



SUOMI-FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT**

85439

C (10) Patentansökan för läkemedelspreparat
Publicerad enligt 107 § 1 mom. 1988

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61K 9/52, 9/14, 9/22, 9/54

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	853934
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	09.10.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	08.02.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	09.10.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.01.92
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	DK85/00006
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
10.02.84 DK 621/84 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Benzon Pharma A/S, Helseholmen 1, 2650 Hvidovre, Danmark, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Kjoernaes, Kim, Trekronergade 25, 2500 Valby, Danmark, (DK)
2. Linnemann, Joergen, Alkmaar Allé 40, 2791 Dragoer, Danmark, (DK)

(74) Asiamies - Ombud: Forssén & Salomaa Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä suun kautta annettavan, hallitun vapautumisen mahdollistavan lääkeainevalmisteen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ett läkemedelspreparat som doseras oralt och möjliggör en kontrollerad frigörelse

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 813531 (A 61K 9/30), EP A 77956 (B 01J 13/02), US A 2928770 (424-21),
WO A 84/00004 (A 61K 9/26)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Suun kautta annettavan, farmaseuttisen, hallitun vapautumisen mahdollistavan, lukuisista yksiköistä muodostuvan lääkeainevalmisteen sisältämät erilliset yksiköt, jotka sisältävät aktiivista ainetta, päällystetään veteen olennaisesti liukenemattomalla, mutta veden diffuusion sallivalla, hallitun vapautumisen mahdollistavalla päällysteellä, joka koostuu

- 1) sisemmistä kalvomaisesta kerroksesta, joka käsittää homogeenisena yhdistelmänä veteen dispergoituvaa, kalvon muodostavaa ainetta sekä polymeeristä ainetta, joka tekee päällyksestä kokoonpuristuvan; ja
- 2) valinnaisesti ulommasta kalvomaisesta kerroksesta, joka käsittää kalvon muodostavaa ainetta, jolla yksiköiden välistä adheesiota kohonneissa lämpötiloissa voidaan estää ja jolla yksiköiden valuvuutta parannetaan.

Päällyksen muodon muuttuminen on riittävän muovautuvaa, joten päällyksen muodon muuttumiset eivät johda näiden kokoonpuristuneiden päällystettyjen yksiköiden sisältämän aktiivisen aineen vapautumisominaisuuksien merkittäviin muutoksiin.

De enskilda enheterna i ett farmaceutiskt läkemedelspreparat, som ges oralt, och som möjliggör en kontrollerad frigörelse och består av flera enheter, vilka enheter innehåller aktivt ämne, beläggs med en väsentligen vattenolöslig beläggning som dock tillåter diffusion av vatten och möjliggör en kontrollerad frigörning, som består av

- 1) ett inre lager i filmform som innefattar som en homogen kombination ett filmbildande ämne som dispergeras i vatten samt ett polymeriskt ämne, som gör beläggningen sammanpressbar; och
- 2) valbart av ett yttre lager i filmform, som innefattar ett filmbildande ämne, med vilken adhesionen mellan enheterna kan hindras vid höjda temperaturer och med vilken flytharheten av enheterna förbättras.

Beläggningen möjliggör en tillräcklig plastisk deformabilitet och resulterar inte i några signifikanta ändringar i frigöringsegenskaperna av sammanpressade beläggningseinheter i förhållande till icke-sammanpressade belagda enheter.

Menetelmä suun kautta annettavan, hallitun vapautumisen mahdollistavan lääkeainevalmisteen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ett läkemedelspreparat som doseras oralt och möjliggör en kontrollerad frigörelse

5

Keksinnön kohteena on menetelmä suun kautta annettavan, farmaseuttisen, hallitun vapautumisen mahdollistavan, lukuisista yksiköistä muodostuvan lääkeainevalmisteen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että
10 aktiivista ainetta sisältävät erilliset yksiköt päällystetään veteen olennaisesti liukenemattomalla, mutta veden diffundoitumisen sallival-
la, hallitun vapautumisen mahdollistavalla päällysteellä.

Tämä keksintö liittyy siis suun kautta annettavaa, farmaseuttiseen,
15 hallitun vapautumisen mahdollistavaan, useista yksiköistä muodostuvaan annostusmuotoon, jossa aktiivista ainetta sisältävät erilliset yksiköt on päällystetty vesipohjaisella, diffuusion sallivalla päällysteellä.

TEKNINEN TAUSTA

20

Monet fysiologiset tekijät vaikuttavat sekä siirtymäaikaan mahasuolistoalueessa että lääkeaineen vapautumiseen hallitun vapautumisen mahdollistavasta annostusmuodosta, ja täten lääkeaineen joutumiseen systeemi-
seen (koko organismijärjestelmään vaikuttavaan) kiertoon. Täten annos-
25 tusmuodot tulisi suunnitella siten, etteivät tällaiset muuttuvat tekijät häiritse tuotteen tehokkuutta ja turvallisuutta.

Suurena annoksena annettavalla lääkeainevalmisteella voidaan ihmisissä saavuttaa toistettava vatsa-suolistoalueen siirtymäaika ainoastaan
30 siten, että käytetään hallitun vapautumisen mahdollistavaa, useasta yksiköistä muodostuvaa annostusmuotoa.

Käsitteellä "hallitun vapautumisen mahdollistava, useista yksiköistä muodostuva lääkeainevalmiste" (Bechgaard & Hegermann Nielsen, 1978)
35 tarkoitetaan lukuisia (tyypillisesti vähintään 100), yksittäin päällystettyjä (tai "mikrokapseloituja") yksiköitä käsittävää farmaseuttista lääkeainevalmistetta, joka sisältää nämä yksiköt sellaisessa muodossa, että ne vapautuvat tästä lääkeainevalmisteesta, kun lääkeainevalmiste

hajoaa lääkeainevalmistetta suun kautta nauttineiden eläinten, ihmiset mukaan lukien, vatsassa. Lukuisista yksiköistä muodostuva lääkeainevalmiste voi tyypillisesti olla vatsassa hajoava kapseli, jolloin nämä lukuisat, kapselin sisältämät yksittäiset päällystetyt yksiköt vapautuvat, tai vatsassa hajoava tabletti, jolloin nämä lukuisat, alunperin tabletiksi yhdistetyt päällystetyt yksiköt vapautuvat.

Lääkeaineen vapautumista hallitun vapautumisen mahdollistavasta annostusmuodosta säätelee tavallisesti joko päällysteen läpi tapahtuva diffuusio tai päällysteen eroosio, esimerkiksi entsyymeistä tai pH:sta riippuvana prosessina. pH:sta riippumattoman diffuusion merkitys toistettavien vapautumisnopeuksien saamista ja kohteen sisäisten sekä kohteiden välisten vaihteluiden minimointia ajatellen on tunnettua (brittiläinen patenttijulkaisu GB 1 468 172 ja Bechgaard & Baggesen, 1980). Samoin on tunnettua, että lääkeaineen hallittu vapautuminen in vivo voidaan saavuttaa, mikäli lukuisista yksiköistä muodostuvan annostusmuodon päällyste hajoaa suolistossa eroosioprosessina (Green, 1966; McDonald et al., 1977; Bogentoft et al., 1978).

Molempien edellä mainitun tyyppisen, hallitun vapautumisen mahdollistavan, monista yksiköistä muodostuvan lääkeainevalmisteen muodostamistekniikan tavoitteena on aktiivisen aineen hallittu vapautuminen ennalta määrättyllä tavalla, jotta lääkeaineen huippupitoisuutta plasmassa saataisiin alennetuksi ja viivästetyksi kuitenkin vaikuttamatta vapautuviin lääkeainemääriin. Plasman huippupitoisuuden alenemisestä johtuen epätoivottujen sivuvaikutusten esiintymistodennäköisyyttä voidaan pienentää ja plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen tarvittavan ajan pitenemisestä sekä sen jakson, jonka aikana lääkeainetta on lääkinnallisesti aktiivisena pitoisuutena plasmassa, pitenemisestä johtuen lääkeaineen antamistiheyttä voidaan harventaa kerran tai kaksi kertaa päivittäin otettaviksi annoksiksi, potilaan toiveita paremmin vastaten.

Hallitun vapautumisen mahdollistavan, lukuisista yksiköistä muodostuvan annostusmuodon etuna on lisäksi se, että aktiivisen aineen suurilta paikallisilta pitoisuuksilta maha-suolisto-järjestelmässä välttyään, koska yksiköt jakautuvat vapaasti koko ruuansulatuskanavan alueelle,

vatsan tyhjenemisestä riippumatta. Mikäli vatsan limakalvo on herkempi aktiiselle aineelle kuin suoliston limakalvo, niin tällöin käytetään mieluiten sellaisia hallitun vapautumisen mahdollistavia lääkeainevalmisteita, joilla aktiivisen aineen vapautuminen vatsan alueella välte-

5 tään; tämän tyyppiset lääkeainevalmisteet ovat hallitun vapautumisen mahdollistavia, lukuisista yksiköistä muodostuvia valmisteita, joiden päällysteet vastustavat olennaisesti vatsassa vallitsevia olosuhteita.

Tämä keksintö liittyy lukuisista yksiköistä muodostuviin annostelumuo-

10 toihin, joiden päällyste sallii diffuusion.

Alalla jo tunnetuissa, diffuusion sallivasti päällystetyissä, hallitun vapautumisen mahdollistavissa, lukuisista yksiköistä muodostuvissa lääkeainevalmisteissa on käytetty sellaisia diffuusiokalvon muodostavia

15 päällysteseoksia, jotka sisältävät orgaanisiin liuottimiin, kuten iso-propanoliin, etanoliin, asetoniin tai näiden seoksiin liuotettuja tai dispergoituja, synteettisen kalvon muodostavia aineita. Vaikka näiden päällysteseosten etuna onkin se, että kalvon muodostavat aineet ovat sinänsä diffuusiota sääteleviä, toisin sanoen niitä muuntamatta tai

20 niihin mitään lisäämättä, ja ettei muodostunut kalvo ole tahmea, niin kuitenkin niihin liittyy vakavia ympäristöllisiä ja valmistusmenetelmän taloudellisuudesta johtuva haittoja:

Orgaanisten liuottimien käyttö johtaa ympäristön saastumiseen, räjähdysvaaraan sekä terveydellisiin haittoihin, mikäli valmistuksessa ei

25 käytetä kalliita kierrätystoimenpiteitä, kuten märkäerotintornien avulla tapahtuvaa kierrätystä, ja se seikka, että kalvon muodostavien päällysteseosten kuiva-ainepitoisuus on alhainen (tavallisesti alle 15 paino-%), johtaa pitkiin valmistusprosesseihin aiheuttaen prosessille

30 alhaisen tehokkuuden.

