



F1000090825B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****90825**C (16) Patentti virasto
Patent hallitus 11.11.1991

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

A 61K 31/545, 9/14, 9/50

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patenttihakemus - Patentansöknung	882253
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	13.05.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	13.05.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	15.11.88
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.12.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
14.05.87 GB 8711432 P	09.02.88 GB 8802926 P

(71) Hakija - Sökande

1. Glaxo Group Limited, Clarges House, 6-12 Clarges Street, London W1Y 8DH, United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. James, Michael Bernard, 42 Woodhall Grove, Firs Park, Bishop's Stortford, Hertfordshire,
United Kingdom, (GB)
2. Elliott, Leonard Godfrey, Low Midtown, Great Urswick, Ulverston, Cumbria, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä kefuroksiimiaksetiilikoostumuksen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en komposition som innehåller cefuroximaxetil**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 152379 (A 61K 9/50), EP A 167825 (A 61K 9/50), GB A 2181052 (A 61K 9/30)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää hiukkasmaisessa muodossa olevan kefuroksiimiaksetiilin päällystämiseksi yhtenäisellä lipidi- tai lipidiseospäällysteellä, joka peittää kefuroksiimiaksetiilin karvaan maun, mutta dispergoituu tai liukenee joutuessaan kosketukseen maha-suolinnesteen kanssa. Tässä menetelmässä hiukkasmainen kefuroksiimiaksetiili dispergoitetaan sulaaan lipidiin tai lipidiseokseen, sumutetaan saatu dispersio, jolloin muodostuu hiukkasia, joilla on yhtenäinen lipidi- tai lipidiseospäällyste ja jäähdytetään ja otetaan talteen näin päällystetyt hiukkaset.

Tuloksena olevia hiukkasia voidaan sisällyttää suun kautta annettaviksi tarkoitettuihin farmaseuttisiin koostumuksiin, esimerkiksi vesisuspensioihin.

Uppfinningen avser ett förfarande för beläggning av cefuroximaxetil i partikelform med en sammanhängande beläggning av en lipid eller av en blandning av lipider, vilken beläggning tjänstgör för döljande av den bittra smaken hos cefuroximaxetil och vilken dispergeras eller löses vid kontakt med magsafterna. Enligt förfarandet dispergeras cefuroximaxetil i partikelform i smält lipid eller lipidblandning, den erhållna dispersionen sprayas för bildande av partiklar som är försedda med en enhetlig lipid- eller blandlipidbeläggning, varefter de på detta sätt belagda partiklarna avkyls och tillvaratages. De resulterande partiklarna kan införlivas med farmaceutiska kompositioner för oral administration, t.ex. i vattenhaltiga suspensioner.

Menetelmä kefuroksiimiaksetiilikooostumuksen valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee menetelmää farmaseuttisten kooostumusten valmistamiseksi, jotka sisältävät kefuroksiimin 1-asetoksietyyliesteriä, jonka nimeksi on hyväksytty "kefuroksiimiaksetiili".

10 Kefuroksiimi on GB-patenttijulkaisun 1 453 049 mukaan arvokas laajaspektrinen antibiootti, jolle on tunnusmerkillistä voimakas vaikutus monia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia mikro-organismeja vastaan, jota ominaisuutta parantaa yhdisteen hyvin suuri stabiilisuus monien gram-negatiivisten mikro-organismien tuottamien β -lakta-

15 asiassa arvoa injektoitavina antibiootteina, sillä ne imeytyvät heikosti ruoansulatuskanavan kautta.

On havaittu, että kefuroksiimin karboksyyli ryhmän esteröinti 1-asetoksietyyliesteriksi, jolloin saadaan kefuroksiimiaksetiilia, parantaa oraalisen annon tehoa, kuten kuvataan GB-patenttijulkaisussa 1 571 683. Esteröivän 1-asetoksietyyli ryhmän läsnäolo johtaa yhdisteen merkittä-

20 vään imeytymiseen ruoansulatuskanavan kautta, minkä jälkeen esimerkiksi seerumissa ja kudoksissa esiintyvät entsyymit hydrolysoivat esteriryhmän, jolloin muodostuu antibioottisesti aktiivinen happo. On erityisen edullista käyttää kefuroksiimiaksetiilia amorfisessa muodossa, kuten kuvataan GB-patenttijulkaisussa 2 127 401.

Kefuroksiimiaksetiili on siten laajentanut kefuroksiimin arvokasta terapeutista potentiaalia antamalla

30 käyttöön tästä antibiootista muodon, jota voidaan antaa suun kautta pelkän injektoinnin sijasta.

Eräs kätevä keino antaa antibiootteja suun kautta on niiden antaminen rakeina, jotka voidaan antaa liuoksena tai suspensiona tai vesitilkan kanssa. Rakeiden liuokset

35 tai suspensiot, esimerkiksi siirapit, ovat erityisen käte-

viä annettaessa antibiootteja suun kautta lapsille. Kefuroksiimiaksetiilillä on kuitenkin äärimmäisen karvas maku, joka kestää pitkään ja jota ei pystytä riittävästi naami-
oimaan lisäämällä makeutus- ja makuaineita tavan omaisiin
5 raeantomuotoihin.

Eräs toinen ongelma aiheutuu sekä kiteisessä muodossa että edellä mainitussa amorfisessa muodossa olevan kefuroksiimiaksetiilin taipumuksesta muodostaa hyytelömäinen massa joutuessaan kosketukseen vesipohjaisten väliai-
10 neiden kanssa. Tämä hyytelöitymisilmiö on riippuvainen lämpötilasta, mutta sitä esiintyy suunnilleen lämpötilassa 37 °C, ts. fysiologisessa lämpötilassa, jossa suun kautta annettujen rakeiden hajoaminen tapahtuisi. Kun kefuroksiimiaksetiili dispergoituu suhteellisen hitaasti ympäröivään
15 vesiväliaineeseen nauttimisen jälkeen, on olemassa vaara, että koostumuksen sisältämä kefuroksiimiaksetiili saattaa geeliytyä. Tällainen geelinmuodostus johtaisi kefuroksiimiaksetiilin heikkoon liukenemiseen ja siten heikkoon imeytymiseen ruoansulatuskanavasta ts. alhaiseen hyöty-
20 osuuteen. Raeformuloiden ollessa kyseessä on toivottavaa käyttää hiukkasia, joilla on pieni läpimitta ja suuri pinta-ala, tällaisen geeliytymisen välttämiseksi.

Formuloitaessa kefuroksiimiaksetiilia rakeiksi on tärkeää välttää lääkkeen vapautumista mahdollisesti käytettävään nestesuspensioon tai itse asiassa suuhunkin.
25 Tällaiset ongelmat voidaan minimoida formuloimalla kefuroksiimiaksetiili lipidipäällysteisiksi hiukkasiksi, joiden päällyste läpäisee rajoitetusti vettä. Päällyksessä mahdollisesti olevat aukot merkitsevät sitä, ettei karvas
30 maku peity tehokkaasti ja siksi on tärkeää, että päällyste on yhtenäinen.

