

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 933954 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **933954**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61K 31/44
A61K 9/16
A61K 47/04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.09.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.09.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **12.03.1994**

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

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

11.09.1992 DE 4230371

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Hornykiewytsch, Theophil, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Apuaineseoksesta ja ei-kiinteästä vaikuttavasta aineesta koostuva adsorbaatti lääkevalmisteiden valmistamiseksi

Av en hjälpmedelsblandning och av ett ej fast aktivt ämne bestående adsobat för framställning av läkemedelspreparat

Apuaineseoksesta ja ei-kiinteästä vaikuttavasta aineesta koostuva adsorbaatti lääkevalmisteiden valmistamiseksi

Pyridiini-2,4-dikarboksyylihappo-N,N'-(3-metoksi-
 5 propyyli)amidi (tunnettu myös HOE 277:nä) on samoin kuin
 muut julkaisussa EP 0 409 119 kuvatut diamidit huoneenläm-
 pötilassa erittäin suuren viskositeetin omaava, liimamai-
 nen aine, joka on voimakkaasti hygroskooppinen, pyridiini-
 2,4-dikarboksyylihappodiamidit estävät proliini- ja lysii-
 10 nihydroksilaasia ja sopivat sidekudoksen kasvua hillitse-
 viksi aineiksi (fibrosuppressiivi) ja immunologisia reak-
 tioita hillitseviksi aineiksi (immunosuppressiivi).

Oli olemassa tehtävä työstää HOE 277 farmaseutti-
 sestä tavallisten apuaineiden kanssa ihmiskäyttöön sopi-
 15 viksi tableteiksi. Tablettien koko tuli valita niin, että
 se on potilaiden hyväksymä myös kansainvälisissä puitteis-
 sa, myös esimerkiksi Japanissa. Suurimmiksi mitoiksi esi-
 tettiin 15 x 7 mm. Annostuksen tulisi olla n. 50 - 100 mg
 tablettia kohti.

Mainitut HOE 277:n aineominaisuudet ovat tablettien
 valmistukselle hyvin epäsuotuisia ja johtavat normaalire-
 septuuria ja valmistusmenetelmiä käytettäessä joukkoon
 vaikeuksia, jollaisia on esitetty farmaseuttisen teknolo-
 gian käsikirjoissa. HOE 277 liimautui muun muassa hyvin
 25 voimakkaasti käytettyjen laitteiden, esimerkiksi sekoitti-
 mien, seinään.

HOE 277 muodosti käytettyjen apuaineiden kanssa
 kiinteän, mekaanisesti vaikeasti hajoitettavan karstan
 seinälle. Agglomeraatin muodostuminen vaikuttavan aineen
 ja apuaineen seoksiin ja granulaatteihin johti niistä val-
 30 mistettujen tablettien epähomogeenisuuksiin. Granulaatista
 puristetulla tablettiytimillä oli vain vähäinen kovuus,
 ja sen vuoksi ne sopivat kalvopäällystykseen huonosti.
 Kalvopäällystys on tarpeen peittämään vaikuttavan aineen

kitkerää makua ja suojaamaan vaikuttavaa ainetta suoralta valon vaikutukselta.

Jo useita kertoja on kuvattu vaikuttavien aineiden kiinnitystä erittäin hienojakoiseen piidioksidiin SiO_2 (esimerkiksi julkaisut EP-B 0 158 120, EP-A 487 335, US-patenttijulkaisu 2 879 161, J. Pharm. Sci. 61, 1430 (1972) ja J. Pharm. Sci. 73, 401 (1984)). Tämä tapahtuu tavallisesti niukkaliukoisten vaikuttavien aineiden liukoisuuden parantamiseksi suurentamalla pinta-alaa. Tällöin voidaan joko lisätä vaikuttavan aineen liuokseen erittäin hienojakoinen SiO_2 sekoittamalla, kunnes kiintoaine on imenyt liuoksen kokonaan. Liuotin voidaan sitten poistaa kuivamalla. Vaihtoehtoisesti vaikuttava aine voidaan sekoittaa SiO_2 :n kanssa sopivassa sekoittimessa ja sitoa näin mahdollisimman homogeenisesti SiO_2 :een.

HOE 277:n erityisten ominaisuuksien vuoksi kumpakaan menetelmää ei voida käyttää. SiO_2 :n sekoittaminen HOE 277:n vesiliuokseen johti pastamaisen massan muodostumiseen, joka tarttui sitkeästi laitteisiin, eikä sitä enää voitu sekoittaa.

HOE 277:n lisäys sellaisenaan tai vesiliuoksena astiassa olevaan SiO_2 :een johtaa välittömästi agglomeraattien ja karstojen muodostumiseen sekoituslaitteeseen ja säiliön seinään.

