(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 921548 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 921548

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 9/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.04.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.04.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.06.1993**

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

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

24.12.1991 US 814111

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **EURO-CELTIQUE, S.A.,** 2, avenue Charles de Gaulle, 1653 LUXEMBOURG, LUXEMBURG, (LU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Oshlack, Benjamin,** New York, NY 10028, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Chasin, Mark,** Manalapan, NJ 07726, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Pedi, Jr., Frank,** Yorktown Heights, NY 10598, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

**Stabiloitu säädellysti vapauttava substraatti, jolla on hydrofobisen polymeerin dispersiosta valmistettu päällyste**

**Stabiliserat, kontrollerat frigörande substrat med en beläggning framställd från en dispersion av en hydrofob polymer**

**Stabiloitu säädellysti vapauttava substraatti, jolla on hydrofobisen polymeerin dispersiosta valmistettu päällyste**

Kaikkien säädellysti vapauttavien valmisteiden päämääränä on saada aikaan farmakologisen vasteen pidempi kesto annostusmuodon antamisen jälkeen, kuin mitä tavallisesti esiintyy välittömästi vapauttavan annostusmuodon antamisen jälkeen. Tällainen pidennetty vastejakso tarjoaa monia luontaisia terapeuttisia etuja, joita ei saavuteta lyhytvaikutteisilla, välittömästi vapauttavilla tuotteilla.

Alalla tunnettuihin säädellysti vapauttaviin formuloihin kuuluvat erityispäällystetyt helmet tai pelletit, päällystetyt tabletit ja ionivaihtohartsit, joiden yhteydessä vaikuttavan lääkeaineen hidas vapautuminen saadaan aikaan valmisteen päällysteen selektiivisellä hajoamisella tai tunkeutumisella sen läpi tai erityisen, lääkkeen vapautumiseen vaikuttavan matriksin sisältävän formulan kautta.

Kaikkien säädellysti vapauttavien annostusmuotojen yksi tärkeä puoli liittyy niiden stabiiliuteen. Farmaseuttisen annostusmuodon stabiilius liittyy sen fysikaalisten, kemiallisten, mikrobiologisten, terapeuttisten, farmaseuttisten ja toksikologisten ominaisuuksien ylläpitämiseen varastoinnin yhteydessä, ts. kyseessä olevassa säiliössä ja ympäristössä. Stabiiliustutkimusvaatimuksia käsitellään esimerkiksi teoksissa Good Manufacturing Practices (GMPs), United States Pharmacopeia (U.S.P.) samoin kuin New Drug Applications (NDAs) ja Investigational New Drug Applications (INDs).

Hidastetusti vapauttavissa formuloissa käytetyissä aineosissa esiintyy usein erityisongelmia fysikaalisen stabiiliuden suhteen varastoinnin aikana. Tällaisissa formuloissa käytettävien vahojen tiedetään esimerkiksi muuttuvan fysikaalisesti pitkään seistessään, joten toteute-

taan toimenpiteitä niiden stabiloimiseksi valmistuksen aikana tai muutosten estämiseksi. Puhdistetussa tilassa käytettävien rasvojen ja vahamateriaalien tiedetään kiteytyvän epästabiileissa muodoissa, mikä aiheuttaa valmistuksen ja myöhemmän varastoinnin aikana ennalta arvaamattomia hyötyosuusmuutoksia.

On tunnettua, että monissa tapauksissa voidaan käyttää tiettyjä strategioita stabiloitujen säädellysti vapauttavien formuloiden aikaansaamiseksi, kuten sen varmistamista, että yksittäiset aineosat ovat stabiilissa muodossa, ennen kuin ne sisällytetään tuotteeseen, ja ettei käsittely muuta tätä tilannetta, epästabiiliustilan syntymisen hidastamista sisällyttämällä mukaan lisäaineita ja annostusmuodon yksittäisten aineosien saattamista stabiiliin tilaan ennen tuotteen tekemistä lopullisesti valmiiksi.

On myös tunnettua, että myös tuotteen kosteuspitoisuus voi vaikuttaa sen stabiiliuteen. Polymeerikalvon, kuten etyyliselluloosakalvojen, huokoisuuden ja/tai hydratoitumistason muutokset voivat muuttaa veden tunkeutumisnopeutta ja lääkkeen hyötyosuutta. Sideaineiden, kuten arabikumin, liukenevuuden tiedetään myös heikkenevän kosteuden ja lämmön vaikutuksesta. Tällaisia ongelmia on hoidettu säätelemällä valmistusmenetelmää ja pakkaamalla tuote asianmukaisesti.

Hydrofobisia polymeerejä, kuten tiettyjä selluloosajohdannaisia, tseiiniä, akryylihartseja, vahoja, ylempiä alifaattisia alkoholeja ja polymaito- ja polyglykolihappoja on käytetty tekniikan tason mukaisesti säädellysti vapauttavien annostusmuotojen kehittämiseen. Menetelmänä näiden polymeerien käyttämiseksi säädellysti vapauttavien annostusmuotojen, kuten tablettien, kapseleiden, peräpuikkojen, helmien tai mikrohelmien, aikaansaantiin on yksittäisten annostusyksiköiden päällystäminen näillä hydrofobisilla polymeereillä. Tekniikan tason mukaisesti on tun-

nettua, että näitä hydrofobisia päällysteitä voidaan levittää joko liuoksesta, suspensiosta tai kuivina. Koska useimmat näistä polymeereistä ovat veteen niukkaliukoisia, niitä käytetään tavallisesti liuottamalla polymeeri orgaaniseen liuottimeen, suihkuttamalla liuos yksittäisille lääkemuodoille (kuten helmille tai tableteille) ja haihduttamalla liuotin.

Hydrofobisten polymeerien vesidispersioita on käytetty tekniikan tason mukaisesti farmaseuttisten annostusmuotojen päällystämiseen esteettisistä syistä, kuten tablettien tai helmien päällystämiseen kalvolla tai maun peittämiseen. Näitä annostusmuotoja käytetään kuitenkin niiden sisältämän aktiivisen lääkeaineen antoon välittömästi vapautuvalla tavalla.

Orgaanisten liuottimien käyttöä polymeeripäällysteiden valmistuksessa pidetään ongelmallisena, koska formuloilla on luontaisia ongelmia syttyvyyden, karsinogeenisyyden ja yleisen turvallisuuden suhteen. Orgaanisten liuottimien käyttöä pyritään lisäksi välttämään ympäristösyistä.

Siksi on toivottavaa valmistaa säädellysti vapauttava formula käyttämällä hydrofobisen polymeerin vesidispersiota. Yritykset valmistaa stabiileja säädellysti vapauttavia farmaseuttisia formuloita käyttämällä hydrofobisten polymeerien vesidispersioita ovat kuitenkin tähän asti epäonnistuneet stabiiliusongelmien vuoksi. Tarkemmin määriteltynä alalla on tunnettua, että päällystettäessä nämä farmaseuttiset muodot käyttämällä polymeerien vesidispersioita yhden tai useamman aktiivisen aineosan halutun vapautumisprofiilin aikaansaamiseksi muutaman tunnin ajaksi tai pitempiaikaisesti liukenemis- ja vapautumisprofiili muuttuu valmisteen vanhetessa. On myös tunnettua, että tätä epästabiiliusongelmaa ei esiinny levitettäessä polymeerit orgaaniseen liuottimeen tehdystä liuoksesta käsin.

Esimerkiksi Dressman *et al.* (Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 18, Controlled Release Society, Inc. 1991 s. 654 - 655) ovat kuvanneet tehtyjä kokeita, jotka osoittivat, että etyyliselluloosapohjaisella kalvolla päällystetyt fenyylipropanoliamiinihydrokloridipelletit ovat stabiileja vain huoneenlämpötilassa ympäristössä normaalisti vallitsevissa kosteusolosuhteissa. Näissä kokeissa fenyylipropanoliamiinihydrokloridia sijoitettiin sokeriytimille kuormitusasteen ollessa 76 % ja päällystettiin vesidispersiosta levitetyllä etyyliselluloosalla, jonka osuus oli 10 %. Toinen näyte koostui fenyylipropanoliamiinista, joka oli saatettu pallomaiseen muotoon yhdessä mikrokiteisen selluloosan kanssa ainesuhteiden ollessa 70:30 ja päällystetty sitten vesidispersiosta levitetyllä etyyliselluloosalla, jonka osuus oli 15 %. Kummastakin erästä otettuja näytteitä säilytettiin korkeintaan neljä viikkoa seuraavissa olosuhteissa: huoneenlämpötila, ympäristössä vallitseva normaali kosteuspitoisuus; huoneenlämpötila, korkea kosteuspitoisuus (suhteellinen kosteus 75 %); 37 °C, ympäristössä vallitseva normaali kosteuspitoisuus; 37 °C, korkea kosteuspitoisuus. Liukenemiskäyrätulokset osoittivat, että viive ja 8 tunnin kuluttua vapautuneen lääkeaineen prosentuaalinen osuus olivat epästabiileja kaikissa muissa olosuhteissa kuin huoneenlämpötilassa ja ympäristön normaalien kosteusolosuhteiden vallitessa.

Vaikka tekijät olivat sitä mieltä, etteivät säilytysolosuhteet vaikuta pelletteihin, he päättelivät, että vapautumismekanismi etyyliselluloosapohjaisilla kalvoilla päällystetyistä fenyylipropanoliamiinihydrokloridipelleteistä näyttää riippuvan pelletin koostumuksesta ja että säilytettäessä näytteitä korkean suhteellisen kosteuden alaisina vapautumisnopeus saattaa muuttua, erityisesti säilytettäessä näytteitä korotetussa lämpötilassa.

Munday *et al.* [Drug Devel. and Indus. Phar. 17(15) (1991) 2135 - 2143] raportoivat, että etyyliselluloosalla ja PEG:lla (2:1) ja etyyliselluloosalla ja Eduragit L:llä (2:1) kalvopäällystettyjen pienten teofylliinitablettien liukenemisen on osoitettu heikkenevän säilytettäessä niitä rasitusolosuhteissa ja että vapautumisen hidastuminen on suoraan verrannollinen lämpötilaan, kun taas suhteellisen kosteuden vaikutus näyttää olevan merkityksetön.

Tekijät ovat päätelleet, että alentunut vapautumisnopeus johtuu lääkeainemolekyylien alentuneesta diffuusionopeudesta polymeeripäällystemateriaalin läpi, ja ehdottavat, että muutoksen syynä ovat koesäilytyksen aikana tapahtuneet merkittävät muutokset polymeerin läpäisevyydessä.

Polymeerien vesidispersioita on käytetty stabiilien säädellysti vapauttavien annostusmuotojen valmistamiseen, mutta tämä on ollut mahdollista vain muilla menetelmillä, kuten sisällyttämällä kyseisiä materiaaleja annostusmuotomatriksiin, sen sijaan että käytettäisiin polymeerin vesidispersiosta muodostettua päällystettä hidastusominaisuuksien aikaansaamiseen.

Tämän keksinnön yhtenä päämääränä on siten tarjota käyttöön säädellysti vapauttava, oraaliseen antoon tarkoitettu annostusmuoto, jolla on hydrofobisen polymeerin vesidispersiosta muodostettu päällyste, joka on suurin piirtein stabiili huolimatta joutumisesta korotettujen lämpötilojen ja/tai kohonneiden kosteuspitoisuuksien vaikutuksen alaiseksi varastoinnin aikana.

Tämän keksinnön yhtenä lisäpäämääränä on tarjota käyttöön säädellysti vapauttava annostusmuoto, joka on valmistettu käyttämällä hydrofobisen polymeerin vesidispersiota muodostettua päällystettä, joka on suurin piirtein stabiili rasitusolosuhteissa, mukaan luettuina jopa pitkät jaksot korkean lämpötilan ja kosteuspitoisuuden alaisena.

Nämä ja muut päämäärät on saavutettu tällä keksinnöllä, joka koskee kiinteää annostusmuotoa, jolla on säädellysti vapauttava päällyste, joka on valmistettu hydrofobisen polymeerin vesidispersiosta, joka saa aikaan annostusmuodon sisältämien yhden tai useamman terpauettisesti aktiivisen aineen suurin piirtein stabiilin vapautumiskäyttäytymisen.

Tämä keksintö koskee lisäksi sitä yllättävää havaintoa, että kun päällystetty formula saatetaan tiettyjen korotettujen eli "rasittavien" lämpötila- ja kosteusolosuhteiden alaiseksi tietyn pituiseksi ajaksi, voidaan saavuttaa haluttu lopputilanne, jossa terapeuttisesti aktiivisen aineen vapautumisnopeus ei muutu olennaisesti vanhenemisen myötä laajallakaan lämpötila- ja/tai kosteusolosuhdealueella. Tämä yllättävä havainto mahdollistaa hydrofobisten polymeerien vesidispersioiden käytön farmaseuttisten annostusmuotojen päällystämiseen stabiilien säädellysti vapauttavien farmaseuttisten tuotteiden valmistamiseksi.

Tämä keksintö koskee myös kiinteää annostusmuotoa, joka käsittää terapeuttisesti aktiivista ainetta sisältävän ytimen ja etyyliselluloosan vesidispersiosta valmistetun päällysteen, jonka määrä on riittävä terapeuttisesti aktiivisen aineen säädellyn vapautuksen aikaansaamiseksi, kun annostusmuoto joutuu vesiliuosten, esimerkiksi mahanesteen, vaikutuksen alaiseksi. Kiinteä annostusmuoto kovetetaan päällysteen levittämisen jälkeen sillä tavalla, ettei altistuminen korotetulle lämpötilalle ja/tai kosteuspitoisuudelle vaikuta olennaisesti terapeuttisesti aktiivisen aineen vapautumiseen.

Tämä keksintö koskee myös stabiloitua, säädellysti vapauttavaa, kiinteää, craaliseen antoon tarkoitettua annostusmuotoa, joka käsittää lukuisia inerttejä farmaseuttisesti hyväksyttäviä helmiä, jotka on päällystetty terapeuttisesti aktiivisella ainella, ja sopivan paksuisen

etyyliselluloosapäällysteen mainitun terapeuttisesti aktiivisen aineen säädellyn vapautumisen aikaansaamiseksi kiinteän annostusmuodon joutuessa vesiliuosten vaikutuksen alaiseksi, joka etyyliselluloosapäällyste valmistetaan etyyliselluloosan vesidispersiosta, joka sisältää vaikuttavan määrän sopivaa pehmennintä. Etyyliselluloosalla päällystetyt helmet kovetetaan rasitusolosuhteissa, ts. ympäristön normaaliolosuhteiden yläpuolelle sopivalle tasolle korotetun lämpötilan ja suhteellisen kosteuden vallitessa, niin että saadaan lopputuote, jonka liukenemiskäyttäytymiseen ei vaikuta olennaisesti altistuminen säilytysolosuhteille, joissa vallitsee kohonnut lämpötila ja/tai kohonnut kosteuspitoisuus.

Tämä keksintö koskee lisäksi stabiloitua, kiinteää, säädellysti vapauttavaa annostusmuotoa, joka käsittää terapeuttisesti aktiivista ainetta, joka on päällystetty etyyliselluloosan vesidispersiolla ja jota on kovetettu ympäristön normaaliolosuhteiden yläpuolella olevan lämpötilan ja suhteellisen kosteuden alaisena, kunnes saadaan aikaan stabiloitu liukenemiskäyttäytyminen, johon ei vaikuta olennaisesti altistuminen säilytysolosuhteille, joissa vallitsee kohonnut lämpötila ja/tai kohonnut kosteuspitoisuus.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää hydrofobisen polymeerin vesidispersiolla päällystetyn substraatin sisältävän stabiloidun, säädellysti vapauttavan formulan valmistamiseksi, jossa menetelmässä valmistetaan etyyliselluloosan vesidispersio, valmistetaan terapeuttisesti aktiivista ainetta sisältävä substraatti, päällystetään substraatti riittävällä määrällä etyyliselluloosan vesidispersiota terapeuttisesti aktiivisen aineen ennalta määrätyn säädellyn vapautumisen aikaansaamiseksi päällystettyjen hiukkasten joutuessa vesiliuosten vaikutuksen alaisiksi ja kovetetaan päällystetty substraatti rasitusolosuhteissa saattamalla mainitut päällystetyt hiukkaset ym-

päristön normaaliarvojen yläpuolella olevan lämpötilan ja kosteuspitoisuuden alaisiksi ja jatkamalla kovetusta, kunnes saavutetaan päätepiste, jossa päällystetty substraatti saavuttaa liukenemiskäyttäytymisen, johon ei vaikuta olennaisesti altistuminen säilytysolosuhteille, joissa vallitsee kohonnut lämpötila ja/tai kohonnut kosteuspitoisuus.