Niin on havaittu, että kefuroksiimiaksetiilin äärimmäisen karvas maku voidaan voittaa sijoittamalla kefuroksiimiaksetiilihiukkasille yhtenäisiä lipidipäällystei-
35 tä, jotka ovat suurin piirtein liukenemattomia veteen,

mutta dispergoituvat tai liukenevat helposti maha-suolikanavan nesteissä. Formuloidut päällystetyt hiukkaset, jotka eivät vapauta karvasta kefuroksiimiaksetiilia suun kosteassa ympäristössä, hajoavat joutuessaan kosketukseen maha-suolikanavan nesteiden kanssa, mikä mahdollistaa nopean dispergoitumisen ja liukenemisen maha-suolikanavassa.

GB-patenttijulkaisussa 2 081 092 käsitellään vaha (ts. lipidi-) päällysteiden käyttöä lääkeaineiden karvauksen peittämiseksi. Julkaisussa kuitenkin esitetään (s. 1, rivi 4 - s. 2, rivi 5), että vahapäällysteiden käyttö johtaa lääkeaineiden heikkoon liukenemiseen ruoansulatuskanavassa, mistä esitetään esimerkkinä koostumukset, joita kuvataan GB-patenttijulkaisussa 1 323 161 ja jotka sisältävät hydrattua risiiniöljyä sisältävillä lipideillä päällystettyä penamesilliiniä; GB-patenttijulkaisussa 2 081 092 ehdotetaan tämän ongelman voittamista sekoittamalla käytettäviin vahoihin vedessä turpoavia aineita. Tämä ei selvästikään sopisi kefuroksiimiaksetiilirakeille, joiden maunpeitto-ominaisuuksien tulee säilyä vesisuspensioiksi sekoitettuna jopa 14 vuorokautta. Jos jouduttaisiin käyttämään vedessä turpoavia aineita sisältävää päällystettä, häviäisi päällysteen maunpeittovaikutus väistämättä säilytettäessä tuotetta vesiväliaineessa näin pitkään.

Lipidipäällysteitä on tähän mennessä käytetty myös vapaasti virtaavien jauheiden aikaansaantiin (ks. esimerkiksi US-patenttijulkaisu 3 247 065) ja valmistettaessa hitaasti vapautuvia lääkkeitä, jotka voidaan formuloida tableteiksi tai kapseleiksi (ks. esimerkiksi US-patenttijulkaisu 3 146 167). Näiden tuotteiden hiukkaskoko on kuitenkin yleensä ollut paljon suurempi kuin koko, joka hyväksyttäisiin sisällytettäväksi suun kautta annettavaan vesisuspensioon. Kun lisäksi otetaan huomioon (i) lipidipäällysteiden aiempi käyttö hitaasti vapautuvissa lääkkeissä, (ii) lääkeaineen alhaista hyötyosuutta koskeva on-

gelma, kun vahapäällysteitä käytetään GB-patenttijulkaisussa 2 081 092 kuvatulla tavalla, ja (iii) kefuroksiimiaksetiilin tunnettu taipumus hyytelöityä, josta seuraa heikko imeytyminen ruoansulatuskanavasta, on erityisen yllättävää, että yhtenäisillä lipidipäällysteillä varustetut kefuroksiimiaksetiilihiukkaset mahdollistavat nopean dispergoitumisen ja liukenemisen mahasuolikanavassa ja siten hyväksyttävien hyötyosuuksien saavuttamisen.

Tämä keksintö tarjoaa siten käytettäväksi menetelmän koostumuksen valmistamiseksi, joka sisältää kefuroksiimiaksetiilia hiukkasmuodossa, jotka hiukkaset on varustettu yhtenäisillä lipidi- tai lipidiseospäällysteillä, jotka ovat veteen liukenemattomia ja peittävät kefuroksiimiaksetiilin karvaan maun suun kautta annettaessa, mutta dispergoituvat tai liukenevat joutuessaan kosketukseen mahasuolikanavan nesteiden kanssa. Menetelmälle on tunnusomaista se, mitä patenttivaatimuksessa 1 esitetään.

Jotta saataisiin aikaan suun kautta annettaviksi soveltuvia kefuroksiimiaksetiilihiukkasia, joiden maku on naamioitu, tulisi käytettävän lipidin sulamispisteen olla riittävän korkea, jotta estetään päällystettyjen hiukkasten sulaminen suussa ja karvaan aktiivisen aineosan vapautuminen sitä kautta, muttei niin korkea, että itse aktiivinen aineosa, kefuroksiimiaksetiili, sulaa ja/tai hajoaa kemiallisesti päällystysprosessin aikana. Tämän keksinnön yhteydessä käytettävän lipidin tai lipidiseoksen sulamispisteen on siten hyvä olla 30 - 80 °C, edullisesti 40 - 70 °C. Kun keksinnön mukainen koostumus sisältää amorfista kefuroksiimiaksetiilia, on lipidin tai lipidiseoksen sulamispiste vielä edullisemmin 45 - 60 °C.

Soveltuviin lipideihin kuuluvat rasvahapot tai niiden monohydriset alkoholit, sidotut öljyt, rasvat, vahat, sterolit, fosfolipidit ja glykolipidit. Lipidi voi olla esimerkiksi suurimolekyylinen (C₁₀₋₃₀) suoraketjuinen tyydyttynyt tai tyydyttymätön alifaattinen happo, kuten stea-

riinihappo tai palmitiinihappo; triglyseridi, esimerkiksi suurimolekyyllisen (C_{10-30}) alifaattisen hapon glyseryyliesteri, kuten glyseryyli-trilauraatti tai glyseryyli-trimyristaatti; osittain hydrattu kasviöljy, kuten puuvillansiemenöljy tai soijaöljy; vaha, esimerkiksi mehiläisvaha tai carnaubavaha; suurimolekyylinen (C_{10-30}) suoraketjuinen alifaattinen alkoholi, kuten stearyylialkoholi tai setyylialkoholi; tai edellä mainittujen aineiden jokin seos. Voidaan käyttää esimerkiksi suurimolekyyllisten rasvahappojen, kuten steariini- ja palmitiinihappojen, seoksia, suurimolekyyllisten suoraketjuisten alifaattisten alkoholien, kuten setostearyylialkoholin, seoksia, osittain hydrattujen puuvillansiemen- ja soijaöljyjen seoksia ja suurimolekyyllisten alifaattisten happojen ja glyseryyliestereiden seoksia, kuten steariinihapon ja glyseryyli-trilauraatin seosta. Eräs erityisen edullinen lipidi, jolla saadaan aikaan hyvä hyötyosuus ja jonka fysikaaliset ominaisuudet sopivat erityisen hyvin yhteen kefuroksiimiaksetiilin kanssa, on steariinihapon ja palmitiinihapon seos massasuhteessa 3:7 - 7:3, edullisemmin noin 1:1.

Keksinnön mukaisesti valmistettu koostumus voi sisältää kefuroksiimiaksetiilia kiteisessä muodossaan tai edullisemmin amorfisessa muodossaan, jota kuvataan esimerkiksi GB-patenttijulkaisussa 2 127 401.

