



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT

76928

C

Patentti myönnetty
(45) Patent julkaisti 10.01.1989

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ A 61 K 9/26

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	811951
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	22.06.81
(23) Alkupaivä - Giltighetsdag	22.06.81
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	29.12.81
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	28.06.80
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) P 3024416.7 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Gödecke Aktiengesellschaft, Salzuffer 16, Berlin, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(72) Helmut Augart, Waldkirch, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä farmaseuttisen yhdistelmän valmistamiseksi, josta vaikuttava aine vapautuu hidastetusti - Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition med fördröjd frigöring av verkningsmedel

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee menetelmää farmaseuttisen seoksen valmistamiseksi, josta vaikuttava aine vapautuu hidastetusti. Menetelmän mukaan sekoitetaan vaikuttava aine hienojakoisessa muodossa hienojakoisen korkealla sulavan ja alhaalla sulavan lipidin tai lipidikomponentin kanssa, saatetaan seos lämpötilaan, joka on alhaalla sulavan komponentin sulamispisteen yläpuolella, mutta korkealla sulavan komponentin sulamispisteen alapuolella, ja annetaan alhaalla sulavan komponentin sulamisen jälkeen seoksen jäähtyä sen sulamispisteen alapuolelle ja käsitellään seosta sen jälkeen tunnetulla tavalla valmiiksi farmaseuttiseksi seokseksi.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition med fördröjd frigöring av det aktiva ämnet. Enligt förfarande blandar man det aktiva ämnet i finfördelad form med en finfördelad högt smältande och en lågt smältande lipid eller lipidkomponent, underkastar blandningen en temperatur som är över smältpunkten för den lågt smältande komponenten men under smältpunkten för den högt smältande komponenten, och låter efter smältningen av den lågt smältande komponenten, blandningen avkylas under smältpunkten för denna och upparbetar därefter blandningen känt sätt till en färdig farmaceutisk komposition.

Menetelmä farmaseuttisen yhdistelmän valmistamiseksi, josta vaikuttava aine vapautuu hidastetusti

5 Keksinnön kohteena on menetelmä farmaseuttisen yhdistelmän valmistamiseksi, josta vaikuttava aine vapautuu hidastetusti; tällaista yhdistelmää nimitetään hidaste-yhdistelmäksi.

10 Tunnetaan lukuisia menetelmiä farmaseuttisten yhdistelmien valmistamiseksi hidastemuodossa. Monia niistä rasittaa se oleellinen haitta, että niiden valmistukseen tarvitaan orgaanisia liuottimia, kun taas toiset vaativat kalliiden tai fysiologisesti ei-toivottujen apuaineiden käyttöä.

15 Näiden haittojen välttämiseksi on tehty yrityksiä käyttää lipidejä hidaste-yhdistelmien valmistamiseksi upottamalla vaikuttavien aineiden osasia lipideihin. Suuri joukko tällaisia lipidejä on saatavissa ja monia menetelmiä on kuvattu hidastemuotojen valmistamiseksi lipidejä käyttäen. Normaalisti yhdistelmiin lisätään tiettyjä paisutusaineita tai hajotusaineita estämään tällaisiin lipideihin upotetuista vaikuttavista aineista tehtyjä puristettuja muotoja vapauttamasta vaikuttavia aineita liian hitaasti, tai sen vaaran estämiseksi, että jonkin verran näin muovattua vaikuttavaa ainetta jää kokonaan vapauttamatta
20 kulkiessaan kehon läpi ja voi siten resorboitua. Siten nämä
25 lipidit suorittavat säätelytehtävää.

 Tapauksessa, jossa valmistetaan hidastemuotoja, joissa vaikuttavan aineen upottaminen lipidiin edustaa varsinaista hidastusperiaatetta, normaalisti käytettyjen lipidien sulamispiste on yleensä 80 - 90°C. Tässä tapauksessa
30 on edullista sulattaa lipidi tai lipidiseos ja tuoda vaikuttavat aineet tai mahdollisesti niiden seokset apuaineiden kanssa hitaasti sulatteeseen, varoen, että ei tapahdu paikallista jäähtymistä, koska muuten syntyy häiritseviä
35 epähomogeenisyyksiä.