Yhdessä lisäsuoritusmuodossa tämä menetelmä sisältää lisäksi vaiheen, jossa määritetään mainittu päätepiste kyseiselle formulalle tekemällä sille edellä kuvattu kovetus vaihdellen kovetusastetta ja määrittämällä formulan liukenemiskäyttäytyminen, kunnes ne on suurin piirtein stabiili. Sitten formulaa muunnetaan tarpeen vaatiessa, niin että saadaan päätepisteen perusteella aikaan terapeuttisen aineen haluttu liukenemiskäyttäytyminen.

Etyyliselluloosa, joka on sellulosaeetteri, joka muodostetaan etyylikloridin ja alkaliselluloosan välisellä reaktiolla, on veteen ja ruuansulatuskanavan nesteisiin täysin liukenematonta, ja siksi sitä on tähän asti pidetty sinänsä soveltumattomana tablettien päällystämiseen. Sitä on kuitenkin käytetty yleisesti yhdessä hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja muiden kalvonmuodostajien kanssa kalvon lujittamiseen tai liukenemisnopeuden muuttamiseen. Etyyliselluloosan liukoisuusominaisuuksien vuoksi tämä polymeeri on levitetty edellä mainituille formuloille pääasiassa orgaanisista liuoksista käsin.

On tutkittu monia polymeerejä kalvopäällystyskäytön yhteydessä. Useimmat kalvopäällysteet valmistetaan kerrostamalla yhtä tai useampaa kalvon muodostavaa polymeeriä, jolloin tuloksena on päällysteitä, joiden osuus on korkeintaan noin 2 - 5 paino-% lopullisesta pällystetystä tuotteesta. Kalvopäällystystä on käytetty tablettien, pillereiden, kapselien, rakeiden ja jauheiden valmistuksen yhteydessä. Kalvopäällystyksessä käytettävän polymeerin ominaisuudet määräytyvät sen makromolekyylien rakenteen, koon ja ominaisuuksien mukaan. Yleisiin kalvonmuodosta-

jiin, joita käytetään lääkkeissä ei-enteerisinä materiaaleina, kuuluvat hydroksipropyylimetyyliselluloosa, metyylihydroksietyyliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, natriumkarboksimetyyliselluloosa, etyyliselluloosa jne.

Säädellysti vapauttavan formulan aikaansaamiseksi on tavallisesti välttämätöntä päällystää terapeuttisesti aktiivista ainetta sisältävä substraatti riittävällä määrällä etyyliselluloosan vesidispersiota, jotta saadaan aikaan massan lisääntyminen noin 5 - 15 %:lla, vaikkakin päällystettä voi olla vähemmän tai enemmän riippuen esimerkiksi terapauttisesti aktiivisen aineen fysikaalisista ominaisuuksista ja toivotusta vapautumisnopeudesta ja pehmentimen sisällyttämisestä etyyliselluloosan vesidispersioon ja sen sisällyttämistavasta.

Yksi esimerkki tämän keksinnön mukaisesta säädellysti vapauttavasta formulasta antaa mitattuna *in vitro* US-farmakopean mukaisella menetelmällä USP Paddle Method kierrostaajuudella 100 $min^{-1}$ vesipohjaisessa puskuriliuoksessa (900 ml, pH 1,6 - 7,2) lämpötilassa 37 °C tulokseksi sellaisen liukenemisnopeuden, että terapeuttisesti aktiivisesta aineesta on vapautunut 12,5 - 42,5 paino-% 1 tunnin kuluttua, 25 - 55 paino-% 2 tunnin kuluttua, 45 - 75 paino-% 4 tunnin kuluttua ja 55 - 85 paino-% 6 tunnin kuluttua. Tätä esimerkkiä ei tietenkään ole tarkoitettu keksintöä millään tavoin rajoittavaksi.

Tämän keksinnön yhteydessä päällysteinä käytettäviä hydrofobisten polymeerien vesidispersioita voidaan käyttää tablettien, helmien, mikrohelmien, jyvästen, pellettien, ioninvaihtohelmien ja muiden useasta kappaleesta koostuvien järjestelmien yhteydessä terapeuttisesti aktiivisen aineen toivotun säädellyn vapautumisen aikaansaamiseksi. Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut rakeet, helmet, pelletit jne, voivat olla kapselissa tai minä tahansa muuna sopivana annostusmuotona.

Koska etyyliselluloosalla on suhteellisen korkea lasiutumislämpötila eikä se muodosta taipuisia kalvoja normaaleissa päällystysolosuhteissa, on välttämätöntä pehmentää etyyliselluloosa ennen sen käyttöä päällystysmateriaalina.

Yksi kaupallisesti saatavissa oleva etyyliselluloosan vesidispersio on Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, USA). Aquacoat® valmistetaan liuottamalla etyyliselluloosa veteen sekoittumattomaan orgaaniseen liuottimeen ja emulgoimalla se sitten veteen pinta-aktiivisen aineen ja stabilointiaineen läsnä ollessa. Kun on tehty homogenointi pisaroiden muodostamiseksi, joiden kokoluokka on alle 1 µm, orgaaninen liuotin haihdutetaan alipaineessa, jolloin muodostuu pseudolateksi. Pehmennintä ei sisällytetä pseudolateksiin valmistusvaiheen aikana. Niinpä ennen käyttöä päällysteenä on välttämätöntä sekoittaa Aquacoat® ja sopiva pehmennin hyvin keskenään.

Käsittely- ja säilytysolosuhteiden suhteen FMC ilmoittaa, että Aquacoatin® viskositeetti kohoaa aineen ollessa pitkään alttiina lämpötiloille, jotka ovat alle 15 °C tai yli 35 °C, ja että viskositeetti voidaan alentaa arvon 100 cP alapuolelle leikkaamalla (esimerkiksi lapatyyppisellä sekoittimella). FMC ilmoittaa lisäksi, että yhtenäinen kalvo voidaan muodostaa menetelmällä, jota kutsutaan asteittaiseksi yhteensulauttamiseksi, jossa yksittäiset lateksihiukkaset kasvavat yhteen plastisoidusta etyyliselluloosapolymeeristä koostuvaksi yhtenäiseksi kalvoksi. Ominaisuuksien sanotaan pysyvän vakioina tämän jakson jälkeen. Korkeammat päällystyslämpötilat tai korkeassa lämpötilassa toteutettava "kovetusvaihe" nopeuttavat FMC:n mukaan tätä prosessia. Ellei yhteenkasvamisprosessi ole mennyt loppuun, tuloksena on FMC:n mukaan vaihtelua vapautumisnopeuksissa.

Kuten tässä annettavat esimerkit osoittavat, on kuitenkin havaittu, että kalvopäällysteen kovettaminen

yksikertaisesti käyttämällä korkeampaa päällystyslämpötilaa tai korkeammassa lämpötilassa toteutettavaa kovetusvaihetta ei stabiloi tehokkaasti tuotteen liukenemiskäyttäytymistä varastoinnin ajaksi.

Toista etyyliselluloosan vesidispersiota on saatavana kaupallisesti nimellä Surelease® (Colorocon, Inc., West Point, Pennsylvania, USA). Tämä tuote valmistetaan sisällyttämällä pehmennintä dispersioon valmistusprosessin aikana. Polymeerin, pehmentimen (dibutyylisebasaatti) ja stabilointiaineen (öljyhappo) kuumasulate valmistetaan homogeenisena seoksena, joka sitten laimennetaan emäksisellä liuoksella, jolloin saadaan vesidispersio, joka voidaan levittää suoraan substraateille.

Tämän keksinnön mukaisilla pällystysformuloilla pitäisi olla kyky muodostaa luja, yhtenäinen kalvo, joka on sileä ja edustava, ja toimia kantajana pigmenteille ja muille päällysteen lisäaineille, ja niiden tulisi olla myrkyttömiä, inerttejä ja tarttumattomia.

On edullista, että tämän keksinnön yhteydessä käytettävä etyyliselluloosan vesidispersio sisältää vaikuttavan määrä sopivaa pehmennintä, koska on havaittu, että pehmentimen käyttö parantaa edelleen kalvon fysikaalisia ominaisuuksia. Etyyliselluloosan pehemnnys voidaan toteuttaa joko niin kutsutulla "sisäisellä pehmennyksellä" tai "ulkoisella pehmennyksellä".

Sisäiseen pehmennykseen liittyy yleensä polymeerimolekyylin suora muuntaminen esimerkiksi kopolymeroimalla tapahtuvan valmistuksen aikana, kuten funktionaalisten ryhmien muuttaminen ja/tai korvaaminen muilla ryhmillä, sivuketjujen lukumäärän säätely tai polymeerimolekyylin pituuden säätely. Päällysteliuoksen formuloija ei yleensä toteuta tällaisia menetelmiä.

Ulkoisessa pehmennyksessä lisätään kalvoliuokseen sellaista materiaalia, että voidaan saada aikaan tarvittavat muutokset kalvon ominaisuksissa.

Pehmentimen soveltuvuus riippuu sen affiniteetista tai solvatointikyvystä polymeerin suhteen ja tehosta, jolla se häiritsee polymeerien välisiä sidoksia. Tällainen toiminta antaa tarvittavan taipuisuuden vähentämällä molekulaarista jäykkyyttä. Päällystysliuokseen sisällytettävän pehmentimen määrä perustuu yleensä esimerkiksi kalvonmuodostajapitoisuuteen, joka on useimmiten noin 1 - 50 paino-%. Pehmenninpitoisuus voidaan kuitenkin määrittää asianmukaisesti vain kyseisellä päällystysliuoksella ja levitysmenetelmällä tehtyjen huolellisten kokeiden jälkeen.

Yksi tärkeä parametri polymeerille soveltuvan pehmentimen määrittämisessä on polymeerin lasiutumislämpötila (Tg). Lasiutumislämpötila on lämpötila tai lämpötila-alue, jossa tapahtuu polymeerin fysikaalistenominaisuuksien perustavaa laatua oleva muutos. Tämä muutos ei merkitse olomuodon vaan polymeerin makromolekulaarisen liikkuvuuden muutosta.

Tg:n alapuolella polymeeriketjun liikkuvuus on voimakkaasti rajoitettua. Niinpä jos polymeerin Tg on huoneenlämpötilan yläpuolella, polymeeri käyttäytyy lasin tavoin, on kovaa, taipumatonta ja sangen haurasta, jotka ominaisuudet voisivat olla jossakin määrin rajoittavia kalvopäällystyksen yhteydessä, sillä päällystetty annostusmuoto saattaa joutua tietynasteisen ulkopuolisen rasituksen kohteeksi.

Sopivien pehmentimien sisällyttäminen polymeerimatriksiin alentaa tehokkaasti Tg:aa, niin että kalvot ovat ympäristön olosuhteissa pehmeämpiä, taipuisampia ja usein lujempia ja kestävät siten paremmin mekaanista rasitusta.

Soveltuvien pehmentimien muihin puoliin kuuluvat pehmentimen kyky toimia hyvänä "turvotusaineena" etyyliselluloosalle sekä pehmentimen liukenemattomuus veteen.

Esimerkkehin soveltuvista pehmentimistä kuuluvat veteen liukenemattomat pehmentimet, kuten dibutyylisebasaatti, dietyyliftalaatti, trietyylisitraatti, tributyyli-

sitraatti ja triasetiini, vaikka muitakin veteen liukenemattomia pehmentimiä (kuten asetyloituja monoglyseridejä, ftalaattiestereitä, risiiniöljyä jne.) voidaan mahdollisesti käyttää. Trietyylisitraatti on yksi erityisen edullinen pehmennin tämän keksinnön mukaisten etyyliselluloosan vesidispersioiden yhteydessä.

Tämän keksinnön mukaiset stabiloidut, säädellysti vapauttavat formulat vapauttavat terapeuttisesti aktiivista ainetta hitaasti, esimerkiksi nieltyinä ja joutuessaan mahanesteiden ja sitten suolistonesteiden vaikutuksen alaisiksi. Mallia, jonka mukaan hidastettu vapautuminen tapahtuu keksinnön mukaisista formuloista, voidaan muuttaa esimerkiksi muuttamalla etyyliselluloosan vesidispersiosta koostuvan päällysteen määrää, muuttamalla tapaa, jolla pehmennin lisätään etyyliselluloosan vesidispersioon, muuttamalla pehmentimen määrää suhteessa etyyliselluloosaan, sisällyttämällä lisä- tai jatkeaineita, muuttamalla valmistusmenetelmää jne.

Tämän keksinnön yhteydessä voidaan käyttää monia erilaisia terapeuttisesti aktiivisia aineita. Terapeuttisesti aktiivisiin aineisiin (esimerkiksi farmaseuttisiin aineisiin), joita voidaan käyttää tämän keksinnön mukaisissa koostumuksissa, kuuluu sekä vesiliukoisia että veteen liukenemattomia lääkkeitä. Esimerkkejä tällaisista terapeuttisesti aktiivisista aineista ovat antihistamiinit (esimerkiksi dimenhydrinaatti, difenhydramiini, kloorifeniramiini ja dekskloorifeniramiinimaleaatti), analgeettiset aineet (esimerkiksi aspiriini, kodeiini, morfiini, dihydromorfoni, oksikodoni jne.), anti-inflammatoriset aineet (esimerkiksi naproksyyni, diklofenaakki, indometasiini, ibuprofeeni, asetaminofeeni, aspiriini, sulindaakki), maha-suolistolääkkeet ja antiemeettiset aineet (esimerkiksi metoklopramidi), epilepsialääkkeet (esimerkiksi fenytoiini, meprobamaatti ja nitratsepaami), verisuonia laajentavat aineeta (esimerkiksi nifedipiini, papaveriini,

diltiatseemi ja nikardiriini), yskänärsytystä estävät ja limaneritystä edistävät aineet (esimerkiksi kodeiinifosfaatti), astmalääkkeet (esimerkiksi teofylliini), kouristuslääkkeet (esimerkiksi atropiini, skopolamiini), hormonit (esimerkiksi insuliini, lepariini), diureetit (esimerkiksi eltakryymihappo, bendrofluatsidi), verenpainetta alentavat aineet (esimerkiksi propranololi, klonidiini), keuhkoputkia laajentavat aineet (esimerkiksi albuteroli), anti-inflammatoriset steroidit (esimerkiksi hydrokortisoni, triamsinololi, prednisoni), antibiootit (esimerkiksi tetrasykliini), peräpukamalääkkeet, unilääkkeet, psyyken lääkkeet, ripulilääkkeet, mukolyytit, rauhoittavat aineet, turvotusta vähentävät aineet, laksatiivit, antasidit, vitamiinit ja stimulantit (mukaan luettuina ruokahalua alentavat aaineet, kuten fenyylipropanoliamiini). Edellä esitettyä luetteloa ei ole tarkoitettu tyhjentäväksi.

Tietyissä edullisissa suoritusmuodoissa terapeuttisesti aktiivinen aine on hydromorfoni, oksikodoni, dihydrokodeiini, kodeiini, dihydromorfiini, morfiini, buprenorfiini, minkä tahansa edellä mainitun suolat, minkä tahana edellä mainittujen seokset tms.

