

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 831952 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **831952**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 9/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.06.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.06.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.12.1983**

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

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

07.06.1982 DE P_3221425.1

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Ingelheim KG, Postfach 200, 55216 Ingelheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Schmidt, Michael, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Hydrolyysiherkkää tehoainetta sisältävät, varastoinnin kestävät tabletit.

Hydrolyskänsliga, aktivämne innehållande, lagringsstabila tabletter.

Hydrolyysiherkkää tehoainetta sisältävät, varastoinnin kestävät tabletit. - Hydrolyyskänsliga, aktivämne innehållande, lagringsstabila tabletter.

Keksinnön kohteena on hydrolyysiherkän tehoaineen stabiili farmaseuttinen valmiste kiinteässä puristetussa lääke muodossa sekä sen valmistusmenetelmä. Erityisesti keksinnön kohteena on varastoinnin kestävä tabletti, joka sisältää hydrolyysiherkkää tehoainetta, ja sen valmistusmenetelmä.

Hydrolyysiherkkien aineiden stabiloimiseksi on kirjallisuudessa kuvattu monia menetelmiä, jotka voidaan jakaa seuraaviin perusoperaatioihin:

1. Formulaatiosta poistetaan vesi

Tässä yhteydessä mainittakoon ensisijaisesti tehoaineen ja apuaineen liuosten tai suspensioiden spray-kuivaus tai muut kuivausmenetelmät, joita käytetään valmiiseen tuotteeseen tai valmistuksen kuluessa.

2. Tehoaineen ympäröiminen

Tavallisina menetelminä mainittakoon tässä yhteydessä mikrokapselointi tai polymeerien suihkuttaminen tehoaineen päälle sopivissa laitteissa.

3. Tehoaineen hydrofobisointi

Näissä menetelmissä liikutaan tehoaineen yksinkertaisten seosten peittämisestä hydrofobisilla apuaineilla aina niiden sulattamiseen vaha- tai rasvamaisiin aineisiin.

4. Optimaalisen pH-arvon säätäminen

Näitä liuoksille yksinkertaisia ja tavanomaisia menetelmiä, jotka minimoivat hydrolyysinopeuden, on harvoin kuvattu kiinteille lääke muodoille. Usein ehdotetaan yleisesti happamesti tai emäksisesti reagoivien apuaineiden lisäämistä säätämättä pH-arvoa suoraan.

Mainituilla menetelmillä on useita erilaisia haittoja, joista mainittakoon seuraavassa muutamia:

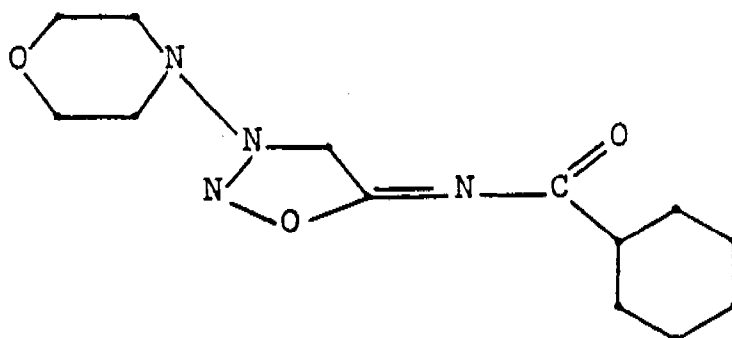
Tehoaineen termisen kuormittamisen lisäksi on kohdassa 1. mainituilla menetelmillä hättana se, että kaikki kuivauksen jälkeiset vaiheet, esimerkiksi pakkaaminen, on suoritettava kosteudeltaan alhaisissa olosuhteissa, koska kuivatut materiaalit voivat yleensä ottaa uudelleen vettä ilmasta erittäin lyhyessä ajassa.

Kokonaisvaikutuksena nämä menetelmät tekevät valmistusmenetelmän kalliimmaksi ja lisäävät teknillistä käyttötarvetta.

Myös kohdassa 2 mainitut menetelmät ovat kustannusintensiivisiä; lisäksi on usein käytettävä orgaanisia liuottimia, jolloin on otettava huomioon ympäristönsuojelulle ja räjähdysuonjaukselle asetetut vaatimukset.

Kohdassa 3 mainitut menetelmät usein huonontavat tehoaineen vapautumista lääkemuoðosta. Niiden vaikutus biofarmaseuttiseen lopputulokseen on tutkittava tapaus tapaukselta ja tämä riippuu tavallisesti suuresti tehoaineesta.