On edullista, että käytetään lipidejä, joita on saatavissa jauhemuodossa, koska etukäteen valmistetut vaikuttavien aineiden ja lipidien homogeeniset seokset voidaan kuumentaa lipidien sulamislämpötilaa korkeampaan lämpötilaan, jossa upotus tapahtuu. Nämä massat voidaan muuttaa rakeiseen muotoon rakeistamalla jäähdyttämisen aikana tai jauhamalla jäähdyttämisen jälkeen.

Tämä menetelmä on tunnetusti taloudellinen, sikäli, että sillä vältetään orgaanisten liuottimien käyttö. Siihen liittyy kuitenkin hyvin huomattavia haittoja. Höyryllä kuumennettavien kattiloiden käyttöön ja kuumiin sulatteisiin liittyy onnettomuusvaara ja ainoastaan hyvin lämpöstabiileja vaikuttavia aineita voidaan käsitellä ko. suhteellisen korkeissa lämpötiloissa.

Korkeiden sulamislämpötilojen välttämiseksi lipidipohjaisia hidastetabletteja on valmistettu myös sekoittamalla lipidit, joiden sulamispisteet ovat edullisesti $55 - 88^{\circ}\text{C}$, vaikuttavien aineiden kanssa ympäristön lämpötilassa ja puristamalla näin saatu seos tableteiksi (ks. DE-patenttijulkaisu 1 492 123). Kuitenkin myös tämän menetelmä on epätydyttävä, koska näin valmistetuilla farmaseuttisilla yhdistelmillä on aina tietty huokoisuus, jota ei voida poistaa lisäämällä käytetyn puristuksen määrää. Tästä on seurauksena ei-toivottuja epähomogeenisyyksiä ja nopea hajoaminen, jota tuskin voidaan säädellä.

Uutta ratkaisua tähän ongelmaan etsittiin sekoittamalla farmaseuttisten aineiden osasia vahalisäaineen kanssa, joka on kiinteä ympäristön lämpötilassa mutta sulaa lämpötilassa, jossa ei vaikuteta haitallisesti farmaseuttiseen aineeseen, mitä seuraa tämän seoksen puristaminen tablettisisuksien muodostamiseksi ja tablettisisuksien varustaminen päällysteellä, joka säilyttää muotonsa lämpötilassa, jossa vahalisäaine sulaa (ks. DE-patenttijulkaisu 1 617 657). Näin valmistetut päällystetyt sisukset kuumennettiin sitten vahalisäaineen sulamispistettä korkeampaan lämpötilaan ja jäähdyttämisen jälkeen ne olivat valmiit käytettäväksi. Tällä hyvin työläällä depotprosessil-

la on vuorostaan se haitta, että on mahdollista käyttää vain vaikuttavia aineita, jotka ovat pysyviä niissä korkeissa lämpötiloissa, joita käytetään vahalisäaineen sulattamiseen päällystetyissä sisuksissa.

5 Yllättäen on nyt keksitty, että vaikuttavan aineen upottamiseksi sulattamalla lipidi- tai lipoidikomponentti, ei ole tarpeen kuumentaa tätä komponenttia kokonaan korkeaan lämpötilaan, vaan että täydelliseen upottamiseen päästään huomattavasti alemmissa lämpötiloissa, kun vaikuttava hidastettava aine sekoitetaan korkealla sulavan ja matalalla sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin kanssa ja seos kuumennetaan ainoastaan matalalla sulavan komponentin sulamislämpötilan yläpuolelle.

10 Määritteitä "matalalla sulava" ja "korkealla sulava" käytetään suhteessa toisiinsa viittaamatta mihinkään tiettyihin sulamispisteisiin.

