



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 68762

C (45) Patentti myönnetty 11 11 1985
Patent meddelat
(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ A 61 K 9/02 // A 61 K 31/48

(21) Patenttihakemus — Patentansökning	792927
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	20.09.79
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	20.09.79
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	30.03.80
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.07.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 29.09.78
Sveitsi-Schweiz(CH) 10194/78

- (71)** Sandoz A.G., 4002 Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) Alain De Buman, Düringen, Aldo Riva, Bern, Heinz Sucker, Basel,
Sveitsi-Schweiz(CH)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Puristusmenetelmä peräpuikkojen valmistamiseksi -
Pressförfarande för framställning av suppositorier

Tämän keksinnön kohteena on puristusmenetelmä peräpuikkojen valmistamiseksi.

Peräpuikkojen teollinen valmistus tapahtuu normaalisti valumenetelmällä, jossa peräpuikkomassasta ja farmakodynaamisesti aktiivisesta yhdisteestä koostuva sula seos valetaan muotteihin. Tällä menetelmällä on kuitenkin mm. se haitta, että farmakodynaamisesti aktiivinen yhdiste joutuu alttiiksi korkeille lämpötiloille, joissa se mahdollisesti ei ole pysyvä. Lisäksi on olemassa mahdollisuus, että vaikuttava aine sedimentoituu valamisen aikana, josta aiheutuu vaikuttavan aineen epätasaista jakautumista, sekä mahdollisuus, että suuret vaikuttavan aineen määrät tekevät seoksen niin jäykkäliikkeiseksi, että sen valaminen on vaikeaa. Näiden ongelmien välttämiseksi on jo ehdotettu käytettäväksi yksinkertaista puristusmenetelmää, joka voidaan panna toimeen tavallisella tabletintekokoneella, jolloin puristamiseen käytetään peräpuikkomassan, vaikuttavan aineen ja polyvinyylipyrrolidonin tai natriumkarboksimeetyyliselluloosan kaltaisen

johonkin liuottimeen sekoitetun sideaineen sisältävää seosta. Tällä menetelmällä voidaan kuitenkin saada vain peräpuikkoja, joiden biofarmaseuttiset tai fysikaaliset ominaisuudet ovat riittämättömät, esimerkiksi vaikuttavan aineen biologinen käyttökelpoisuus jää alhaiseksi, peräpuikot murtuvat tai ilmenee muita ilmakuplista aiheutuvia haittoja jne.

Jotkut edellä mainituista haitoista johtuvat sideaineen läsnäolosta. Esimerkiksi polyvinyylipyrrolidonin kaltaisen sideaineen läsnäolo voi kohottaa suuresti saatujen peräpuikkojen tippapistettä, mistä saattaisi olla seurauksena vaikuttavan aineen riittämätön tai epätasainen vapautuminen.

Nyttemmin on yllättävästi havaittu, että puristeperäpuikkoja voidaan saada aikaan ilman sideaineen läsnäoloa, mikäli puristaminen tapahtuu kyllin alhaisessa lämpötilassa.

Keksinnön kohteena onkin puristusmenetelmä peräpuikkojen valmistamiseksi, jolle on tunnusomaista, että granulaatti, joka sisältää aktiivisen yhdisteen ja ainoana sideaineena peräpuikkoperustan, puristetaan iskupuristuksella lämpötilassa välillä $+10^{\circ}\text{C}$... -10°C , ilman lisättyä sideainetta.

Suosittelava puristuslämpötila riippuu tietenkin kulloinkin käytetystä peräpuikkoperustasta ja farmakodynaamisesti aktiivisesta yhdisteestä. Lämpötila ei saa olla niin korkea, että peräpuikot tarttuvat puristusmeistiin. Suositeltava lämpötila on yleensä alle $+5^{\circ}\text{C}$ ja erityisesti alle 0°C . Suositeltava puristuslämpötila on -5°C tai korkeampi ja yleensä -10°C tai korkeampi.

Valmistettaessa tämän keksinnön mukaisia puristeperäpuikkoja ympäröivän ilman kosteus tulisi valita niin, että välttyään vedentiivistymiseltä tai jään muodostumiselta puristuslämpötilassa. Suhteellinen kosteus voi olla 5-50 %. Kulloinkin vallitsevan suhteellisen kosteuden määrittäminen tapahtuu tunnetun Molier-diagrammin avulla (ks. Sucker, Fuchs ja Speiser "Pharmazeutische Technologie" G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978).