Nyt olemme keksineet, että nämä vaikeudet voidaan voittaa, jos astiaan laitetaan etukäteen seos, joka muodostuu 10 - 30 prosentista erittäin hienojakoista SiO_2 :ta, 50 - 70 prosentista esimerkiksi laktoosia ja 0 - 30 prosentista esimerkiksi maissitärkkelystä, ja vaikuttavan aineen liuos lisätään hitaasti.

Keksintö koskee siten adsorbaattia, joka sisältää vaikuttavana aineena pyridiini-2,4-dikarboksyylihappo-N,N'-diamidia, 10 - 30 % erittäin hienojakoista piidioksidiä, 50 - 70 % inerttiä apuainetta ja 0 - 30 % tärkkelystä.

Adsorbaatti sopii lääkevalmistemuotojen valmistukseen.

Keksintö koskee lisäksi sellaista menetelmää adsorbaatin valmistamiseksi, jolle on tunnusomaista se, että
 5 astiaan laitetaan seos, joka koostuu 10 - 30 prosentista erittäin hienojakoista piidioksidia, 50 - 70 prosentista inerttiä apuainetta ja 0 - 30 prosentista tärkkelystä, ja tähän seokseen lisätään pyridiini-2,4-dikarboksyylihappo-
 N,N'-diamidin vesiliuos ja saatu homogeeninen adsorbaatti
 10 saatetaan mahdollisesti sopivaan antomuotoon.

Prosenttiluvut ovat massaprosentteja.

Vaikuttava aine on edullisesti HOE 277.

Erittäin hienojakoisen SiO_2 :n pinta-ala on erityisesti 150 - 400 m^2/g ja yksittäisten hiukkasten keskimääräinen koko on 6 - 16 nanometriä. Farmaseuttisesti sopivia
 15 inerttejä apuaineita ovat esimerkiksi selluloosa ja modifioidut selluloosajohdokset, sokerit, sokerialkoholit, Ca-fosfaatti ja -karbonaatti, erityisesti laktoosi.

Tärkkelykseksi sopii esimerkiksi maissitärkkelys,
 20 modifioitu maissitärkkelys, riisi-, peruna- ja vehnätärkkelys. SiO_2 -osuus tulisi pitää tilavuuden ja SiO_2 :n muiden teknisesti kriittisten ominaisuuksien vuoksi mahdollisimman pienenä; suhde 1 : 1 vaikuttavan aineen HOE 277 kanssa osoittautui riittäväksi. Homogeeninen adsorbaatti sisältää
 25 edullisesti 1 - 30 % vaikuttavaa ainetta.

Lisäämällä vaihteittain väkevää vaikuttavan aineen liuosta (8 mg HOE 277 + 2 mg H_2O) voidaan valmistaa homogeeninen adsorbaatti. Tämä voidaan täyttää kovagelatiinikapseleihin tai jatkokäsitellä tableteiksi tai kalvotableteiksi.
 30

Valmistettaessa keksinnön mukaista adsorbaattia vaikuttavien aineiden tavallisesti epämiellyttäviä ominaisuuksia käytetään positiivisesti hyväksi, eli liimamainen, viskoosi vaikuttava aine toimii väkevässä vesiliuoksessa sideaineena.
 35

Granulaatin ja tablettien ominaisuuksille osoittautuu edulliseksi antomuotoon muutettaessa sekoittaa homogeeniseen adsorbaattiin kuivana mahdollisesti varsinainen sideaine, esimerkiksi polyvinyylipyrrolidoni, modifioitu tai esigelatinoitu tärkkelys, selluloosajohdokset, esimerkiksi metyyli-, hydroksipropyli-, karboksimeetyyliselluloosa, polyetyleeniglykolit, ja sitten lisäämällä vielä puuttuva vesimäärä valmistaa lopullinen granulaatti. Kuva-

5 tulla menetelmällä voidaan säästyä kuivausvaiheelta. Tämä on edullista ajan- ja energiansäästösyistä.

10

Jotta saataisiin valmistetuksi riittävän kovia ja nopeasti hajoavia tablettiytimiä, on välttämätöntä kuivata kostea granulaatti hyvin ennen puristusta suhteelliseen kosteuteen n. 10 - 20 %. Seuraavassa vaiheessa pölytyksen yhteydessä tablettien kovuutta voidaan selvästi lisätä lisäämällä n. 5 % mikrokiteistä selluloosaa. Suurempi li-

15 säys (yli 10 %) ei johda enää lisäparannukseen.

Vaikuttavan aineen kitkerän maun takia adsorbaatista, mahdollisesti granuloinnin jälkeen, valmistetuille tableteille laitetaan tavallisesti lakkakalvo. Lakkakalvo koostuu esimerkiksi kaupallisesta kalvonmuodostajasta, pehmittimestä, pigmentistä ja peiteaineesta.

20

Kalvolakkauksen jälkeen havaitaan vielä kerran epätavallinen n. 50 prosentin kovuuden lisääntyminen, jolla ei ole haitallista vaikutusta hajoamisaikaan.