Kun etyyliselluloosan vesidispersiota käytetään inerttien farmaseuttisten helmien (kuten Nu-pariel 18/20) päällystämiseen, voidaan sen jälkeen sijoittaa gelatiinikapseliin lukuisia tuloksena olevia stabiloituja säädellysti vapauttavia helmiä, joita käytetään riittävä määrä vaikuttavan säädellysti vapautuvan annoksen aikaansaamiseksi nieltäessä kapseli ja sen joutuessa kosketukseen mahanesteen kanssa. Tässä suoritusmuodossa valmistetaan terapeuttisesti aktiivisella aineella päällystettyjä helmiä esimerkiksi liuottamalla terapeuttisesti aktiivinen aine veteen ja suihkuttamalla sitten liuosta substraatille, esimerkiksi 18/20 meshin Nu-pariel-helmille, käyttämällä Wurster-sisäkappaletta. Ennen helmien päällystämistä lisätään mahdollisesti myös muita aineita hydromorfonin ja

helmien välisen sitoutumisen edistämiseksi ja/tai liuoksen värjäämiseksi jne. Tuotetta, joka sisältää esimerkiksi hydroksipropyylimetyyliselluloosaa jne. yhdessä väriaineen kanssa tai ilman sitä, voidaan lisätä liuokseen ja sekoittaa liuosta (esimerkiksi noin 1 tunti) ennen sen levittämistä helmille. Tuloksena oleva päällystetty substraatti voidaan näiden esimerkkihelmien yhteydessä päällystää vielä sulkuaineella terapeuttisesti aktiivisen aineen eristämiseksi etyyliselluloosapäällysteestä. Yksi esimerkki sopivasta sulkuaineesta on hydroksiproopyylimetyyliselluloosaa sisältävä aine. Mitä tahansa alalla tunnettua kalvonmuodostajaa voidaan kuitenkin käyttää. On edullista, ettei sulkuaine vaikuta lopputuotteen liukenemisnopeuteen.

HPMC:llä (mahdollisesti) suojatut hydromorfonihelmet voidaan sitten päällystää etyyliselluloosan vesidispersiolla. Etyyliselluloosan vesidispersio sisältää edullisesti lisäksi vaikuttavan määrän pehmennintä, esimerkiksi trietyylisitraattia. Ennalta formuloituja etyyliselluloosan vesidispersioita, kuten tuotteita Aquacoat® ja Surelease®, voidaan käyttää. Jos käytetään Sureleasea®, ei ole tarpeen lisätä erikseen pehmennintä.

Tämän keksinnön mukaiset päällystysliuokset sisältävät kalvonmuodostajan, pehmentimen ja liuotinjärjestelmän (ts. veden) lisäksi edullisesti väriainetta tuotteen ulkonäön ja visuaalisen erottumisen parantamiseksi. Väriä voidaan lisätä terapeuttisesti aktiivisen aineen liuokseen etyyliselluloosan vesidispersion sijasta tai lisäksi. Väriä voidaan lisätä esimerkiksi Aquacoatiin® käyttämällä alkoholi- tai propyleeniglykolipohjaisia väriainedispersioita, jauhettuja alumiinilakkoja ja opasiteettia lisääviä aineita, kuten titaanidioksidia, lisäämällä väri leikkaavaa sekoitusta käyttäen vesiliukoisen polymeerin liuokseen ja sitten pieniä leikkausvoimia käyttämällä pehmennintä sisältävään Aquacoatiin®. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää

mitä tahansa soveltuvaa menetelmää tämän keksinnön mukaisten formuloiden värjäämiseksi.

Pehmennintä sisältävä etyyliselluloosan vesidispersio voidaan levittää terapeuttisesti aktiivista ainetta sisältävälle substraatille suihkutuksella käyttämällä mitä tahansa alalla tunnettua sopivaa suihkutuslaitetta. Edullisesti levitetään riittävä määrä etyyliselluloosan vesidispersiota, jotta saadaan aikaan mainitun terapeuttisesti aktiivisen aineen ennalta määrätty säädelty vapautuminen, kun mainittu päällystetty substraatti saatetaan vesiliuosten, esimerkiksi mahanesteen, vaikutuksen alaiseksi, ottaen huomioon terapeuttisesti aktiivisen aineen fysikaalisen ominaisuudet, pehmentimen sisällytystapa jne. Kun helmet on päällystetty Aquacoatilla$^{R}$, niille levitetään mahdollisesti kalvonmuodostajapintapäällyste, kuten Opadry$^{R}$-tuotetta. Tätä mahdollista pintapäällystettä käytetään vähentämään olennaisesti helmien agglomeroitumista.

Seuraavaksi päällystetyt helmet kovetetaan terapeuttisesti aktiivisen aineen stabiloidun vapautumisnopeuden aikaansaamiseksi. Kovetus, jos sitä yleensä käytetään, tehdään perinteisesti käsittelemällä pakkopuhallusuunissa lämpötilassa 60 °C 2 - 24 tunnin ajan. Tämä tavanmukainen kovetus ei stabiloi formulan liukenemiskäyttäytymistä, kuten jäljempänä olevat esimerkit osoittavat.

Tämän keksinnön mukainen kovetusvaihe toteutetaan saattamalla päällystetyt helmet "rasitusolosuhteiden" alaisiksi kovettamalla helmet normaaleja ympäristön (ts. huoneen) olosuhteita korkeammassa lämpötilassa ja suhteellisessa kosteudessa ja jatkamalla kovetusta, kunnes saavutetaan päätepiste, jossa päällystetyt helmet ovat omaksuneet liukenemiskäyttäytymisen, johon ei olennaisesti vaikuta lisäaltistus varastointiolosuhteille, joissa lämpötila ja/tai kosteuspitoisuus on kohonnut. Tarkemmin määriteltynä tämän keksinnön mukaiset päällystetyt substraatit tulisi kovettaa lämpötilassa, joka on korkeampi kuin pääl-

lystysliuoksen (ts. etyyliselluloosan) lasiutumislämpötila, ja ympäristön normaalia kosteuspitoisuutta korkeamman kosteuspitoisuuden vallitessa.

Yksi mahdollinen mekanismi, jolla tekniikan tasoa vastaavien, tavanomaisin menetelmin, ts. vähintään 2 tuntia lämpötilassa 60 °C kuivassa atmosfäärissä, kovetettujen tuotteiden liukenemiskäyttäytyminen muuttuu, on sellainen, että nämä tuotteet jatkavat kovettumistaan varastoinnin aikana eivätkä ehkä millonkaan saavuta stabiloitunutta päätepistettä, jossa tuotteen aikaansaama liukenemiskäyttäytyminen on suurin piirtein vakio. Tämän keksinnön mukaisilla kovetetuilla tuotteilla saadaan sen sijaan aikaan terapeuttisesti aktiivisen aineen vapautumisnopeus, johon lämpötilan ja kosteuspitoisuuden nousut varastoinnin aikana eivät vaikuta olennaisesti.

Tämän keksinnön edullisissa suoritusmuodoissa stabiloitu tuote valmistetaan kuivaamalla päällystettyä substraattia uunissa korotetussa lämpötilassa/korotetun kosteuspitoisuuden vallitessa tarvittava aika, jolloin kyseiselle formulalle optimaaliset lämpötila-, kosteuspitoisuus- ja aika-arvot määritetään kokeellisesti.

Tämän keksinnön tietyissä suoritusmuodoissa stabiloitu tuote valmistetaan uunikuivauksella, joka tehdään suunnilleen lämpötilassa 60 °C suhteellisen kosteuden ollessa noin 60 - 100 % ja kestää noin 48 - 72 tuntia. Tämä pätee jäljempänä olevissa esimerkeissä kuvatuille hydromorfonihelmille. Ammattimies ymmärtänee kuitenkin, että tarvittavia kovetusolosuhteita voidaan muuttaa jonkin verran ja ne voivat stabiloidun tuotteen aikaansaamiseksi itse asiassa vaihdella laajemmalla alueella kuin edellä mainitut lämpötila-, kosteuspitoisuus- ja aika-alueet kyseessä olevan formulan mukaan.

Kun on määrä levittää tämän keksinnön mukaista säädellysti vapauttavaa päällystettä tableteille, voi tabletin ydin (esimerkiksi substraatti) sisältää aktiivista

ainetta yhdessä minkä tahansa farmaseuttisesti hyväksytyn inertin täyteaineen (laimennusaineen) kanssa, mukaan luettuina, mainittuihin kuitenkaan rajoittumatta, sakkaroosi, dekstroosi, laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, ksylitoli, fruktoosi, sorbitoli, niiden seokset tms. Vaikuttava määrä mitä tahansa yleisesti hyväksyttyä farmaseuttista voiteluainetta, mukaan luettuina kalsium- ja magnesiumsaippuat, voidaan myös lisätä edellä mainittuihin jatkeaineisiin ennen tabletin ytimen aineosien puristamista. Edullisin on magnesiumstearaatti, jonka osuus on noin 0,5 - 3 paino-% kiinteästä annostusmuodosta.

Tabletit, jotka on päällystetty riittävällä määrällä etyyliselluloosan vesidispersioita tämän keksinnön mukaisen säädellysti vapauttavan formulan aikaansaamiseksi, voidaan valmistaa ja kovettaa edellä helmien valmistuksen yhteydessä kuvatun kaltaisella tavalla. Ammattimies ymmärtänee, että stabioloidun tuotteen aikaansaamiseksi kulloinkin tarvittavat kovetusolosuhteet käytettävän korotetun lämpötilan, korotetun kosteuspitoisuuden ja aika-alueiden suhteen riippuvat kyseessä olevasta formulasta.

Seuraavissa esimerkeissä valaistaan tämän keksinnön eripuolia. Niitä ei ole tarkoitettu patenttivaatimuksia millään tavoin rajoittaviksi.

**Esimerkki 1**

Valmistettiin hydromorfonihelmiä liuottamalla hydromorfonihydrokloridi veteen, lisäämällä 20 paino-% vaaleanpunaista Opadry$^{R}$ Y-5-1442:a (tuote, jota myy Coloron, West Point, Pennsylvania ja joka sisältää hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, hydroksipropyyliselluloosaa, titaanidioksidia, polyetyleeniglykolia ja väriainetta D$^{6}$C Red No. 30 Aluminium Lake), sekoittamalla noin 1 tunti ja suihkuttamalla seos 18/20 meshin Nu-pariel-helmille käyttämällä Wurster-sisäkappaletta. Tuloksena olevat päällystetyt helmet päällystettiin vielä vaaleanpunaisella Opa-

dry® Y-5-142:lla (15 paino-%). Tuloksena oleva valmisteen formula esitetään alla olevassa taulukossa 1.

**Taulukko 1**

| **Aineosa** | **Osuus (%)** | **Määrä/yksikkö (mg)** |
|---|---|---|
| Hydromorfoni·HCl | 4,75 | 4 |
| Nu Paöriel 18/20 | 87,9 | 74 |
| Opadry® Lt. Pink Y-5-1442 | 2,4 | 2 |
| Opadry® Lt. (pintapäällyste) | 5,0 | 4,2 |
| | 100,0 % | 84,2 mg |

HPMC:llä suojatut hydromorfonihelmet päällystettiin sitten käyttämällä 15 paino-% Aquacoatia® (sisältää trietyylisitraattia) ja kovetuksen jälkeen vielä vaaleanpunaisella Opadrylla® (5 paino-%) (katso taulukko 2). Korkeassa kosteuspitoisuudessa kovetetut helmet kuivattiin leijukerroskuivaimessa ennen viimeistä päällystystä.

**Taulukko 2**
**Koostumus päällystyksen jälkeen**

| **Aineosa** | **Osuus (%)** |
|---|---|
| Hydromorfonihelmet | 80,57 |
| Aquacoat® ECD 30 | 12,06 |
| Trietyylisitraatti | 2,39 |
| Opadry® Lt. Pink | 4,98 |
| Y-5-1442 (pintapäällyste) | 100,0 % |

Tuote jaettiin sitten neljään osaan. Esimerkissä 1 päällystetyt helmet laitettiin kullanruskeaan lasipulloon (30 $cm^3$) ja kovetettiin uunissa 72 tuntia lämpötilassa

60 °C suhteellisen kosteuden ollessa 85 %. Vertailuesimerkissä 1A päällystettyjä helmiä kovetettiin 24 tuntia lämpötilassa 60 °C kuivissa olosuhteissa. Vertailuesimerkissä 1B päällystettyjä helmiä kovetettiin 72 tuntia lämpötilassa 60 °C kuivissa olosuhteissa. Vertailuesimerkissä 1C päällystettyjä helmiä kovetettiin 24 tuntia lämpötilassa 60 °C suhteellisen kosteuden ollessa 85 %.

Kaikkien edellä mainittujen neljissä erilaisissa olosuhteissa kovetettujen tuotteiden stabiilius tutkittiin sitten seuraavissa olosuhteissa: huoneenlämpötila, 37 °C, kuiva; 37 °C, suhteellinen kosteus (RH) 80 %; 50 °C, kuiva; 60 °C,RH 85 %.

Suhteellinen kosteus vedellä täytetyssä eksikkaattorissa uunissa, jonka lämpötila oli 60 °C, määritettiin seuraavasti. Ensin kaadetaan noin 500 g puhdistettua vettä muoviseen eksikkaattoriin ja asetetaan sinne metallisuojus. Suojuksen päälle asetetaan kosteus- ja lämpömittari ja eksikkaattori peitetään ja laitetaan 24 tunniksi uuniin, jonka lämpötila on 60 °C. Eksikkaattorissa vallitseva suhteellinen kosteus oli 24 tunnin kuluttua 85 % ja lämpötila oli edelleen 60 °C. Kun laitettiin pelkkä kosteusmittari 24 tunniksi uuniin, jossa lämpötila oli 60 °C, suhteellinen kosteus oli 9 % lämpötilassa 60 °C.

Liukenemiskokeet tehtiin US-farmakopean mukaisella korimenetelmällä (USP Basket Method) lämpötilassa 37 °C pyöritystaajuudella 100 $min^{-1}$ käyttämällä ensimmäisen tunnin ajan 700 ml mahanestettä, jonka pH oli 1,2, ja sen jälkeen 900 ml nestettä, jonka pH oli 7,5. Liuotus tehtiin kussakin tapauksessa laittamalla astiaan avoin kapseli, joka sisälsi määrätyn määrän kovetettuja helmiä (8 mg hydromorfonihydrokloridia, 209 mg ± 10 % helmiä).

Havaittiin, että esimerkin 1 mukaisen tuotteen liukeneminen ei muuttunut näissä muutoksia nopeuttavissa olosuhteissa, paitsi että äärimmäisissä olosuhteissa (60 °C,

RH 85 %) havaittiin muutoksia. Esimerkin 1 tulokset esitetään alla olevissa taulukoissa 3 - 8.