Puristaminen tapahtuu mieluummin tavallisella korkomeistopuristimella, etenkin monimeistisellä korkomeistopuristimella, esimerkiksi rotaatiopuristimella. Tämä rotaatiopuristin voi olla tavallinen tablettien tekemiseen käytetty rotaatiopuristin, joka on varustettu peräpuikkojen valmistukseen sopivilla meisteillä ja johon kuuluu pyöri-

vän alustan, täyttökenkäimen ja sekoitussiiven $+10^{\circ}\text{C}$:ssa tai sitä alemmassa lämpötilassa pitävä laite. Ympäröivän tilan on oltava suljettu ja siten varustettu, että siinä voidaan ylläpitää välttämätön, valittua puristuslämpötilaa vastaava ilmankosteus. Haluttaessa voidaan käyttää myös suuremmalla nopeudella pyörivää rotaatiopuristinta, jolla pystytään tuottamaan 50 000 peräpuikkoa tai enemmän tunnissa. On suositeltavaa, että rotaatiopuristimen puristusmeistit on vuorattu jollakin polymeerillä, esimerkiksi perfluoratulla hiilivedyllä, kuten teflonilla peräpuikkojen kiinnitarttumisen estämiseksi.

Granluaatin valmistuksessa käytetään peräpuikkomassoina tavallisia veteen liukenemattomia peräpuikkomassoja (kovia rasvoja), kuten esimerkiksi tyydyttyjen rasvahappojen (esimerkiksi 8-18 hiiliatomia sisältävien) mono-, di- ja triglyseriiniestereitä, joita myydään muun muassa nimellä Witepsol H15 -valmistaja Dynamit Nobel- tai Suppocire, esimerkiksi Suppocire AM tai AS 2 -valmistaja Lab. Gatterfosse, Ranska - tai Novata, esimerkiksi Novata BD - valmistaja Henkel. Lisäksi peräpuikkomassoina voidaan käyttää guerbetalkoholeja.

Kuten esillä jo esitettiin, keksinnön mukainen menetelmä toteutetaan ilman sideaineita, joita ovat esimerkiksi selluloosajohdannaiset ja polymeerit, kuten polyvinyylipyrrolidoni (ks. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Kantor, 1971, sivu 556).

Erään kyseisen menetelmän suoritusmuodon mukaisesti puristemassa voidaan valmistaa esimerkiksi kuivarakeistusmenetelmällä. Granulaatti voidaan saada esimerkiksi puristamalla massa läpi seulasta, jonka silmäkoko on 0,5-2 mm. Jauhennettu peräpuikkomassa ja farmakodynaamisesti aktiivinen yhdiste, joka tässä tapauksessa on jauhemuodossa, voidaan perusteellisesti sekoittaa 15 minuutin aikana astias- sa, jota jäähdytetään kylmällä vedellä. Sen jälkeen seos vaivataan ja sekoitusastia lämmitetään 40°C :seen lämpimällä vedellä. Lyhyessä ajassa massa paakkuuntuu ja muodostuu suuria kimpaleita $28-30^{\circ}\text{C}$:een lämpötilassa oleva massa jäähdytetään sitten 4°C :seen ja rakeistetaan yllä kuvatulla tavalla seulan läpi puristamalla.

Menetelmän erään toisen suoritusmuodon mukaan sekoitetaan 70-90 % tarvittavasta peräpuikkomassasta farmakodynaamisesti aktiiviseen yhdisteeseen sekoittimessa. Jäljellä oleva peräpuikkomassa sulatetaan lämmittämällä se 45°C :seen, minkä jälkeen se vaivataan päämassaan. Muutamassa minuutissa muodostuu suurina kimpaleinta oleva tiivis mas-

sa, joka jäähdytetään 4°C:seen ja rakeistetaan seulalla yllä kuvatulla tavalla.

Vielä erään menetelmän suoritusmuodon mukaisesti puhdas peräpuikkomassa rakeistetaan yllä kuvatulla tavalla ja tähän sekoitetaan sitten tarvittava määrä vaikuttavaa ainetta. Suurina kappaleina olevat peräpuikkomassat voidaan tietenkin jauhaa alle 2 mm:n reakokoon ja sekoittaa sitten niihin farmakodynaamisesti aktiiviset yhdisteet. Saatu seos voidaan puristaa sellaisenaan.