Kefuroksiimiaksetiili voidaan haluttaessa esipäällystää ensin aineella, jolla on peittävät ominaisuudet. Tämä esipäällyste voi suojata kefuroksiimiaksetiilia, jos se saattaa olla kemiallisesti herkkä päällystykseen käytettävälle lipidille.

Aine, jolla on peittävät ominaisuudet ja jota käytetään esipäällystykseen, on edullisesti vesiliukoinen ja edullisesti kalvon muodostava aine. Käyttökelpoisia kalvon muodostavia aineita ovat polysakkaridit, kuten maltodekstriini, alkyyliselulluloosat, kuten metyyli- tai etyyli-selulluloosa, hydroksialkyyliselulluloosat (esimerkiksi hydroksi-

propyyliiselluloosa tai hydroksipropyyylimetyyli selluloosat), polyvinyylipyrrolidoni ja metakryylihappopohjaiset polymeerit. Näitä aineita voidaan levittää vesi- tai vedettömistä järjestelmistä sen mukaan, kumpi tapa on sopivampi. Erityisen edullinen aine on maltodekstriini. Esipäälystettyjä hiukkasia, jotka sisältävät kefuroksiimiaksetiilia 10 - 30 paino-%, esimerkiksi noin 20 paino-%, voidaan kätevästi käyttää lipidillä päälystämiseen.

Keksinnön mukaiset lipidipäälysteiset hiukkaset sisältävät edullisesti 5 - 90, edullisemmin 5 - 50 ja vielä edullisemmin 5 tai 10 - 30 paino-% kefuroksiimiaksetiilia. Jos kefuroksiimiaksetiili on ensin esipäälystetty, lipidipäälysteiset hiukkaset sisältävät edullisimmin 5 - 15 paino-% kefuroksiimiaksetiilia; ellei käytetä esipäälystettä, sisältävät lipidipäälysteiset hiukkaset edullisimmin 10 - 30 paino-% kefuroksiimiaksetiilia.

Hiukkasten, jotka on päälystetty yhtenäisellä lipidipäälysteellä kefuroksiimiaksetiilin karvaan maun peittämiseksi, läpimitta voi yleensä olla alle 250 μm . Päälystetyt hiukkaset, joiden läpimitta on alueella 1 - 250 μm , ovat siten edullisia. Päälystettyjen hiukkasten koko on tärkeä tekijä kefuroksiimiaksetiilin hyötyosuutta ajatellen sekä sen suhteen, miten hyvin tällaiset tuotteet soveltuvat suun kautta annettaviksi; hiukkasilla, joiden keskimääräinen läpimitta on yli 250 μm , on epätoivottava terävä maku. Farmaseuttiset tuotteet ovat siten yleensä päälystettyjen hiukkasten muodossa, joiden tilavuuskeskimääräinen läpimitta on alle 100 μm , esimerkiksi alueella 20 - 100 μm tai erityisesti 30 - 60 μm . On kätevää levittää yhtenäisiä lipidipäälysteitä hiukkasille, joiden tilavuuskeskimääräinen läpimitta ennen päälystystä on alle 80 μm , esimerkiksi 5 - 50 μm . Voidaan esimerkiksi valmistaa amorfinen kefuroksiimiaksetiili onttojen mikropallojen muotoon, joiden tilavuuskeskimääräinen läpimitta on 5 - 50 μm , GB patenttijulkaisussa 2 127 401 kuvatulla suihkukui-

vausmenetelmällä.

Tässä kuvattuja päällystettyjä hiukkasia voidaan kätevästi valmistaa sumuttamalla hiukasmaisen kefuroksiimiaksetiilin dispersiota sulassa lipidissä ja jäähdyttämällä siten saadut päällystetyt hiukkaset ja tällainen menetelmä muodostaa tämän keksinnön erään puolen. Dispersio voidaan valmistaa lisäämällä hiukasmaista kefuroksiimiaksetiilia sulatettuun lipidiin tai lipidiseokseen tai vaihtoehtoisesti sekoittamalla dispersion aineet toisiinsa kiinteässä tilassa ja sulattamalla sitten lipidi tai lipidiseos.

Hiukkasmainen kefuroksiimiaksetiili voidaan dispergoida sulaan lipidiin käyttämällä tavanomaisia menetelmiä, esimerkiksi suuria leikkausvoimia muodostavaa sekoitinta. Sulatetun lipidin lämpötila on yleensä 10 - 20 °C sen sulamispisteen yläpuolella.

Eräs erityisen edullinen dispersio lipidipäällysteisten kefuroksiimiaksetiilihiukkasten valmistamiseksi on kefuroksiimiaksetiilin dispersio steariinihapon ja palmitiinihapon seoksessa massasuhteessa 3:7 - 7:3, edullisesti noin 1:1. Kefuroksiimiaksetiilin määrä dispersioissa, joita käytetään keksinnön mukaisten lipidipäällysteisten hiukkasten valmistukseen, lasketaan sen mukaan, että saadaan päällystettyyn hiukkaseen haluttu määrä kefuroksiimiaksetiilia, jota käsiteltiin edellä. Sula dispersio sumutetaan, jolloin saadaan seoksen jäähtyessä lipidipäällysteisiä kefuroksiimiaksetiilihiukkasia. Käyttökelpoisiin menetelmiin kuuluvat tavanomaiset sumutuslaitteet, kuten pyörösumuttimet, painesuuttimet, pneumaattiset suuttimet ja ultraäänisuuttimet.

Erityisen kätevää on käyttää pneumaattista suutinta ja erityisesti sisäisesti ja ulkopuolella sekoittavaa pneumaattisella suuttimella varustettua kaksivirtasumutinta, joka on asennettu tavanomaiseen suihkukuivaus/jäähdytyslaitteeseen. Erästä soveltuvaa sisäisesti sekoittavaa

kaksivirtasuutinta kuvataan esimerkiksi GB-patenttijulkaisussa 1 412 133.

Sumutusmenetelmässä, jossa käytetään sisäisesti sekoitettavaa kaksivirtasuutinsumutinta ja joka muodostaa keksinnön erään edullisen puolen, kefuroksiimiaksetiilin dispersio sulassa lipidissä syötetään sumuttimen yläpää
 5 hän yleensä lämpötilassa 60 - 80 °C, edullisesti 65 - 75 °C; tarkka lämpötila riippuu käytettävästä lipidimateriaalista. Suuttimeen syötettävä sumutuskaasu voi olla ilma
 10 tai inerttikaasu, kuten kuiva typpi. Kaasun lämpötila on yleensä alueella 60 - 90 °C, edullisesti 70 - 85 °C; tarkka lämpötila riippuu kulloinkin käytettävästä lipidimateriaalista. On havaittu, että tässä päällystysmenetelmässä lämpötila, jossa sulatedispersio pidetään, on edullisesti
 15 10 - 20 °C lipidin tai lipidiseoksen sulamispisteen yläpuolella, jotta saadaan aikaan dispersio, jolla on sumutuksen kannalta toivottu viskositeetti. Sumutuspainetta säädetään mielellään niin, että saadaan halutun kokoisia päällystettyjä hiukkasia, joita käsiteltiin edellä.