**Taulukko 3**

**Huoneenlämpötila**

| Aika (viikkoja) | Hydromorfoni·HCl-määrä | Liukeneminen 1 | 2 | 3 | 8 | 12 | 18 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 8,14 mg | 0 | 4,6 | 29,5 | 52,6 | 64,7 | 76,6 | 82,8 |
| 1 | 7,95 mg | 0 | 5,1 | 30,3 | 55,0 | 67,4 | 79,8 | 88,9 |
| 4 | 7,80 mg | 1,3 | 8,2 | 33,5 | 57,4 | 70,0 | 82,8 | 90,9 |
| 8 | 7,78 mg | 0,7 | 6,0 | 30,5 | 54,0 | 66,4 | 78,0 | 88,2 |

**Taulukko 4**

**37 °C, kuiva**

| Aika (viikkoja) | Hydromorfoni·HCl-määrä | Liukeneminen 1 | 2 | 3 | 8 | 12 | 18 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 8,14 mg | 0 | 4,6 | 29,5 | 52,6 | 64,7 | 76,6 | 82,8 |
| 1 | 7,96 mg | 0 | 6,0 | 30,8 | 55,3 | 68,0 | 81,6 | 89,7 |
| 4 | 7,91 mg | 2 | 8,1 | 33,2 | 56,6 | 70,2 | 82,0 | 91,3 |
| 8 | 7,73 mg | 1 | 5,8 | 31,3 | 57,5 | 64,6 | 82,7 | 91,6 |

**Taulukko 5**

**37 °C, RH 80 %**

| Aika (viikkoja) | Hydromorfoni·HCl-määrä | Liukeneminen 1 | 2 | 3 | 8 | 12 | 18 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 8,19 mg | 0 | 4,6 | 29,5 | 52,6 | 64,7 | 76,6 | 82,8 |
| 1 | 7,85 mg | 0 | 5,6 | 31,0 | 55,1 | 68,5 | 80,3 | 89,1 |
| 4 | 8,16 mg | 2,4 | 7,6 | 32,3 | 52,8 | 64,4 | 75,4 | 82,7 |
| 8 | 8,22 mg | 2,9 | 7,9 | 33,5 | 53,3 | 64,5 | 73,6 | 81,3 |

**Taulukko 6**

**50 °C, kuiva**

| Aika (viikkoja) | Hydromorfoni·HCl-määrä | Liukeneminen 1 | 2 | 3 | 8 | 12 | 18 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 8,14 mg | 0 | 4,6 | 29,5 | 52,6 | 64,7 | 76,6 | 82,8 |
| 1 | 8,14 mg | 0 | 6,3 | 32,7 | 56,3 | 68,3 | 80,8 | 89 |
| 4 | 7,81 mg | 2,3 | 10 | 37,0 | 59,6 | 72,0 | 84,5 | 92 |
| 8 | 7,74 mg | 2 | 10,4 | 35,8 | 59,2 | 71,3 | 82,3 | 90,5 |

**Taulukko 7**

**60 °C, kuiva**

| Aika (viikkoja) | Hydromorfoni·HCl-määrä | Liukeneminen 1 | 2 | 3 | 8 | 12 | 18 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 8,14 mg | 0 | 4,6 | 29,5 | 52,6 | 64,7 | 76,6 | 82,8 |
| 1 | 8,13 mg | 0 | 6,7 | 34,6 | 57,8 | 70,3 | 82,1 | 90,5 |
| 4 | 8,30 mg | 2,7 | 10,6 | 36,6 | 56,8 | 68,7 | 80,4 | 85,6 |
| 8 | 7,94 mg | 3,6 | 11,9 | 37,4 | 58,4 | 71,1 | 80,6 | 89,3 |

**Taulukko 8**

**60 °C/100 % RH**

| Aika (viikkoja) | Hydromorfoni·HCl-määrä | Liukeneminen 1 | 2 | 3 | 8 | 12 | 18 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 8,14 mg | 0 | 4,6 | 29,5 | 52,6 | 64,7 | 76,6 | 82,8 |
| 1 | 7,26 mg | 6,1 | 9,9 | 23,4 | 42,4 | 53,3 | 63,1 | 72,5 |
| 4 | 6,64 mg | 19 | 23,7 | 32,5 | 41,4 | 46,7 | 53,0 | 51,7 |
| 8 | 5,38 mg | 25,1 | 28,4 | 33,2 | 40,0 | 44,1 | 47,7 | 52,0 |

Vertailuesimerkkien 1A, 1B ja 1C tuotteiden liukeneminen sen sijaan jatkoi hidastumistaan (esimerkiksi kovettuminen) kaikissa muutoksia nopeuttavissa olosuhteissa. Tulokset esitetään taulukoissa 9, 10 ja vastaavasti 11.

**Taulukko 9**

**Vertailuesimerkki 1A**

| Olosuhteet/-aika | Hydromorfoni-HCl-määrä (mg) | Liukeneminen 1 | 2 | 3 | 8 | 12 | 18 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 9,03 | 17,8 | 43,6 | 63,6 | 78,8 | 86,7 | 94,7 | 94,2 |
| Huon.lämpöt. 8 viikkoa | 8,79 | 18,4 | 35,9 | 58,2 | 76,3 | 88,7 | 97 | * |
| 37 °C (kuiva) 8 viikkoa | 8,50 | 14 | 36,5 | 59,1 | 81,1 | 91,4 | 99,4 | * |
| 37 °C/RH 80 % 8 viikkoa | 8,15 | 6,6 | 23,6 | 41,2 | 60,7 | 72,3 | 83,1 | * |
| 50 °C (kuiva) 8 viikkoa | 8,45 | 17,3 | 36 | 56,1 | 78,1 | 89,1 | 97,1 | 102,6 |
| 60 °C (kuiva) 8 viikkoa | 8,65 | 7,3 | 28,5 | 48,9 | 64,4 | 82 | 92,3 | 99,1 |
| 60 °C/RH 100 % 8 viikkoa | 5,81 | 17,5 | 22,6 | 28,8 | 36,5 | 41,7 | 46,5 | 50,3 |

**Taulukko 10**

**Vertailuesimerkki 1B**

| Olosuhteet/-aika | Hydromorfoni-HCl-määrä (mg) | Liukeneminen 1 | 2 | 3 | 8 | 12 | 18 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 8,82 | 4,7 | 35,5 | 58,3 | 75,6 | 87,3 | 96,0 | 98,2 |
| Huon.lämpöt. 8 viikkoa | 8,29 | 8,7 | 34,6 | 59,3 | 80,8 | 92,1 | 99,2 | 105,7 |
| 37 °C (kuiva) 8 viikkoa | 8,34 | 8,3 | 36,1 | 55,9 | 77,4 | 87,3 | 97,8 | 103,1 |
| 37 °C/RH 80 % 8 viikkoa | 8,86 | 4,9 | 25,4 | 43,6 | 61,7 | 70 | 80 | 87,2 |
| 50 °C (kuiva) 8 viikkoa | 8,71 | 10,8 | 35,4 | 55,9 | 77,2 | 88,9 | 99,5 | 103,2 |
| 60 °C (kuiva) 8 viikkoa | 8,30 | 5,3 | 32 | 54,1 | 76,6 | 87,2 | 99,8 | 105,5 |
| 60 °C/RH 100 % 8 viikkoa | 6,22 | 16,3 | 21,2 | 27,4 | 35,9 | 40,5 | 46,2 | 49,4 |

**Taulukko 11**

**Vertailuesimerkki 1C**

| Olosuhteet/-aika | Hydromorfoni-HCl-määrä (mg) | Liukeneminen 1 | 2 | 3 | 8 | 12 | 18 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 8,71 | 0,7 | 15,3 | 41,9 | 60,7 | 71,2 | 82,4 | 86,7 |
| Huon.lämpöt. 8 viikkoa | 8,40 | 1 | 14,2 | 39,8 | 58,8 | 69,1 | 79,1 | 87,2 |
| 37 °C (kuiva) 8 viikkoa | 8,84 | 2,7 | 14,5 | 40,5 | 60,4 | 71 | 81,3 | 89,8 |
| 37 °C/RH 80 % 8 viikkoa | 8,78 | 2,5 | 12,4 | 37,8 | 54,6 | 63,8 | 73,3 | * |
| 50 °C (kuiva) 8 viikkoa | 8,71 | 3,2 | 17,5 | 42,3 | 61,1 | 70,8 | 81 | 87,9 |
| 60 °C (kuiva) 8 viikkoa | 8,57 | 2,9 | 18,2 | 43,4 | 62,5 | 73,6 | 84,3 | * |
| 60 °C/RH 100 % 8 viikkoa | 6,10 | 15,7 | 20,3 | 26,4 | 33,8 | 38,3 | 43,1 | 46,7 |

Kuvio 1 on graafinen esitys esimerkin 1 yhteydessä saaduista liukenemistuloksista, jossa verrataan alkuperäistä liukenemiskäyrää käyrään, joka saatiin tuotteelle, jota oli säilytetty 8 viikkoa lämpötilassa 37 °C suhteellisen kosteuden ollessa 80 %.

Kuvio 2 on graafinen esitys vertailuesimerkin 1A yhteydessä saaduista liukenemistuloksista, jossa verrataan alkuperäistä liukenemiskäyrää käyrään, joka saatiin tuotteelle, jota oli säilytetty 8 viikkoa lämpötilassa 37 °C suhteellisen kosteuden ollessa 80 %.

Kuvio 3 on graafinen esitys vertailuesimerkin 1B yhteydessä saaduista liukenemistuloksista, jossa verrataan alkuperäistä liukenemiskäyrää käyrään, joka saatiin tuotteelle, jota oli säilytetty 8 viikkoa lämpötilassa 37 °C suhteellisen kosteuden ollessa 80 %.

Kuvio 4 on graafinen esitys vertailuesimerkin 1C yhteydessä saaduista liukenemistuloksista, jossa verrataan alkuperäistä liukenemiskäyrää käyrään, joka saatiin tuot-

teelle, jota oli säilytetty 8 viikkoa lämpötilassa 37 °C suhteellisen kosteuden ollessa 80 %.

Kun verrataan kuviossa 1 esitettyjä tuloksia (esimerkki 1) kuvioissa 2 - 4 esitettyihin (vertailuesimerkit), on helposti havaittavissa, että vain esimerkissä 1 alkuperäinen ja 8 viikon kuluttua saatu liukenemiskäyrä olivat suurin piirtein identtiset tehtäessä varastointi lämpötilassa 37 °C suhteellisen kosteuden ollessa 80 %.

Kuvio 1 on graafinen esitys esimerkin 1 yhteydessä saaduista liukenemiskäyristä, jossa verrataan alkuperäistä liukenemiskäyrää käyriin, joita saatiin tuotteille, joita oli säilytetty 8 viikkoa erilaisissa olosuhteissa (huoneenlämpötila; 37 °C, RH 80 %; 60 °C, kuiva). Esimerkin 1 tuotteen liukenemiskäyrien havaitaan olevan suurin piirtein samanlaiset, kun tuotetta on säilytetty 8 viikkoa näissä erilaisissa olosuhteissa.

Kuvio 6 on graafinen esitys alkuperäisistä liukenemiskäyristä, joita saatiin erilaisten kovetusolosuhteiden jälkeen [kovetus 2 h, 60 °C, kuiva atmosfääri (tekniikan tasoa vastaava); 72 h, 60 °C, RH 85 % (vertailuesimerkki 1); 24 h, 60 °C, RH 85 % (vertailuesimerkki 1A); 24 h, 60 °C, kuiva atmosfääri (vertailuesimerkki 1B); 72 h, 60 °C, kuiva atmosfääri (vertailuesimerkki 1C)].

**Esimerkki 2 - Kovetus lämpötilassa 60 °C kuivalla lämmöllä, pidempi kuivaus**

Esimerkissä 2 valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti hydromorfonihydrokloridihelmiä sen määrittämiseksi, voitaisiinko stabiloitu alkuliukeneminen, joka saatiin aikaan lämpötilassa 60 °C ja suhteellisessa kosteudessa 85 % tehdyn kovetuksen jälkeen, saavuttaa pidemmällä kuivausajalla ilman kosteutta. Kun oli tehty Aquacoat$^{R}$-päällystys, helmille levitettiin lisäksi vaaleanpunainen Opadry$^{R}$ Y-5-1442 -päällyste. Päällystetyllä tuotteella oli alla taulukossa 12 esitetty koostumus.

Taulukko 12

Koostumus päällystyksen jälkeen

| Aineosa | Osuus (%) | Määrä/yksikkö (mg) |
|---|---|---|
| Hydromorfonihelmet | 80,57 | 84,2 |
| Aquacoat® | 12,06 | 12,6 |
| Trityylisitraatti | 3,29 | 2,5 |
| Opadry® Lt. Pink (pintapäällyste) | 100,0 | 99,3 |

Aquacoat®-päällystetyt hydromorfonihydrokloridihelmet kovetettiin sitten lämpötilassa 60 °C kuivassa uunissa ja säilytettiin lämpötilassa 60 °C kuivassa atmosfäärissä. Kovetettuja helmiä laitettiin avoimiin gelatiinikapseleihin, jotka sisälsivät määrätyn määrän kovetettuja helmiä (noin 8 mg hydromorfonihydrokloridia), tehtiin sitten liukenemiskokeet esimerkissä 1 kuvatulla tavalla kolmelle näytteelle alussa ja 1, 2, 7 ja 21-vrk:n kuluttua liukenemiskäyttäytymisen stabiiliuden määrittämiseksi. Liukenemistutkimukset tehtiin kolmelle näytteelle edellä yksityiskohtaisesti kuvatulla tavalla. Keskiarvotulokset esitetään alla olevassa taulukossa 13.

Taulukko 13

Liukeneminen (aika)

| Aika (vrk) | Massa (mg) | 1 h | 2 h | 4 h | 8 h | 12 h | 18 h | 24 h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 196,7 | 15,6 | 43,8 | 68,7 | 89,9 | 101,0 | 109,2 | 113,8 |
| 1 | 196,3 | 3,7 | 37,5 | 63,5 | 84,9 | 97,5 | 107,2 | 112,3 |
| 2 | 196,3 | 4,8 | 37,0 | 62,9 | 84,8 | 95,1 | 104,7 | 111,8 |
| 7 | 197,3 | 13,5 | 37,8 | 63,3 | 84,9 | 98,8 | 108,6 | 115,9 |
| 21 | 197,3 | 17,4 | 36,5 | 58,4 | 77,9 | 88,9 | 98,2 | 103,1 |

Edellä taulukossa 13 esitetyistä tuloksista ilmenee, että tapahtui huomattava esimerkin 2 mukaisten näytteiden vapautumisnopeuden pieneneminen verrattuna esimerkin 1 mukaisiin olosuhteisiin (korkea lämpötila, korkea kosteuspitoisuus). Toisin sanoen ei saavutettu päätepistettä, jossa liukenemiskäyttäytyminen asettuu esimerkin 1 mukaiselle perustasolle.

**Esimerkki 3 - Pidennetty sekoitusaika**

Esimerkissä 3 tehtiin toinen yritys stabiloida Aquacoat$^{R}$-päällystettyjä hydromorfonihydrokloridihelmiä käyttäen lähtökohtana sitä, ettei korkea lämpötila riitä takaamaan etyyliselluloosakalvon täydellistä yhteensulautumista. Pehmentimen ja Aquacoatin$^{R}$ normaali sekoitus(ja sidoksenmuodostus-)aika on FMC:n suosituksen mukaan 30 min. Esimerkissä 3 pehmentimen (trietyylisitraatti) ja etyyliselluloosapolymeeridispersion (Aquacoat$^{R}$) välinen kontaktiaika pidennettiin 24 tunniksi.

Päällystetyt helmet valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti ja laitettiin sitten kullanruskeaan lasipullon (30 $cm^3$) ja kovetettiin lämpötilassa 60 °C kuivassa uunissa. Kolmelle näytteelle tehtiin sitten liukenemiskokeet 1, 2, 7 ja 11 vrk:n kuluttua. Keskiarvotulokset esitetään alla olevassa taulukossa 14.

**Taulukko 14**

**Liukeneminen (aika)**

| Aika (vrk) | Massa (mg) | 1 h | 2 h | 4 h | 8 h | 12 h | 18 h | 24 h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 210,7 | 27,7 | 53,3 | 77,3 | 95,7 | 103,4 | 108,2 | 110,4 |
| 2 | 209,7 | 25,9 | 50,3 | 74,3 | 94,2 | 101,9 | 106,4 | 110,2 |
| 7 | 209,7 | 24,8 | 48,3 | 73,1 | 95,2 | 102,7 | 108,5 | 112,6 |
| 11 | 210,3 | 24,0 | 45,4 | 70,5 | 94,9 | 103,9 | 113,3 | 115,9 |

Edellä taulukossa 14 esitetyistä tuloksista ilmenee, että tapahtui huomattava esimerkin 2 mukaisten näytteiden vapautumisnopeuden pieneneminen verrattuna esimer-

kin 1 mukaisiin olosuhteisiin (korkea lämpötila, korkea kosteuspitoisuus). Toisin sanoen ei saavutettu päätepistettä, jossa liukenemiskäyttäytyminen asettuu esimerkin 1 mukaiselle perustasolle.