Ympäristöä ja valmistusprosessin taloudellisuutta ajatellen vesipohjaiset, kalvon muodostavat päällysteseokset ovat toivottavampia; tämä

35 keksintö kohdistuu vesipohjaisten kalvopäällysteiden kehittämiseen.

Keksinnön mukainen menetelmä on pääasiassa tunnettu siitä, että yksiköt päällystetään pinnoitteella, joka käsittää homogeenisen yhdistelmän, joka muodostuu veteen dispergoituvasta, kalvon muodostavasta aineesta ja päällyksen kokoonpuristuvaksi tekevästä veteen liukenevasta polymeerisestä aineesta.

Tässä keksinnössä saadaan aikaan suun kautta annettava, farmaseuttinen, hallitun vapautumisen mahdollistava, lukuisista yksiköistä muodostuva lääkeainevalmiste, jossa aktiivisen aineen sisältävät yksittäiset yksiköt on päällystetty olennaisesti veteen liukenemattomalla, mutta veden diffuusion sallivalla, hallitun vapautumisen mahdollistavalla päällysteellä, joka koostuu

1) sisemmästä kalvomaisesta kerroksesta, joka käsittää homogeenisena yhdistelmänä veteen dispergoituvaa, kalvon muodostavaa ainetta ja päällyksen kokoonpuristuvaksi tekevää polymeeristä ainetta, ja

2) valinnaisesti ulommasta kalvomaisesta kerroksesta, joka käsittää kalvon muodostavaa ainetta, jolla yksiköiden välistä adheesiota kohonneissa lämpötiloissa voidaan välttää ja jolla yksiköiden valuvuutta parannetaan.

Kuten esimerkeissä esitetyissä kokeellisista tiedoista voidaan nähdä, yllättävästi on todettu, että polymeerisen aineen, joka kykenee muodostamaan jatkuvan faasin veteen dispergoituvaan, kalvon muodostavaan aineeseen, lisääminen johtaa päällysteeseen, joka viivästyttää ja säätelee sisemmän kalvomaisen kerroksen läpi tapahtuvaa diffuusiota käytökelpoisella ja toistettavalla tavalla, jolloin päällystettyjen yksiköiden erääksi tunnusomaiseksi piirteeksi saadaan hallitun vapautumisen mahdollistava ominaisuus, ja että lisäksi tämä päällyste on kokoonpuristuva. Tässä yhteydessä päällyksen ominaisuutta kuvaava käsite "kokoonpuristuvuus" viittaa päällysteeseen, jossa muodon vääristymien muovailtavuus on riittävää aiheuttaakseen merkityksettömiä muutoksia vapautumisominaisuuksiin kokoonpuristuneissa, päällystetyissä yksiköissä verrattuna niihin päällystettyihin yksiköihin, jotka eivät ole puristuneet kokoon. Yllättäen ollaan todettu, että tällainen kokoonpuris-

5 tuvuus voidaan saada aikaan siten, että kalvon muodostava aine sekoite-
taan homogeenisesti sellaisen polymeerisen aineen kanssa, joka polyme-
erinen aine toimii vahvistavana aineena tekemällä kerroksesta kovemman
ja parantamalla sen muodon vääristymien muovailtavuutta. Tässä yh-
5 teydessä käytetyllä käsitteellä "kykenee muodostamaan jatkuvan faasin"
pyritään tarkoittamaan sitä, että tämä polymeerinen aine kykenee sinän-
sä, toisin sanoen siihen muita komponentteja sekoittamatta, muodosta-
maan jatkuvan faasin (toisin sanoen sulattamalla tai liuottamalla,
jonka jälkeen liuotin poistetaan), ja että se muodostaa homogeenisen
10 hilamaisen rakenteen sisempään kerrokseen. Käsitteellä "homogeeninen"
pyritään tarkoittamaan sitä, että näitä kahta komponenttia on läsnä
koko sisemmässä kerroksessa samassa suhteessa ja että ne ovat tasaises-
ti jakautuneet toinen toisiinsa. Tässä yhteydessä käytetyllä käsitteel-
lä "diffuusion salliva päällyste" tarkoitetaan päällystä, joka ei hajoa
15 vedessä eikä liukene siihen, mutta joka sallii yksikön sisältämän ak-
tiivisen aineen kulkea lävitseen. Tämän käsitteen tarkoituksena on
kattaa myös niin kutsutut suolimaaiset (enteeriset) päällysteet, joiden
ominaisuudet happamassa pH:ssa ovat samankaltaiset kuin tavanomaisten,
diffuusion sallivien päällysteiden ominaisuudet.

20

Tämän keksinnön tavoitteiden saavuttamiseksi tarkastellut, veteen dis-
pergoituvat, kalvon muodostavat aineet ovat farmaseuttisesti hyväksyt-
täviä, kalvon muodostavia polymeerejä, jotka ovat olennaisesti veteen
liukenemattomia, mutta jotka sallivat veden diffuusion. Esimerkkeinä
25 tällaisista aineista mainittakoon selluloosan johdannaiset, silikonin
polymeerit ja kopolymeerit, vinyylin polymeerit ja kopolymeerit, akryy-
lyn polymeerit ja kopolymeerit sekä biologisesti hajoavat polymeerit,
kuten polyaminohapot, polymaitohappo, sen kopolymeerit ja niiden joh-
dannaiset tai seokset. Erityisemmin kalvon muodostava aine valitaan
30 ryhmästä, joka käsittää etyyli-selluloosan ja anionisten tai ionittomien
poly(met)akryylihapon estereiden kopolymeraatin, hydroksipropyylimetty-
yli-selluloosaftalaatin, selluloosa-asetaattiftalaatin, polyvinyyliase-
taattiftalaatin sekä vinyyliasetaatin ja krotonihapon väliset kopoly-
meraatit.

35

Pääallysteeseen keksinnön mukaisesti sisällytetty polymeerinen aine voi olla mitä tahansa farmaseuttisesti hyväksyttävää polymeeristä ainetta, joka saa aikaan pääallysteen toivotun kokoonpuristuvuuden. Sisällytettävän polymeerisen aineen määrä riippuu tämän polymeerisen aineen ominaisuuksista, erityisesti sen kalvon muodostukseen liittyvistä ominaisuuksista, sen kovuudesta ja sen muovailtavuudesta. Tästä huolimatta on tärkeätä, että tämä polymeerinen aine on sellaista, että se myötävaikuttaa adheesiota estävien ominaisuuksien muodostumiseen sisempään kalvomaiseen kerroksen pääallystämisen aikana.

10

Sisempään kalvomaiseen kerrokseen sisällytettävä polymeerinen aine on mieluiten veteen liukenevaa polymeeristä ainetta, koska ne aineet, jotka saostetaan vesiliuoksesta pääallystämisprosessin aikana, saadaan helpommin homogeenisesti sekoitetuksi kalvon muodostavan aineen kanssa, jota ainetta sisempi kalvomainen kerros sisältää. Tyypillisiä esimerkkejä tällaisista polymeerisistä aineista ovat polyvinyylipyrrolidoni, polyalkyleenien glykolit, kuten polyetyleeniglykoli, sekä selluloosan johdannaiset, kuten hydroksipropyyliselluloosa, karboksimeytyyliselluloosa, metyyliiselluloosa, propyyliiselluloosa, hydroksietyyliiselluloosa, karboksietyyliiselluloosa, karboksimeytyyli-hydroksietyyliiselluloosa, hydroksimeytyyliselluloosa, karboksimeytyylietyyliiselluloosa, metyylihydroksipropyyliselluloosa tai hydroksipropyylimetyyliiselluloosa.

25

Tavallisesti tätä polymeeristä ainetta on läsnä sisemmässä kalvomaisessa kerroksessa noin 1-10 paino-%, erityisesti noin 2-8 paino-% ja mieluiten noin 4 paino-% olevana määränä sisemmän kalvomaisen kerroksen sisältämän, kalvon muodostavan aineen määrän suhteen. Tämä aine on veteen liukenevaa ainetta, kuten jotakin edellä mainittua ainetta, ja on tärkeätä, ettei sitä sisällytetä sellaisia määriä, jotka merkittävästi alentaisivat, tai jopa tuhoaisivat ylläpidetyn vapautumisvaikutuksen.

30

Samoin tämän keksinnön mukaisesti ollaan todettu, että joissakin tapauksissa on edullista sisällyttää sisempään kalvomaiseen kerrokseen ylimääräistä, adheesiota vastaan vaikuttavaa ainetta. Kuitenkin polymeerisen aineen adheesiota torjuvasta vaikutuksesta johtuen tätä ad-

35

heesiota vastaan vaikuttavaa ainetta täytyy lisätä ainoastaan pieniä määriä (mikäli lainkaan), mikä on toivottavaa, sillä tähän tarkoitukseen tavallisesti käytetyt, adheesiota vastaan vaikuttavat aineet eivät edistä toivottua, ylläpidettyä vapautumista ja ne edellyttävät usein

5 päälystemateriaalin suurempien määrien käyttöä, mikä puolestaan pidentää päälystämisprosessia. Tämä ylimääräinen adheesiota torjuva aine on mieluiten hienojakoista, olennaisesti liukenematonta, farmaseuttisesti hyväksyttävää, kostuttamatonta jauhetta, jolla on päälysteessä

10 adheesiota vastustavaa vaikutusta. Esimerkkeinä näistä adheesiota vastaan vaikuttavista aineista mainittakoon metalliset stearaatit, kuten magnesiumstearaatti tai kalsiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, tai mineraaliaineet, kuten kalsiitti, veteen olennaisesti liukenemattomat kalsiumfosfaatit tai veteen olennaisesti liukenemattomat kalsiumsulfaatit, kolloidaalinen silika, titaanidioksidi, bariumsulfaatit,

15 vedytetyt alumiinisilikaatit, kidevettä sisältävät alumiini-kaliumsilikaatit ja talkki. Suositeltavin adheesiota torjuva aine on talkki. Tätä adheesiota torjuvaa ainetta, kuten esimerkiksi talkkia, sisällytetään päälysteeseen mieluummin 1-50 paino-% olevana määränä, erityisesti noin 5-30 paino-% olevana määränä ja mieluiten noin 15 paino-% olevana määränä sisemmän kalvomaisen kerroksen painosta. Tämän adheesiota vastustavan aineen partikkelikoon tulisi tavallisesti olla noin alle 40 μm , sillä pienikokoisia partikkeleita käytettäessä saavutetaan suurempi

20 pinnan ala; seurauksena oleva suurempi adheesiota vastustava vaikutus mahdollistaa pienempien adheesiota torjuvien aineen määrien käytön.