Tämän keksinnön mukaiselle menetelmälle farmaseuttisen yhdistelmän valmistamiseksi, josta vaikuttava aine vapautuu hidastetusti, on tunnusomaista, että

20 a) vaikuttava aine saatetaan hienojakoiseen muotoon;
b) hienojakoinen vaikuttava aine sekoitetaan hienojakoisen korkealla sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin ja hienojakoisen matalalla sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin kanssa, jolloin mainittujen kahden lipidi- tai lipoidikomponentin välinen painosuhde on 1:5 - 5:1;

25 c) saatu vaikuttavan aineen ja lipidi- tai lipoidikomponenttien seos saatetaan lämpötilaan, joka on matalalla sulavan komponentin sulamispisteen yläpuolella, mutta korkealla sulavan komponentin sulamispisteen alapuolella, jolloin vaikuttava aine ja korkealla sulava lipidi- tai lipoidikomponentti dispergoidaan tasaisesti täysin sulaan matalalla sulavaan lipidi- tai lipoidikomponenttiin;

30 d) saadun seoksen annetaan jäähtyä lämpötilaan, joka on matalalla sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin sulamispisteen alapuolella; ja

35 e) näin saatu seos rakeistetaan jäähdytyksen aikana tai sen jälkeen.

Käytetyt lipidi- tai lipoidikomponentit voivat olla tavanomaisia veteen liukenemattomia kantoaineita, esimerkiksi rasva-alkoholeja ja erityisesti korkeampia alkanoleja, jotka sisältävät enemmän kuin 13 ja erityisesti 16 - 20 hiiliatomia, kuten setyyli- ja stearyylialkoholi, sekä myös niiden seoksia. Voidaan käyttää myös rasvahappoja, jotka saavat aikaan vaikuttavan aineen vapautumisen pH:sta riippuvana, erityisesti korkeampia alkaanikarboksyylihappoja, esimerkiksi steariinihappoa. Voidaan myös käyttää glyseridejä, erityisesti hydrattuja kasviöljyjä, kuten hydrattua puuvillansiemenöljyä tai risiiniöljyä, sekä myös glyserolin mono-, di- ja triestereitä palmitiinihapon tai steariinihapon tai niiden seosten kanssa. Lisäksi voidaan käyttää jauhemaisia, vahamaisia aineita, jotka on saatu kasveista, eläimistä tai mineraaleista tai ovat synteettisiä. Myös rasvahappojen lipofiilit suolat, kuten magesiumstearaatti, ovat hyvin sopivia. On ainoastaan tarpeen, että hidastava aine on pysyvä aiotulla lämpötila-alueella ja fysiologisesti inertti ja ettei se reagoi farmaseuttisesti vaikuttavan aineen kanssa.

Korkealla sulavan komponentin sulamispiste on edullisesti 70°C :n yläpuolella, mutta mitään ylärajaa ei ole, koska tätä komponenttia tämän keksinnön mukaisesti ei tarvitse sulattaa. Kuitenkin lämpötila-alue $80 - 100^{\circ}\text{C}$ on edullinen.

Matalalla sulavan komponentin sulamispisteen tulisi olla korkealla sulavan komponentin sulamispisteen alapuolella, ts. sen tulisi sulaa alle 70°C :ssa. Alarajan määrää alin lämpötila, jossa seos voidaan käsitellä valmiiksi. Siten 30°C :n alapuolella seos alkaa tulla lisääntyvästi rasvaiseksi niin, että normaalikäyttöä varten alemman rajan tulisi olla noin 30°C . Käytännössä edullinen alue on kuitenkin $50 - 60^{\circ}\text{C}$.

Näiden kahden komponentin painosuhdetta voidaan vaihdella hyvin laajoissa rajoissa. Käytännössä painosuhteet 1:9 - 9:1 ovat täysin hyväksyttäviä. Useimmissa tapauksissa käytetään kuitenkin seoksia, joissa ko. painosuhde on 1:5 - 5:1 ja edullisesti 1:3 - 3:1. Edullisimmin pai-

nosuhteen määrittäminen voidaan vaikeuksitta suorittaa empiirisesti jokaiselle seokselle.