Päällystetyt hiukkaset voidaan jähmettää ja ottaa talteen tavanomaisin menetelmin. Päällystetyt hiukkaset voidaan kätevästi kiinteyttää syöttämällä viileää ilmaa
 20 tai edullisesti kuivaa typpeä, jonka lämpötila on 0 - 30, edullisesti 5 - 20 °C, kuivauskammioon siten, että hiukkaset jäähtyvät ja kiinteytyvät kokonaan. Tuote voidaan ottaa talteen esimerkiksi käyttämällä syklonierotinta tai pölysuodatinta tai painovoiman avulla.

Jos lipidimateriaaliin dispergoitava kefuroksiimiaksetiili esipäällystetään, voidaan esipäällyste levittää
 30 kefuroksiimiaksetiilille käyttämällä tavanomaisia päällystysmenetelmiä, esimerkiksi suihkupäällystämällä käyttämällä leijukerrosrakeistinta, keskipakoleijukerrospäällystintä tai suihkukuivainta tai tekemällä päällystys pyörivällä rakeistimella. Valmistettaessa lipidipäällysteisiä hiukkasia edellä kuvatulla menetelmällä, on esipäällystetyn ke-

furoksiimiaksetiilin pitoisuus sulatedispersiossa mielellään 20 - 80 paino-%, mieluummin 35 - 65 paino-%. Lipidipäällysteen osuus on siten edullisesti 20 - 80, edullisemmin 35 - 65 paino-% päällystetyistä hiukkasista, jotka
5 valmistetaan esipäällystetystä kefuroksiimiaksetiilista.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja hiukkasmaisia tuotteita voidaan käyttää suun kautta annettaviksi tarkoitetuissa farmaseuttisissa koostumuksissa ja niistä voidaan muodostaa suspensio antamista varten tai ne voivat olla kuivatuotteena, johon sekoitetaan vettä tai muuta sopivaa väliainetta ennen käyttöä, jolloin lääke annetaan suspensiona tai joka annetaan suoraan kuivana ja huuhdotaan sitten alas vedellä tai muulla sopivalla nesteellä. Tällaisia valmisteita voidaan valmistaa tavanomaisin keinoin käyttämällä farmaseuttisesti hyväksyttäviä lisäaineita, kuten suspendointi- ja/tai sideaineita, esimerkiksi alkyyli-selluloosia, kuten metyyli-selluloosaa, hydroksi-alkyyli-selluloosia, kuten hydroksi-propyyli-selluloosaa tai hydroksi-propyyli-metyyli-selluloosaa, natriumkarboksime-tyyli-selluloosaa tai niiden seoksia, esigelatinoitua maissitärkkelystä tai polyvinyyli-pyrrolidonia; täyteaineita, esimerkiksi sakkaroo-sia, tärkkelystä, laktoosia ja mikrokiteistä selluloosaa; adsorbointiaineita ja juoksevuutta parantavia aineita, kuten talkkia, alumiinioksidia ja piidioksidia; emulgointi- tai sakeutusaineita, esimerkiksi lesitiiniä tai alumiinistearaatteja; pinta-aktiivisia aineita, esimerkiksi natriumlauryylisulfaattia tai ionittomia polyoksiety-leeni-polyoksi-propy-leenikopolymeerejä; säilöntäaineita, esimerkiksi metyyli- tai propyylihydroksibentsoaatteja tai sorbiinihappoa; väriaineita, esimerkiksi titaanidioksidipigmenttejä, lakkavärejä ja rautaoksidipigmenttejä; ma-kuaineita, esimerkiksi "minttumakuja", kuten piparmint-tumakuaineita; ja makeutusaineita, esimerkiksi sorbitolia ja sakkaroosia tai keinotekoisia makeutusaineita, esimerkiksi natriumsakariinia tai natriumsyklamaattia.

Kun lisäaineet ovat kiinteässä muodossa, hiukkaset voidaan sekoittaa lisäaineisiin kuivaseokseksi tai itse lisäaineet voidaan formuloida jatkeainerakeiksi, jotka sekoitetaan keksinnön mukaisesti aktiivisiin hiukkasiin tai, edullisemmin, hiukkaset voidaan rakeistaa yhdessä lisäaineiden kanssa tavanomaisin menetelmin.

Tällaisiin rakeistusmenetelmiin käytetään tavanomaisia rakeistimia, esimerkiksi suihkutusrakeistimia, pyöriviä rakeistimia, keskipakoleijukerrosrakeistimia, suurinopeuksisella sekoittimella varustettuja rakeistimia ja suulakepuristus- ja hienonnusmenetelmiä. Kuivaus voidaan tehdä tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi rakeistimessa tai kuivausuunissa tai kuumailmakuivaimessa. On luonnollisesti toivottavaa valmistaa rakeet menetelmällä, jolla saadaan kätevästi halutun kokoisia rakeita; tämä voidaan yleensä saada aikaan säätämällä tavanomaisesti rakeistusolosuhteita ja seulomalla tarvittaessa siten saadut rakeet.

Kun suun kautta annettava farmaseuttinen koostumus on suspension muodossa, voidaan tämä suspensio valmistaa vesi- tai vedettömään väliaineeseen sillä edellytyksellä, että väliaine on yhteensopiva lipidipäällystemateriaalin kanssa. Suspendointiin soveltuvia vedettömiä väliaineita ovat esimerkiksi manteliöljy, fraktioitu kookosöljy tai öljymäiset esterit.

Tässä esitetään siten suun kautta annettavaksi tarkoitettua farmaseuttista koostumusta, joka sisältää keksinnön mukaisesti valmistettua koostumusta yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisen kantaja- tai jatkeaineen kanssa.

Erityisesti tarjotaan käytettäväksi suun kautta annettavaksi tarkoitettuja rakeita, jotka sisältävät keksinnön mukaisesti valmistettuja päällystettyjä kefuroksiimiaksetiilihiukkasia yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän jatkeaineen kanssa. Jatkeaine sisältää

edullisesti makeutusainetta, esimerkiksi sakkaroosia. Muihin farmaseuttisesti hyväksyttäviin jatkeaineisiin, joita voi olla läsnä, kuuluvat edellä kuvatut aineet. Rakeet voidaan valmistaa käyttämällä tavanomaisia menetelmiä, joita kuvattiin edellä. Rakeistus voidaan tehdä esimerkiksi sekoittamalla aineosat keskenään ja rakeistamalla veden kanssa. Tuloksena olevat rakeet voidaan seuloa liian suurten hiukkasten poistamiseksi. Rakeet, joiden läpimitta on alle 1 000 μm , erityisesti alle 800 μm , ovat edullisia.