**Esimerkki 4 - Suositeltu kovetus (tekniikan tasoa vastaava)**

Valmistettiin hydromorfonihelmiä liuottamalla hydromorfonihydrokloridi veteen, lisäämällä Opadrytä®, sekoittamalla noin 1 tunti ja suihkuttamalla seos sitten 18/20 meshin Nu-pariel-helmille käyttämällä Wurster-sisäkappaletta. Saadut päällystetyt helmet päällystettiin sitten vaaleanpunaisella Opadry® Y-5-1442:lla (15 paino-%). Sitten helmet päällystettiin vielä Aquacoat®-vesidispersiolla, niin että massan kasvuksi tuli 15 paino-%, alla olevan taulukon 15 mukaisesti.

**Taulukko 15**

| **Aineosa** | **Osuus (paino-%)** | **Määrä/yksikkö (mg)** |
|---|---|---|
| Hydromorfonihelmet | 84,7 | 80 |
| Aquacoat® CD 30 | 12,7 | 12 |
| Citroflex® (trietyylisitraatti) | 2,5 | 2,4 |
| | 99,9 | 94,4 |

Kun hartsi oli levitetty helmille, helmiä kovetettiin leijukerroslaitteessa noin 2 tuntia lämpötilassa 60 °C, kuten ehdotetaan kirjallisuudessa ja FMC suosittelee, sillä tämä lämpötila on Aquacoatin® Tg:n yläpuolella, kun se sisältää pehmentimenä trietyylisitraattia kiintoainepitoisuutena 20 %.

Kovetettuja helmiä säilytettiin sitten huoneenlämpötilassa ja tehtiin liukenemiskokeet heti ja 3 kk:n kuluttua. Näytteitä säilytettiin myös lämpötilassa 37 °C

suhteellisen kosteuden ollessa 80 %. Keskiarvotulokset esitetään taulukossa 16.

Taulukko 16

| Aika | Massan keski-arvo | 1 h | 2 h | 4 h | 8 h | 12 h | 18 h | 24 h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 283,2 | 30,4 | 44 | 70,2 | 89,1 | 97,0 | 101,3 | 102,1 |
| 3 kk | 282,3 | 36,2 | 57,8 | 76,9 | 89,0 | 93,4 | 96,6 | 98,5 |
| 37 °C/RH 80 % | | | | | | | | |
| 1 kk | 288,4 | 0,5 | 26,7 | 50,5 | 69,6 | 80,7 | 90,7 | 97,0 |
| 2 kk | 287,3 | 0,6 | 25,1 | 50,7 | 70,3 | 81,6 | 92,2 | 98,8 |
| 3 kk | 293,7 | 1,2 | 23,7 | 48,6 | 65,6 | 74,5 | 80,2 | 83,5 |

Edellä taulukossa 16 esitetyistä tuloksista on nähtävissä, että huoneenlämpötilassa säilytettyjen näytteiden liukenemiskäyttäytyminen oli hyväksyttävää. Näytteiden liukeneminen hidastui kuitenkin dramaattisesti, kun niitä säilytettiin lämpötilassa 37 °C suhteellisen kosteuden ollessa 80 %.

Esimerkin 4 mukaisesta erästä otetut näytteet pakattiin uudelleen, varastoitiin ja käsiteltiin sitten lämpötilassa 37 °C kuivissa ja kosteissa (RH 80 %) olosuhteissa. Liukenemistulokset esitetään alla olevasa taulukossa 17.

**Taulukko 17**

| Aika | Massan keski-arvo | 1 h | 2 h | 4 h | 8 h | 12 h | 18 h | 24 h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 283,2 | 30,4 | 49,0 | 70,3 | 89,1 | 97,0 | 101,3 | 102,1 |
| 37 °C, kuiva | | | | | | | | |
| 2 vk | 283,2 | 25,0 | 44,4 | 65,0 | 84,5 | 92,9 | 100,7 | 104,4 |
| 4 vk | 280,7 | 21,5 | 28,0 | 63,5 | 84,3 | 95,6 | - | - |
| 37 °C/RH 80 % | | | | | | | | |
| 2 vk | 283,2 | 16,6 | 39,1 | 60,5 | 80,1 | 89,8 | 99,8 | 103,4 |
| 4 vk | 281,3 | 4,6 | 26,6 | 53,7 | 71,4 | 82,1 | - | - |

Edellä esitetyistä tuloksista ilmenee, että kuivissa olosuhteissa lämpötilassa 37 °C esimerkin 4 mukaisen tuotteet liukeneminen ei saavuttanut samaa loppuarvoa kuin lämpötilassa 37 °C suhteellisen kosteuden ollessa 80 %. Niinpä vaadittiin kosteuden ja lämmön yhdistelmää kovettumisen saattamiseksi loppuun.

**Esimerkit 5 - 7**

Korkeassa lämpötilassa (60 °C) ja korkeassa kosteuspitoisuudessa tehtävän kovetuksen testaamiseksi sen suhteen, onko se tehokas menetelmä plastisoitujen, säädellysti vapauttavien etyyliselluloosakalvojen stabiloimiseksi, valmistettiin esimerkkin 5 - 7 mukaiset näytteet käyttämällä erilaisia Aquacoat$^{R}$-kuormitustasoja.

Kussakin esimerkeistä 5 - 7 hydromorfonihelmet valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti. Sen jälkeen esimerkkien 5 - 7 näytteille levitettiin 5, 10 ja vastaavasti 15 paino-% päällystettä taulukoissa 18 - 20 esitettyjen formuloiden mukaisesti.

**Taulukko 18**

**Esimerkin 5 mukainen koostumus päällystyksen jälkeen**

| **Aineosa** | **Osuus (%)** | **Määrä/yksikkö (mg)** |
|---|---|---|
| Hydromorfonihelmet | 84,2 | 84,2 |
| Aquacoat® ECD 30 | 4,7 | 4,2 |
| Trityylisitraatti | 0,9 | 0,84 |
| | 100 % | 89,24 mg |

**Taulukko 19**

**Esimerkin 6 mukainen koostumus päällystyksen jälkeen**

| **Aineosa** | **Osuus (%)** | **Määrä/yksikkö (mg)** |
|---|---|---|
| Hydromorfonihelmet | 89,3 | 84,2 |
| Aquacoat® ECD 30 | 8,9 | 8,4 |
| Trityylisitraatti | 1,8 | 1,7 |
| | 100 % | 94,3 mg |

**Taulukko 20**

**Esimerkin 7 mukainen koostumus päällystyksen jälkeen**

| **Aineosa** | **Osuus (%)** | **Määrä/yksikkö (mg)** |
|---|---|---|
| Hydromorfonihelmet | 84,8 | 84,2 |
| Aquacoat® ECD 30 | 12,7 | 12,6 |
| Trityylisitraatti | 0,9 | 2,5 |
| | 100 % | 99,3 mg |

Kaikki kolme erää kovetettiin uunissa vettä sisältävissä eksikkaattoreissa lämpötilassa 60 °C. Nämä erät asetettiin verkkomaljoilla näihin eksikkaattoreihin, kun HMPC:llä päällystetyille hydromorfonihydrokloridihelmille oli levitetty Aquacoat$^{R}$-kalvo. Aquacoat$^{R}$-päällystettyjä helmiä sisältävät eksikkaattorit laitettiin sitten 72 tunniksi uuniin, jonka lämpötila oli 60 °C. Sitten erät poistettiin uuneista. Helmet näyttivät kosteilta, ja siksi niitä kuivattiin 1 tunti laboratorioleijukerroskuivaimessa. Ne päällystettiin sitten vaaleanpunaisella Opadry$^{R}$ Y-5-1442:lla (5 paino-%) käyttämällä Wurster-sisäkappaletta.

Esimerkkien 5 - 7 näytteille tehdyt stabiiliustutkimukset osoittavat alkuliukenemisen olevan samanlaista kuin näytteillä, joita oli pidetty lämpötilassa 37 °C suhteellisen kosteuden ollessa 80 %. Tulokset esitetään alla olevissa taulukoissa 21 - 23.

Taulukko 21

Liukeneminen (aika) - 5 % Aquacoatia$^{®}$

| Aika (vrk) | Massa (mg) | 1 h | 2 h | 4 h | 8 h | 12 h | 18 h | 24 h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 190 | 39,8 | 57,4 | 73,0 | 88,0 | 93,8 | 98,0 | 95,6 |
| 28 | 191 | 33,4 | 54,6 | 71,9 | 84,2 | 89,8 | 94,6 | 96,4 |

Taulukko 22

Liukeneminen (aika) - 10 % Aquacoatia$^{®}$

| Aika (vrk) | Massa (mg) | 1 h | 2 h | 4 h | 8 h | 12 h | 18 h | 24 h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 200,3 | 7,5 | 27,9 | 48,5 | 68,1 | 76,2 | 90,3 | 88,9 |
| 28 | 210 | 9,9 | 32,4 | 52,6 | 67,8 | 77,9 | 85,9 | 90,9 |

**Taulukko 23**

**Liukeneminen (aika) - 15 % Aquacoatia®**

| Aika (vrk) | Massa (mg) | 1 h | 2 h | 4 h | 8 h | 12 h | 18 h | 24 h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa | 210 | 5,4 | 13,9 | 38,0 | 57,8 | 68,4 | 78,6 | 81,3 |
| 28 | 207,3 | 9,5 | 23,8 | 43,4 | 58,8 | 67,8 | 77,0 | 81,3 |

**Esimerkki 8**

Esimerkissä 8 valmistetaan Aquacoatilla® (10 %) päällystettyjä hydromorfonihelmiä esimerkin 6 mukaisesti. Esimerkin 8 mukaisilla hydromorfonihelmillä on alla olevassa taulukossa 24 esitetty koostumus.

**Taulukko 24**

| **Aineosa** | **Osuus (%)** | **Määrä/yksikkö (mg)** |
|---|---|---|
| Hydromorfonihelmet | 89,3 | 84,2 |
| Aquacoat® ECD 30 | 8,9 | 8,4 |
| Trityylisitraatti | 1,8 | 1,7 |
| | 100 % | 94,3 mg |

Matalamman suhteellisen kosteuden vallitessa tehtävän kovetuksen tehokkuuden testaamiseksi verrattuna esimerkkiin 6 edellä kuvattuja helmiä kovetettiin 72 tuntia lämpötilassa 60 °C suhteellisen kosteuden ollessa 60 % (85 %:n sijasta). Esimerkissä 8 saatiin samanlaisia alkutuloksia kuin esimerkissä 6, mikä osoittaa, että kovetusvaihe voidaan saattaa loppuun myös matalamman suhteellisen kosteuden vallitessa. Tulokset esitetään alla olevassa taulukossa 25.

**Taulukko 25**

**Liukeneminen (aika) - 10 % Aquacoatia®**

| Esimerkki nro | 1 h | 2 h | 4 h | 8 h | 12 h | 18 h | 24 h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7,5 | 27,9 | 48,5 | 68,1 | 76,2 | 90,3 | 88,9 |
| 6 | 1,1 | 18,9 | 45,0 | 65,0 | 76,0 | 85,8 | 91,5 |

**Esimerkit 9 ja 10**

Valmistettiin hydromorfonihydrokloridihelmiä suihkuttamalla hydromorfonihydrokloridisuspensiota ja vaaleanpunaista Opadry® Y-5-1442:a (20 paino-%) 18/20 meshin Nupariel-helmille esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä. Nämä helmet päällystettiin sitten lisäksi vaaleanpunaisella Opadry® Y-5-1442:lla (15 paino-%). Nämä helmet päällystettiin edelleen Sureleasella®, niin että massan lisäys oli 10 %. Päällystettyjen helmien formula esitetään taulukossa 26.

**Taulukko 26**

| Aineosa | Määrä/yksikkö (mg) | Osuus (%) |
|---|---|---|
| Hydromorfonihelmet | 4,0 | 4,32 |
| NuPariel -helmet 18/20 | 74,0 | 79,91 |
| Opadry, vaalean punainen | 6,2 | 6,70 |
| Surelease | 8,4 | 9,07 |
| | 92,6 % | 100 mg |

Sitten panos jaettiin kahteen osaan. Esimerkin 9 mukaista tuotetta kovetettiin 3 vrk (72 tuntia) lämpötilassa 60 °C suhteellisen kosteuden ollessa 85 % ja kuivattiin sitten leijukerroskuivaimessa 30 min lämpötilassa 60 °C ylimääräisen kosteuden poistamiseksi. Helmet pääl-

lystettiin sitten vaaleanpunaisella Opadrylla (5 %). Esimerkin 10 näyte jätettiin kovettamatta.

Sekä esimerkin 9 että 10 mukaisia näytteitä pakattiin sitten koviin gelatiinikapseleihin määrä, joka vastasi 4 mg:aa hydromorfonia/kapseli, ja varastoitiin 3 kk lämpötilassa 37 °C suhteellisen kosteuden ollessa 80 %. Sekä esimerkin 9 että 10 tuotteille tehtiin liukenemistutkimukset (esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä) alussa ja uudelleen 3 kk:n säilytyksen (60 °C, RH 85 %) jälkeen. Tulokset esitetään alla olevissa taulukoissa 27 ja 28.

**Taulukko 27 - Esimerkki 9**

| Aika | Alussa | 3 kk 37 °C/RH 80 % |
|---|---|---|
| 1 | 4,7 | 5,5 |
| 4 | 42,3 | 56,0 |
| 8 | 64,9 | 75,0 |
| 12 | 77,2 | 83,19 |

**Taulukko 28 - Esimerkki 10**

| Aika | Alussa | 3 kk 37 °C/RH 80 % |
|---|---|---|
| 1 | 1,6 | 4,5 |
| 4 | 12,0 | 61,9 |
| 8 | 47,8 | 79,0 |
| 12 | 66,7 | 87,7 |

Tulokset osoittavat, että huolimatta odotetuista, erilaisen etyyliselluloosavesidispersion käytön (Surelease$^{R}$/Aquacoat$^{R}$) aiheuttamista eroista alkuvapautumisnopeuksissa, edellä esimerkin 9 yhteydessä kuvattu kovetusvaihe silti stabiloi tuotetta merkittävästi verrattuna esimerkin 10 mukaiseen kovettamattomaan tuotteeseen. Suurempi vapautuminopeus esimerkeissä, joissa käytettin Aquacoatia$^{R}$, verrattuna Sureleaseen$^{R}$, saattaa johtua alhaisemmasta plasti-

sointiasteesta päällysteformulan valmistuksen aikana. Tuotteita, joissa käytetään kumpaa tahansa päällystettä, voidaan kuitenkin muunnella, niin että saadaan tyydyttäviä tuloksia.

**Esimerkki 11**

Seuraava esimerkki valaisee morfiinihelmien stabiloimista tämän keksinnön mukaisesti.

Morfiinisulfaatin ja HPMC:n (Opadry$^{R}$ Clear Y-5-7095) suspensiota levitettiin 18/20 meshin Nu-pariel-helmille leijukerrosrakeistimessa käyttämällä Wurster-sisäkolonnia lämpötilassa 60 °C. Sitten levitettiin päällysteeksi purppuranväristä HPMC-suspensiota (Opadry$^{R}$ lavender YS-1-4729) samassa lämpötilassa. Sitten helmet päällystettiin trietyylisitraattia pehmentimenä sisältävällä Aquacoatilla$^{R}$, niin että massa kasvoi 5 paino-%, sisääntulolämpötilan ollessa 60 °C. Sitten helmiä kovetettiin 3 vrk uunissa lämpötilassa 60 °C suhteellisen kosteuden ollessa 100 %. Sen jälkeen helmet kuivattiin leijukerrosrakeistimessa lämpötilassa 60 °C ja levitettiin niille purppuranvärinen HPMC-päällyste käyttämällä Wurster-kolonnia.