5 Tärkeät parametrit ovat vaikuttavan aineen ja lisäaineiden osaskoko ja määrä. Siten nestemäistä, matalalla sulavaa lipidi- tai lipoidikomponenttia voidaan pitää täyteenä tyhjille tiloille, jotka korkealla sulavan komponentin ja apu- ja vaikuttavien aineiden vierekkäiset osaset muodostavat, jolloin saadaan tuote, jossa korkealla sulavan komponentin sekä apu- ja lisäaineiden osasia voidaan
10 pitää upotettuina samalla tavalla kuin sora betoniin, jolloin alempana sulavan komponentin jähmettynyt sulate on kuin sementti.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan yllättäen tuote, jonka farmaseuttinen laatu ei eroa ennestään tunnettujen, paljon korkeammissa lämpötiloissa sulattamalla valmistettujen tuotteiden farmaseuttisesta laadusta. Näille farmaseuttisille yhdisteille on ominaista vaikuttavan aineen vapautuminen pitkän ajanjakson aikana. Erityisesti vapautumista voidaan säätää erinomaisen hyvin
20 upotustavoilla mainittuihin lipidi- ja lipoidikomponentteihin.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä on kuitenkin huomattavia etuja verrattuna tunnettuun tekniikkaan:

- 1) vaikuttavat aineet voidaan käsitellä valmiiksi paljon
25 hellävaraisemmin alhaisessa lämpötilassa;
- 2) käytetystä alhaisesta työskentelylämpötilasta johtuen onnettomuuksien vaara on käytännöllisesti katsoen täysin poissuljettu;
- 3) osittaisesta sulattamisesta alhaisessa lämpötilassa
30 seuraa huomattava energian säästö;
- 4) käytetyn laitteen rakenne voi olla oleellisesti yksinkertaisempi (höyryllä kuumennettavien, kaksoisseinäisten sekoittimien asemesta on mahdollista käyttää yksinkertaisia astioita, jotka toimivat kuumaa vettä käyttämällä) ja
35 jos käytetään kitkasekoittimia ja suulakepuristimia, lisäkuumentaminen voidaan täysin jättää pois.

Menetelmä voidaan toteuttaa seuraavalla tavalla:
valmistetaan ensin hienojakoinen seos vaikuttavasta aineesta tai aineista, lipidi- tai lipoidikomponenteista sekä tavanomaisista täyteaineista ja hajotusaineista tai paisutusaineista vapautumista säätelevinä komponentteina.

Homogeeniseksi sekoittamisen jälkeen saatua seosta kuumennetaan samalla sekoittaen kunnes alempana sulava komponentti sulaa ja massa alkaa sintrautua.
10 Matalalla sulavan komponentin täydellisen sulamisen jälkeen ilma pakotetaan pois, mahdollisesti mekaanista puristusta käyttäen, niin että jäädyttämisen jälkeen saadaan käytännöllisesti huokosista vapaa sintrattu massa.

15 Esimerkkejä käyttökelpoisista täyteaineista ovat laktoosi, sakkaroosi ja kalsiumfosfaatti. Hajotusaineita tai paisutusaineita, joiden tehtävänä on säätää vaikuttavien aineiden vapautumista, ovat esimerkiksi vesiliukoiset tai vedessä paisuvat aineet, kuten
20 metyyliiselluloosa, erilaiset synteettiset polymeerit, luonnon aineet, esimerkiksi guar-kumi ja edullisesti karboksimeyyliiselluloosat.

Käytetty laite voi olla esimerkiksi piennopeuksinen sekoitusvaivauskone tai suurnopeuksinen pikasekoitin, jossa on sekoituspotkurit.
25

Edellä kuvatut sulaterakeet voidaan valmistaa myös leijupatjarakeistimissa tai leijupatjakuivureissa, koska tällaisessa laitteessa voidaan helposti saavuttaa tarpeelliset lämpötilat. Myös kitkasekoittimet ovat sopivia, koska tässä tapauksessa, jos halutaan, kuumentamista ei tarvitse suorittaa, koska jauheseokset kuumenevat riittävästi muutamassa minuutissa
30 kierrosnopeuksilla 1000-1500 kierr./min. Voidaan käyttää myös hammaspyörä-rakeistuskoneita, koska ne tekevät mahdolliseksi jatkuvan toiminnan hyvin suurella
35 tuotantokapasiteetilla. Jauheseokset voidaan jopa suulakepuristaa huokosettomasti noin 50°C:n lämpötilassa pienellä paineella.