Kun keksinnön mukaisesti hiukkaset formuloidaan vesiväliaineeseen, tämä sisältää edullisesti oraaliseen käyttöön hyväksyttävää liuennutta ainetta suurena pitoisuutena, sillä tämä auttaa pitämään yllä lipidipäällysteen maunpeitto-ominaisuuksia. Niinpä vesiväliaine voi sisältää esimerkiksi sokeria, esimerkiksi sakkaroosia, mielellään 50 - 85 paino-%, edullisesti 60 - 80 paino-%. Tällainen liukeneva aine voidaan kätevästi sisällyttää keksinnön mukaisesti hiukkasmaista tuotetta sisältäviin rakeisiin. Sakkaroosi toimii myös makeutusaineena ja säilöntäaineena.

Suun kautta annettavaksi suspensioksi formuloitaviin farmaseuttisiin tuotteisiin voidaan keksinnön mukaisesti lisätä sopiva määrä vettä kefuroksiimiaksetiilin antamiseksi suun kautta. Hiukkasia on tyypillisesti sellainen määrä, että saadaan moniannossuspensio, joka sisältää 500 mg - 10 g kefuroksiimia tai yksiannossuspensio, joka sisältää 100 - 1 000 mg kefuroksiimia.

Ihmisten hoitoon käytettävät annokset ovat tyypillisesti alueella 100 - 3 000 mg sefuroksiimia/vrk, esimerkiksi 250 - 2 000 mg kefuroksiimia/vrk aikuisille ja 125 - 1 000 mg kefuroksiimia/vrk lapsille, vaikkakin kulloinkin käytettävä tarkka annos riippuu mm. antotiheydestä.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkeissä käytetty kefuroksiimiaksetiili oli hyvin puhdasta suihkutuskuivattua amorfista materiaalia, joka valmistettiin GB-patenttijulkaisun 2 127 401 mukai-

sesti ja jonka tilavuuskeskimääräinen hiukkasläpimita oli 5 - 50 µm.

Revel A on kaupallinen elintarvikelaatua oleva steariinihappo, Hyfac on kaupallista laatua oleva stea-
 5 riinihappo, Dynasan 112 on glyseryylitrilauraatti ja Dynasan 114 on glyseryylitrimyristaatti. Revel A, Hyfac, Dynasan 112 ja Dynasan 114 ovat kaikki kauppanimiä.

Steariinihappo BPC määritellään rasvahappojen, pää-
 asiassa steariini- ja palmitiinihappojen seokseksi [Bri-
 10 tish Pharmaceutical Codex (1973)]. Yhdysvalloissa (Na- tional Formulary XV, 1980) steariinihappo USNF sisältää määritelmän mukaan vähintään 40 % steariinihappoa, vähin-
 tään 40 % palmitiinihappoa ja vähintään 90 % steariini- ja palmitiinihappoja yhteensä.

15 Hiukkaskokomittaukset tehtiin esimerkeissä 1 - 3 optisella mikroskopialla, Coulter Counter -laitteella ja laservalon sirontaa käyttäen seuraavin menetelmin:

Optinen mikroskopia

Pieni näyte lipidipäällysteistä materiaalia suspen-
 20 doitiin mikroskooppilevyllä silikoninesteeseen ja hiukka- sia tarkasteltiin ja niille tehtiin laskenta 100-kertai- sella suurennuksella käyttämällä Imanco FMS -mikroskoop- pia.

Kustakin erästä preparoitiin kaksi levyä ja lasket-
 25 tiin yhdeksän kenttää/levy. Hiukkaset luokitettiin suh- teessa brittiläisen standardin mukaiseen neliöverkkoon (BS 3406, 1961) ja jaettiin kokovyöhykkeisiin, jotka ulottui- vat >60 µm:stä <7,5 µm:iin. Rekisteröitiin lukumäärä kus- sakin kokovyöhykkeessä ja käytettiin sitä tilavuuskeski-
 30 määräisen läpimitan (VMD) laskemiseen käyttämällä seuraa- vaa kaavaa:

$$\sum_{i=1}^m N(X_i) x_i^4$$

35

$$\sum_{i=1}^m N(X_i) x_i^3$$

$N(X_i)$ = lukumäärä kyseisessä kokovyöhykkeessä

X_i = kokovyöhykkeen keskipiste

Coulter Counter

Pieni näyte lipidipäällysteistä materiaalia suspen-
doitiin Coulter-dispergointiaineeseen mikroskooppilevyllä.
Tätä dispergoitua näytettä lisättiin Coulter Counter
-laitteen mittausastiaan, joka sisälsi liuosta, jossa oli
1 % natriumkloridia tislatussa vedessä ja joka oli suoda-
tettu 0,45 μm :n Millipore-suodattimen läpi, kunnes Coulter
Counter -laitteen (malli TAPII) pitoisuusindeksiksi saatiin
5 - 10 %. Astian sisältöä ylläänikäsiteltiin sitten 30 se-
kuntia, laitettiin takaisin Coulter Counter -laitteeseen
ja sekoitettiin yksi minuutti ennen lukeman ottoa. Lasket-
tiin hiukkasten lukumäärä joukossa kokovyöhykkeitä alueel-
la 8,0 - 128,0 μm . Laskenta toistettiin neljän minuutin
kokonaisekoitusajan jälkeen.

Laskettiin yhden ja neljän minuutin jälkeen saatu-
jen lukumäärien keskiarvo kullekin kokovyöhykkeelle ja
käytettiin sitä VMD:n laskemiseen (menetelmän "optinen
mikroskopia" yhdessä kuvatulla kaavalla).

Mittaus toistettiin näytteen preparoinnin alkami-
sesta lähtien vähintään viidellä eri näytteellä erää koh-
den. Laskettiin näiden viiden VMD-arvon keskiarvo.

Ellei toisin mainita, kaikki tässä esitettyt tila-
vuuskeskimääräiset läpimitat on mitattu Coulter Counter
-menetelmällä.

Laservalon sironta

5 mg:n näyte lipidipäällysteistä materiaalia lisät-
tiin 5 ml:aan liuosta, joka sisälsi 0,25 % Tween 80 tislata-
tussa vedessä ja ylläänikäsiteltiin 60 sekuntia. Näytepul-
lo käännettiin kahdesti ylösalaisin sisällöin sekoittami-
seksi ja lisättiin sitten näytettä pisaroittain Malvern
3600 E-type Particle Sizer -laitteen mittauskennoon, kun-
nes sädekimpun estoarvo oli 0,2. Lukemat otettiin, kun
näytettä oli sekoitettu yhden ja neljän minuutin näyteken-

nossa.

Laskettiin kunkin näytteen VMD-arvo. Kustakin erästä mitattiin vähintään viisi näytettä ja laskettiin näiden VMD-arvojen keskiarvo.

5 Esimerkki 1

Valmistettiin amorfisen kefuroksiimiaksetiilin (150 g) dispersio steariinihappo BPC:ssä (850 g, jauhemainen) sulattamalla lipidi, nostamalla sulan lipidin lämpötila noin 15 °C sulamispisteen yläpuolelle ja lisäämällä kefu-
10 roksiimiaksetiili sekoittaen.

