

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 823624 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **823624**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
A61K 31/41

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **25.10.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.10.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.04.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

26.10.1981 US 314_656

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc., 17 Eaton Avenue Norwich, N.Y. 13815, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Davies, William L., TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Virtsatiehyetulehdusten hoitamiseen tarkoitettun valmisteen valmistusmenetelmä.

Förfarande för framställning av ett preparat för behandling av urinvägsinfektioner.

Menetelmä virtsatietulehdusten hoitoon käytettävän valmiste-
teen valmistamiseksi

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä virtsatie-
tulehdusten hoitoon käytettävän valmiste-
teen valmistamiseksi. Valmiste perustuu nitrofurantoiinin käyttöön.

Nitrofurantoiinia on useiden vuosien aikana käytetty menes-
tyksellisesti virtsatietulehdusten hoitoon. Sen vaikutuksena
uskotaan olevan, että se vaikuttaa useisiin bakteerientsyy-
mijärjestelmiin. Bakteerit kehittävät vain rajoitetun re-
sistenssin nitrofurantoiinia vastaan kliinisesti. Nitro-
furantoiinia käytetään E. colin, enterokokkien, S. aureuk-
sen herkkien kantojen ja Klebsiella-lajien, Entero-bakteeri-
lajien ja Proteus-lajien tiettyjen herkkien kantojen ai-
heuttamien virtsatietulehdusten hoitoon.

Nitrofurantoiinin käyttö tavanomaisina lääkeannosmuotoina,
kuten pulverina, tabletteina, kapseleina, suspensioina ja
liuoksina, on vaatinut tavallisesti neljän yksikköannoksen
antoa suun kautta päivittäin. Useat nitrofurantoiinia
käyttävät potilaat ovat vanhempia ihmisiä, jotka usein
käyttävät useita muita lääkkeitä päivittäin muuhun hoitoon.
Ottaen huomioon potilaan mukavuuden ja - mikä on vieläkin
tärkeämpää - jotta varmistettaisiin, että potilas noudattaa
tiettyä hoito-ohjelmaa, on sen tähden tärkeää, että suun
kautta päivittäin otettavien lääkkeiden yksikköannosten
määrä on mahdollisimman pieni.

Näiden ongelmien ratkaisemiseksi ovat useat tutkijat yrit-
täneet kehittää nitrofurantoiinin klassisia annostusmuotoja,
joilla on entinen tai pidennetty vapautuminen, jolloin tar-
koituksena on ollut pienentää potilaan tarvitsemien, päi-
vittäisten, suun kautta otettavien annosten lukumäärää.
Kaikilla kehitetyillä annostusmuodoilla on ollut se haitta,
etteivät ne merkittävästi pidennä nitrofurantoiinin tasoja

virtsasssa enemmän kuin mitä saavutetaan nykyään käytettävissä olevilla valmisteilla. Nitrofurantoiini ei näytä olevan sopiva käytettäväksi klassisessa lääketuotteessa, sen vapautumisen ollessa entinen/pidennetty. Tämän katsotaan johtuvan nitrofurantoiinin edullisesta imeytymisestä ihmisen ruuansulatuskanavan rajoitetuilla alueilla, tarkemmin sanottuna pohjukaissuolessa. Samalla kun useimmat yritykset kehittää sellainen nitrofurantoiinin annostusmuoto, jossa vapautuminen on entinen/pidennetty, ovat olleet menestyksellisiä siltä kannalta, että aktiivisen lääkeaineen vapautuminen annostusmuodosta tapahtuu hitaammin suun kautta annettaessa (minkä on osoittanut lääkeaineen entistä pienempi hyötyosuus ihmisessä), ei ole saatu mitään todisteita siitä, että nitrofurantoiini antaa mallin, jossa virtsan erityys on hidastunut verrattuna siihen mitä saavutetaan käytettävissä olevilla annostusmuodoilla. Käytettävissä ei ole valmistetta, joka tarjoaa potilaalle virtsatietulehdusten hoito-ohjelman, jossa käytetään päivittäin kahta annosta nitrofurantoiinia.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti saavutetaan yhdellä nitrofurantoiinin annostusmuodolla mahdollisuus kaksi päivittäistä annosta käsittävään hoito-ohjelmaan sellaisissa tapauksissa, joissa käytettävissä olevat, tavanomaiset valmisteet vaativat 3-4 päivittäistä annosta käsittävän ohjelman. Tämä valmiste ei ole mikään annostusmuoto sentyyppistä jatkuvaa hoitoa varten, jossa vapautuminen on entinen tai pidennetty. Tarkoituksena on sen sijaan, että sitä käytetään jaksottain yhtenä ainoana suun kautta otettavana annoksena. Annostusmuoto ei ole tarkoitettu pysyvään hoitoon; veri/virtsaprofiilien tavallinen nouseva ja laskeva tyyppi, joka liittyy jaksottaiseen annosteltuun hoitoon, voi käydä ilmeiseksi. Esillä olevan annostusmuodon etuina on, että se on potilaalle käytännöllinen ja edullinen, koska se mahdollistaa suun kautta tapahtuvan hoito-ohjelman, jossa päivittäisten annosten määrä on pienentynyt.