25

Keksinnön mukaisesti valmistetuista tablettiytimistä, jotka sisälsivät HOE 277:ää, määritettiin kovuus Erweka-kovuusmittarilla. Lisäksi määritettiin esimerkkejä 1 ja 2 vastaavien kalvotablettien kovuus. Kymmenen mittauksen keskiarvot on esitetty seuraavassa.

30

	Annostus	40 mg	80 mg
	Kovuus	39 N	52 N
	Kalvotablettien		
35	kovuus	61 N	71 N

Esimerkki 1

40 mg HOE 277:ää sisältävät kalvotabletit

Annostusyksikön koostumus

5	Aine	Määrä yksittäis- annoksessa [mg]
	1. HOE 277	40,000
10	2. Erittäin hienojakoinen piidi- oksidi	40,000
	3. Laktoosi	80,000
	4. Maissitärkkelys	30,000
15	5. Polyvinyylipyrrolidoni	10,000
	6. Natriumtärkkelysglykolaatti	8,000
	7. Mikrokiteinen selluloosa	10,000
20	8. Magnesiumstearaatti	2,000
	Kalvopeite	5,000
		225,000

25 Puhdistettu vesi toimii granulointiapuaineena sekä vaikuttavan aineen ja kalvopinnoitteen aineosien liuottimena ja suspendointiaineena eikä se ole valmiin valmisteeseen aineosa.

30 2., 3. ja 4. aine sekoitetaan. Tähän seokseen lisätään vaiheittain samalla sekoittaen 1. komponentin väkevä vesiliuos. Adsorbaatti sekoitetaan kuivana 5., 6., 7. ja 8. aineosien kanssa ja granuloidaan veden lisäyksen jälkeen ja puristetaan tablettiytimiksi. Sen jälkeen nämä päällystetään kalvopäällysteellä.

Esimerkki 2

80 mg HOE 277:ää sisältävät kalvotabletit

Annostusyksikön koostumus

5	Aine	Määrä yksittäisannok- sessa [mg]
	1. HOE 277	80,000
10	2. Erittäin hienojakoinen piidi- oksidi	80,000
	3. Laktoosi	160,000
	4. Maissitärkkelys	60,000
15	5. Polyvinyylipyrrolidoni	20,000
	6. Natriumtärkkelysglykolaatti	16,000
	7. Mikrokiteinen selluloosa	20,000
20	8. Magnesiumstearaatti	4,000
	Kalvopeite	10,000
		450,000

Puhdistettu vesi toimii granulointiapuaineena sekä vaikuttavan aineen ja kalvopinnoitteen aineosien liuottimenä ja suspendointiaineena eikä se ole valmiin valmisteeseen aineosa.

30 Valmistus tapahtuu esimerkissä 1 kuvatulla tavalla.

Esimerkki 3

40 mg HOE 277:ää sisältävät kalvotabletit

Annostusyksikön koostumus

5	Aine	Määrä yksittäis- annoksessa [mg]
	1. HOE 277	40,000
10	2. Erittäin hienojakoinen piidi- oksidi	40,000
	3. Laktoosi	220,000
	4. Maissitärkkelys	70,000
15	5. Polyvinyylipyrrolidoni	20,000
	6. Natriumtärkkelysglykolaatti	16,000
	7. Mikrokiteinen selluloosa	20,000
20	8. Magnesiumstearaatti	4,000
	Kalvopeite	10,000
		440,000

25

Puhdistettu vesi toimii granulointiapuaineena sekä vaikuttavan aineen ja kalvopinnoitteen aineosien liuottimena ja suspendointiaineena eikä se ole valmiin valmisteeseen aineosa.

30

Valmistus tapahtuu esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Esimerkkien 1 - 3 mukaiset kalvotabletit ovat stabiileja.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä adsorbaatin valmistamiseksi, t u n -
n e t t u siitä, että laitetaan seos, joka koostuu 10 -
5 30 prosentista erittäin hienojakoista piidioksidia, 50 -
70 prosentista inerttiä apuainetta ja 0 - 30 prosentista
tärkkelystä, ja tähän seokseen lisätään pyridiini-2,4-di-
karboksyylihappo-N,N'-diamidin vesiliuos ja saatu homogee-
ninen adsorbaatti mahdollisesti saatetaan sopivaan anto-
10 muotoon.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että varsinainen sideaine sekoite-
taan homogeeniseen adsorbaattiin, sitten seos granuloidaan
kosteana ja granulaatti kuivataan.
- 15 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että käytetään pyridiini-2,4-di-
karboksyylihappo-N,N'-(3-metoksiopropyyli)amidia vaikutta-
vana aineena, 10 - 30 % erittäin hienojakoista piidioksi-
dia, 50 - 70 % laktoosia ja 0 - 30 % maissitärkkelystä.

Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAKEMUS NRO 933959	LUOKITUS A81K 31/44
--	-------------------------------

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
 Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
 A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

Päiväys 29.4.98	Tutkija <i>K. M. P.</i>
--------------------	----------------------------