Sulan lipidin ja kefuroksiimiaksetiilin dispersio syötettiin suihkukuivain/jäähdytyslaitteeseen käyttämällä peristalttista pumppua ja sumutettiin käyttämällä ulkoi-
sella sekoituksella varustettua kaksivirtasuutinta [suut-
15 timen ulostuloaukon mitat 2,54 mm (nesteaukko) ja 3,81 4,57 mm (rengasmainen sumutusvirta-aukko)] ilman lämpötilan ollessa 65 - 70 °C ja sumutuspaineen noin 345 kPa. Tuote jäähdytettiin syöttämällä suihkukammioon ilmavirta, joka oli huoneen lämpötilassa ja kiinteytynyt tuote otettiin
20 talteen syklonierottimella.

Esimerkki 2

Valmistettiin amorfisen kefuroksiimiaksetiilin (150 g) dispersio steariinihappo BPC:ssä (850 g, jauhemainen) aineosien kuivaseoksesta sulattamalla lipidi ja pitämällä
25 lämpötila noin 15 °C lipidin sulamispisteen yläpuolella.

Sulaa lipidiä ja kefuroksiimiaksetiilia sisältävä dispersio pumpattiin kuivaus/jäähdytyslaitteeseen nopeu-
della 300 - 500 ml/min ja sumutettiin käyttämällä sisäi-
sellä sekoituksella varustettua kaksivirtasuutinta (Dela-
30 van Limited, Widnes, Cheshire, luettelo-nro 32163-1, lai-
tetta kuvataan GB-patenttijulkaisussa 1 412 133) ilman lämpötilan ollessa 65 - 70 °C ja sumutuspaineen ollessa 276 - 345 kPa. Tuote jäähdytettiin syöttämällä suihkukam-
mioon ympäristön lämpötilassa olevaa ilmaa ja kiinteytynyt
35 tuote otettiin talteen painovoiman avulla.

Esimerkki 3

Valmistettiin amorfisen kefuroksiimiaksetiilin dispersio steariinihappojauheessa (BPC) esimerkin 2 mukaisesti.

- 5 Sulaa lipidiä ja kefuroksiimiaksetiilia sisältävä dispersio pumpattiin hammaspyöräpumpulla suihkutuskuivaus/jäähdytyslaitteeseen ja sumutettiin käyttämällä ulkopuolisesti sekoittavaa kaksivirtasuutinta (sisähalkaisija 2,0 mm), ilmaa, jonka lämpötila oli 75 °C ja sumutuspainetta 10 310 kPa. Tuote jäähdytettiin syöttämällä suihkukammioon ilmvirtaa, joka oli ympäristön lämpötilassa ja kiinteytynyt tuote otettiin talteen syklonierottimella.

- 15 Materiaalierille, jotka valmistettiin esimerkeissä 1 - 3 kuvatuilla menetelmillä, saatiin seuraavat hiukkaskoot:

ESI-MERKKI NRO	MALVERN 3600 E-TYYPPI HIUKKASLAJITIN	COULTER COUNTER TAII	OPTINEN MIK- ROSKOPIA IMANCO FMS
1	44,91 µm n = 10	48,73 µm n = 5	42,07 µm n = 2
20 2 Erä A	43,93 µm n = 20	38,80 µm n = 5	40,10 µm n = 2
2 Erä B	55,56 µm n 10	44,43 µm n 5	43,86 µm n = 2
25 3	29,46 µm n = 10	37,21 µm n = 10	35,18 µm n = 2

Kaikki hiukkaskoot ilmoitetaan VMD-arvoina.

n = mitattujen näytteiden lukumäärä.

Esimerkki 4

- 30 Kefuroksiimiaksetiilin (124 g) ja steariinihappojauheen (BPC, 676 g) kuivaseos kuumennettiin sekoittaen lämpötilaan 68 °C lipidin sulattamiseksi ja suspension muodostamiseksi. Sulaa lipidiä ja kefuroksiimiaksetiilia sisältävää dispersiota siirrettiin suihkutuskäähdytyskammioon suunnilleen nopeudella 400 ml/min suuntaamalla paine

sulateastiaan. Seos atomisoitiin sitten käyttämällä sisäisellä sekoituksella varustettua kaksivirtasuutinta (samanlainen kuin esimerkissä 2) ilman lämpötilan ollessa 78 °C ja paineen 380 kPa. Tuote jäähdytettiin ilmavirrassa, joka
 5 syötettiin suihkukammioon ja kiinteytynyt materiaali otettiin talteen painovoimaisesti. Tilavuuskeskimääräinen hiukkasläpimitta (Coulter Counter) oli 51 µm. Kefuroksiimiaksetiilipitoisuus oli 15,4 %.

Esimerkki 5

10 Valmistettiin dispersio lipidipäälystystä varten sulattamalla lipidi, nostamalla sulan lipidin lämpötila 15 °C sen sulamispisteen yläpuolelle ja lisäämällä asianmukainen määrä kefuroksiimiaksetiilia sekoittaen suuria leikkausvoimia muodostavalla sekoittimella.

15 Sulaa lipidiä ja kefuroksiimiaksetiilia sisältävä dispersio pumpattiin tavanomaiseen suihkukuivaus/jäähdytyslaitteeseen, jonka suihkukammion korkeus oli 1,82 m, suunnilleen nopeudella 300 ml/min ja sumutettiin käyttämällä ulkopuolisesti sekoitettavaa kaksivirtasuutinta (esimerkin 1 mukainen) sumutuspaineen ollessa 275 - 414 kPa. Tuote jäähdytettiin syöttämällä kammioon ilmavirta, jonka
 20 lämpötila oli 7 - 11 °C. Kiinteä tuote otettiin talteen syklonierottimessa.

Suihkukuivattiin seuraavat kefuroksiimiaksetiiliin ja erilaisten lipidien seokset, jolloin saatiin lipidipäälysteisiä kefuroksiimiaksetiilihiukkasia, joissa lääk-
 25 keen maku oli naamioitu. Saatujen hiukkasten läpimitat määritettiin optisella mikroskopialla käyttämällä "Quantimet 970" Image Analyzer -laitetta.

30		Paino-%	Massa (g)
	a) Steariinihappojauhetta BPC	85	850
	Kefuroksiimiaksetiilia	15	150

Lukukeskimääräinen hiukkasläpimitta 7,18 µm (95 %
 35 kaikista valmistetuista hiukkasista oli läpimitaltaan alle 22 µm). Tilavuuskeskimääräinen hiukkasläpimitta 41,9 µm.

b) Hyfacia	85	850
Kefuroksiimiaksetiilia	15	150

5 Lukukeskimääräinen hiukkasläpimitta 7,93 μm (95 % kaikista valmistetuista hiukkasista oli läpimitaltaan alle 25 μm). Tilavuuskeskimääräinen hiukkasläpimitta 47,5 μm .

c) Steariinihappojauhetta BPC	42,5	212,5
Dynasan 112	42,5	212,5
Kefuroksiimiaksetiilia	15	75,0

10 Lukukeskimääräinen hiukkasläpimitta 8,38 μm (95 % kaikista valmistetuista hiukkasista oli läpimitaltaan alle 32 μm). Tilavuuskeskimääräinen hiukkasläpimitta oli 51,0 μm .

d) Dynasan 114	85	425
Kefuroksiimiaksetiilia	15	75

15 Lukukeskimääräinen hiukkasläpimitta 7,32 μm (95 % kaikista valmistetuista hiukkasista oli läpimitaltaan alle 21 μm). Tilavuuskeskimääräinen hiukkasläpimitta 47,1 μm .