25 Tämä partikkelikoko tulisi myös valita siten, että adheesiota torjuvan aineen sedimentoitumiselta päälysteseoksessa vältytään ja että päälystyslaitteen suuttimien ja putkien tukkeentuminen estyy.

Ollaan todettu, että polymeerinen aine estää steerisest i kalvon muodostavan aineen koaguloitumisen, joten tällainen koaguloituminen sekä sen seurausta oleva, kalvon muodostavalle aineelle ominainen jatkuvan faasin muodostuminen vaatii pitkähkön ajanjakson. Tämä tarkoittaa sitä, ettei aktiivisen aineen toistettavan vapautumisnopeuden säilyttäminen ole mahdollista, koska tällaisen päälysteen tapauksessa vapautumisnopeus on todettu alenevaksi. Yllättävästi ollaan todettu, että yksiköitä

35 lämmittämällä kalvon muodostavan aineen koaguloituminen nopeutuu, jol-

loin pääallysteen diffuusio-ominaisuudet eivät enää muutu ajan mittaan, jolloin edellä esitetysti pääallystetyistä yksiköistä muodostuva farmaseuttinen lääkeainevalmiste pysyy stabiilina varastoitaessa.

- 5 Saattaa olla mahdollista, että lämmittäminen voidaan suorittaa ilman ylimääräisiä toimenpiteitä, sillä useita, tässä keksinnössä käytetyn tyyppisiä, kalvon muodostavia aineita voidaan lämmittää toivottuun lämpötilaan ilman, että siihen liittyy käsittelyvaikeuksia. Kuitenkin monien kalvon muodostavien aineiden taipumuksena on muuttua lämmitet-
- 10 täessä tahmeiksi, joten näissä tapauksissa saattaa olla välttämätöntä varustaa yksiköt ylimääräisellä suojaavalla kerroksella, joka on valmistettu sellaisesta aineesta tai aineiden seoksesta, joka on adheesiota torjuvaa kohonneissa lämpötiloissa ja joka myös mieluiten parantaa pääallystettyjen yksiköiden valuvuutta.
- 15 Yleissääntönä voidaan sanoa, että ulomman kalvomaisen kerroksen sisältämä, kalvon muodostama aine on sellaista, että se on adheesiota estävää yli noin 40°C:n lämpötiloissa, erityisesti yli noin 50°C:n lämpötiloissa, esimerkiksi lämpötiloissa, jotka ovat suurin piirtein alueella
- 20 la 60-120°C. Kuitenkin ominaisuuksiltaan toivotunlaisen, kalvon muodostavan aineen valinnassa voidaan soveltaa muitakin kriteereitä. Esimerkiksi joissakin tapauksissa saattaa olla edullista saada aikaan ylimääräistä, ylläpidettyä vapautumisvaikutusta, jolloin ulompikin kerros voisi toimia diffuusion lisäesteenä koko ruuansulatuskanavassa, tai
- 25 jonka kerroksen ainoastaan suolistonesteet kykenevät liuottamaan (enterinen pääallyste). Edelleen ulompi kerros saattaa myös lisäksi sisältää jotakin aktiivista ainetta, joka voi joko olla sitä samaa ainetta, jota yksiköt sisältävät, ja joka on esimerkiksi suunniteltu välittömästi vapautuvaksi, tai joka voi olla jotakin toista, edullisesti tämän
- 30 lääkeaineen kanssa samanaikaisesti annettavaa lääkeainetta. Nämä lisäksi mainitut ominaisuudet eivät kuitenkaan ole olennaisia, ja tähän tarkoitukseen sopivia, kalvon muodostavia aiheita on löydettävissä useimmista, kalvon muodostavia aineita käsittävistä luokista.
- 35 Esimerkkejä tällaisista aineista ovat diffuusion sallivat pääallystemateriaalit, kuten etyyliiselluloosa tai enteriset pääallystemateriaalit,

kuten anioniset poly(met)akryylihapon esterit, hydroksipropyylimetyyli-
selluloosaftalaatti, selluloosa-asetaatiftalaatti, polyvinyliasetaat-
tiftalaatti, polyvinyliasetaattiftalaatin ja krotonihapon väliset
5 kopolymeraatit, tai niiden seokset, tai vesiliukoiset päällystemateri-
aalit, kuten vesiliukoiset selluloosan johdannaiset, esimerkiksi hyd-
roksipropyyliselluloosa, karboksिमetyyliselluloosa, metyyli-selluloosa,
propyyli-selluloosa, hydroksietyyli-selluloosa, karboksietyyli-selluloosa,
karboksिमetyylihydroksietyyli-selluloosa, hydroksिमetyyliselluloosa,
karboksिमetyylietyyli-selluloosa, metyylihydroksipropyyliselluloosa ja
10 hydroksipropyylimetyyliselluloosa. Tällä hetkellä suosituin kalvon
muodostava aine ulompaa kerrosta varten on itse asiassa hydroksipropy-
ylimetyyliselluloosa, vaikkakin, kuten edellä on mainittu, se on vesili-
uokoista, eikä täten myötävaikuta vapautumisen viivästymiseen. Kalvon
muodostavan, suojaavan aineen kerroksen ei tarvitse olla erityisen
15 paksu, ja sitä käytetään tavallisesti noin 0,1-10 paino-%, erityisesti
noin 0,5-5 paino-% ja mieluiten noin 1 paino-% suuruisina määrinä pääl-
lystämättömien yksiköiden painosta.

Tämän keksinnön mukaisesti ollaan todettu, että ulomman kerroksen niitä
20 ominaisuuksia, jotka liittyvät päällystetyissä yksiköissä olevan jau-
heen valuvuuden parantamiseen, voidaan parantaa huomattavasti, mikäli
siihen sisällytetään voitelevaa ainetta seoksena kalvon muodostavan
aineen kanssa. Tämä voiteleva aine on mieluiten läsnä hienojakoisena,
farmaseuttisesti hyväksyttävänä jauheena, kuten metallisena stearaatti-
25 na, esimerkiksi magnesiumstearaattina tai kalsiumstearaattina, mikrobi-
teisenä selluloosana, tai mineraalisena aineena, kuten titaanidioksidi-
na, kalsiittina, kalsiumfosfaattina, kalsiumsulfaattina, kolloidaalise-
na silikana, bariumsulfaatteina, vedytettyinä alumiinisilikaatteina tai
kidevettä sisältävinä alumiinikaliumsilikaatteina. Voiteleva aine on
30 mieluiten talkkia.

Tämän keksinnön avulla aikaansaattujen lukuisista yksiköistä muodostuvi-
en lääkeainevalmisteiden erilliset yksiköt ovat tavallisesti joko pääl-
lystettyjä kiteitä tai pellettejä (päällystettyjä ytimiä). Pellettien
35 tapauksessa ydin koostuu aktiivisen aineen ja täyteaineiden yhdistel-
mästä. Laajasti alalla jo käytössä oleva ydintyyppi (katso esimerkiksi

eurooppalainen patenttihakemus, julkaisunumero 0 0130 262), on olennaisesti pallomainen partikkeli, jonka koko on noin 0,5-1 mm, ja joka muodostuu täyteaineesta (-aineista), jonka pinnalle on levitetty aktiivista ainetta. Tyypillisiä tämän tyyppin ytimiä ovat niin kutsutut keskenään erilaiset ("non-pareil") ytimet, joissa täyteaineet ovat sakkaaroosia olevien pallomaisten partikkeleiden muodossa. Samoin tunnettua on, esimerkiksi brittiläisen patenttijulkaisun GB 1 468 172 perusteella, sellaista ytimien valmistaminen, jotka ytimet ovat olennaisesti homogeenisia poikkileikkaukkauspintansa suhteen. Tässä yhteydessä käsitteellä "ytimet, jotka poikkileikkaukkauspintansa suhteen ovat olennaisesti homogeenisia" tarkoitetaan sellaisia ytimiä, joissa aktiivinen aine ei sijaitse ytimen rungon pinnalla ulommaisena kerroksena, toisin sanoen tällöin tarkoitetaan tavallisesti ytimiä, joiden rungon koko poikkileikkaukspinta sisältää olennaisesti samantyyppistä, aktiivisen aineen sisältämistä mikropartikkeleista muodostuvaa seosta, toisin kuin non-pareil-tyyppiset ytimet, joista kukin käsittää täyteaineesta muodostuvan rungon, jonka pinnalle on levitetty aktiivista ainetta, ja toisin kuin päällystetyt kideyksiköt, jotka ovat olennaisesti monoliittisiä kiteitä. Tämän määritelmän perusteella on ymmärrettävissä, että ne ytimet, jotka poikkileikkaukkauspintansa suhteen ovat olennaisesti homogeenisia, koostuvat tavallisesti aktiivisen aineen ja täyteaineen (-aineiden) seoksesta (ja huolimatta käsitteestä "homogeeninen" tämä seos ei välttämättä ole kvantitatiivisesti eikä kvalitatiivisesti homogeenista partikkelin koko poikkileikkauksen osalta, vaan siinä voi esiintyä esimerkiksi yhden tai useamman aineosan pitoisuusgradientteja) tai ne voivat koostua olennaisesti pelkästään muussa kuin monoliittisessä muodossa olevasta aktiivisesta aineesta, esimerkiksi aktiivisen aineen kiteisten tai amorfisten partikkeleiden sintratusta massasta. Seuraavassa kuvauksessa ja patenttivaatimuksissa tällaisia poikkileikkaukspinnaltaan olennaisesti homogeenisia ytimiä kutsutaan lyhyiden vuoksi usein yksinkertaisesti "ytimiksi".