Kohdassa 4 mainittua pH-arvon säätämistä on mahdollista kontrolloida vain kiinteän muodon liuottamisen tai suspendoinnin kautta. Itse kiinteissä lääkemuoðoissa on paikalliset teho-erot arvioitava laskemalla. Tässä keksinnössä käytetään hyödyksi sitä seikkaa, että tehoaineen hydrolyysinopeus kiinteässä lääkemuoðossa riippuu usein tehoaineen konsentraatiosta. Erityisen selvästi tämä riippuvuus on todettavissa eräällä sydnonimiini-johdoksella, seuraavan kaavan mukaisella N-sykloheksaanikarbonyyli-3-(4-morfolino)-sydnonimiini-hydrokloridilla



. HCl

Tavalliseen tapaan märkärakeistamalla saaduissa tableteissa, jotka sisältävät tätä sydnonimiini-johdosta, tapahtuu seuraava tehoainepitoisuuden lasku tehoaineen ja apuaineen suhteesta riippuvalla tavalla, kun tabletteja on säilytetty 14 kuukautta 26^oC:ssa kosteustiiviissä pakkausaineessa

Tehoaineen määrä tabletissa	Tehoaine:apuaine- painosuhte	Tehoaineen määrän vähe- neminen painoprosen- teissa
10 mg	1 : 8	-
5 mg	1 : 16	4 %
2,5 mg	1 : 32	20 %

Edelleen voitiin todeta, että pidempään säilytettäessä tehoaineen hajoamista tapahtuu myös tableteissa, jotka on valmistettu ilman vesilisäystä suoraan puristamalla.

Jotta alhaisimmalla annostuksella 2,5 mg saataisiin stabiili tehoaineen ja apuaineen suhde, täytyisi tehoaineen pitoisuus nostaa siten vähintään suhteeseen 1:8, ja sen jälkeen valmistaa puristeita, joiden yksittäispaino on 20 mg. Tällaisten tablettien valmistaminen olisi tosin mahdollista, mutta tällöin reseptin juoksemisominaisuuksille olisi asetettava erittäin suuret vaatimukset, jotta tablettien paino saataisiin riittävän homogeeniseksi ja jotta tehoainesisältö jakaantuisi riittävän

hyvin. Tarvittavaa puristusmäntää vastaavat tablettipuristeet, joiden halkaisija on 3 - 4 mm, ovat erittäin herkästi rikkoutuvia, jolloin saadut tabletit ovat pienen kokonsa vuoksi vaikeasti käsiteltävissä ja käyttäytyvät pakkaustapahtumassa ongelmallisesti. Osajako yksittäistä annostusta varten ei olisi mahdollista.

Keksinnön tavoitteena on siten varastoinninkestävä tabletti, joka sisältää hydrolyysiherkkää tehoainetta ja jonka valmistukseen voidaan käyttää tavanomaisia apuaineita ilman kustannusintensiivisiä työvaiheita, kuten spraykuivausta tai vastaavaa. Normaalikokoisten tablettien etujen, kuten käsiteltävyyden ja osiin jaettavuuden on kuitenkin säilyttävä.

Tämä tavoite saavutetaan keksinnön mukaisesti tabletilla, joka muodostuu useammasta kerroksesta, joista ainoastaan yksi sisältää tehoainetta. Parhaana pidetään tablettia, joka muodostuu vähintään yhdestä tehoaineettomasta ja yhdestä tehoainepitoisesta kerroksesta.

Keksinnön mukaisesti tuodaan erityisesti esiin tabletti, joka sisältää tehoaineena N-sykloheksaanikarbonyyli-3-(4-morfolino)-sydnonimiini-hydrokloridia yhdessä kerroksessa (Verum-kerros) ja ainakin yhden tehoaineettoman kerroksen (Placebo-kerros). Erityisen hyvänä pidetään edellä mainittua sydnonimiinia tehoaineena sisältävää tablettia, jonka kokonaispaino on vähintään 40 mg ja joka sisältää tehoainetta Verum-kerroksessa vähintään 12,5 painoprosenttia.

Oheiset piirustukset selventävät keksintöä:

Kuviossa 1 on esitetty kaksikerroksinen tabletti, joka muodostuu suurin piirtein yhtä suuresta Verum-kerroksesta (1) ja Placebo-kerroksesta (2).

Kuviossa 2 on esitetty kolmikerroksinen tabletti, jossa on kaksi Placebo-kerrosta (2) ja keskellä Verum-kerros (1).

Kuvioissa 1 ja 2 esitetynlaatuiset tabletit voidaan saada monikerrostablettien valmistuksessa normaalisti käytetyillä menetelmillä. Siten esimerkiksi kaksikerroksinen tabletti voidaan valmistaa siten, että ensin täytetään matriisiin tietty määrä tehoaineetonta granulaattia tai tehoaineetonta jauheseosta ja puristetaan hieman. Tämän jälkeen tämän Placebo-kerroksen päälle täytetään vastaava määrä tehoainepitoista reseptiä ja suoritetaan varsinainen puristus. Voidaan toimia myös päinvastaisella tavalla. Ensin täytetään Verum-resepti ja esipuristetaan ja tämän jälkeen täytetään Placebo-reseptillä ja suoritetaan varsinainen puristus.

Kun tehoaine on valkoista, ei ulkoapäin voi tabletista nähdä, että kysymys on kaksikerroksisesta tabletista. Jos tabletin monikerroksisuudesta halutaan kertoa, voidaan luonnollisesti värjätä toinen kerros tai molemmat kerrokset.