Sulattamisen jälkeen ja ennen jäähdyttämistä massa edullisesti lisäksi pakkopuristetaan sopivien mekaanisten laitteiden, esimerkiksi suulakepuristimien tai kitkasekoittimien avulla.

5 Tämän puristamisen jälkeen massa voidaan rakeistaa jollakin sopivalla tavalla jäähdyttämisen aikana tai se voidaan rakeistaa senjälkeen kun jäähdytys on loppuunsaoritettu. Haluttaessa rakeisiin voidaan lisätä liukuaineita. Rakeet voidaan puristaa antamaan
10 tabletteja, joiden vaikuttavan aineen vapautuminen voidaan asettaa yhdistelmän sopivalla muodostelulla. Haluttaessa tällaiset puristetut tabletit voidaan myös päällystää sokerilla tai kalvolla. Lisäksi rakeet voidaan valmistaa myös monikerros-tableteiksi niin,
15 että niitä esimerkiksi käsitellään antamaan kaksikerroksinen tabletti, jossa toinen kerros sisältää hidastamattoman alkuannoksen. Rakeet voidaan myös täyttää koviin gelatiinikapseleihin, haluttaessa raeosasten lisäpäällystämisen jälkeen. On myös mahdollista
20 käsitellä useita eri hidasterakeita yhdessä antamaan esimerkiksi tabletti.

Seuraavat vertailukokeet osoittavat, että tämän keksinnön mukaisesti valmistetut farmaseuttiset yhdistelmät eivät käytännössä eroa tavanomaisista farmaseuttisista yhdistelmistä niiden hajoamisajan suhteen.
25

Tätä tarkoitusta varten valmistettiin seuraava jauheseos ilman vaikuttavaa ainetta:

	laktoosi	7500 g
	hieno, jauhemainen, hydrattu risiiniöljy (korkealla sulava komponentti, sp. noin 85°C)	500 g
30	hieno, jauhemainen steariinihappo, (matalalla sulava komponentti, sp. noin 55°C)	2000 g
35	jauhemainen karboksimeetyyliselluloosa	100 g

Jauheseos käsiteltiin valmiiksi eri tavoilla antamaan tabletteja, joiden hajoamisajat määritettiin jäljitellyssä mahanesteessä menetelmän mukaisesti, joka on esitetty teoksessa National Formulary, XIV painos, s. 978:

5 I. Tavanomainen valmistus (sulatettu 100°C :ssa)

Jauheseosta kuumennettiin piennopeuksisessa sekoitusvaivauskoneessa 100°C :ssa, vaivattiin 15 minuuttia ja massan jäähdyttämisen jälkeen ympäristön lämpötilaan se jauhettiin antamaan rakeistettu tuote. Siitä puristettiin tabletteja tietyn erittelyn mukaan (tabletin läpimitta 11 mm, paksuus 5,2 mm, murtolujuus 90 N).

II. Keksinnön mukainen menetelmä (sulatettu 60°C :ssa)

15 A). Jauheseos kuumennettiin 60°C :seen tämän keksinnön mukaisesti suurnopeuksisessa pikasekoittimessa, puristettiin 5 minuuttia ja jäähdyttämisen jälkeen ympäristön lämpötilaan, jauhettiin antamaan rakeistettu tuote, Siitä puristettiin tabletteja kohdassa I annetun erittelyn mukaisesti.

20 B) Jauheseos vietiin hammaspyörä-rakeistuskoneeseen, jonka telat oli lämmitetty noin 40°C :seen lämpimällä vedellä. Massa pursotettiin reikien läpi telapuristuksen alaisena 54°C :n lämpötilassa. Näin saadut seularakeet jauhettiin antamaan rakeistettu tuote, josta
25 puristettiin tabletteja kohdassa I annetun erittelyn mukaisesti.