Tämän keksinnön avulla aikaansaatu suun kautta annettava, farmaseuttinen, hallitun vapautumisen mahdollistava, useista yksiköistä muodostuva lääkeainevalmiste on tyypillisesti lukuisia yksiköitä, tyypillisesti yli 100 yksikköä sisältävä kapseli, lukuisia yksiköitä, tyypillisesti

5 yli 1000 yksikköä sisältävä pussimainen valmiste tai lukuisista yksiköistä, tavallisesti yli 100 yksiköstä valmistettu tabletti, joka on valmistettu siten, että se hajoaa olennaisesti välittömästi vatsaan jouduttuaan lukuisiksi erillisiksi yksiköiksi, jotka jakaantuvat vapaasti vatsan ja suoliston käsittävään ruuansulatuskanavaan.

10 Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettu farmaseuttinen lääkeainevalmiste voi myös olla sellainen, että siinä edellä kuvatun kaltaiset yksiköt, toisin sanoen diffuusion sallivasti päällystetyt yksiköt on yhdistetty samaa tai jotakin toista aktiivista ainetta sisältäviin päällystämättömiin yksiköihin, joista tämä aktiivinen aine vapautuu välittömästi, ja/tai diffuusiota estävästi päällystettyihin yksiköihin, joiden päällyste on valittu hydrofiilisisistä päällysteistä, hydrofobisista päällysteistä, vesipohjaisista päällysteistä ja orgaanisista päällysteistä, joilla yksikköön saadaan aikaan toivottuja ominaisuuksia, kuten happojen tai alkaalisten aineiden sietokykyä, varastoisstabiilisuutta, makua parantavia ominaisuuksia, valostabiilisuutta, värjäytymistä, parempia käsiteltävyysominaisuuksia, jne. Diffuusion sallivasti päällystettyjen ja päällystämättömien tai diffuusion estävästi päällystettyjen yksiköiden välinen suhde valmisteessa voidaan sovittaa esimerkiksi valmisteen toivottujen vapautumisominaisuuksien perusteella, mutta diffuusion sallivasti päällystettyjen ja päällystämättömien tai diffuusion estävästi päällystettyjen yksiköiden välinen suhde on kuitenkin mieluiten suurin piirtein alueella 10:90-90:10.

25 Edellä mainittuja lääkeainevalmisteita voidaan valmistaa farmaseuttisessa teollisuudessa tunnetuilla menetelmillä. Tämän keksinnön mukaisen tabletin erityisen mielenkiintoinen muoto, erityisesti mikäli tabletin on tarkoitus sisältää suhteellisen suuria aktiivisen aineen määriä ja mikäli se tulee voida nielaista helposti, on päistään pyöristettyä sylinteriä olennaisesti vastaava muoto, jossa sylinterin kehän ympäri kulkee kohollaan oleva alue matalana vyöhykkeenä, ja jossa uurre, eikä tämän kehän ympäri kulkeva vyöhyke, jakaa sylinterin kahteen osaa, olennaisesti piirustuksessa esitetyllä tavalla. Esimerkkinä tällaisesta tabletista mainittakoon tabletit, joissa aktiivisena aineena on kaliumkloridin kiteitä, tabletin koon käsittäessä esimerkiksi 600 mg ja 750

mg kaliumkloridia, vastaavasti, ja joita tabletteja käytetään kalium-tason täydentäjinä potilaissa, jotka saavat virtsaneritykseen kohdistuvaa hoitoa.

5 Tämä keksintö kohdistuu siis menetelmään suun kautta annettavan, farmaseuttisen, hallitun vapautumisen mahdollistavan, lukuisista yksiköistä muodostuvan lääkeainevalmisteen valmistamiseksi, jossa menetelmässä

10 a) aktiivista ainetta sisältävät erilliset yksiköt päällystetään kalvon muodostavalla päällysteseoksella, joka käsittää veteen dispergoituina kalvon muodostavaa ainetta ja polymeeristä ainetta, joka polymeerinen aine estää yksiköiden välisen adheesion ja joka tekee sisemmästä kalvo-
maisesta kerroksesta kokoonpuristuvan;

15 b) täten päällystetyt yksiköt päällystetään valinnaisesti kalvon muodostavaa ainetta olevalla ulommalla kalvomaisella kerroksella, joka estää yksiköiden välisen adheesion kohonneissa lämpötiloissa ja joka parantaa päällystettyjen yksiköiden valuvuutta; ja

20 c) tämän jälkeen päällystetyt yksiköt lämmitetään sellaiseen lämpötilaan, jossa polymeerisen aineen kanssa homogeenisena seoksena oleva kalvon muodostava aine muodostaa jatkuvan faasin, jolloin syntyy päällyste, jonka diffuusio-ominaisuudet eivät muutu ajan mittaan.

25 KEKSINNÖN YKSITYISKOHTAINEN KUVAUS

Ytimet

30 Tämän keksinnön mukaisesti ytimet ovat mieluiten poikkileikkauspintansa suhteen olennaisesti homogeenisia ytimiä.

Tyypillisesti nämä ytimet valmistetaan rakeistamalla aktiivisen aineen partikkeleita yhdessä täyteaineen kanssa, jotka täyteaineet käsittävät mm. perusmassaa, kuten hiilihydraatteja ja niiden johdannaisia, esimerkiksi tärkkelystä ja tärkkelyksen johdannaisia, mm. mikrokiteistä selluloosaa, sideaineita, kuten selluloosan johdannaisia, esimerkiksi

metyyliiselluloosaa tai hydroksipropyylimetyyliiselluloosaa, polyetyleeniglykolia, polyvinyylipyrrolidonia, agaria tai gelatiinia, käsittelemällä niitä esimerkiksi suurinopeuksisessa sekoittimessa (jolloin saadaan suoraan muodoltaan kompakteja ytimiä) tai käsittelemällä niitä

5 kiertosekoittimessa, jonka jälkeen seos suulakepuristetaan halkaisijaltaan ennalta määrätyn suuruisiksi nauhoiksi, joka halkaisija on lähellä ytimelle toivottua, lopullista poikkileikkauksen ulottuvuutta, jonka jälkeen nauhoja käsitellään marumeraattorissa tai muussa vastaavassa

10 laitteessa muodoltaan kompaktien ytimien saamiseksi. Tavallisesti ytimien halkaisija on sovitettu siten, että päällystetyn ytimen halkaisijaksi saadaan noin 0,1-1,5 mm, erityisesti noin 0,4-1,0 mm, esimerkiksi noin 0,4-0,7 tai 0,7-1,0 mm.

Kiteet

15

Mikäli tämän keksinnön mukaisesti päällystetyt yksiköt ovat kiteitä, niin ne ovat tavallisesti kooltaan noin 0,1-1,5 mm, mieluiten niiden koko on suurin piirtein alueella 0,4-1,0 mm. Tärkeänä esimerkkinä sellaisesta aktiivisesta aineesta, jota voidaan käyttää kiteinä, mainittakoon kaliumkloridi.

20

Aktiivinen aine

Aktiivinen aine tämän keksinnön mukaisesti valmistetuissa lääkeainevalmisteissa voi olla mitä tahansa sellaista aktiivista ainetta, jota

25 voidaan antaa edullisesti hallitun vapautumisen mahdollistavana, lukuista yksiköistä muodostuvana lääkeainevalmisteena. Esimerkkejä sopivista aktiivista aineista on löydettävissä lähes kaikista lääkeaineryhmistä, joita ovat mm. virtsan eritystä edistävät aineet, kaatumatautia

30 hoitavat aineet, rauhoittavat aineet, rytmihäiriöitä poistavat aineet, reumalääkkeet, β -salpaajat, verisuonia laajentavat aineet, kipulääkkeet, keuhkoputkia laajentavat aineet, hormonit, vitamiinit, suun kautta nautittavat sokeritautilääkkeet, antibiootit, verenpainelääkkeet, tulehduslääkkeet, mikrobien kasvua torjuvat aineet, masennuslääkkeet,

35 polypeptidit (enkefaliinit ja endorfiinit), entsyymit ja mukopolysakkaridit.

Esimerkkeinä aktiivisista aineista voidaan mainita pindololi, kinidiini-
nin suolat, litiumkarbonaatti, asemetasiini, vinkamiini, dipyridamoli,
teofylliini, dekstoproksifeeni, amitriptyliini, hydraalatsiini, digok-
siini, furosemidi, propranololi, ibuprofeeni, lidokaiini, mepyramiini,
5 nitroglyseriini, klonidiini, disopyramidi, verapamil, kaptopril, prat-
sosiini, nifedipiini, parasetamoli ja indometasiini.

Eräiden näiden aineiden tunnusomaisena piirteenä on se, että niiden
liuokoisuus riippuu pH-arvosta, kun taas muiden liuokoisuus on pH:sta
10 riippumaton. Niitä aktiivisia aineita, joiden liuokoisuus riippuu pH:sta
(toisin sanoen joiden liuokoisuus muuttuu suhdetta $10:10^3$ vastaten
fysiologisella pH-alueella 1-7,5) sisällytetään ytimiin mieluiten yh-
dessä esimerkiksi edellä mainittujen puskuroivien aineiden kanssa,
jotta aktiivinen aine saataisiin liukenemaan olennaisesti ruuansulatus-
15 kanavassa esiintyvistä pH-vaihteluista riippumatta yksiköiden kulkiessa
ruuansulatuskanavan läpi.

Erityisen tärkeitä tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja lääke-
ainevalmisteita ovat ne valmisteet, joissa aktiivisena aineena, niitä
20 tapauksia lukuunottamatta, joissa käytetystä aktiivisesta aineesta
tiedetään, tai jonka tapauksessa farmakokineettiset ja/tai kliiniset
seikat osoittavat, että sen edullisena antotapana on hallitun vapautu-
misen mahdollistava, lukuisista yksiköistä muodostuva lääkeainevalmis-
te, on sellainen aine, joka ärsyttää vatsa-suolistoalueen limakalvoja,
25 kuten esimerkiksi asetyylisalisyylihappo, kaliumkloridi, litiumsuolat,
propionihapon johdannaiset, raudan suolat ja magnesiumin suolat.