Keksinnön mukaisten peräpuikkojen mukana voidaan antaa kaikkia peräpuikkojen välityksellä annettavissa olevia vaikuttavia aineita ja antaminen voi tapahtua peräsuolen, vaginan tai virtsaputken kautta. Tässä yhteydessä käytettäviin vaikuttaviin aineisiin kuuluvat reumatismin vastalääkkeet, antibiootit, astman vastalääkkeet, antihistamiinit, spasmolyytit, rauhoittavat aineet, verisuonia laajentavat aineet, kipuja lievittävät aineet, rauhoittavat lääkkeet ja tulehdusta estävät aineet. Esimerkkejä vaikuttavina aineina käytettävistä yhdisteistä ovat ergotalkaloidit, kuten ergotamiini ja dihydroergotamiini, muut alkaloidit, kuten belladonna-alkaloidit, barbituraatit, kuten butalbitaali, fenatsonijohdannaiset, kuten propyfenatsoni, asetyylihalisylihapojohdannaiset, kuten kalsium- tai natriumetyylihalisyliatti, digitalis-johdannaiset, kofeiini, tietyyliperatsiini, tropentsiliumbromidi, piperyloni, kintasoliinijohdannaiset, kuten prokvatsoni jne.

Peräpuikoissa länsä olevan vaikuttavan aineen määrä riippuu sen vaikuttavasta annoksesta, imeytymisnopeudesta ja peräpuikkomassasta. Keksinnön mukaisesti valmistetut peräpuikot voivat yleensä sisältää jopa 450 mg vaikuttavaa ainetta yhtä peräpuikon kokonaispainon grammaa kohden.

Seuraavat esimerkit kuvailevat keksintöä. Kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina. Ellei toisin mainita, peräpuikkojen paino on kussakin tapauksessa 2 g.

Esimerkki 1

Sekoitettiin keskenään 18,75 kg propyfenatsonia, 7,5 kg butalbitaalia ja 3,75 kg vedetöntä kofeiinia, seulottiin seos seulalla, jonka silmäkoko oli 0,3 mm ja sekoitettiin se sitten 10 minuutin aikana 70 kg:aan jauhennettua peräpuikkomassaa Witepsol H15[®] (Dynamit Nobel GmbH) jäähdytysvaipalla varustetussa sekoittimessa, jota jääh-

dytettiin kylmällä vedellä. Sen jälkeen jäähdytysveden lämpötila nostettiin noin 40°C:seen. Koko ajan sekoitettaessa seos paakkuuntui muodostaen suuria kimpaleita. Kesto: noin 10 minuuttia. Seoksen lämpötila: noin 28-30°C. Yhä lämmin massa otettiin sekoittimesta ja jäähdytettiin 4°C:seen. Kylmä massa rakeistettiin seulalla, jonka silmäkoko oli 1,6 mm. Granulaatti puristettiin rotaatiopuristinkoneella -10°C...+5°C:een lämpötilassa. Saanto: 100 000 peräpuikkoa tunnissa.

Esimerkki 2

Sekoitettiin 30 kg prokvatsonia ja 55 kg jauhennettua peräpuikkomassaa Witepsol H15[®] sekoittimessa. Tähän seokseen vaivattiin 15 kg sulaa Witepsol H15[®] (lämpötila noin 40-45°C). Vaivaamisen kesto: noin 15 minuuttia. Massa jäähdytettiin 4°C:seen ja rakeistettiin seulalla, jonka silmäkoko oli 1,6 mm. Puristaminen tapahtui -10°C-0°C:een lämpötilassa. Saanto: 60 000 peräpuikkoa tunnissa.

Esimerkki 3

18,75 kg propyfenatsonia 7,5 kg butalbitaalia, 6 kg vedetöntä kofeiinia, 0,08 kg dihydroergotamiinimetanisulfonaattia ja 67,65 kg peräpuikkomassaa Witepsol H15[®] jauhennettiin ja puristettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Saanto: 80 000 peräpuikkoa tunnissa.

Esimerkki 4

Meneteltiin kuten esimerkissä 1, mutta käyttäen peräpuikkomassaa Suppocire[®] AS2:ta (Etablissements Gattefosse S.A.) Witepsol H15[®]:n sijasta. Saanto: 80 000 peräpuikkoa tunnissa.

Esimerkki 5

39,6 kg kalsiumasetyyilisalisylaattia ja 60,4 kg peräpuikkomassaa Witepsol H15[®] jauhennettiin ja puristettiin kuten esimerkissä 1. Saanto: 60 000 peräpuikkoa tunnissa.

Esimerkki 6

15 kg prokvatsonia ja 85 kg peräpuikkomassaa Novata[®] BD:tä (Henkel GmbH) jauhennettiin ja puristettiin kuten esimerkissä 1. Saanto: 70 000 peräpuikkoa tunnissa.