Esimerkki 6

20 Valmistettiin maltodekstriinillä päällystettyjä kefuroksiimiaksetiilihiukkasia dispergoimalla maltodekstriiniä (400 g), tutti-frutti-makuainetta (1 g) ja tärkkelys 1500:a (25 g) tislattuun veteen (täytetään 1 litraksi) voimakkaasti leikkaavalla sekoittimella. Kefuroksiimiaksetiili (100 g) dispergoitiin tähän suspensioon käyttämäl-

25 lä voimakkaasti leikkaavaa sekoitinta ja suspensio suihku-
kuivattiin sitten käyttämällä tavanomaista suihkutuskui-
vusmenetelmää. Tuote otettiin talteen syklonierottimessa.

30 Maltodekstriinillä päällystetty kefuroksiimiaksetiili päällystettiin sitten steariinihapolla (BPC) esimerkissä 5 kuvatulla tavalla.

	Paino-%	Massa (g)
Steariinihappojauhetta BPC	60	600
Maltodekstriinillä päällystettyä kefuroksiimiaksetiilia	40	400

35 Lukukeskimääräinen hiukkasläpimitta 7,51 μm (95 %

kaikista valmistetuista hiukkasista oli läpimitaltaan alle 23 μm). Tilavuuskeskimääräinen hiukkasläpimitta 46,0 μm .

Esimerkki 7

Käyttämällä esimerkeissä 5 ja 6 kuvattuja menetelmiä suihkukuivattiin seuraavat kefuroksiimiaksetiilin ja erilaisten lipidien seokset, jolloin saatiin kefuroksiimiaksetiilihiukkasia, joiden maku oli naamioitu lipidipäällysteellä.

		Paino-%	Massa (g)
10	a) Steariinihappojauhetta BPC	55	611
	Maltodekstriinillä päällystettyä		
	kefuroksiimiaksetiilia	45	500
	b) Steariinihappojauhetta BPC	80	800
	Kefuroksiimiaksetiilia	20	200
15	c) Revel A:ta	80	800
	Kefuroksiimiaksetiilia	20	200
	d) Setostearyylialkoholia	85	850
	Kefuroksiimiaksetiilia	15	150
	e) Setostearyylialkoholia	60	600
20	Maltodekstriinillä päällystettyä		
	kefuroksiimiaksetiilia	40	400
	f) Hyfacia	60	600
	Maltodekstriinillä päällystettyä		
	kefuroksiimiaksetiilia	40	400
25	g) Steariinihappojauhetta USNF	90	900
	Kefuroksiimiaksetiilia	10	100
	h) Steariinihappojauhetta USNF	40	200
	Dynasan 112	40	200
	Kefuroksiimiaksetiilia	20	100
30	i) Steariinihappojauhetta BPC	42,5	212,5
	Dynasan 114	42,5	212,5
	Kefuroksiimiaksetiilia	14	75
	j) Steariinihappoa	42,5	212,5
	Palmitiinihappoa	42,5	212,5
35	Kefuroksiimiaksetiilia	15	7

k) Steariinihappoa	40	200
Palmitiinihappoa	40	200
Kefuroksiimiaksetiilia	20	100

Farmaseuttinen esimerkki

- 5 Steariinihapolla (BPC) päällystettyä kefuroksiimiaksetiilia yhdistetään sakkaroosiin ja yksinoikeudella valmistettuun makuaineeseen alla esitettyinä suhteina. Nämä materiaalit sekoitetaan ja rakeistetaan sitten tavanomaisin keinoin käyttämällä vettä rakeistusnesteinä. Kuvauksen jälkeen rakeet voidaan seuloa mahdollisten agglomeraattien poistamiseksi ja sitten ne pakataan pulloihin. Suun kautta annettava suspensio valmistetaan lisäämällä sellainen määrä vettä, että saadaan 125 mg kefuroksiimia 5 ml kohden suspensiota.

15	Aineosa	Paino-%
	Steariinihapolla (BPC) päällystettyä kefuroksiimiaksetiilia	24,92
	Sakkaroosia	74,75
	Makuainetta (Fruits of the Forest)	0,33

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä koostumuksen valmistamiseksi, joka koostumus sisältää hiukkasmaisessa muodossa olevaa kefu-
 5 roksiimiaksetiilia, jotka hiukkaset on varustettu yhtenäisillä lipidi- tai lipidiseospäälysteillä, jotka ovat veden liukenemattomia ja peittävät kefuroksiimiaksetiilin karvaan maun suun kautta annettaessa, mutta dispergoituvat tai liukenevat joutuessaan kosketukseen mahasuolinnesteen
 10 kanssa, t u n n e t t u siitä, että dispergoidaan hiukkasmaista kefuroksiimiaksetiilia sulaan lipidiin tai lipidiseokseen, jonka sulamispiste on alueella 30 - 80 °C, su-
 mutetaan dispersio, jolloin saadaan hiukkasia, joilla on yhtenäinen lipidi- tai lipidiseospäälyste ja joiden kes-
 15 kimääräinen tilavuusläpimitta on alle 100 µm, ja jäähdytetään ja otetaan talteen siten saadut päälystetyt hiukkaset.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että lipidin tai lipidiseoksen
 20 sulamispiste on alueella 40 - 70 °C.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että lipidi tai lipidiseos sisältää suoraketjuista tyydytettyä tai tyydyttämätöntä, alifaattista karboksyylihappoa, jossa on 10 - 30 hiili-
 25 atomia, sen glyseroliesteriä tai suoraketjuista alifaattista alkoholia, jossa on 10 - 30 hiiliatomia.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että lipidiseos on steariinihapon ja palmitiinihapon seos massasuhteessa 3:7 - 7:3.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä,
 30 t u n n e t t u siitä, että steariinihapon ja palmitiinihapon massasuhte seoksessa on noin 1:1.

6. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytettävät
 35 hiukkasmaisen kefuroksiimiaksetiilin ja lipidin tai lipi-

diseoksen määrät ovat sellaiset, että saadaan päällystettyjä hiukkasia, jotka sisältävät 5 - 90 paino-% kefuroksiimiaksetiilia.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
5 t u n n e t t u siitä, että hiukasmaisen kefuroksiimiaksetiilin ja lipidin tai lipidiseoksen määrät ovat sellaiset, että saadaan päällystettyjä hiukkasia, jotka sisältävät 10 - 30 paino-% kefuroksiimiaksetiilia.

8. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kefuroksiimiaksetiili on amorfinen kefuroksiimiaksetiili.
10

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kefuroksiimiaksetiili on onttojen mikropallojen muodossa oleva suihkutuskuivattu kefuroksiimiaksetiili.
15

10. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että dispersio sumutetaan pneumaattisella suutinsumuttimella.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sumutin on sisäisellä sekoituksella varustettu kaksivirtasuutinsumutin.
20

12. Patenttivaatimuksen 10 tai 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sulatettu dispersio sumutetaan lämpötilassa, joka on 10 - 20 °C korkeampi kuin käytettävän lipidin tai lipidiseoksen sulamispiste.
25

13. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 10 - 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hiukasmaisen kefuroksiimiaksetiilin keskimääräinen hiukkastilavuuslöpimitta ennen päällystystä on 5 - 50 µm.

14. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 10 - 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytettävät hiukasmaisen kefuroksiimiaksetiilin ja lipidin tai lipidiseoksen määrät ovat sellaiset, että saadaan päällystettyjä hiukkasia, jotka sisältävät 5 - 50 paino-% kefuroksiimiaksetiilia.
30
35

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että käytettävät hiukkasmaisen
 kefuroksiimiaksetiilin ja lipidin tai lipidiseoksen määrät
 ovat sellaiset, että saadaan päällystettyjä hiukkasia,
 5 jotka sisältävät 5 - 30 paino-% kefuroksiimiaksetiilia.

16. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 10 - 15 mu-
 kainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että dispersio
 sumutetaan, jolloin saadaan päällystettyjä hiukkasia, joi-
 den keskimääräinen tilavuusläpimitta on 20 - 100 µm.

10 17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että dispersio sumutetaan, jolloin
 saadaan päällystettyjä hiukkasia, joiden keskimääräinen
 tilavuusläpimitta on 30 - 60 µm.

15 18. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen
 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että päällys-
 tetyt hiukkaset formuloidaan myöhemmin suun kautta tapah-
 tuvaa antoa varten sisällyttämällä ne yhteen tai useampaan
 farmaseuttiseen kantaja- tai jatkeaineeseen.

20 19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että päällystetyistä hiukkasista
 muodostetaan rakeita.

20. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että päällystetyt hiukkaset sus-
 pendoidaan vesiväliaineeseen.

25 21. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että päällystetyt hiukkaset for-
 muloidaan yhdessä suun kautta annettavaksi soveltuvan
 liukenevan aineen kanssa, joka auttaa ylläpitämään lipi-
 dipäällysteen maunpeitto-ominaisuudet suspendoitaessa
 30 formula nestemäiseen väliaineeseen.

22. Patenttivaatimuksen 20 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että vesiväliaine sisältää sokeria
 pitoisuutena 50 - 85 paino-%.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en komposition, vilken innehåller cefuroximaxetil i partikelform, vilka
5 partiklar är försedda med sammanhängande beläggning av en lipid- eller en lipidblandning, som är olöslig i vatten och täcker cefuroximaxetilets beska smak, då det ges oralt, men som dispergeras eller löser sig vid kontakt med vätskan i magtarmkanalen, k ä n n e t e c k n a t därav,
10 att man dispergerar cefuroximaxetil i partikelform i en smält lipid eller lipidblandning, vars smältpunkt är inom området 30 - 80 °C, finfördelar dispersionen, för att erhålla partiklar med sammanhängande beläggning av en lipid eller en lipidblandning och vars medelvolymdiameter är
15 under 100 µm, och nedkyler och tar tillvara de erhållna belagda partiklarna.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att smältpunkten för lipiden eller lipidblandningen är inom området 40 - 70 °C.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att lipiden eller lipidblandningen innehåller en rakkedjad mättad eller omättad, alifatisk karboxylsyra med 10 - 30 kolatomer, en glycerolester därav eller en rakkedjad alifatisk alkohol med 10 - 30 kolato-
25 mer.

4. Förfarande enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att lipidblandningen är en blandning av sterinsyra och palmitinsyra i massaförhållandet 3:7 - 7:3.

5. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att stearinsyrans och palmitinsyrans massaförhållande i blandningen är 1:1.

6. Förfarande enligt vilket som helst av ovanstående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att mängderna partikelformigt cefuroximaxetil och lipid eller li-
35

pidblandning som används är sådana, att man erhåller belagda partiklar, vilka innehåller 5 - 90 vikt-% cefuroximaxetil.

5 7. Förfarande enligt patentkrav 6, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att mängderna partikelformigt cefuroximaxetil och lipid eller lipidblandning är sådana, att man erhåller belagda partiklar, vilka innehåller 10 - 30 vikt-% cefuroximaxetil.

10 8. Förfarande enligt vilket som helst av ovanstående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att cefuroximaxetilet är amorft cefuroximexatil.

9. Förfarande enligt patentkrav 8, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att cefuroximaxetilet är spraytorkat cefuroximaxetil i form av ihåliga mikrosfärer.

15 10. Förfarande enligt vilket som helst av ovanstående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att dispersionen finfördelas med en pneumatisk pulverisator.

20 11. Förfarande enligt patentkrav 10, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att pulverisatorn är en tvåströms-pulverisator försedd med intern blandare.

25 12. Förfarande enligt patentkrav 10 eller 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att den smälta dispersionen finfördelas i en temperatur, som är 10 - 20 °C högre än smältpunkten för den lipid eller lipidblandning som används.

13. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 10 - 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att medelpartikelvolymdiametern hos cefuroximaxetilet innan beläggningen är 5 - 50 µm.

30 14. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 10 - 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att mängderna partikelformigt cefuroximaxetil och lipid eller lipidblandning som används är sådana, att man erhåller belagda partiklar, vilka innehåller 5 - 50 vikt-% cefuroximaxetil.
35

15. Förfarande enligt patentkrav 14, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att mängderna partikelformigt cefu-
roximaxetil och lipid eller lipidblandning som används är
sådana, att man erhåller belagda partiklar, vilka innehåll-
5 ler 5 - 30 vikt-% cefuroximaxetil.

16. Förfarande enligt vilket som helst av patent-
kraven 10 - 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att dis-
persionen finfördelas, för att erhålla belagda partiklar,
vars medelvolymdiameter är 20 - 100 μm .

10 17. Förfarande enligt patentkrav 16, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att dispersionen finfördelas, för
att erhålla belagda partiklar, vars medelvolymdiameter är
30 - 60 μm .

15 18. Förfarande enligt vilket som helst av ovans-
tående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att de
belagda partiklarna därefter bearbetas för att intas
oralt, genom att inkorporera dem med en eller flere farma-
ceutiska bärare eller excipienter.

20 19. Förfarande enligt patentkrav 18, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man bildar granulat av de belag-
da partiklarna.

20. Förfarande enligt patentkrav 18, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man suspenderar de belagda par-
tiklarna i ett vattenmedium.

25 21. Förfarande enligt patentkrav 18, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att de belagda partiklarna bearbetas
tillsammans med ett oralt acceptabelt lösligt medel, vil-
ket underlättar upprätthållandet av de smakkamoflerande
egenskaperna hos lipidbeläggningen vid suspension av for-
30 mulationen i ett flytande medium.

22. Förfarande enligt patentkrav 20, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att vattenmediet innehåller socker i
en koncentration av 50 - 85 vikt-%.