Tämän keksinnön mukaista periaatetta sovellettaessa yksiköt jakaantuvat
vapaasti koko ruuansulatuskanavan alueeseen vatsan tyhjenemisestä riip-
30 pumatta, sillä nämä yksiköt ovat riittävän pieniä kulkeakseen mahapor-
tin läpi silloinkin, kun sen sulki-lihas on sulkeutuneena. Tämä mah-
dollistaa sen, että limakalvoihin kohdistuva pitoisuus on alhainen,
jolloin paikallisen ärsytyksen vaara saadaan mahdollisimman pieneksi.

Päällyste

Tämän keksinnön mukaisesti yksiköiden päälle levitetty diffuusion salliva päällyste (eli tavallisesti sisempi kalvomainen kerros) on sellainen diffuusion salliva päällyste, joka saadaan aikaan veteen tehdystä dispersiosta. Päällysteen levittäminen toteutetaan tyypillisesti leijutetissa tai säiliössä tapahtuvana päällystyksenä.

Esimerkkejä tämän keksinnön tavoitteisiin soveltuvista, diffuusion sallivista päällystemateriaaleista ovat ne päällysteet, jotka valitaan seuraavat päällystemateriaalit käsittävästä ryhmästä: akryylin polymeerit ja kopolymeerit, esimerkiksi akryylihapon etyyliestereiden ja metakryylihapon metyyliesterin väliset kopolymeraatit, kuten tuote Eudragit® E 30 D tai etyyliiselluloosa, kuten Aquacoat® ECD-30. Samojen periaatteiden mukaisesti voidaan myös käyttää enteerisiä päällystemateriaaleja, kuten hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaattia, esimerkiksi tuotteina HP 50 tai HP 55, polyvinyyliaasetatiftalaattia, esimerkiksi tuotteena Coateric®, selluloosa-asetatiftalaattia ja muita vastaavia.

20

Tämän keksinnön suositeltavimmassa suoritusmuodossa, jossa vahvistavana aineena käytetään veteen liukenevaa polymeeriä, kuten esimerkiksi hydroksipropyylimetyyliiselluloosaa, joka itse asiassa on suositeltavinta ainetta, päällysteseos sisempää kalvomaista kerrosta varten valmistetaan siten, että vettä lämmitetään sellaiseen lämpötilaan, jossa hydroksipropyylimetyyliiselluloosa ei ole veteen liukenevaa (toisin sanoen lämpötilaan, joka on suurin piirtein yli 60°C), ylimääräisesti käytettävä, adheesiota torjuva aine, kuten talkki, dispergoidaan tähän kuumaan veteen, millä saavutetaan se etu, että tämän seoksen pintajännitys suuremmissa lämpötiloissa on alhaisempi, ja hydroksipropyylimetyyliiselluloosa dispergoidaan tähän seokseen erillisinä partikkeleina. Dispergoimisen jälkeen seos jäähdytetään suurin piirtein alle 60°C:n lämpötilaan sitä sekoittaen, jolloin hydroksipropyylimetyyliiselluloosa liukenee. Tämän jälkeen tähän tuloksena olevaan, jäähdytettyyn seokseen lisätään kalvon muodostavaa ainetta sekoittaen, kunnes on saatu homogeeninen seos.

35

Tähän päällystemateriaaliin voidaan sekoittaa erilaisia täyteaineita, kuten pehmintimiä, inerttejä täyteaineita ja pigmenttejä, sinänsä tunnetulla tavalla.

- 5 Esimerkkeinä pehmentimistä mainittakoon triasetiini, tuote Myvacet™ 9-40T (asetyloitu monoglyseridi), rypsiöljy, oliiviöljy, sesamöljy, asetyylitributyylisitraatti, asetyylitrietyylisitraatti, glyseriini, sorbitoli, dietyylioksalaatti, dietyylimalaatti, dietyylifumaraatti, dietyylisukkinaatti, dietyylimalonaatti, dietyylitartraatti, tri-n-
10 butyylisitraatti, dibutyyliftalaatti, dietyyliftalaatti, dioktyyliftalaatti, dibutyylisebakaatti, trietyylisitraatti, tributyylisitraatti, glyserolitributyraatti, polyetyleeniglykoli, propyleeniglykoli ja näiden seokset. Pehmennintä käytetään tavallisesti 1-30 % suuruisina määrinä, päällysteseoksen kuiva-ainepitoisuudesta laskien.

15

- Kuitenkin tämän keksinnön mukaisesti tiettyjen polymeerien, erityisesti akryylipolymeerin, kuten akryylihapon etyyliesterin ja metakryylihapon metyyliesterin välisen kopolymeraatin tapauksessa ollaan todettu, ettei pehmentimen käyttäminen ole ehkä välttämätöntä, ja näin ollen tämän
20 keksinnön eräässä muodossa saadaan aikaan sellaisia yksiköitä, jotka on päällystetty pehmennintä sisältämättömällä päällysteellä, ja jossa erityisesti saadaan aikaan päällyste, joka perustuu akryylihapon etyyliesterin ja metakryylihapon metyyliesterin väliseen kopolymeraattiin, joka toimii kalvon muodostavana polymeerinä, joka tyypiltään on tämän
25 keksinnön mukainen.

- Sisemmän kalvomaisen kerroksen muodostavaa ainetta käytetään sellaisina määrinä, että päällystettyihin yksiköihin saadaan ennalta määrätyt liukenevuusominaisuudet. Tavallisesti sisemmän kalvomaisen kerroksen muodostavaa ainetta käytetään noin 1-30 paino-%, erityisesti noin 5-25
30 paino-% ja mieluiten noin 15 paino-% olevina määrinä päällystämättömien yksiköiden painosta laskien, aktiivisen aineen ennalta määrätyistä liukenevuusominaisuuksista ja toivotusta vapautumistaprofiilista riippuen.

- 35 Kuiva-aineen määrä kalvon muodostavassa päällysteseoksessa on tavallisesti noin 1-50 %, erityisesti 5-30 % ja tyypillisesti noin 20 %. Kal-

von muodostavassa päällysteseoksessa on edullista käyttää korkeata kuiva-aineen pitoisuutta, sillä tämä lyhentää sitä päällystämiseen kuluva-aikaa, joka on välttämätön riittävän päällysteen mudoostumiseen yksiköiden päälle.

5

Kuten edellä on mainittu, hydroksipropyylimetyyliselluloosa on suositeltavinta kalvon muodostavaa ainetta ulompaa kalvomaista kerrosta varten. Sen lisäksi, että tällä hetkellä suosituin hydroksipropyylimetyyliselluloosa, esimerkiksi tuote Methocel® E5 premium tai Pharmacoat® 606, on adheesiota torjuvaa kohonneissa lämpötiloissa, sen viskositeetti on alhainen vesiliuoksessa, jolloin kuiva-ainepitoisuudeksi voidaan saavuttaa jopa niinkin korkea kuin 6-8 %. Tämä tarkoittaa sitä, että ulomman kalvomaisen kerroksen tapauksessa saavutetaan myös päällystämiseen tarvittavan ajan lyheneminen. Kun käytetään hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, saattaa olla edullista sisällyttää seokseen jotakin pehmennintä, kuten esimerkiksi jotakin edellä mainituista pehmentimistä. Samoin pinta-aktiivisia aineita, pigmenttejä ja muita tavanomaisia lisäaineita voidaan käyttää sinänsä tunnetulla tavalla.

20 Annostusmuodot

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yksiköt voidaan sisällyttää tavanomaisiin farmaseuttisiin annostusmuotoihin tai lääkeainevalmisteisiin, kuten lukuisia yksiköitä sisältäviin kapsleihin, lukuisia tällaisia yksiköitä sisältäviin pussimaisiin valmisteisiin tai tabletteihin, jotka hajoavat olennaisesti välittömästi vatsaan jouduttuaan, jolloin syntyy lukuisia erillisiä yksiköitä.

Tunnettujen farmaseuttisten, lukuisista yksiköistä muodostuvien valmisteiden, jotka on päällystetty vesipohjaisella, diffuusion sallivalla päällystemateriaalilla ja jotka on tabletoitu tavanomaisilla menetelmillä, tapauksessa on todettu epäasianmukaisen suuria muutoksia aktiivisen aineen vapautumisnopeudessa, erityisesti yksiköiden ollessa päällystettyjä ytimiä, kun taas tämän keksinnön mukaisten farmaseuttisten valmisteiden tapauksessa, jotka valmisteet on myös tuotettu tavanomaisin tabletointimenetelmin, on todettu ainoastaan merkityksettömiä ja

35

hallittavissa olevia muutoksia, mikäli lainkaan, aktiivisen aineen vapautumisnopeudessa, katso jäljempänä olevat esimerkit.

5 Täten tämän keksinnön avulla voidaan tehdä sellainen farmaseuttinen valmiste, jossa nämä lukuisat yksiköt ovat päällystettyjä kiteitä tai kaikkein mieluiten edellä määritellyn tyyppisiä päällystettyjä ytimiä, jotka on puristettu tableteiksi, jotka sisältävät 25-40 % tavanomaista, tablettien valmistuksessa käytettävää täyteainetta, ja joiden tablet-

10 tten kovuus on vähintään 4 kp (mitattuna alla esitetysti Schleuniger'in laitteella), ilman, että vapautumisominaisuudet olisivat muuttuneet merkittävästi verrattuna saman valmisteen kokoonpuristumattomiin yksiköihin.