Sitten helmiä pakattiin koviin gelatiinikapseleihin määrä, joka vastasi 30 mg:aa morfiinisulfaattia/kapseli. Lopulliseksi formulaksi tuli siten taulukossa 29 esitetty koostumus:

**Taulukko 29**

| **Aineosa** | **Määrä/kapseli (mg)** | **Osuus (%)** |
|---|---|---|
| Morfiinisulfaatti·$5H_2O$ | 30,0 | 8,51 |
| Nu-pariel -helmet 18/20 | 255,0 | 72,36 |
| Opadry® Clear Y-5-7095 | 15,0 | 4,26 |
| Opadry® Lavender YS-1-4729 | 15,8 | 4,48 |
| Aquacoat® ECD30 (solids) | 15,8 | 4,48 |
| Trietyylisitraatti | 3,2 | 0,91 |
| Opadry Lavender Y-S-1-4729 | 17,6 | 4,99 |
| | 352,4 mg | 100 % |

Kapselien alkuliuotus tehtiin käyttämällä US-farmakopean mukaista menetelmää (USP Paddle Method) pyöritystaajuudella 100 $min^{-1}$ vedessä (900 ml) ja uudelleen, kun kapseleita oli säilytetty 1 kk lämpötilassa 37 °C suhteellisen kosteuden ollessa 80 % ja lämpötilassa 60 °C kuivassa atmosfäärissä. Havaittiin, että saatiin stabiili tuote. Tulokset esitetään taulukossa 30.

**Taulukko 30**

**Liuenneen morfiinin osuus (%)**

| Aika (h) | Alussa | 37 °C/RH 80 % 1 kk:n kuluttua | 60 °C, 1 kk:n kuluttua |
|---|---|---|---|
| 1 | 15,7 | 16,6 | 15,3 |
| 4 | 53,0 | 51,4 | 54,9 |
| 8 | 84,4 | 83,3 | 90,4 |
| 12 | 96,5 | 94,4 | 96,9 |

**Esimerkki 12**

Tehtiin toinen koe morfiinilla esimerkissä 11 kuvatulla tavalla; hidastavaa Aquacoat$^{R}$-kerrosta levitettiin kuitenkin siten, että massa lisäys oli 15 paino-%, hitaammin vapauttavan morfiinituotteen aikaansaamiseksi. Lopullinen formula esitetään taulukossa 31.

**Taulukko 31**

| **Aineosa** | **Määrä/kapselia (mg)** | **Osuus (%)** |
|---|---|---|
| Morfiinisulfaatti·$5H_2O$ | 30,0 | 7,65 |
| Nu-pariel -helmet 18/20 | 255,0 | 65,0 |
| Opadry® Clear Y-5-7095 | 15,0 | 3,82 |
| Opadry® Lavender YS-1-4729 | 15,8 | 4,03 |
| Aquacoat® ECD30 (solids) | 47,4 | 12,08 |
| Trietyylisitraatti | 9,5 | 2,42 |
| Opadry® Lavender Y-S-1-4729 | 392,3 mg | 100 % |

30 mg morfiinia sisältävien kapseleiden alkuliuotus tehtiin esimerkissä 10 kuvatulla tavalla ja uudelleen, kun kapseleita oli säilytetty 1 kk lämpötilassa 37 °C suhteellisen kosteuden ollessa 100 % ja lämpötilassa 60 °C kuivassa atmosfäärissä. Havaittiin jälleen, että saatiin stabiili tuote. Tulokset esitetään taulukossa 32.

**Taulukko 32**

**Liuenneen morfiinin osuus (%)**

| **Aika (h)** | **Alussa** | **37 °C/RH 80 % 1 kk:n kuluttua** | **60 °C, 1 kk:n kuluttua** |
|---|---|---|---|
| 1 | 0 | 3,1 | 0 |
| 4 | 18,1 | 19,4 | 17,8 |
| 8 | 49,2 | 49,4 | 45,7 |
| 12 | 66,3 | 68,2 | 65,9 |

**Esimerkit 13 ja 14**

Esimerkissä 13 osoitetaan, yhden toisen lääkeaineen, teofylliinin käyttökelpoisuus, jolla on hyvin erilaiset fysikaaliset ominaisuudet kuin hydromorfonilla.

Vesipitoinen teofylliini ja kolloidinen piidioksidi sekoitettiin ensin yhteen voimakkaasti leikkaavassa sekoittimessa ja seulottiin sitten käyttämällä Jet-seulaa valuvuuden parantamiseksi. Käyttämällä roottorikäsittelylaitteella varustettua leijukerrosrakeistinta sokerihelmille kerrostettiin teofylliinin ja kolloidisen piidioksidin seosta käyttämällä PVP (C-30) -liuosta. Kerrostusta jatkettiin, kunnes kuormitusaste oli noin 78 %.

Kapseleihin pakattavan, 400 mg teofylliiniä sisältävän helmituotteen formula esitetään alla olevassa taulukossa 33.

Taulukko 33

| | Määrä/yksikkö-kapseli (mg) |
|---|---|
| Vesipitoinen teofylliini (vastaa 400 mg:aa vedetöntä teofylliiniä) | 440,0 |
| Kolloidinen piidioksidi | 0,4 |
| Sokerihelmet, 30/35 meshiä | 110,0 |
| PVP (C-30) | 13,5 |
| | 563,9 |

Nämä helmet päällystettiin sitten dibutyylisebasaatilla plastisoidulla Aquacoat® ECD 30 -hidastusaineella, niin että massan kasvu oli 5 paino-%, Wurster-kolonnissa leijukerrosrakeistimessa. Osa helmistä jätettiin kovettamatta ja toista osaa säilytettiin 72 tuntia lämpötilassa 60 °C suhteellisen kosteuden ollessa 100 %. Saatiin taulukossa 34 esitetyt tulokset.

Taulukko 34

| | 1 h | 2 h | 4 h | 8 h | 12 h | 18 h | 24 h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alussa (kovettamaton) | 9,0 | 92,8 | 94,6 | 95,4 | 97,8 | 98,0 | 100,0 |
| 72 h, 60 °C/RH 85 % | 3,2 | 5,3 | 7,0 | 7,9 | 11,0 | 14,1 | 35,8 |

Edellä esitetystä määritettiin, etteivät Aquacoat®-päällystetyt teofylliinihelmet ole stabiileja ja vaativat kovetusta. Kun helmiä oli säilytetty 72 tuntia lämpötilassa 60 °C suhteellisen kosteuden ollessa 85 %, tapahtui dramaattinen liukenemisnopeuden lasku; tällaiset olosuh-

teet saattavat kuitenkin joissakin tapauksissa edustaa "ideaalisia" kovetusolosuhteita stabiilin tuotteen muodostamiseksi. Tämän päämäärän suhteen liukenemistulokset, joita saatiin näytteen oltua 72 tuntia lämpötilassa 60 °C suhteellisen kosteuden ollessa 85 %, osoittavat liian hidasta liukenemiskäyttäytymistä teofylliinin ollessa kyseessä.

Siksi valmistettiin esimerkin 14 mukainen tuote formulan liukenemiskäyttäytymisen parantamiseksi sisällyttämällä käsittelyyn tämä uusi kovetusvaihe, ja päällystettä muutettiin teofylliinin liukenemisnopeuden parantamiseksi sellaiseksi, että se liukenee 100-%:isesti 12 tunnissa.

Esimerkin 14 mukainen tuote valmistettiin seuraavasti. Valmistettiin esimerkissä 13 kuvatulla tavalla helmiä, joille oli kerrostettu teofylliiniä, ja päällystettiin ne sitten pehmennintä sisältävällä Aquacoat$^{R}$-hidastusaineella, joka tämän esimerkiksi yhteydessä sisälsi 10 % HPMC:tä (hydroksipropyyliselluloosaa). Tämä tehtiin teofylliinin vapautumisen saamiseksi nopeammaksi kuin esimerkissä 13. HPMC:n sisällyttäminen liukenemisen nopeuttamiseksi on tunnettua tekniikan tason mukaisesti. Hidastusainekerros levitettiin leijukerrosrakeistimen Wurster-kolonnissa siten, että massa lisäys oli 6 paino-%.

Päällystettyjä helmiä kovetettiin sitten 72 tuntia lämpötilassa 60 °C suhteellisen kosteuden ollessa 85 %. Liukenemistutkimus tehtiin alussa ja uudelleen, kun helmiä oli säilytetty 3 kk lämpötilassa 37 °C suhteellisen kosteuden ollessa 80 %. Havaittiin, että teofylliinin liukeneminen esimerkin 14 mukaisesta formulasta oli dramaattisesti stabiilimpaa kuin esimerkissä 13. Lisäksi havaittiin, että sisällyttämällä HPMC:tä hidastuskerrokseen suhteessa Aquacoat$^{R}$ ECD 30 (kiintoaine):HPMC = 9:1 ja päällysteen aikaansaaman massan kasvun ollessa 6 % formulan liukenemisnopeus kasvoi siten, että 100 % teofylliinistä

liukeni 12 tunnissa. Tulokset esitetään yksityiskohtaisesti alla olevassa taulukossa 35:

**Taulukko 35**

| | 1 h | 2 h | 4 h | 8 h | 12 h |
|---|---|---|---|---|---|
| Kovetettu Alussa | 17 | 38 | 68 | 97 | 100 |
| Säilytys 3 kk, 37 °C/RH 80 % | 13 | 31 | 60 | 94 | 100 |

Edellä annettuja esimerkkejä ei ole tarkoitettu tyhjentäväksi esitykseksi. Tämän keksinnön monet muut variaatiot lienevät ilmeisiä ammattimiehille.

Vaikka keksintöä on esimerkiksi kuvattu edullisimman hydrofobisen polymeerin, etyyliselluloosan, suhteen, ajatellaan että myös muut selluloosajohdannaiset saattavat olla käyttökelpoisia tämän keksinnön yhteydessä. Tällaisten muiden hydrofobisten polymeerien katsotaan olevan liitteenä olevien patenttivaatimusten suoja-alan piirissä.

Kuten edellä selvitettiin, ammattimies ymmärtänee samoin, että tarvittavat kovetusolosuhteet saattavat muuttua jonkin verran kyseessä olevan formulan (mm. päällysteen määrän, terapeuttisesti aktiivisen aineen ominaisuuksien jne.) mukaan, niin että stabiloitu tuote saadaan aikaan muunnetulla lämpötila-, kosteus- ja käsittelyaikaalueella. Tällaisten variaatioiden ajatellaan olevan liitteenä olevien patenttivaatimusten suoja-alan piirissä.

**Patenttivaatimukset:**

1. Menetelmä hydrofobisen polymeerin vesidispersiolla päällystetyn substraatin sisältävän stabiloidun, säädellysti vapauttavan formulan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

valmistetaan plastisoidun etyyliselluloosan vesidispersio,

valmistetaan terapeuttisesti aktiivista ainetta sisältävä kiinteä substraatti,

päällystetään substraatti riittävällä määrällä mainittua etyyliselluloosan vesidispersiota terapeuttisesti aktiivisen aineen ennalta määrätyn säädellyn vapautumisen aikaansaamiseksi päällystettyjen hiukkasten joutuessa vesiliuosten vaikutuksen alaisiksi

ja kovetetaan mainittu päällystetty substraatti rasitusolosuhteissa saattamalla mainitut päällystetyt hiukkaset etyyliselluloosan vesidispersion lasiutumislämpötilan yläpuolella olevan lämpötilan ja ympäristön normaalia kosteuspitoisuutta korkeamman kosteuspitoisuuden alaisiksi ja jatkamalla kovetusta, kunnes saavutetaan päätepiste, jossa päällystetty substraatti on omaksunut liukenemiskäyttäytymisen, johon ei vaikuta olennaisesti altistuminen säilytysolosuhteille, joissa vallitsee kohonnut lämpötila ja/tai kohonnut kosteuspitoisuus.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kyseinen päätepiste määritetään formulalle saattamalla kovettamaton tai suurin piirtein kovettamaton formula rasitussäilytysolosuhteiden alaiseksi ja mittaamalla formulan liukenemiskäyriä, kunnes ne ovat suurin piirtein stabiloituneet.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että formulaa muunnetaan mainitun terapeuttisesti aktiivisen aineen halutun liukenemiskäyt-

täytymisen aikaansaamiseksi mainitun päätepisteen pohjalta.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu oraaliseen antoon tarkoitettu substraatti valmistetaan kerrostamalla mainittua terapeuttisesti aktiivista ainetta farmaseuttisesti hyväksyttävien helmien pinnalle ja oraalinen annostusmuoto valmistetaan pakkaamalla riittävä määrä kovetettuja päällystettyjä helmiä kapseliin.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu oraaliseen antoon tarkoitettu substraatti valmistetaan sisällyttämällä mainittua terapeuttisesti aktiivista ainetta tablettiin.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittua terapeuttisesti aktiivista ainetta sisältävä mainittu substraatti päällystetään sulkuaineella ennen päällystämistä mainitulla etyyliselluloosan vesidispersiolla.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu sulkuaine sisältää hydroksipropyylimetyyliselluloosaa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittuja päällystettyjä hiukkasia kovetetaan suhteellisen kosteuspitoisuuden noin 60 - 100 % vallitessa korotetussa lämpötilassa, joka on päällysteen lasiutumislämpötilan yläpuolella, noin 48 - 72 tuntia, kunnes saavutetaan päätepiste.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu terapeuttinen aine valitaan joukosta, johon kuuluvat antihistamiinit, analgeettiset aineet, anti-inflammatoriset aineet, maha-suolistolääkkeet, antiemeettiset aineet, epilepsialääkkeet, verisuonia laajentavat aineet, yskänärsytystä estävät aineet, limaneritystä edistävät aineet, astmalääkkeet, kouristuslääkkeet, hormonit, diureetit, verenpainetta alen-

tavat aineet, keuhkoputkia laajentavat aineet, anti-inflammatoriset steroidit, antibiootit, peräpukamalääkkeet, unilääkkeet, psyyken lääkkeet, ripulilääkkeet, mukolyytit, rauhoittavat aineet, turvotusta vähentävät aineet, laksatiivit, antasidit, vitamiinit ja stimulantit.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että terapeuttisesti aktiivinen aine valitaan joukosta, johon kuuluvat hydromorfoni, oksikodoni, dihydrokodeiini, kodeiini, dihydromorfiini, morfiini, buprenorfiini, minkä tahansa edellä mainitun suolat ja minkä tahansa edellä mainittujen seokset.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu terapeuttisesti aktiivinen aine on teofylliini.

12. Tuote, t u n n e t t u siitä, että se on valmistettu patenttivaatimuksen 1 mukaisella menetelmällä.

13. Tuote, t u n n e t t u siitä, että se on valmistettu patenttivaatimuksen 4 mukaisella menetelmällä.

14. Tuote, t u n n e t t u siitä, että se on valmistettu patenttivaatimuksen 5 mukaisella menetelmällä.

15. Stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että se käsittää terapeuttisesti aktiivista ainetta sisältävän substraatin, joka on päällystetty plastisoidun etyyliselluloosan vesidispersiolla ja kovetettu plastisoidun etyyliselluloosan vesidispersion lasiutumislämpötilan yläpuolella olevassa lämpötilassa ja ympäristön normaalia suhteellista kosteutta korkeamman suhteellisen kosteuden alaisena, niin että päällystetty substraatti omaksuu stabiloidun liukenemiskäyttäytymisen, johon ei olennaisesti vaikuta joutuminen alttiiksi säilytysolosuhteille, joissa lämpötila ja/tai suhteellinen kosteus ovat koholla.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että mainittu terapeuttisesti aktiivinen

aine päällystetään mainitulla etyyliselluloosan vesidispersiolla siten, että massa kasvaa noin 5 - 15 paino-%.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että se sisältää lisäksi inertin farmaseuttisesti hyväksyttävän helmen, jolle mainittu terapeuttisesti aktiivinen aine kerrostetaan.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että mainittuja päällystettyjä, kovetettuja helmiä laitetaan kapseliin riittävä määrä vaikuttavan säädellysti vapautuvan annoksen aikaansaamiseksi valmisteen joutuessa kosketukseen vesiliuoksen kanssa.