C) Jauheseos kuumennettiin 60°C :seen piennopeuksisessa kiertosekoitusvaivauskoneessa, vaivattiin 15 minuuttia ja jäähdyttämisen jälkeen ympäristön lämpötilaan massa jauhettiin antamaan rakeistettu tuote, josta
30 puristettiin tabletteja kohdassa I annetun erittelyn mukaisesti.

D) Jauheseosta kuumennettiin leijupatjarakeistimessa, satunnaisesti ravistaen, 85°C :isella syöttöilmalla, jolloin tuotteen lämpötila oli 60°C . Jäähdyttämisen jälkeen massa jauhettiin ja puristettiin antamaan tabletteja kohdassa I annetun erittelyn mukaisesti.

E) Jauheseosta pyöritettiin kitkasekoittimessa kierrosluvulla noin 1300 kierr./min. kunnes se oli sulanut. Matalalla sulavan komponentin sulaminen tapahtui noin 60°C :ssa noin 4 minuutin kuluttua. Massa poistettiin sekoittimesta ja jäähdyttämisen jälkeen ympäristön lämpötilaan se jauhettiin antamaan rakeistettu tuote, josta puristettiin tabletteja kohdassa I annetun erittelyn mukaisesti.

III. Puristusmenetelmä ilman sulatusta

A) Jauheseos kuumennettiin suurnopeuksisessa pika-sekoittimessa 50°C :seen, ts. alempana sulavan komponentin sulamispisteen alapuolelle, lujitettiin 5 minuuttia ja jäähdyttämisen jälkeen ympäristön lämpötilaan se jauhettiin antamaan rakeistettu tuote, josta puristettiin tabletteja kohdassa I annetun erittelyn mukaisesti.

B) Jauheseosta puristettiin, kuumentamatta, tavanomaisella puristimella antamaan tabletteja kohdassa I annetun erittelyn mukaisesti. Tablettien murtolujuus oli 72 N.

C) Jauheseosta puristettiin, kuumentamatta, suurimmalla mahdollisella puristusvoimalla kuten kohdassa B) antamaan tabletteja, joiden murtolujuus oli 88 N. Käytetystä suuresta puristusvoimasta johtuen tablettien paksuus oli 4,8 mm.

Seuraava taulukko osoittaa kuinka suuri prosenttiosuus yhdistelmistä oli hajonnut annetun hajotusajan jälkeen.

Taulukko

	Hajotusaika	1 h	2 h	3,5 h	5 h	7 h
5	I	22	30	45	80	95
	II A	22	33	48	74	94
	II B	23	39	60	91	97
	II C	21	29	43	72	96
	II D	31	48	65	83	97
10	II E	21	32	44	69	93
	III A	42	62	75	90	96
	III B	82	84	85	88	99
	III C	83	85	86	88	99
15						

Edellä esitetystä taulukosta nähdään, että kohdassa I kuvatut yhdistelmät vastaavat hajotusajaltaan täydellisesti kohdassa II kuvattuja tuotteita. Kohdassa III kuvatut tuotteet osoittavat kuitenkin, että yksinkertaisen puristamisen avulla, ei edes suurimmalla mahdollisella puristuksella voida saavuttaa hyödyllistä hidastuvuutta. Enintään 2 tunnin kuluttua ovat yhdistelmät hajonneet pääasiallisesti täydellisesti.

Keksinnön valaisemiseksi esitetään seuraavat esimerkit.

Esimerkki 1

Kalvotabletteja, jotka sisältävät 45 mg norfenefriiniä.

Koostumus:

laktoosi Ph. Eur.	2700 g
norfenefriini-hydrokloridi	1000 g
karboksimeetyyliselluloosa	50 g
hydrattu risiiniöljy	250 g
35 steariinihappo	1000 g

Hidastetablettien valmistamiseksi pannaan kaikki edellä mainitut aineet kaksiseinämäiseen pikasekoittimeen ja sekoitetaan homogeeniseksi. Kaksoisseinämät kuumentaan kunnes seos on saavuttanut 60°C:n lämpötilan. Tällöin
 5 massa jähmettyy, se poistetaan ja jäähdytetään ympäristön lämpötilaan. Jäähdytetty massa jauhetaan antamaan rakeistettu tuote, josta puristetaan tabletteja, joiden läpimitta on 9 mm ja paino 225 mg, ja nämä tabletit varustetaan kalvopäällyksellä.