15 Hajoavien tablettien valmistuksessa käytetyt apuaineet ja täyteaineet ovat samanlaisia kuin farmaseuttisessa teollisuudessa tähän tarkoitukseen tavanomaisesti käytettävät aineet. Esimerkkeinä tämän keksinnön mukaisten tablettien valmistuksessa käyttökelpoisista täyteaineista tai laimentimista mainittakoon laktoosi, sakkaroosi, dekstroosi, mannitoli, kalsiumsulfaatti, dikalsiumfosfaatti, trikalsiumfosfaatti, tärkkelyk-

20 set, kuten riisin tärkkelys ja mikrokiteinen selluloosa. Käyttökelpoisia sideaineita ovat akasia, tragantti, gelatiini, sakkaroosi, esigelatinoitu tärkkelys, tärkkelys, natriumalginaatti, ammonium-kalsiumalginaatti, metyyliiselluloosa, natrium-karboksimetyyliiselluloosa, etyyli-

25 selluloosa, hydroksipropyylimetyyliiselluloosa, polyvinyylipyrrolidoni, magnesium-alumiinisilikaatti ja polyakryyliamidit. Esimerkkeinä hajotavista aineista voidaan mainita ristisidoksia sisältävä polyvinyyli-

30 pyrrolidoni, tärkkelyksen johdannaiset, kuten natrium-karboksimetyyliiselluloosa, ja selluloosan johdannaiset. Voitelevista aineista, "liu'uttajista" ja adheesiota estävistä aineista voidaan mainita metallien stearaatit, talkki, vahat, joiden sulamispiste on korkea ja kolloidaalinen silika.

35 Mikäli pussimaisten tuotteiden tai kapselien valmistuksessa on toivottua käyttää täyte- tai apuaineita, kuten perusmassaa ja voitelevia aineita, niin ne voivat olla edellä esitettyjen aineiden tyyppisiä.

Kapseleiden ja pussimaisten tuotteiden täyttö ja tablettien puristaminen toteutetaan sinänsä tunnetulla tavalla.

MATERIAALIT JA MENETELMÄT

5

Esimerkissä käytettiin seuraavia materiaaleja:

10	Natriumdivetyfosfaatti:	Vedetöntä. Analysoitu julkaisun BP 80 mukaisesti (BP - brittiläinen farmakopea).
	Jauhemainen sakkaroosi:	Ph. Eur. (eurooppalainen farmakopea)
15	Mikrokiteinen selluloosa:	BPC 79. Avicel®, saatu yhtiöstä FMC, Philadelphia.
20	Talkki:	Ph. Eur. ja se on samalla seuraavien vaatimusten mukaista: Noin 0,002 g talkkia sekoitetaan 1 pisaraan sykloheksanolia ja tätä tarkastellaan mikroskoopissa. 45 partikkelia 50:stä ei saa kooltaan olla yli 40 μ m.
25	Kaliumkloridi:	Ph. Eur.
30	Hydroksiopropyylimetyyli-selluloosa:	USP 20. Methocel® E5 premium. Saatu yhtiöstä Dow Chemicals, Michigan, USA. Käytetään lyhennettä HPMC.
	Propranololin hydrokloridi:	BP 80

- Natrium-karboksimetyyli-
selluloosa:
- USP 20. Blanose® 7 LDF. Saatu
yhtiöstä Hercules myyjältä Scan-
dibutor, Kööpenhamina, Tanska.
- 5 Puhdistettu vesi: Ph. Eur.
- Eudragit® E 30 D:
- 10 Neutraali, akryylihapon etyyli-
terin ja metakryylihapon metyy-
liesterin välinen kopolymeraatti,
suhteessa 70:30, molekyylipaino
yli 800 000, 30-prosenttisena
dispersiona vedessä, saatu yhti-
östä Röhm Pharma GmbH, Darmstadt,
Länsi-Saksa.
- 15 Riisitärkkelys: Ph.Eur./USP 20.
- Magnesiumstearaatti: Ph.Eur./USP 20.
- 20 Liukenevuusominaisuuksien määrittäminen in vitro:
- Liukenenemisnopeudet in vitro määritettiin Baggesen:in et al. (1981)
mukaisesti. Pyörimisnopeus oli 30 ± 1 rpm ja liuottavana aineena oli 25
ml 0,1 M suolahappoa (pH 1,2), jota pidettiin $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$:n lämpötilassa.
- 25 Propranololin vapautuminen liuottavaan aineeseen määritettiin US-spekt-
rometrisesti aallonpituudella 290 nm.
- Kaliumkloridin vapautuminen liuottavaan aineeseen määritettiin
- 30 kaliumille selektiivisellä elektrodilla.
- Tablettien hajoamisaika mitattiin eurooppalaisen farmakopean (Ph. Eur.)
toisen painoksen, kohdan I, V.5.1.1. mukaisesti.
- 35 Tablettien kovuus määritettiin Schleuniger-2E-laitteella (saatavana
yhtiöstä Dr. K. Schleuniger & Co. Sveitsi) kilopondeina (kp).

Tablettien valmistamiseen käytettiin kerran lävistävää epäkeskopuristinta TM 20.

Liuokoisuusindeksin (DI) laskeminen

5

Vapautuneen lääkeaineen määrän ollessa alueella 20-80 % arviointi toteutettiin kahta vapautumiskäyrää varten vähintään neljälle vastaavien aikojen arvoparille, esimerkiksi arvoille t_{20} , t_{35} , t_{50} , t_{65} , joissa ajoissa vapautuu yhtä suuret lääkeaineen määrät.

10

Nämä vastaavuussuhteeseen saatetut arvot piirrettiin aika-aika-koordinaatistojärjestelmään, jossa abskissana oli aika, joka vastaa simuloidussa mahanesteessä saatua liukenevuuskäyrää ja oordinaattana oli simuloidussa suolistonesteessä saatua liukenevuuskäyrää vastaava aika.

15

Arvoilla toteutettiin lineaarinen regressioanalyysi (vähintään neljä pistettä, kuitenkin pistettä 0,0 lukuunottamatta). Edellyttäen, että nämä kaksi liukoisuusikäyrää ovat saman muotoiset, niin tällöin saadaan origon läpi kulkeva suora.

20

Liuokoisuusindeksi lasketaan kaavasta:

$$DI = (b-1) \cdot 100$$

25

missä b on kulmakerroin.

Kun lääkeainevalmiste liukenee nopeammin simuloidussa suolistonesteessä kuin simuloidussa mahanesteessä, niin tällöin laskettu DI-arvo on negatiivinen.

30

pH-riippumattomuuden rajana on DI-arvo, joka on ≤ 25 .

35

ESIMERKKI 1

Kalvoilla päällystettyjen kaliumkloridikiteiden valmistaminen5 Kalvon muodostavan päällysteseoksen valmistaminen

	Eudragit® E 30 D	32,0 %
	Methocel® E5 premium	0,5 %
10	Talkki	1,0 %
	Puhdistettu vesi	100 prosentiksi (kuiva-ainepitoisuus 11,1 %)

Vesi lämmitettiin 80°C:n lämpötilaan ja talkki dispergoitiin siihen dispergointilaitteella. Tähän kuumennettuun seokseen lisättiin tuotetta

15 Methocel® E5 premium, joka dispergoitiin erillisten partikkeleiden muodossa. Tämä dispersio jäähdytettiin hitaasti huoneen lämpötilaan sitä sekoittaen, jolloin HPMC liukeni. Tuote Eudragit® E 30 D lisättiin sekoittaen.

20 Kalvon muodostavan päällysteseoksen levittäminen kaliumkloridikiteiden päälle

Edellä kuvatulla tavalla valmistettu, kalvon muodostava päällysteseos sumutettiin ympäristön lämpötilassa kaliumkloridikiteiden päälle leijupetissä, käyttäen ulostulevan ilman lämpötilana korkeintaan 40°C:tta.

25 Kalvon muodostavaa päällysteseosta käytettiin 16,65 % suuruisena määränä päällystämättömien yksiköiden kuivapainosta.

Päällystettyjen kaliumkloridikiteiden tabletoiminen

30

Edellä kuvatusti valmistetut, päällystetyt kiteet puristettiin tableteiksi käyttäen 25 % täyteainetta kertaalleen lävistävällä, epäkeskopuristavalla tabletointilaitteella TM 20 siten, että tablettien kovuu-

35 dekseksi saatiin 7,0 kp (n=6). Tuloksena olevien tablettien kokonaispaino oli noin 1200 mg, mikä vastaa 750 milligrammaa KCl:ia. Tablettien hajoamis aika oli 1,5 min.

Kaliumin vapautuminen mitattiin osassa Materiaalit ja menetelmät esitetyllä tavalla.

TAULUKKO 1

5

Vapautunut kaliummäärä prosentteina, pH:ssa 1,2 (n=3) 1 tunnin kuluttua

	Päällystetyt kiteet	35,33 (s = 0,46)
10	Tabletit	34,10 (s = 0,52)

Taulukosta 1 nähdään, ettei merkittävää eroa ole siinä, vapautuuko kalium kiteistä vai tableteista, vastaavasti, mikä osoittaa yhdellä päällystävällä kerroksella päällystettyjen kiteiden kokoonpuristuvuuden.

15

ESIMERKKI 2

Kalvolla päällystettyjen kaliumkloridikiteiden valmistaminen

20

Sisemmän kalvon muodostavan päällysteseoksen valmistaminen

Sisempi, kalvon muodostava päällysteseos valmistettiin seuraavista aineista:

25

	Eudragit® E 30 D	43,3 %
	Methocel® E5	0,65 %
	Talkki	1,35 %
30	Puhdistettu vesi	100 prosentiksi (kuiva-ainepitoisuus 15 %)

Tämä kalvon muodostava päällysteseos valmistettiin ja levitettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla.

35

Ulomman, kalvon muodostavan päällysteseoksen valmistaminen

kalvon muodostava päällysteseos valmistettiin seuraavista aineista:

5

Methocel® E5 premium	6 %
Talkki	6 %
Puhdistettu vesi	92 %
	100 % (kuiva-ainepitoisuus 12 %)

10

Vesi lämmitettiin 80°C:seen ja talkki dispergoitiin siihen dispergointilaitteella. Tähän kuumennettuun seokseen lisättiin tuotetta Methocel® E5 premium, joka dispergoitiin erillisten partikkeleiden muodossa. Tämä dispersio jäähdytettiin hitaasti huoneen lämpötilaan sitä sekoittaen, jolloin HPMC saatiin liukenemaan.

15

Ulomman, kalvon muodostavan päällysteseoksen levittäminen kaliumkloridikiteiden päälle

20

Edellä esitetyllä tavalla valmistettu ulompi, kalvon muodostava päällysteseos sumutettiin sisemmällä, kalvon muodostavalla kerroksella ja päällystettyjen kaliumkloridikiteiden päälle leijupetissä, käyttäen ulos tulevan ilman lämpötilana korkeintaan 40 C-astetta. Ulostulevan ilman lämpötila kohotettiin tämän jälkeen 70°C:seen tunnin ajaksi, jonka jälkeen kiteet jäähdytettiin.

