Esimerkki 10

Valmistettiin ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävä formulaatti kapseleina, joista jokainen sisälsi 5,25 mg ifetrobaanin natriumsuolaa ja käsiteltävänä olevan keksin-
20 nön mukaisesti magnesiumoksidia emäksiseksi tekevänä aineena. Formulaatin koostumus oli seuraava:

Esimerkin 10 formulaatti (joka sisältää MgO:ta emäksiseksi tekevänä aineena)

Aineosa	Paino-%
25 Ifetrobaanin Na-suolaa	5,25
Dikalsiumfosfaattidihydraattia	82,25
Esihyytelöityä tärkkelystä	10,0
Magnesiumoksidia	2,0
Magnesiumstearaattia	0,5

30 Esimerkin 10 kapselin aineosien vesidisersion pH oli noin 9,8.

Kontrollina valmistettiin seuraava ifetrobaanin natriumsuolaa sisältävä formulaatti kapseleina, joista jokainen sisälsi 5,25 mg ifetrobaania, mutta ei magnesium-
35 oksidia emäksiseksi tekevänä aineena.

Kontrolliformulaatti (joka ei sisällä MgO:ta emäksiseksi tekevänä aineena)

	Aine	Paino-%
	Ifetrobaanin Na-suolaa	5,25
5	Dikalsiumfosfaattidihydraattia	84,25
	Esihyytelöityä tärkkelystä	10,0
	Magnesiumstearaattia	0,5

Kontrollikapselin aineosien vesidispersion pH oli noin 6,8.

10 Esimerkin 10 kapselit ja kontrollikapselit varastoitiin olosuhteissa 30 °C ja 40 °C/75 % RH ja kapselit poistettiin määrätyn aikavälein, jotka ilmenevät alla olevista taulukoista.

15 Esimerkin 10 kapselien ja kontrollikapselien liukeneminen testattiin alla kuvatun menettelyn avulla.

20 Liukenemismenettelyssä käytettiin USP laitetta II (lapasekoitin), 50 kierr/min, 900 ml:ssa tislattua vettä lämmitettynä 37 °C:seen. Näytteitä otettiin 10, 20, 30, 45 ja 60 minuutin kuluttua. Näyte suodatettiin 0,45 µm:n suodattimella varustetun ruiskun läpi, siirrettiin HPLC-ampulleihin ja analysoitiin HPLC:llä.

Esimerkin 10 kapseleille ja kontrollikapseleille saatiin seuraavat liukenemisarvot.

25 Liukenemisarvoja esimerkin 10 formulaatille (joka sisältää MgO:ta emäksiseksi tekevänä aineena)

		<u>Liuennot ifetrobaania %</u>				
		<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>30 min</u>	<u>45 min</u>	<u>60 min</u>
30	Alussa	100	101	103	103	103*
	30 °C/37 vrk	101	102	102	103	103
	40 °C/75 % RH/ 37 vrk	96	99	101	102	103

Liukenemisarvoja kontrolliformulaatille** (joka ei sisällä MgO:ta emäksiseksi tekevänä aineena)

		<u>Liuennot ifetrobaania %</u>				
		<u>10 min</u>	<u>20 min</u>	<u>30 min</u>	<u>45 min</u>	<u>60 min</u>
5	Alussa	100	102	103	103	103
	30 °C/39 vrk	63	76	84	88	92
	40 °C/75 % RH/ 30 vrk	3	12	18	27	32

10 *Arvot osoittavat liukoisuuden olevan joissakin tapauksissa hieman yli 100 %, mikä johtuu määrittämisvirheistä.

Yllä esitetyt arvot osoittavat, että ifetrobaanin natriumsuolaa ja MgO:ta emäksisenä aineena sisältävät kapselit (esimerkin 10 formulaatti) liukenivat nopeasti ja täysin alussa ja 37 vuorokauden kuluttua testattaessa USP laitteessa (II).

Samat kapselit ilman MgO:ta emäksiseksi tekevänä aineena liukenivat hitaasti ja epätäydellisesti testattuna alussa, 30 vuorokauden ja 39 vuorokauden kuluttua.

20 **Kontrolliformulaatti varastoitiin olosuhteissa 40 °C/75 % RH ja 30 °C. Tarkoituksena oli testata tämä formulaatti 30 vuorokauden välein olosuhteissa 40 °C/75 % RH ja 3 kuukauden välein olosuhteissa 30 °C. Mutta liukenemisen odottamaton hidastuminen, joka oli havaittavissa nopeutetuissa olosuhteissa (40 °C/75 % RH), edellytti 30 °C:een näytteiden suunniteltujen testausaikavälien lyhentämistä. Tulokset osoittavat, että tämän formulaatin liukeneminen hidastuu lievemmissäkin olosuhteissa (30 °C).