10 Esimerkki 2

Tabletteja, jotka sisältävät 15 mg norfenefriini-hydrokloridia.

Koostumus:

	laktoosi Ph. Eur.	2700 g
15	norfenefriini-hydrokloridi	1000 g
	karboksimeetyyliselluloosa	50 g
	hydrattu risiiniöljy	1583 g
	steariinihappo	1000 g

20 Näistä aineosista valmistetaan rakeistettu tuote esimerkin 1 mukaisesti ja siitä puristetaan tabletteja, joiden paino on 95 mg ja läpimitta 6 mm.

Esimerkki 3

25 Tabletteja, jotka sisältävät 80 mg pentaerytrityylitetranitraattia.

Koostumus:

	pentaerytrityylitetranitraatti (16 %)	3200 g
	laktoosi	500 g
	karboksimeetyyliselluloosa	50 g
30	hydrattu risiiniöljy	250 g
	steariinihappo	1000 g

35 Hidastetablettien valmistamiseksi jauhemaiset raaka-aineet pannaan kaksoisseinämäiseen kiertosekoittimeen ja sekoitetaan homogeenisesti ja kuumentaan kunnes jauheseos on saavuttanut 60°C:n lämpötilan ja sitten jähmettynyt. Massa poistetaan sekoittimesta sen ollessa vielä lämmin, jäädyttämisen jälkeen se jauhetaan antamaan

rakeistettu tuote, josta valmistetaan tabletteja, joiden paino on 750 mg ja läpimitta 11 mm.

Esimerkki 4

5 Tabletteja, jotka sisältävät 45 mg norfenefriini-hydrokloridia.

Koostumus:

	laktoosi Ph. Eur.	2430 g
	norfenefriini-hydrokloridi	900 g
	karboksimeetyyliselluloosa	45 g
10	magnesiumstearaatti	450 g
	steariinihappo	675 g

Hidastetablettien valmistamiseksi kaikki aineet sekoitetaan homogeenisesti kaksoisvuoratussa kiertosekoit-
 15 timessa. Kaksoisvuorasta kuumennetaan kunnes seos saavuttaa 60°C:n lämpötilan. Kovettumisen jälkeen massa poistetaan, jäädytetään ja jauhetaan rakeiseen muotoon. Rakeet puristetaan tableteiksi, joiden paino on 225 mg ja läpimitta 9 mm.

20 Esimerkki 5

Tabletteja, jotka sisältävät 40 mg isosorbidi-dinitraattia.

Koostumus:

	isosorbidiidinitraatti (jauhettu	
25	laktoosiin (25 %)	240 g
	laktoosi Ph. Eur.	145 g
	karboksimeetyyliselluloosa	5 g
	hydratoitu risiiniöljy	25 g
	steariinihappo	100 g

30

Jauheet sekoitetaan homogeenisesti ja seos kuumennetaan 60°C:seen kaksoisvuoratussa kattilassa. Lämmin massa pakotetaan suurisilmäisen seulan läpi. Jäähdyttämisen jälkeen massa jauhetaan tablettirakeiksi ja puristetaan
 35 soikeiksi tableteiksi, jotka painavat 343,3 mg.

Esimerkki 6

Tabletteja, jotka sisältävät 30 mg vinkamiinia.