Esimerkki 7

18,75 kg propyfenatsonia, 7,5 kg butalbitaalia ja 3,75 kg vedetöntä kofeiinia sekoitettiin ja seulottiin (seulan silmäkoko 0,25 mm) ja sekoitettiin sitten 50 kg:aan peräpuikkomassaa Witepsol H15[®] sekoittimessa. Tähän seokseen vaivattiin 20 kg sulaa Witepsol H15[®].

Massa paakkuuntui suuriksi kappaleiksi. Yhä lämmin massa otettiin sekoittimesta, jäähdytettiin 4°C :seen ja rakeistettiin seulalla, jonka silmäkoko oli 1,6 mm. Puristaminen tapahtui -10° :een ja $+5^{\circ}\text{C}$:een välisessä lämpötilassa.

Saanto: 60 000 peräpuikkoa tunnissa.

Esimerkki 8

0,105 kg ergotamiinitartraattia, 1 kg viinihappoa ja 2,926 kg laktoosia sekoitettiin ja seulottiin seulalla, jonka silmäkoko oli 0,25 mm. Sekoitettiin erikseen 0,0223 kg bellafolinia, 5 kg butalbitaalia, 0,0062 kg omenahappoa, 5,15 kg kofeiinia (vedetöntä) ja seulottiin seulalla, jonka silmäkoko oli 0,35 mm. Molemmat seokset sekoitettiin 84,7905 kg:aan peräpuikkomassaa Suppocire AM:ää (Etablissements Gattefosse) sekoittimessa ja käsiteltiin edelleen kuten esimerkissä 1. Lämpötila: -10°C - 0°C . Paino: 1,950 g.

Saanto: 60 000 peräpuikkoa tunnissa.

Esimerkki 9

70 kg peräpuikkomassaa Witepsol H15[®] rakeistettiin kuten esimerkissä 1 ilman vaikuttavaa ainetta. Saatuun granulaattiin sekoitettiin 30 kg prokvantsonia sekoittimessa ja puristettiin. Lämpötila: -10° - 0°C . Saanto: 50 000 peräpuikkoa tunnissa.

Esimerkki 10

1,875 kg propyfenatsonia, 0,75 butalbitaalia ja 0,375 kg vedetöntä kofeiinia seulottiin seulalla, jonka silmäkoko oli 0,35 mm, sekoitettiin saatu seos 7 kg:aan jauhennettua peräpuikkomassaa Witepsol H15[®] ja (seulan silmäkoko 0,7 mm) puristettiin. Lämpötila: -10° - 0°C . Saanto: 50 000 peräpuikkoa tunnissa.

Patenttivaatimukset

1. Puristusmenetelmä peräpuikkojen valmistamiseksi, t u n - n e t t u siitä, että granulaatti, joka sisältää aktiivisen yhdisteen ja ainoana sideaineena peräpuikkoperustan, puristetaan iskupuristuksella lämpötilassa välillä $+10^{\circ}\text{C}$... -10°C , ilman lisättyä sideainetta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen puristusmenetelmä, t u n - n e t t u siitä, että lämpötila on $+5^{\circ}\text{C}$ tai alempi.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen puristusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että lämpötila on välillä -10° - 0°C .

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-3 mukainen puristusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että peräpuikkoperusta on kova rasvaperäpuikkoperusta.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-4 mukainen puristusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että peräpuikkoperusta on tyydytettyjen C_{10} - C_{18} -rasvahappojen mono-, di- tai triglyseridien seos.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-5 mukainen puristusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään nopeasti pyörivää muottipuristinta.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-6 mukainen puristusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että farmakologisesti aktiivinen yhdiste on ergotalkaloidi.

Patentkrav

1. Pressförfarande för framställning av suppositorier, k ä n n e t e c k n a t därav, att en granul, vilken innehåller en aktiv förening samt som enda bindemedel en suppositoriebas, pressas medelst slätpressning i en temperatur mellan $+10^{\circ}\text{C}$... -10°C utan tillsatt bindemedel.

2. Pressförfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att temperaturen är $+5^{\circ}\text{C}$ eller lägre.

3. Pressförfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att temperaturen är mellan -10° - 0°C .

4. Pressförfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att suppositoriebasen är en hård fettsuppositoriebas.

5. Pressförfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att suppositoriebasen är en blandning av mono-, di- eller triglycerider av mättade C_{10} - C_{18} -fettsyror.

6. Pressförfarande enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder en snabbt roterande formpress.

7. Pressförfarande enligt något av patentkraven 1-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att den farmakologiskt aktiva föreningen är en ergotalkaloid.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-