Keksintö saa aikaan nitrofurantoiinin annostusmuodon, joka

muodostuu enterisesti päällystetystä tabletista, joka hajoaa tai liukenee nopeasti ja sisältää nitrofurantoiinin helposti liukenevaa suolaa. Tällainen annostusmuoto tarjoaa potilaan mukavan hoitomenetelmän, jossa käytetään kahta annosta päivittäin yhdessä nitrofurantoiinin tavanomaisten annostusmuotojen kanssa.

Jotta saavutettaisiin toivottu ohjelma, joka käsittää nitrofurantoiinin annon suun kautta kaksi kertaa päivittäin, on lääkeaineen vapauduttava enterisesti päällystetystä annostusmuodosta ja olla käytettävissä imeytymistä varten ruuansulatuskanavassa n. 3-4 tuntia suun kautta annon jälkeen. Nitrofurantoiinin alkuannos tavanomaisista annostusmuodoista vapautuu ja on välittömästi käytettävissä imeytymistä varten. Tyhjennysaikojen mahasta tyypillisessä tapauksessa ollessa 1/2-2 tuntia välittömästi käytettävissä oleva nitrofurantoiiniannos on primaarisella imeytymispaikalla ruuansulatuskanavassa, ts. ~~pohjuka~~issuolessa, 1-2 tunnin kuluttua. Ottaen huomioon sen erittäin nopean nopeuden, jolla lääkeaine poistuu verestä, alle 1 tunnissa, voidaan nitrofurantoiinin konsentraatiohuippuja virtsassa odottaa n. 2-3 tunnin kuluessa.

Keksinnön kohteena on edellä esitetyn perusteella menetelmä virtsatietulehdusten hoitoon käytettävien annostusyksiköiden valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että nitrofurantoiinin suola tai sen hydraatti sekoitetaan farmaseuttiseen jatkoaineeseen, että saatu seos muutetaan tableteiksi ja että jälkimmäiset varustetaan enterisellä päällysteellä, joka muodostuu metakryylihapon ja metakryylihappometyyliesterin anionisesta kopolymeeristä tai sisältää tällaista kopolymeeriä.

Nitrofurantoiinin enterisellä päällysteellä varustetun annostusmuodon valmistus käy selville alla olevista esimerkeistä.