25

Sisempää, kalvon muodostavaa kerrosta käytettiin 13 % ja ulompaa kalvon muodostava kerrosta käytettiin 1 % suuruisina määrinä päällystämättömien kiteiden painosta.

30

Kaliumin vapautuminen mitattiin osassa Materiaalit ja menetelmät esitetyllä tavalla.

35

Taulukosta 2 nähdään, että tuloksena oli pidentynyt liukenevuusprofiili.

TAULUKKO 2

5

Vapautunut kaliummäärä prosentteina, pH:ssa 1,2 (n=3), kun on kulunut:		
1 h	2 h	6 h
23,40 (s=0,96)	52,97 (s=2,09)	90,86 (s=2,39)

10

ESIMERKKI 3

Lämmityksen vaikutus kalvolla päällystettyjen kiteiden liukenevuusominaisuuksiin

15

Sisempi ja ulompi kalvon muodostava päällysteseos valmistettiin ja levitettiin esimerkeissä 1 ja 2 esitetyillä tavoilla. Yhdessä kokeessa päällystettyjä yksiköitä ei lämmitetty lainkaan.

20

Kaliumin vapautuminen määritettiin osassa Materiaalit ja menetelmät esitetyllä tavalla.

TAULUKKO 3

25

Vapautunut kaliummäärä prosentteina, pH:ssa 1,2 1 tunnin kuluttua (n=3)

30

Aika	0	2 viikkoa
Ilman lämmitystä	41,85 (s=1,52)	37,14 (s=2,73)
Lämmitetty 70°C:ssa	22,89	23,40
1 tunnin ajan	(s=0,87)	(s=0,96)

35

Taulukosta 3 nähdään, että kaliumin vapautuminen lämpökäsittelmättömistä yksiköistä on alentunut kahden viikon aikana, kun taas vapautuminen lämmöllä käsitellyistä yksiköistä on pysynyt vakiona.

5 ESIMERKKI 4

Hydroksiopropyylimetyyliselluloosan vaikutus kaliumin vapautumiseen päälystetyistä kiteistä

10 Kalvon muodostavan päälysteseoksen valmistaminen

Kalvon muodostavat päälysteseokset valmistettiin seuraavista aineista:

15	A	B	C	
	Eudragit® E 30 D	44,3 %	43,2 %	41,5 %
	Methocel® E5 prem.	0,3 %	0,7 %	1,2 %
	Talkki	1,4 %	1,4 %	1,3 %
20	Puhdistettu vesi	100 %:ksi	100 %:ksi	100 %:ksi
	(kuiva-ainepi- toisuus 15 %)	(kuiva-ainepi- pitoisuus 15 %)	(kuiva-aine pitoisuus 15%)	

25

Kalvon muodostavat päälysteseokset valmistettiin ja levitettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, käyttäen määriä, jotka vastaavat 10 % tuotetta Eudragit E 30 D (kuiva-ainetta).

30 Ulompi kalvon muodostava päälysteseos valmistettiin ja levitettiin esimerkissä 2 esitetyllä tavalla.

Kaliumkloridin vapautuminen mitattiin osassa Materiaalit ja menetelmät esitetyllä tavalla.

35

TAULUKKO 4

5 Vapautunut kaliummäärä prosentteina pH:ssa 1,2 1 tunnin kuluttua
(n=3)

	Kalvon muodostava päällysteseos	A	B	C
10	Prosenttia HPMC:stä ¹	2,5	5	10
		20,05	25,49	37,34
		(s=0,31)	(s=1,74)	(s=1,04)

15 ¹ Laskettu kuiva-aineena tuotteiden Eudragit® ja Methocel® määristä

20 Taulukosta 4 nähdään, että kaliumin vapautuminen kasvaa kalvon muodostavaan päällysteseokseen lisätyn HPMC-määrän mukana. Tämä tarkoittaa sitä, että HPMC:tä tulisi sisällyttää seokseen sellaisia määriä, jotka ovat riittäviä tehdäksään päällyksestä kokoonpuristuvan, mutta jotka eivät ole niin suuria, että ne heikontavat vapautumisominaisuuksia sisemmässä, kalvomaisessa kerroksessa.

ESIMERKKI 5

25

Erilaisten kuiva-ainemäärien vaikutus kaliumin vapautumiseen kalvolla päällystetyistä kiteistä

30 Sisempi ja ulompi kalvon muodostava päällysteseos valmistettiin esimerkeissä 1 ja 2 kuvatuilla tavoilla. Sisempää, kalvon muodostavaa päällysteseosta levitettiin erilaisina määrinä, jotka vastasivat 8 %, 10 %, 13 % ja 15 % kuiva-aineesta, vastaavasti. Ulompaa, kalvon muodostavaa päällysteseosta levitettiin esimerkissä 2 esitetysti.

35 Kaliumin vapautuminen mitattiin osassa Materiaalit ja menetelmät esitetyllä tavalla.

TAULUKKO 5

Vapautunut kaliummäärä prosentteina pH:ssa 1,2 1 tunnin kuluttua (n=3)				
Sisempää kalvomaista kerrosta				
käytetty määrä	8 %	10 %	13 %	15 %
10	95,19	72,76	22,89	12,57
	(s=1,13)	(s=1,64)	(s=0,87)	(s=0,62)

15 Taulukosta 5 nähdään, että vapautunut kaliummäärä riippuu sisemmän kalvomaisen kerroksen käytetystä määrästä siten, että vapautumista voidaan alentaa lisäämällä sisemmän kalvomaisen kerroksen käytettyä määrää.

20 ESIMERKKI 6

Päällystettyjen kaliumkloridikiteiden tabletoiminen

25 Esimerkeissä 1 ja 2 esitetyillä tavoilla valmistetut, päällystetyt kaliumkloridikiteet puristettiin tableteiksi käyttäen 27,3 % täyteaineita, kuten esimerkissä 1 esitetään, siten, että tablettien kovuudeksi saatiin 7,6 kp (n=6). Tuloksena olevien tablettien kokonaispaino oli noin 1200 mg, mikä vastaa 750 milligrammaa KCl:ia. Tablettien hajoamisaika oli 3 minuuttia.

30 Vapautunut kaliummäärä määritettiin osassa Materiaalit ja menetelmät esitetyllä tavalla.

TAULUKKO 6

Vapautunut kaliummäärä prosentteina pH:ssa 1,2 (n=3), kun on kulunut:			
	1 h	2 h	6 h
Kiteet	23,40 (s=0,96)	52,97 (s=2,09)	90,86 (s=2,39)
Tabletit	22,89 (s=0,98)	54,42 (s=1,45)	94,3 (s=1,18)

15 Taulukosta 6 nähdään, ettei merkittävää eroa ole siinä, vapautuuko kalium kiteistä vai tableteista, vastaavasti.

ESIMERKKI 7

20 Päällystettyjen ytimien valmistaminen ja tabletointiYtimien valmistus

Ytimet valmistettiin seuraavista aineista:

25

Propranololin hydrokloridi	60 %
Mikrokiteinen selluloosa	22 %
30 Natriumdivetyfosfaatti	15 %
Natriumkarboksimeetyliselluloosa	1 %
Eudragit® E 30 D	2 % (kuiva-ainetta)
	100 %

35

Edellä mainituista aineista valmistettu seos kostutettiin puhdistetulla vedellä ja sitä sekoitettiin, kunnes seos oli jonkin verran rakeista.

- 5 Kosteaa seosta puristettiin 0,75 millimetrin suuruisen seulan läpi. Tuloksena oleva puriste koostui nauhoista, jotka katkesivat muutaman senttimetrin pituisiksi pätkiksi.

- 10 Puristetuista nauhoista muodostettiin muodoltaan kompakteja ytimiä marumeraattorissa. Tuloksena olevien, muodoltaan kompaktien ytimien koko oli noin 0,7-1,0 mm.

Sisempi ja ulompi kalvon muodostava päällysteseos valmistettiin ja levitettiin esimerkissä 2 esitetyllä tavalla.

- 15 Nämä päällystetyt ytimet puristettiin tableteiksi käyttäen 40 % tavanomaisia täyteaineita, osassa Materiaalit ja menetelmät täsmennetyllä tabletointilaitteella.

- 20 Tabletit painoivat 500 mg, mikä vastaa 162,2 milligrammaa propranololin hydrokloridia/tabletti.

Tablettien kovuus oli 6,3 kp, mitattuna osassa Materiaalit ja menetelmät esitetyllä tavalla.

- 25 Hajoamisaika oli < 1 minuutti.

Vapautuneen propranololin määrä mitattiin osassa Materiaalit ja menetelmät esitetyllä tavalla.

TAULUKKO 7

Vapautuneen propranololin määrä prosentteina pH:ssa 1,2 (n=3), kun on kulunut :			
	1 h	2 h	6 h
Ytimet	23,26 (s=0,25)	40,86 (s=0,64)	77,54 (s=0,14)
Tabletit	27,28 (s=0,92)	45,79 (s=0,47)	79,74 (s=1,46)
Vapautuneen propranololin määrä prosentteina pH:ssa 7,5 (n=3), kun on kulunut:			
	1 h	2 h	6 h
Ytimet	28,75 (s=0,11)	51,30 (s=0,80)	82,00 (s=0,56)
Tabletit	31,96 (s=0,32)	55,16 (s=0,35)	82,46 (s=1,10)

Taulukosta 7 voidaan nähdä, ettei merkittävää eroa ole siinä, vapautuu-
ko propranololi ytimistä vai tableteista, vastaavasti. Liukenevuus-
indeksi on 4, määritettynä osassa Materiaalit ja menetelmät esitetyllä
tavalla, mikä tarkoittaa sitä, ettei vapautuminen riipu pH:sta.

ESIMERKKI 8

Kuiva-ainepitoisuuden vaikutus sisempään, kalvon muodostavaan päällysteseokseen

5

Sisempi ja ulompi kalvon muodostava päällysteseos valmistettiin ja levitettiin esimerkeissä 1 ja 2 esitetyillä tavoilla, jolloin poikkeuksena oli kuitenkin se, että sisemmän, kalvon muodostavan päällysteseoksen kuiva-ainepitoisuus oli 15 %, 20 %, 25 % ja 30 %, vastaavasti eri kokeissa.