Koostumus:

	vinkamiini-hydrokloridi	73,33 g
5	laktoosi Ph. Eur.	296,67 g
	karboksimeetyyliselluloosa	5 g
	hydratoitu risiiniöljy	25 g
	steariinihappo	100 g

- 10 Kaikki raaka-aineet sekoitetaan perusteellisesti ja kuumennetaan 60°C:seen vesihauteella. Lämmin massa vietään rakeistuskoneen läpi. Jäähdyttämisen jälkeen massa jauhetaan tablettirakeiksi, jotka sitten puristetaan tableteiksi, joiden paino on 225 mg ja läpimitta 9 mm.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmaseuttisen yhdistelmän valmistamiseksi, josta vaikuttava aine vapautuu hidastetusti,
5 t u n n e t t u siitä, että

- a) vaikuttava aine saatetaan hienojakoiseen muotoon;
- b) hienojakoinen vaikuttava aine sekoitetaan hienojakoisen korkealla sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin ja hienojakoisen matalalla sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin kanssa, jolloin mainittujen kahden lipidi- tai lipoidikomponentin välinen painosuhde on 1:5 - 5:1;
- 10 c) saatu vaikuttavan aineen ja lipidi- tai lipoidikomponenttien seos saatetaan lämpötilaan, joka on matalalla sulavan komponentin sulamispisteen yläpuolella, mutta
15 korkealla sulavan komponentin sulamispisteen alapuolella, jolloin vaikuttava aine ja korkealla sulava lipidi- tai lipoidikomponentti dispergoidaan tasaisesti täysin sulaan matalalla sulavaan lipidi- tai lipoidikomponenttiin;
- 20 d) saadun seoksen annetaan jäähtyä lämpötilaan, joka on matalalla sulavan lipidi- tai lipoidikomponentin sulamispisteen alapuolella; ja
e) näin saatu seos rakeistetaan jäähdytyksen aikana tai sen jälkeen.

25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että matalalla sulavan komponentin sulamispiste on 70°C :n alapuolella.

30 3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että matalalla sulavan komponentin sulamispiste on $50 - 60^{\circ}\text{C}$.

4. Jonkin edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että korkealla sulavan komponentin sulamispiste on 70°C :n yläpuolella.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että korkealla sulavan komponentin sulamispiste on $80 - 100^{\circ}\text{C}$.

5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittujen kahden lipidi- tai lipoidikomponentin välinen painosuhde on 1:3 - 3:1.

10 7. Jonkin edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lipidi- tai lipoidikomponentti on rasvahappo, rasvahapon lipofiilinen suola tai glyseridi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition med fördröjd frigöring av ett verkningsmedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att man
- 5 a) finfördelar verkningsmedlet;
- b) blandar verkningsmedlet i finfördelat form med en finfördelad högt smältande lipid- eller lipoidkomponent och en finfördelad lågt smältande lipid- eller lipoidkomponent,
- 10 varvid viktförhållandet av de nämnda två lipid- eller lipoidkomponenterna är 1:5 - 5:1;
- c) bringar den erhållna blandningen av verkningsmedlet och lipid- eller lipoidkomponenterna till en temperatur som är över smältpunkten av den lågt smältande komponenten
- 15 men under smältpunkten av den högt smältande komponenten, varvid man dispergerar verkningsmedlet och den högt smältande lipid- eller lipoidkomponenten jämnt i den lågt smältande lipid- eller lipoidkomponenten som är i fullständigt smält form;
- 20 d) låter den erhållna blandningen avkylas till en temperatur som är under smältpunkten av den lågt smältande lipid- eller lipoidkomponenten; och
- e) granulerar den sålunda erhållna blandningen under avkylningen eller därefter.
- 25 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att smältpunkten av den lågt smältande komponenten är under 70°C.
3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att smältpunkten av den lågt smältande komponenten är 50 - 60°C.
- 30 4. Förfarande enligt något av de föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att smältpunkten av den högt smältande komponenten är över 70°C.
5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att smältpunkten av den högt smältande komponenten är 80 - 100°C.
- 35

6. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att viktförhållandet av de nämnda två lipid- eller lipoidkomponenterna är 1:3 - 3:1.

- 5 7. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att lipid- eller lipoidkomponenten är en fettalkohol, ett lipofilt salt av en fettsyra eller glycerid.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 617 657 (A 61 K 27/12).
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Ranska-Frankrike(FR) 2 273 512 (A 61 J 3/06). USA(US) 4 132 753 (B 01 J 2/12), 3 670 065 (A 61 k 27/12), 3 308 217 (264-17).