Patenttivaatimukset:

1. Farmaseuttinen koostumus, jonka liukenemisominaisuudet ovat hyviä varastoinninkin jälkeen, t u n n e t t u siitä, että se käsittää lääkeaineen, joka on ifetrobaanin suola, ja yhden tai useamman emäksiseksi tekevän aineen halutun pH:n vähintään 7 aikaansaamiseksi mainitun koostumuksen vesidispersiossa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että ifetrobaanin suola on natriumsuola, kaliumsuola, kalsiumsuola tai magnesiumsuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää ifetrobaanin suolaa määränä alueella noin 1 - noin 60 paino-% koostumuksen painosta laskettuna.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että lääkeaine on ifetrobaanin natriumsuola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää emäksiseksi tekevää ainetta määränä alueella noin 0,2 - noin 75 paino-% koostumuksen painosta laskettuna.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että emäksiseksi tekevä aine on alkalimetallihydroksidi tai -suola, maa-alkalimetallihydroksidi tai -suola tai ammoniumhydroksidi.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että emäksiseksi tekevä aine on MgO , $Mg(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, $NaOH$, KOH , $LiOH$, NH_4OH , $Al(OH)_3$, magaldraatti, $CaCO_3$ tai $NaHCO_3$.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se tabletin muodossa sisältää lisäksi täyteainetta määränä alueella noin 5 - noin 95 paino-%.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että täyteaine on laktoosi, sokeri, maissitärkkelys, muunnettu maissitärkkelys, mannitoli, dikalsiumfosfaattidihydraatti, maltodekstriini, 5 kalsiumsulfaatti, sorbitoli, puuselluloosa, mikrokiteinen selluloosa, kalsiumkarbonaatti tai näiden seokset.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää valinnaisesti sideainetta määränä alueella noin 1 - noin 10 35 paino-%.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että sideaine on mikrokiteinen selluloosa, povidoni, maissitärkkelys, muunnettu maissitärkkelys, hydroksipropyylimetyyliselluloosa, sokerit, arabikumi, karnaubavaha, parafiini, valaanrasva, 15 polyeteenit tai mikrokiteinen vaha.

12. Patenttivaatimuksen 8 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se lisäksi sisältää hajotusainetta määränä alueella noin 0,5 - noin 10 20 paino-%.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että hajotusaine on kroskarmelloosinatrium, krosopovidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, esihyytelöity tärkkelys, maissitärkkelys tai 25 mikrokiteinen selluloosa.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on tabletin muodossa, jonka koostumus on seuraava:

30 noin 5 - noin 70 paino-% ifetrobaanin natriumsuola,

noin 1 - noin 10 paino-% emäksiseksi tekevää ainetta, jona on magnesiumoksidi, kalsiumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti tai alumiinihydroksidi pH:n säätämiseksi arvoon alle 7,

lisäksi noin 10 - noin 90 paino-% täyteainetta, jona on mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, laktoosi ja/tai dikalsiumfosfaattidihydraatti,

5 valinnaisesti noin 2 - noin 20 paino-% mikrokiteistä selluloosaa, tärkkelystä ja/tai polyvinyyli pyrrolidonia sideaineena,

valinnaisesti noin 2 - 8 paino-% kroskarmelloosinatriumia tai krosprovidonia hajotusaineena, ja

10 lisäksi noin 0,5 - noin 2 paino-% magnesiumstearaattia voiteluaineena.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että sen pH on vedessä vähintään 7.

16. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on tabletin tai kapselin muodossa.

17. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on päällystetyn tabletin muodossa, joka on päällystetty kalvolla.

20 18. Patenttivaatimuksen 1 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että kalvopäällyste käsittää noin 15 paino-%:iin saakka päällystetyn tabletin painosta ja se muodostuu yhdestä tai useammasta kalvonmuodostajasta tai sideaineesta ja pehmitteestä.

25 19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että kalvonmuodostaja on hydrofiilinen polymeeri, jona on hydroksipropyylimetyyliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, natriumkarboksimetyyliselluloosa tai metyyliiselluloosa, ja/tai hydrofobin polymeeri, jona on etyyliiselluloosa, selluloosa-asettaatti, polyvinyyli/maleiinihappoanhydridipolymeeri, akryylihappopolymeeri, ja pehmitte on 1,2,3-propaanitriolitriasettaatti, trietyylisitraatti, tributyylisitraatti, dietyyliftalaatti, risiiniöljy ja/tai polyeteeniglykoli.

30

20. Tapa ifetrobaanin suolan liukenemisominaisuuksien ylläpitämiseksi tai parantamiseksi varastoinnin aikana, t u n n e t t u siitä, että ifetrobaanin suolaa sisältävään koostumukseen lisätään yksi tai useampi, ifetrobaanin suolan kanssa yhteensopiva emäksiseksi tekevä aine aikaansaamaan koostumuksen vesidispersiossa pH vähintään 7.

21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen tapa, t u n n e t t u siitä, että koostumus sisältää mainittua ifetrobaanin suolaa määränä alueella noin 1 - noin 60 paino-% koostumuksen painosta laskettuna ja emäksiseksi tekevää ainetta määränä alueella noin 1 - noin 75 paino-% koostumuksen painosta laskettuna.

22. Patenttivaatimuksen 20 mukainen tapa, t u n n e t t u siitä, että emäksiseksi tekevä aine on alkali-metallihydroksidi tai -suola, maa-alkalimetallihydroksidi tai -suola tai ammoniumhydroksidi.