Esimerkki I

<u>Tablettia kohti</u>	<u>Tablettien koostumus</u>	<u>%</u>
238 mg*	nitrofurantoiini-natrium-hydraattia	48,8
175 mg	mikrokiteistä selluloosaa	35,9
25 mg	natriumtärkkelysglykolaattia	5,1
25 mg	maissitärkkelystä	5,1
20 mg	talkkia	4,1
5 mg	magnesiumstearaattia	1,0

* ekvivalentti 200 mg:n kanssa nitrofurantoiinia

Yllä olevat aineosat esimerkissä I sekoitetaan farmaseuttisessa käytännössä tavalliseen tapaan. Valmis seos seulotaan ja puristetaan tableteiksi, joissa on kupera ydin ja jotka painavat 488 mg, suoraan puristamalla käyttäen sopivaa tablettipuristinta, joka antaa tabletteja, joiden läpimitta on n. 11 mm ja korkeus 5,4 mm.

Esimerkissä I aktiivien lääkeaine voi olla nitrofurantoiinin suola (natrium tai kalium) tai jokin sen solvaateista, esim. hydraatti. Jatkoaineet (farmaseuttiset apuaineet) voivat käsittää (1) täyteaineita tilavuuden suurentamiseksi ja kokoonpuristettavuuden parantamiseksi, esim. laktoosia, tärkkelystä, sokerialkoholeja, selluloosajohdannaisia, kalsiumsulfaattia tai -fosfaattia, (2) hajotusaineita annostusmuodon hienontamiseksi, esim. tärkkelystä, natriumtärkkelysglykolaattia, selluloosajohdannaisia, alginaattia, kasvilimaa, poreaineseoksia, (3) sideaineita rakeiden muodostamiseksi tai kokoonpuristettavuuden parantamiseksi, esim. kasvilimaa, sokerilajeja, tärkkelystä, selluloosajohdannaisia, alginaattia, polyvinyylipyrrolidonia, (4) voiteluaineita kitkan pienentämiseksi, esim. steariinihappoa, metallistearaatteja, korkealla sulavia vahoja ja talkkia, (5) liukenemista parantavia aineita, esim. pinta-aktiivisia aineita, alkalisia puskuraineita ja (6) virtausta parantavia liukuaineita, esim. tärkkelystä, talkkia, silikaattia.

Esimerkki II

<u>Koostumus</u>	<u>%</u>
Eudragit-S	
12,5-prosenttinen isopropanoli-	
suspensio	45,7
Polyetyleeniglykoli 6000	
33-prosenttinen vesipitoinen liuos	3,5
Talkki	2,5
Isopropanoli/asetoni 1:1	48,3

Eudragit-S (Röhm Pharma, Darmstadt, BRD) on anioninen polymeeri, joka on valmistettu metakryylihaposta ja metykryyli happometyyliesteristä.

Esimerkissä II voidaan jatkoaineiden ja liuottimien konsentraatiota kalvon muodostavassa liuoksessa vaihdella kuivausnopeuksiin vaikuttamiseksi eri prosessilämpötiloissa ja -laitteistoissa. Voidaan myös käyttää vaihtoehtoisia liuottimia, kuten metanolia, etanolia tai metyleenikloridia sekä muita pehmittimiä, kuten risiiniöljyä, glyserolia, propyleeniglykolia tai ftalaattijohdannaisia ja aineita, jotka pystyvät muodostamaan enteerisiä kalvoja, kuten sellakkaa, selluloosa-asetaatiftalaattia, hydroksipropyylimetyyliselluloosaa.

Esimerkin I puristetut tabletit päällystetään enteerisesti suihkuttamalla niiden pinnoille esimerkin II Eudragit-S-suspensioita, samalla kun tabletit saatetaan pyörimään tavantomaisessa päällystyssäiliössä. Tasaisen, yhtenäisen pintajakauman saavuttamiseksi tarvittava päällysteen paksuus vaihtelee välillä 4,0 ja 7,3 mg/cm² kuivana lakka-aineena laskettuna. Päällysteen paksuus voi vaihdella tämän alueen ulkopuolella riippuen tuotantomittakaavasta ja tuotantolaitteistosta. Päällyste voidaan myös levittää ilmasuspensiosta.