19. Patenttivaatimuksen 15 mukainen stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että mainittu terapeuttinen aine valitaan joukosta, johon kuuluvat antihistamiinit, analgeettiset aineet, anti-inflammatoriset aineet, maha-suolistolääkkeet, antiemeettiset aineet, epilepsialääkkeet, verisuonia laajentavat aineet, yskänärsytystä estävät aineet, limaneritystä edistävät aineet, astmalääkkeet, kouristuslääkkeet, hormonit, diureetit, verenpainetta alentavat aineet, keuhkoputkia laajentavat aineet, anti-inflammatoriset steroidit, antibiootit, peräpukamalääkkeet, unilääkkeet, psyyken lääkkeet, ripulilääkkeet, mukolyytit, rauhoittavat aineet, turvotusta vähentävät aineet, laksatiivit, antasidit, vitamiinit ja stimulantit.

20. Patenttivaatimuksen 15 mukainen stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että terapeuttisesti aktiivinen aine valitaan joukosta, johon kuuluvat hydromorfoni, oksikodoni, dihydrokodeiini, kodeiini, dihydromorfiini, morfiini, buprenorfiini, minkä tahansa edellä mainitun suolat ja minkä tahansa edellä mainittujen seokset.

21. Patenttivaatimuksen 15 mukainen stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että mainittu terapeuttisesti aktiivinen aine on teofylliini.

22. Stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava, oraalisen antoon tarkoitettu annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että se käsittää lukuisia inerttejä farmaseuttisesti hyväksyttäviä helmiä, jotka on päällystetty terapeuttisesti aktiivisella ainella, ja sopivan paksuisen etyyliselluloosapäällysteen mainitun terapeuttisesti aktiivisen aineen säädellyn vapautumisen aikaansaamiseksi mainitun kiinteän annostusmuodon joutuessa vesiliuosten vaikutuksen alaiseksi, joka etyyliselluloosapäällyste valmistetaan etyyliselluloosan vesidispersiosta, joka sisältää vaikuttavan määrän sopivaa pehmennintä, ja jotka etyyliselluloosalla päällystetyt helmet kovetetaan rasitusolosuhteissa, joissa vallitsee korotettu lämpötila ja suhteellinen kosteus, niin että saadaan lopputuote, jonka liukenemiskäyttäytymiseen ei vaikuta olennaisesti altistuminen säilytysolosuhteille, joissa vallitsee kohonnut lämpötila ja/tai kohonnut kosteuspitoisuus.

23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että sitä kovetetaan plastisoidun etyyliselluloosapäällysteen lasiutumislämpötilan yläpuolella olevassa lämpötilassa ja suhteellisen kosteuden noin 60 - 100 % vallitessa noin 48 - 72 tuntia.

24. Patenttivaatimuksen 22 mukainen stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että sitä mainittuja päällystettyjä, kovetettuja helmiä laitetaan kapseliin riittävä määrä vaikuttavan säädellysti vapautuvan annoksen aikaansaamiseksi valmisteen joutuessa kosketukseen vesiliuoksen kanssa.

25. Patenttivaatimuksen 22 mukainen stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n -

n e t t u siitä, että sitä mainittu terapeuttinen aine valitaan joukosta, johon kuuluvat antihistamiinit, analgeettiset aineet, anti-inflammatoriset aineet, maha-suolistolääkkeet, antiemeettiset aineet, epilepsialääkkeet, verisuonia laajentavat aineet, yskänärsytystä estävät aineet, limaneritystä edistävät aineet, astmalääkkeet, kouristuslääkkeet, hormonit, diureetit, verenpainetta alentavat aineet, keuhkoputkia laajentavat aineet, anti-inflammatoriset steroidit, antibiootit, peräpukamalääkkeet, unilääkkeet, psyyken lääkkeet, ripulilääkkeet, mukolyytit, rauhoittavat aineet, turvotusta vähentävät aineet, laksatiivit, antasidit, vitamiinit ja stimulantit.

26. Patenttivaatimuksen 22 mukainen stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että terapeuttisesti aktiivinen aine valitaan joukosta, johon kuuluvat hydromorfoni, oksikodoni, dihydrokodeiini, kodeiini, dihydromorfiini, morfiini, buprenorfiini, minkä tahansa edellä mainitun suolat ja minkä tahansa edellä mainittujen seokset.

27. Patenttivaatimuksen 22 mukainen stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että mainittu terapeuttisesti aktiivinen aine on teofylliini.

28. Kiinteä annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että se käsittää terapeuttisesti aktiivista ainetta sisältävän ytimen ja etyyliselluloosan vesidispersiosta valmistetun päällysteen, jonka määrä on riittävä mainitun terapeuttisesti aktiivisen aineen säädellyn vapautuksen aikaansaamiseksi, kun mainittu annostusmuoto joutuu vesiliuosten vaikutuksen alaiseksi, joka mainittu kiinteä annostusmuoto kovetetaan päällysteen levittämisen jälkeen sillä tavalla, ettei altistuminen korotetulle lämpötilalle ja/tai kosteuspitoisuudelle vaikuta olennaisesti mainitun terapeuttisesti aktiivisen aineen vapautumiseen.

29. Menetelmä sellaisen substraatin stabiloimiseksi, joka sisältää terapeuttisesti aktiivista ainetta, jolla on etyyliselluloosan vesidispersiosta valmistettu päällyste, jonka määrä on riittävä mainitun terapeuttisesti aktiivisen aineen säädellyn vapautuksen aikaansaamiseksi, kun mainittu annostusmuoto joutuu vesiliuosten, kuten mahanesteen vaikutuksen alaiseksi, t u n n e t t u siitä, että päällystettyä substraattia kovetetaan lämpötilassa ja kosteuspitoisuudessa, jotka ovat ympäristössä normaalisti vallitsevien arvojen yläpuolella, ja niin pitkä aika, että päällystetty substraatti saavuttaa tilan, jossa se saa aikaan mainitun terapeuttisesti aktiivisen aineen vapautumisnopeuden, johon lämpötilan ja kosteuspitoisuuden nousut varastoinnin aikana eivät vaikuta olennaisesti.

30. Patenttivaatimuksen 29 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että päällystetty substraatti valmistetaan levittämällä mainittua terapeuttisesti aktiivista ainetta farmaseuttisesti inertin helmen pinnalle ja kovettamalla uunissa plastisoidun etyyliselluloosapäällysteen lasiutumislämpötilan yläpuolella olevassa lämpötilassa ja suhteellisen kosteuden ollessa noin 85 % noin 48 - 72 tuntia.

31. Stabiloitu kiinteä, säädellysti vapauttava annostusmuoto, t u n n e t t u siitä, että se käsittää terapeuttisesti aktiivista ainetta sisältävän substraatin, joka on päällystetty plastisoidun etyyliselluloosan vesidispersiosta valmistetulla säädellysti vapauttavalla päällysteellä, joka on stabiloitu kovettamalla ympäristössä vallitsevien olosuhteiden yläpuolelle sopivalle tasolle kohotetun lämpötilan ja suhteellisen kosteuden vallitessa riittävän pitkään sellaisen lopputuotteen aikaansaamiseksi, että mainitun terapeuttisesti aktiivisen aineen vapautumiseen *in vitro* ei vaikuta olennaisesti altistuminen säilytysolosuhteille, joissa vallitsee kohonnut lämpötila ja/tai kohonnut kosteuspitoisuus.

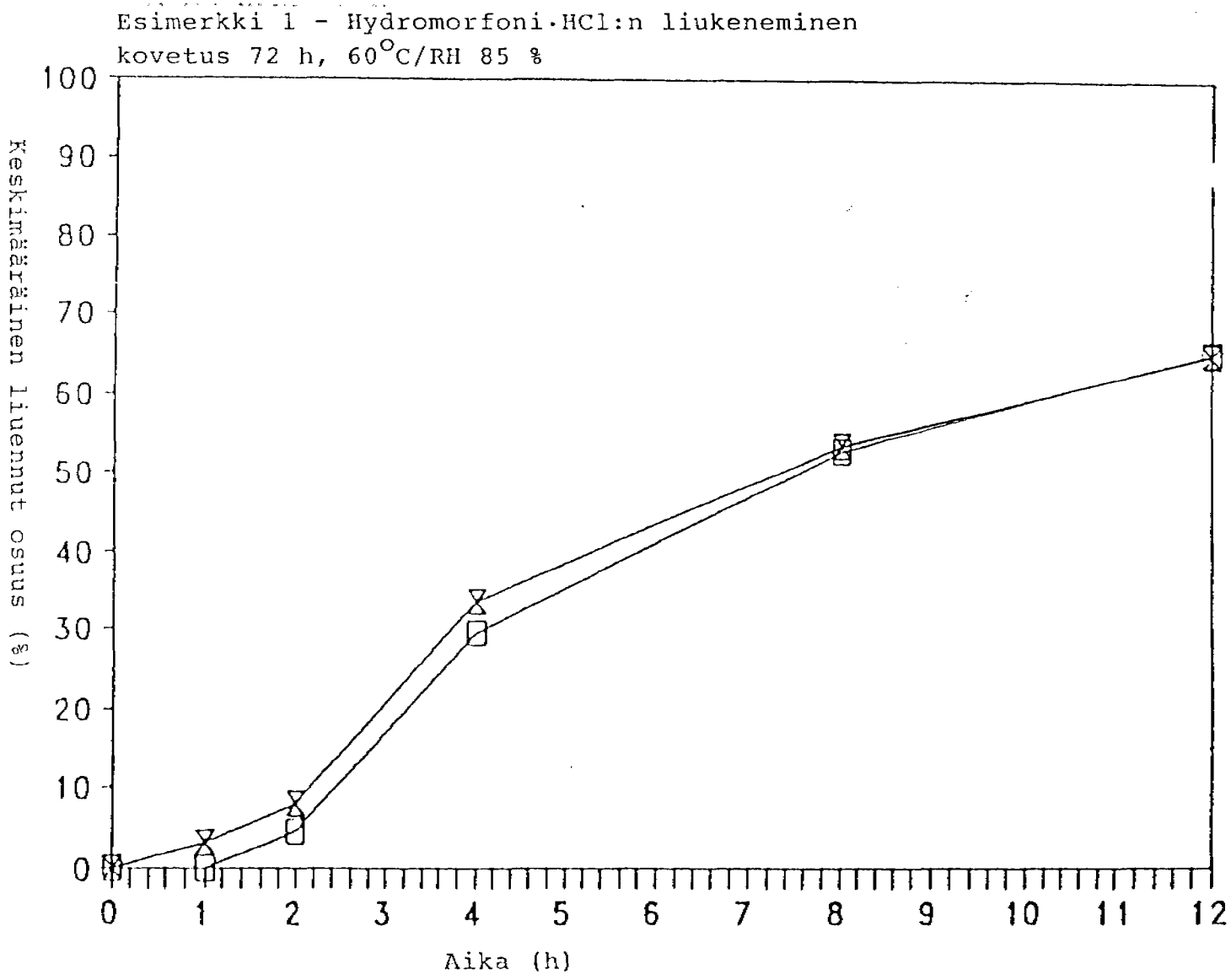
Esimerkki 1 - Hydromorfoni·HCl:n liukeneminen
kovetus 72 h, 60°C/RH 85 %
Keskimääräinen liuennut osuus (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Aika (h)
Alussa
8 viikkoa, 37°C/RH 80 %