Kolmikerroksisen tabletin valmistamista varten täytetään matriisiin ensin osa Placebo-reseptistä ja esipuristetaan. Tämän jälkeen täytetään tarvittava määrä tehoainepitoista reseptiä ja esipuristetaan uudelleen. Lopuksi kummankin kerroksen päälle lisätään loput Placebo-reseptistä ja suoritetaan varsinainen puristus.

Seuraava esimerkki selventää keksintöä ei-rajoittavalla tavalla.

Esimerkki 1

Tabletit, jotka sisältävät tehoaineena N-sykloheksaanikarbonyyli-3-(4-morfolino)-sydnonimiini-hydrokloridia

	Tehoainepitoi- nen kerros	Placebo- kerros
Granulaatti:		
Tehoaine	2,5 mg	-
Maitosokeri	6,0 mg	12,75 mg
Mikrokiteinen selluloosa	4,6 mg	6,90 mg
Maissitärkkelys	<u>5,4 mg</u>	<u>8,10 mg</u>
	18,5 mg	27,75 mg
✓ Liäseos:		
Maissitärkkelys	1,3 mg	1,95 mg
✓ Aerosil	0,1 mg	0,15 mg
Magnesiumstearaatti	<u>0,1 mg</u>	<u>0,15 mg</u>
✓ Määrä/kerros	20,0 mg	30,00 mg

Ensin valmistetaan normaalilla märkärakeistuksella tehoai-
neesta, maitosokerista, selluloosasta ja maissitärkkelyksestä
✓ granulaatti, joka sen jälkeen sekoitetaan (magnesiumtärkke-
✓ lyksen, aerosolin ja magnesiumstearaatin kanssa.

Placebo-resepti valmistetaan samalla tavoin.

Sopivan tablettipuristimen matriisiin täytetään 30 mg Placebo-
reseptiä ja hieman esipuristetaan. Tämän kerroksen päälle
lisätään tämän jälkeen 20 mg tehoainepitoista reseptiä
ja puristetaan tabletit.

Tehoainepitoisuuden ei havaittu merkittävästi pienentyneen
sen jälkeen, kun oli varastoitu 14 kuukautta 26°C:ssa kos-
teustiiviissä pakkausaineessa.

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa varastointikestävää tablettia, joka sisältää hydrolyysiherkkää tehoainetta ja joka muodostuu ainakin yhdestä tehoainetta sisältämättömästä ja vähintään yhdestä tehoainetta sisältävästä kerroksesta, t u n n e t t u siitä, että

(a) kaksikerrostabletin valmistamiseksi

(a₁) sopiva määrä tehoainetta sisältämättömästä granulaattia, esimerkiksi jauheseosta, syötetään tablettipuristimen matriisiin, esipuristetaan ja siihen lisätään toivottu määrä tehoainetta sisältävää ainetta ja puristetaan tabletti tai

(a₂) toivottu määrä tehoainetta sisältävää seosta syötetään matriisiin, esipuristetaan, lisätään tehoainetta sisältämättömästä granulaattia tai jauheseosta ja puristetaan tabletiksi tai

(b) kolmikerrostabletin valmistamiseksi täytetään osa tehoainetta sisältämättömästä valmisteesta, esipuristetaan jonka jälkeen tarvittava määrä tehoainetta sisältävää ainesta lisätään, puristetaan uudelleen ja lopulta lisätään jäljellä oleva määrä tehoainetta sisältämättömästä valmistetta ja puristetaan tabletiksi.

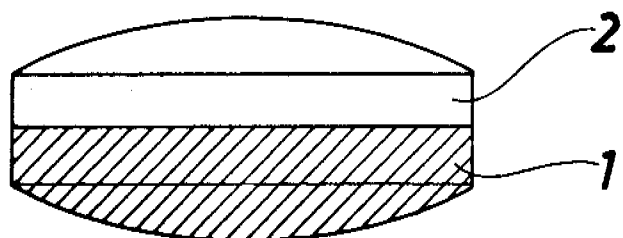


Fig.1

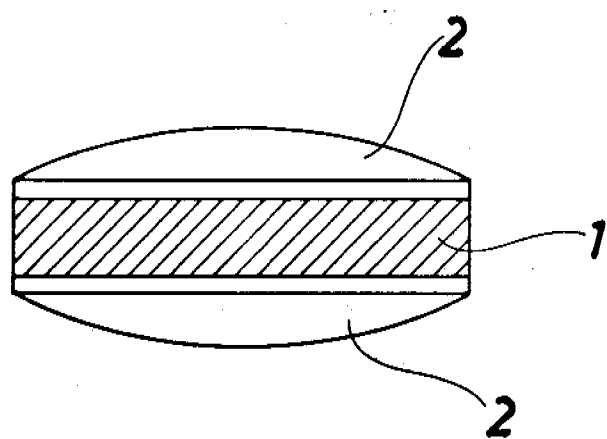


Fig. 2

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI

CH

DE

H- 1813 752 (12 p 9)

DK

FR

GB

NO

SE

US

P- 3833 580 (C 07 d 87/40)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

7.12.88 Heidi Haukka

Allekirjoitus