Jotta esimerkillä valaistaisiin, miten tehokas enteerinen Eudragit-S-kalvopäällyste on hidastettaessa absorptiota ja pidentäessä nitrofurantoiinin erityistä virtsan kautta ihmi-

sissä, tutkittiin hyötyosuutta 18 koehenkilön avulla cross-over-menetelmällä, jolloin koeannostusmuotoja vertailtiin kaupassa saatavissa olevaan nitrofurantoiinivalmisteeseen kontrollitarkoituksia varten käyttäen samoja 200 mg annoksia.

Annostusmuodot annettiin terveille, ei-paastoaville henkilöille, jotka virtsasivat joka toinen tunti 14 tunnin aikana ja uudelleen ajankohtana 24 tuntia. Virtsan nitrofurantoiinipitoisuus mitattiin spektrofotomerisesti. Tulokset on esitetty taulukossa I.

Taulukko I - Nitrofurantoiinin prosentuaalinen talteenotto virtsasta enterisesti Eudragit-S:llä päällystettyjen, natriumnitrofurantoiinia sisältävien tablettien ja kaupan olevan kontrollituotteen suun kautta annon jälkeen

Talteenotto virtsasta aikaväli	Eudragit-S		Makrokiteiset nitrofurantoiini- kapselit kontrolli
	Enteerisen kalvopäällysteen		
	paksuus		
h	4,0 mg/cm ²	5,6 mg/cm ²	%
0-2	0	0	4,6
2-4	7,5	1,5	9,7
4-6	12,0	7,7	6,2
6-8	1,7	5,8	1,2
8-10	0,5	1,4	0,3
10-12	1,4	0,4	0
12-14	0,7	0,1	0
14-24	0,5	0	0
Yhteensä	24,3	16,9	22,0

Taulukossa I esitetyt hyötyosuustulokset osoittavat enteristen Eudragit-S-kalvojen kykyä viivästyttää vapautumista ja absorptiota ja niin ollen nitrofurantoiinin erittymistä virtsasta verrattuna ei enterisesti päällystettyyn kontrollivalmisteeseen. Enterisesti päällystetyn tablettiannostusmuodon kohdalla osoittaa puuttuva talteenotto kokooma-aikavälillä 0-2 tuntia hidastunutta imeytymistä ruuansulatus-

kanavaan. Enteerisesti päällystettyjen tablettiannostusmuotojen korkeat enimmäisarvot aikavälillä 4-6 tuntia osoittavat edelleen sitä, että kalvoaineosa Eudragit-S johtaa hidastuneeseen imeytymiseen. Nitrofurantoiinin talteenotto virtsasta kontrollin kohdalla on selvä kokooma-aikavälillä 0-2 tuntia ja nitrofurantoiinin huippu virtsassa on aikaisempi 2-4 tunnin kohdalla.

Käytettäessä enteristä Eudragit-S-päällystettä vaikuttaa hidastuneeseen imeytymiseen ruuansulatuskanavassa ja virtsan eritykseen tabletin pintakalvon paksuus. Kun enterisen kalvon paksuus suurenee $4,0 \text{ mg/cm}^2$:sta $5,6 \text{ mg/cm}^2$:een, muuttuu nitrofurantoiinin eritysvirtsa pääosan tapahtuessa 2-6 tunnin aikana siten, että nitrofurantoiinin pääosa erittyy 4-8 tunnin aikana.

Esimerkkien I ja II annostusmuodon anto nitrofurantoiinin tavanomaisten farmaseuttisten valmistusmuotojen ohella tai yhdessä niiden kanssa mahdollistaa hoito-ohjelman pienennyksen, jolloin tavanomaiset muodot saavat aikaan sen, että nitrofurantoiini on välittömästi käytettävissä, ja enterisesti päällystetty muoto mahdollistaa viivästyksen.