FIG. 1

Esimerkki 1A - Hydromorfoni·HCl:n liukeneminen. Kovetus 24 h, 60°C, kuiva

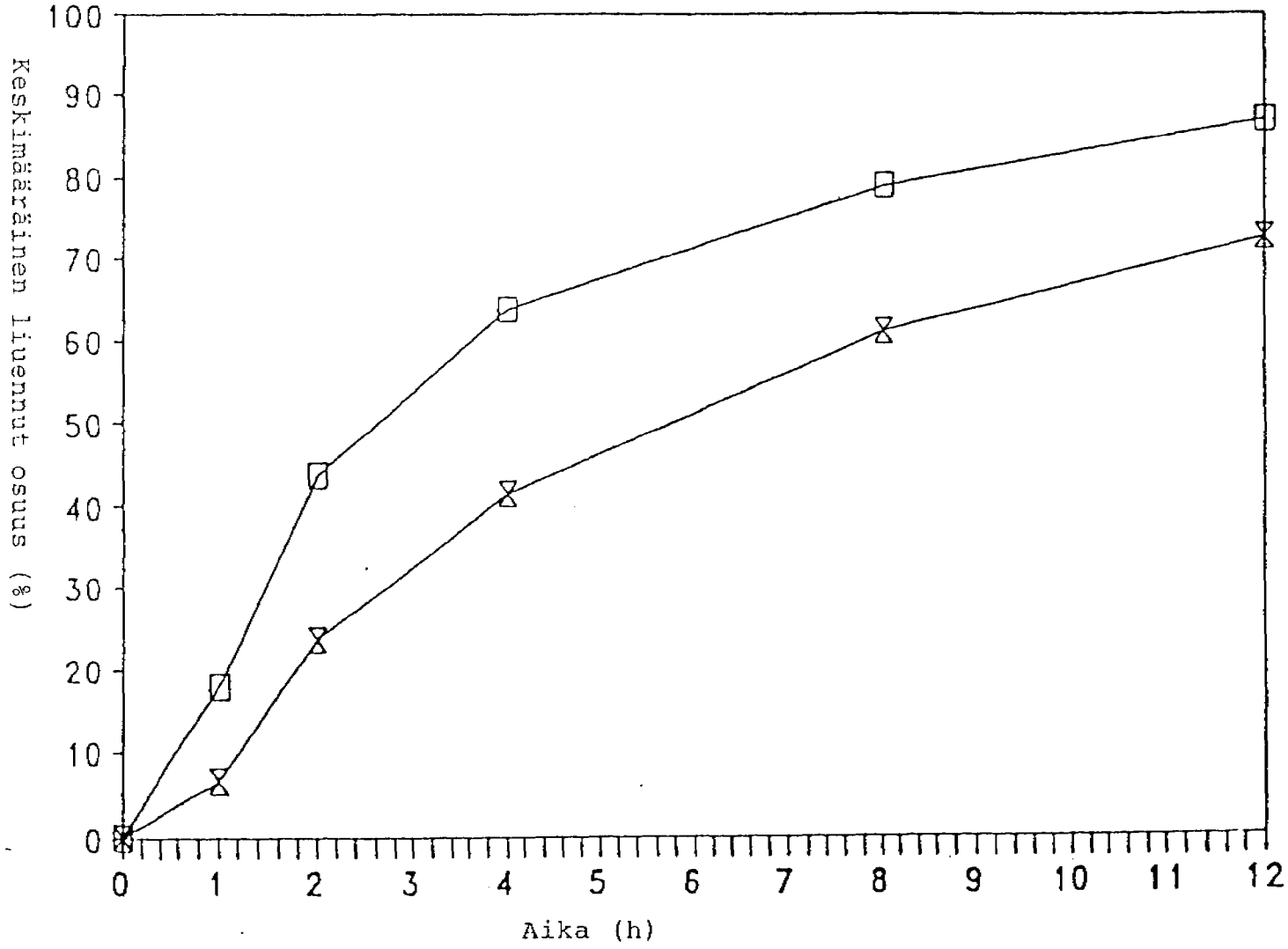


FIG. 2

Alussa

8 viikkoa, 37°C/RH 80 %

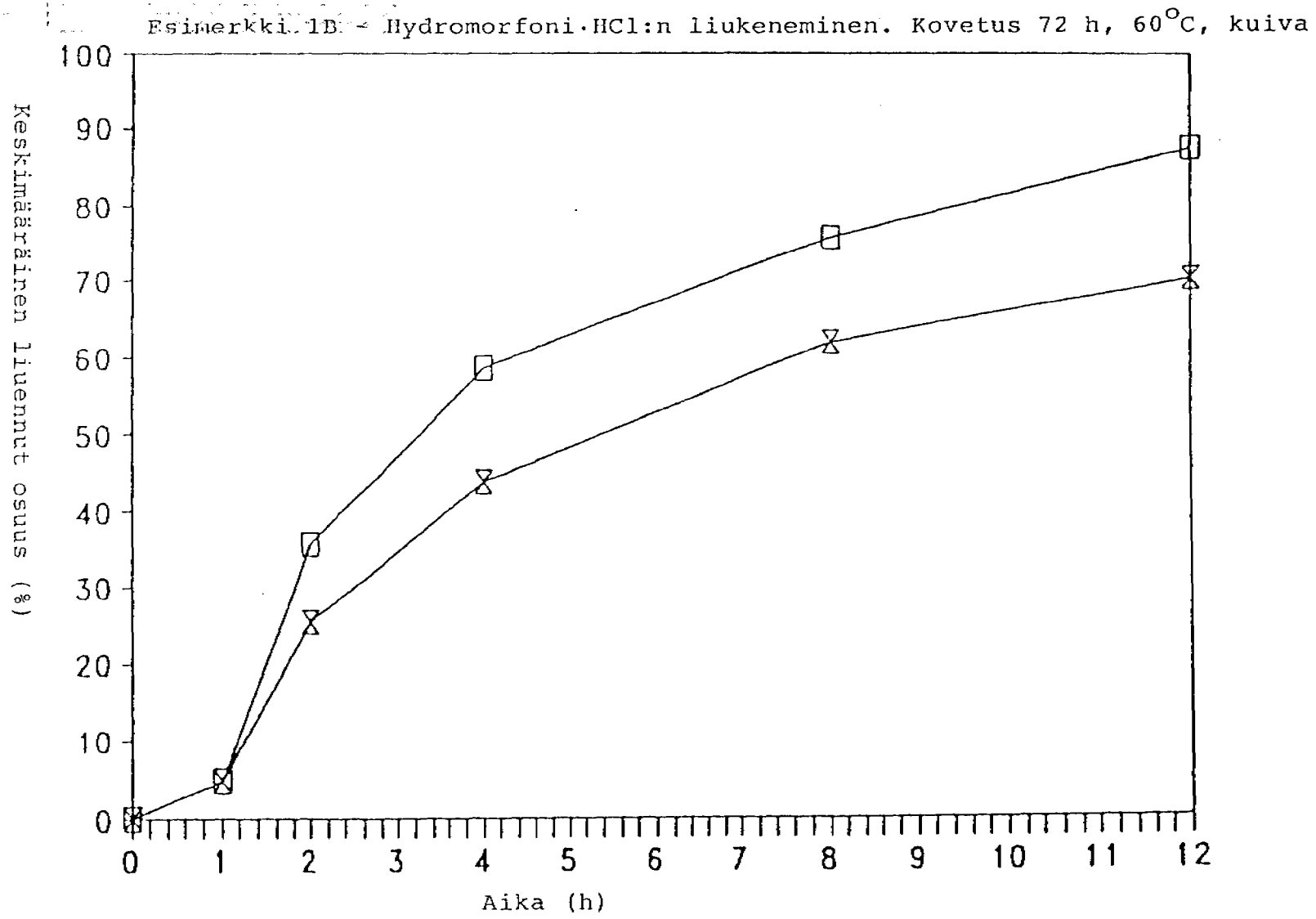
Esimerkki 1B - Hydromorfoni·HCl:n liukeneminen. Kovetus 72 h, 60°C, kuiva
Keskimääräinen liuennut osuus (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Aika (h)
Alussa
8 viikkoa, 37°C/RH 80 %

FIG. 3

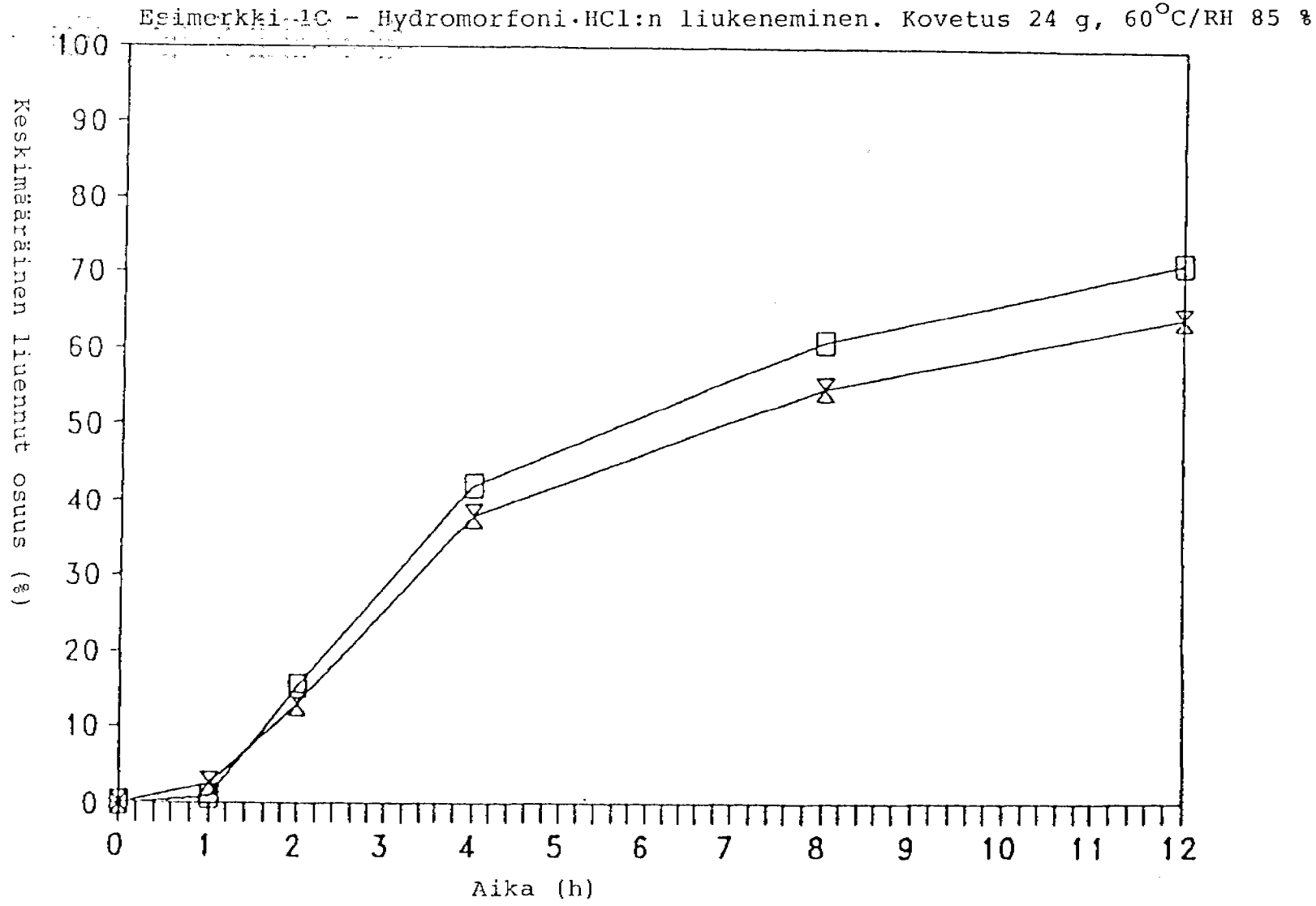
Esimerkki 1C - Hydromorfoni·HCl:n liukeneminen. Kovetus 24 g, 60°C/RH 85 %
Keskimääräinen liuennut osuus (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Aika (h)
Alussa
8 viikkoa, 37°C/RH 80 %

FIG. 4

Esimerkki 1 - Hydromorfoni·HCl:n liukeneminen erilaisissa olosuhteissa tehdyn, 8 viikkoa kestäneen säilytyksen jälkeen

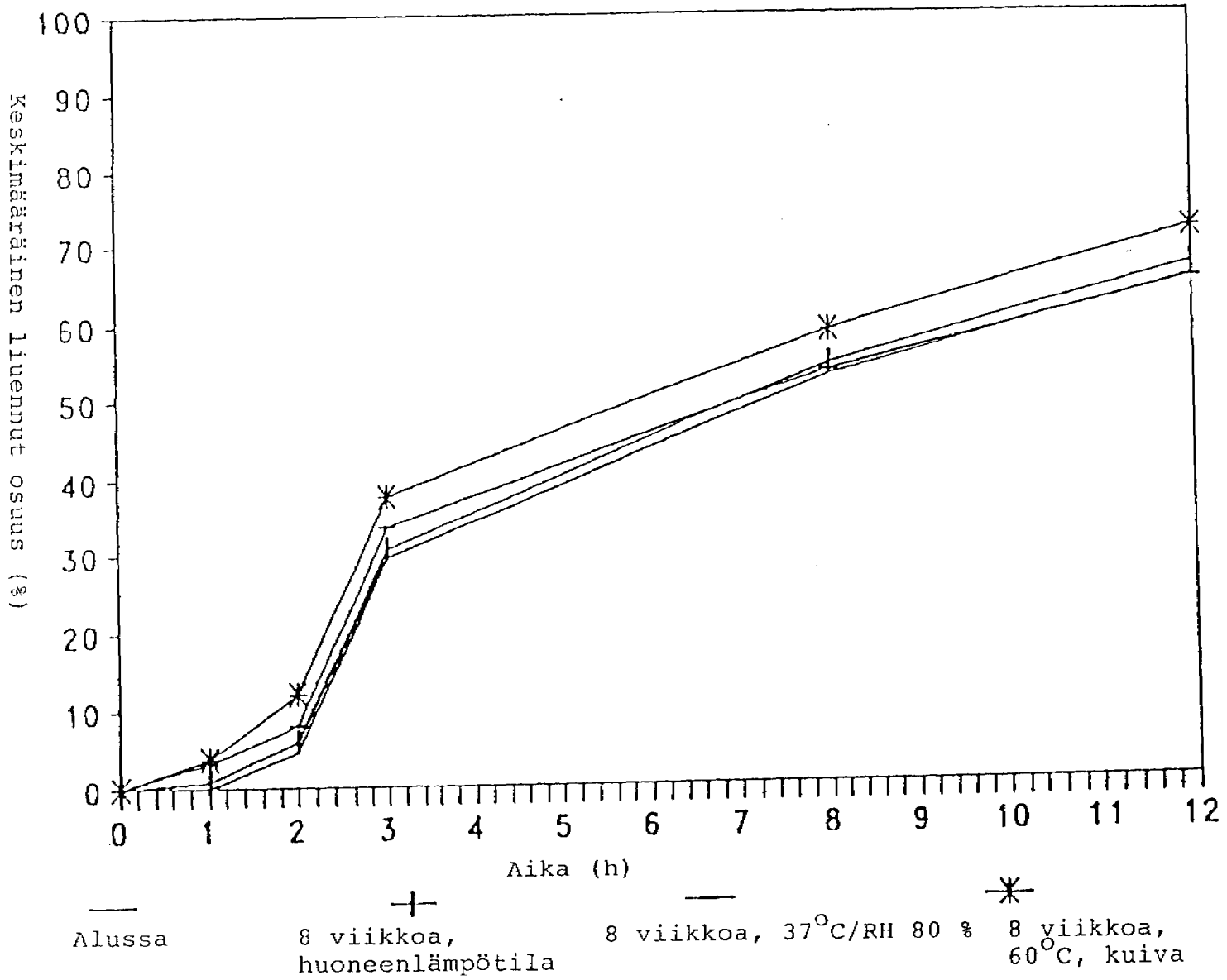


FIG. 5

Esimerkki 1 - Hydromorfoni-HCl:n alkuliukeneminen erilaisten kovetusolosuhteiden jälkeen

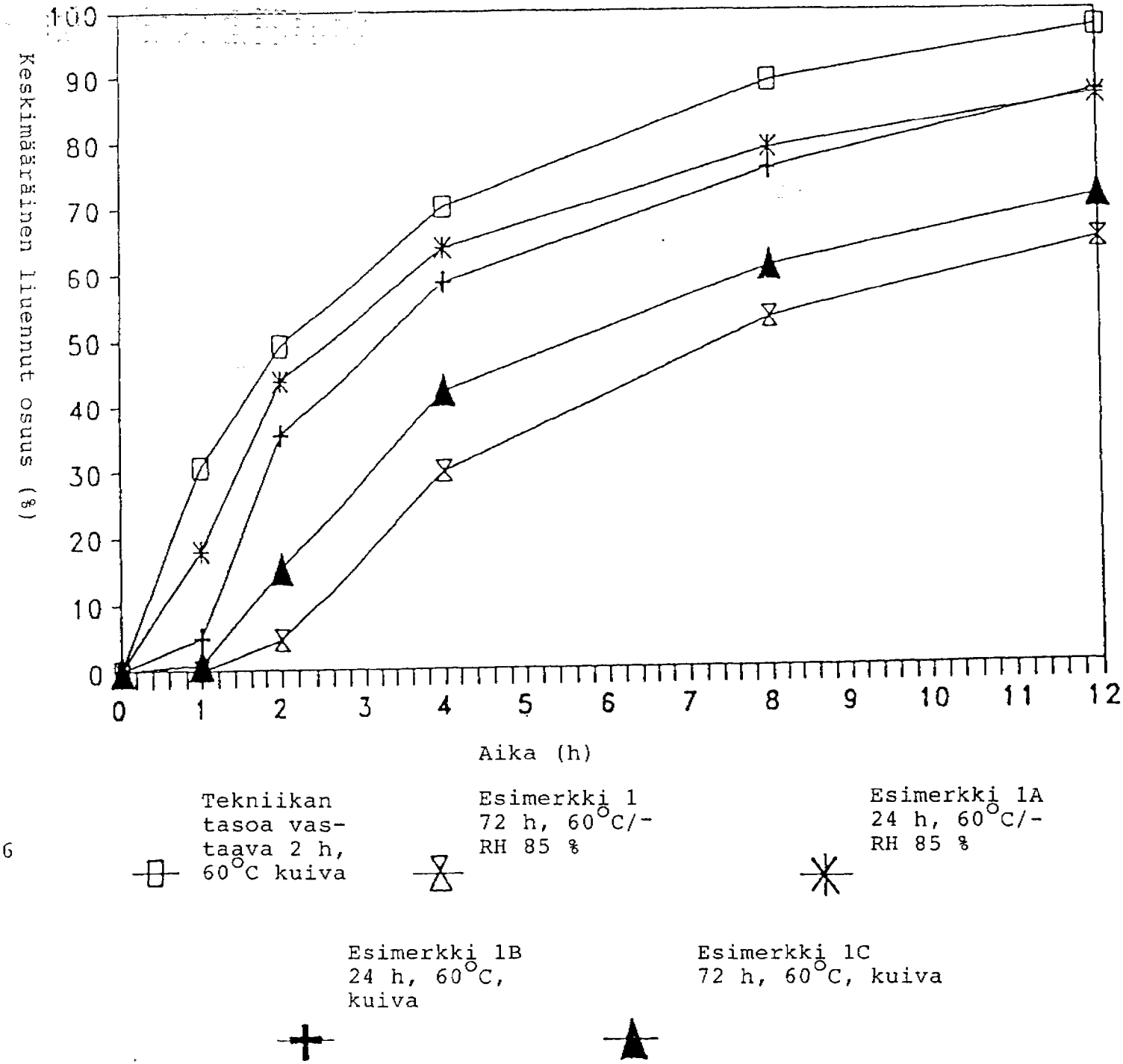


FIG. 6