10

Kaikki kiteet päällystettiin 15 %:lla kuiva-ainetta, päällystämättömien kiteiden painosta laskien.

15

Kaliumin vapautuminen mitattiin osassa Materiaalit ja menetelmät esitetyllä tavalla.

TAULUKKO 8

20

Vapautunut kaliummäärä prosentteina, pH:ssa 1,2 (n=3) 1 tunnin kuluttua

25

% kuiva-ainetta	15	20	25	30
	23,13	21,58	29,06	27,57
	(s=0,82)	(s=0,14)	(s=0,53)	(s=1,11)

30

Taulukosta 8 nähdään, että kuiva-ainepitoisuudeltaan niinkin korkeita kuin 30-prosenttisia, kalvon muodostavia päällysteseoksia voidaan käyttää ilman, että vapautuminen muuttuu merkittävästi. Tämä on tärkeää, sillä suuri kuiva-ainepitoisuus johtaa lyhyempiin päällystämisaikoihin.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä suun kautta annettavan, farmaseuttisen, hallitun vapautumisen mahdollistavan, lukuisista yksiköistä muodostuvan lääkeainevalmisteeseen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää sen, että aktiivista ainetta sisältävät erilliset yksiköt päällystetään veteen olennaisesti liukenemattomalla, mutta veden diffundoitumisen sallivalla, hallitun vapautumisen mahdollistavalla päällysteellä, t u n n e t t u siitä, että yksiköt päällystetään pinnoitteella, joka käsittää homogeenisen yhdistelmän, joka muodostuu veteen dispergoituvasta, kalvon muodostavasta aineesta ja päällyksen kokoonpuristuvaksi tekevästä veteen liukenevasta polymeerisestä aineesta.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kalvon muodostava aine valitaan seuraavista: selluloosan johdannaiset, silikonin polymeerit ja kopolymeerit, vinyylin polymeerit ja kopolymeerit, biologisesti hajoavat polymeerit, kuten polyaminohapot, polymaitohapon ja sen kopolymeerit sekä johdannaiset, ja akryylipolymeerit ja -kopolymeerit, tai näiden seokset.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kalvon muodostava aine valitaan seuraavista: etyyli-selluloosa ja poly(met)akryylihapon estereiden kopolymeerisaatit, hydroksipropyylimetyyli-selluloosaftalaatti, selluloosa-asetaatiftalaatti, polyvinyylisetaattiftalaatti ja vinyylisetaatin ja krotonihapon väliset kopolymeerisaatit.
4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että päällysteessä käytettävä polymeerinen aine valitaan seuraavista: polyvinyylipyrrolidoni, polyalkyleeniglykolit kuten polyetyleeniglykoli, sekä selluloosan johdannaiset, kuten hydroksipropyyliselluloosa, karboksimeytyyliselluloosa, metyyli-selluloosa, propyyli-selluloosa, hydroksietyyli-selluloosa, karboksietyyli-selluloosa, karboksimetyylihydroksietyyli-selluloosa, hydroksimetyyli-selluloosa, karboksimetyylietyyli-selluloosa, metyylihydroksipropyyliselluloosa tai hydroksipropyylimetyyli-selluloosa.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polymeeristä ainetta on läsnä 1-10 %, esimerkiksi 2-8 % ja erityisesti noin 4 % suuruisena määränä päällystekerroksessa käytetyn, kalvon muodostavan aineen painosta.

5

6. Jonkin patenttivaatimuksen 2-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tämä kalvon muodostava aine on akryylihapon etyyliesterin ja metakryylihapon metyyliesterin välinen kopolymerisaatti, ja että veteen liukeneva polymeerinen aine on hydroksipropyylimetyyliselluloosaa.

10

7. Jonkin edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että päällystekerros käsittää lisäksi adhesiota torjuvaa ainetta, joka on hienojakoista, veteen olennaisesti liukenemattomaa, farmaseuttisesti hyväksyttävää, kostuttamatonta jauhetta.

15

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tätä adheesiota vastustavaa ainetta on läsnä noin 1-50 % suuruisina määrinä, mieluiten noin 5-30 %, esimerkiksi noin 15 % suuruisina määrinä päällystekerroksen painosta.

20

9. Jonkin edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yksiköt ovat kiteitä, joiden koko on alueella 0,1-1,5 mm.

25

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1-9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yksiköt ovat poikkileikkauspintansa suhteen olennaisesti homogeenisia ytimiä, joiden koko on suurin piirtein alueella 0,1-1,5 mm, erityisesti noin 0,4-1,0 mm, kuten esimerkiksi noin 0,4-0,7 mm tai 0,7-1,0 mm.

30

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1-10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yksikön sisältämä aktiivinen aine on kaliumkloridia.

35

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yksiköt ovat kaliumkloridin kiteitä, joiden koko on suurin piirtein alueella 0,1-1,5 mm.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1-12 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että se lisäksi käsittää sen, että päällystetyt yksiköt
puristetaan edullisesti yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyt-
tävän täyteaineen, laimentimen, sideaineen, voiteluaineen tai hajoamis-
5 ta edistävän aineen kanssa tabletiksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett farmaceutiskt läkemedelspreparat som doseras oralt och består av flera enheter och möjliggör en kontrollerad frigörelse, vilket förfarande innefattar, att de enskilda enheterna som innehåller aktivt ämne har beläggs med en väsentligen vattenolöslig men vattendiffusion tillåtande beläggning som möjliggör en kontrollerad frigörelse, k ä n n e t e c k n a t därav, att enheterna beläggs med en beläggning som innefattar en homogen kombination av ett filmbildande ämne som kan dispergeras i vatten och ett vattenlösligt polymeriskt ämne som gör beläggningen ihoppressbar;
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det filmbildande ämnet väljs från cellulosaderivat, silikonpolymerer och -kopolymerer, polymerer och kopolymerer av vinyl, biologiskt sönderfallande polymerer, såsom polyaminosyror, polymjölksyra och dess kopolymerer samt derivat, och akryliska polymerer och kopolymerer eller blandningar av dessa.
3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att det filmbildande ämnet väljs från etylcellulosa och ett kopolymerisat av poly(met)akrylsyraestrar, hydroxipropylmetylcellulosaftalat, cellulosa-acetatftalat, polyvinylacetatftalat och kopolymerisat mellan vinylacetat och krotosyra.
4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att det polymeriska ämnena i beläggningen väljs från polyvinylpyrrolidon, polyalkylenglykoler såsom polyetylenglykol, samt cellulosaderivat, såsom hydroxipropylcellulosa, karboximetylcellulosa, metylcellulosa, propylcellulosa, hydroxietylcellulosa, karboxietylcellulosa, karboximetylhydroxietylcellulosa, hydroximetylcellulosa, karboximetyletylcellulosa, metylhydroxipropylcellulosa eller hydroxipropylmetylcellulosa.
5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att det polymeriska ämnet är närvarande i en mängd på 1-10 %, t.ex. 2-

8 % och speciellt ca 4 % av vikten av det filmbildande ämnet i beläggningsskiktet.

5 6. Förfarande enligt något av patentkraven 2-5, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att detta filmbildande ämne är ett kopolymerisat mellan
akrylsyrans etylester och metakrylsyrans metylester, och att det vat-
tenlösliga polymeriska ämnet är hydroxipropylmetylcellulosa.

10 7. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att beläggningen dessutom innefattar ett adhe-
sionmotverkande ämne, som är ett finfördelat, väsentligen vattenlös-
ligt, farmaceutiskt acceptabelt icke-vätande pulver.

15 8. Förfarande enligt patentkrav 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att
detta adhesionmotverkande ämne är närvarande i en mängd på ca 1-50 %,
helst ca 5-30 %, speciellt ca 15 % av beläggningen.

20 9. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att enheterna är kristaller med en storlek inom
området 0,1-1,5 mm.

25 10. Förfarande enligt något av patentkraven 1-9, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att enheterna är med avseende på deras tvärsnittsyta vä-
sentligen homogena kärnor med en storlek inom området 0,1-1,5 mm, spe-
ciellt 0,4-1,0 mm, såsom t.ex. ca 0,4-0,7 mm eller 0,7-1,0 mm.

11. Förfarande enligt något av patentkraven 1-10, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att det aktiva ämnet i enheten är kaliumklorid.

30 12. Förfarande enligt patentkrav 11, k ä n n e t e c k n a t därav,
att enheterna är kristaller av kaliumklorid med en storlek i stort sett
inom området 0,1-1,5 mm.

35 13. Förfarande enligt något av patentkraven 1-12, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att det vidare innefattar att de belagda enheterna pres-
sas, fördelaktigt med en eller flera farmaceutiskt acceptabla fylläm-

nen, utspädningsämnen, bindemedel, smörjämnen eller sönderfallsbefräm-
jande till en tablett.

85439

Fig. 1.

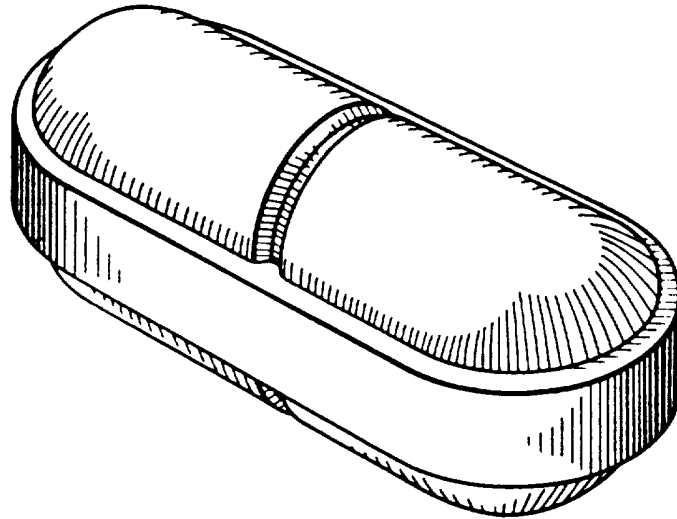


Fig. 2.