Näiden kahden muodon yhdistelmän anto voi tapahtua monella eri tavalla. Edullisesti se voidaan saada aikaan ruiskuttamalla 25-50 mg nitrofurantoiinia sisältävää koostumusta enterisesti päällystetylle annostusmuodolle esimerkeissä I ja II. Tällä tavoin päällystetyn tablettimuodon lisäksi voi annostusmuoto vaihtoehtoisesti muodostua pienestä pakauksesta tai kapselistä, joka sisältää pH-herkkiä enterisesti päällystettyjä nitrofurantoiini-natrium-rakeita tai tabletteja (hidastavaan annokseen ja ei päällystettyä tai yksinkertaisesti kalvolla päällystettyä nitrofurantoiinijauhetta, -rakeita tai -tabletteja (välittömiä annoksia varten). Annostusmuoto voi myös muodostua märkärakeistamalla, kuivarakeistamalla tai suoraan kokoonpuristamalla kerrostetusta tabletista tai tabletin tai kapselin sisällä

olevasta tabletista. Kukin annostusmuoto sisältää välittömän vapautumisannoksen ja hidastetun annoksen (pH-herkän enterisen päällysteen avulla), kuten yllä on selitetty.

natrium

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä virtsatietulehdusten hoitoon käytettävän, suun kautta annettavan valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että nitrofurantoiinin suola tai sen hydraatti sekoitetaan yhteen tai useampaan farmaseuttiseen jatkoaineeseen, että seos muutetaan annostusyksiköiksi sekä että kukin tällainen yksikkö varustetaan enterisellä päällysteellä, joka muodostuu metakryylihapon ja metakryylihappometyyliesterin anionisesta kopolymeeristä tai sisältää tällaisen kopolymeerin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että annostusyksiköt muodostuvat tableteista.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kukin tabletti saatetaan sisältämään seuraavat aineosat

238 mg nitrofurantoiini-natriumhydraattia

175 mg mikrokiteistä selluloosaa

25 mg natriumtärkkelysglykolaattia

25 mg maissitärkkelystä

20 mg talkkia

5 mg magnesiumstearaattia

ja päällystetään kalvon muodostavalla liuoksella, joka sisältää seuraavat aineosat

	%
(1) metakryylihapon ja metakryylihappometyyliesterin anionisen kopolymeerin 12,5-prosenttista suspensiota	45,7
(2) polyetyleeniglykolin 6000 33-prosenttista liuosta vedessä	3,5
(3) talkkia	2,5
(4) isopropanolin ja asetonin seosta 1:1	48,3

PATENTKRAV

1. Förfarande för framställning av ett oralt administrerbart preparat för behandling av urinvägsinfektioner, k ä n n e t e c k n a t a v att ett salt av nitrofurantoin eller ett hydrat därav blandas med ett eller flera farmaceutiska utdrygningsmedel, att blandningen överföres till doseringsenheter samt att varje sådan enhet förses med en enterisk beläggning bestående av eller innehållande anjonisk sampolymer av metakrylsyra och metakrylsyrametylester.

2. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t a v att doseringsenheterna utgöres av tabletter.

3. Förfarande enligt krav 2, k ä n n e t e c k n a t a v att varje tablett bringas att innehålla följande beståndsdelar

238 mg	nitrofurantoin-natriumhydrat
175 mg	mikrokristallin cellulosa
25 mg	natrium stärkelseglykollat
25 mg	majsstärkelse
20 mg	talk
5 mg	magnesiumstearat

och överdras med en filmbildande lösning innehållande följande beståndsdelar

(1)	12,5-procentig suspension av anjonisk sampolymer av metakrylsyra och metakrylsyrametylester	45,7
(2)	33-procentig lösning av polyetylenglykol 6000 i vatten	3,5
(3)	talk	2,5
(4)	blandning av isopropanol och aceton 1:1	48,3

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US 4122157 (A61K 9/24), 3775537
 (A61K 27/12), 3954959 (A61K 9/22),
 4060598 (A61K 9/32), 4083949 (A61K 9/22),
 4193985 (A61K 9/22), 4289795 (A61K 27/12),
 3577512 (A61J 3/06), 3641237 (A61K 27/12),
 3926188 (A61M 31/00) ja
 4172256 (A61K 9/22)

Käännä

Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

2.11.90 Retondu

Allekirjoitus