



FI000097445B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

97445

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 27 12 1996

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

A 61K 9/22, 9/16, 31/55

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	885884
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.12.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	20.12.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.06.89
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	13.09.96
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.12.87 FR 8717855 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Synthelabo, 58, rue del la Glacière, 75013 Paris, France, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Stevens, Howard, 36, Clochbar Avenue Milngavie, 642 7 JL, Grande-Bretagne, France, (FR)
 2. Chariot, Maryvonne, 26, rue Marc Sangnier, 94700 Maisons-Alfort, France, (FR)
 3. Arnold, Francoise, 13, rue Pierre Louvrier, 92140 Clamart, France, (FR)
 4. Lewis, Gareth, 39, rue de Paris, 91410 Dourdan, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä hitaasti vapautuvan farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi
 Förfarande för framställning av en långsamt frigörande farmaceutisk komposition

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 82187 (A 61K 9/26), FI C 76254 (A 61K 9/22), SE B 457505 (A 61K 9/24)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee hitaan vapautumisen koostumusta, joka sallii vaikuttavan aineosan kontrolloidun liukenemisen pH-arvosta riippumatta ja jolle on tunnusomaista, että se koostuu mikrokiteista, jotka sisältävät vaikuttavan aineosan etyyliiselluloosan ja Eudragit RS -valmisteen seoksella päällystettynä.

Uppfinningen avser en farmaceutisk komposition med långsam utlösning, vilken tillåter kontrollerad utlösning av den aktiva ingrediensen oberoende av pH-värdet och karakteriseras av, att den består av mikrokristaller, vilka innehåller den aktiva ingrediensen och överdragits med en blandning av etylcellulosa och Eudragit RS-preparat.

Menetelmä hitaasti vapautuvan farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää hitaasti vapautuvan farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi.

 Farmaseuttisten, hitaasti vapautuvien koostumusten valmistus on farmaseuttiselle teollisuudelle hyvin tärkeätä: nämä koostumukset sallivat vaikuttavan aineosan asteittain kasvavan vapautumisen elimistössä ja mahdollistavat täten vaikuttavan aineosan saannin pitkäksi aikajak-
10 soksi; lisäksi niitä käytettäessä potilaan ei tarvitse toistuvasti niellä tabletteja tai kapseleita.

 Alan kirjallisuudessa on tähän mennessä esitetty lukuisia hitaasti vapautuvia farmaseuttisia koostumuksia:
15 tabletteja sekä päällystettyjä mikroraekapseleita.

 Kyseinen keksintö koskee menetelmää hitaasti vapautuvien farmaseuttisten koostumuksien valmistamiseksi, jotka mahdollistavat vaikuttavan aineosan kontrolloidun liukenemisen pitkän aikajakson kuluessa ja pH-arvosta
20 riippumatta. Menetelmälle on tunnusomaista, että mikroraakeet, jotka sisältävät vaikuttavana aineosana diltiatseemia, päällystetään seoksella, joka sisältää etyylliselluloosaa ja Eudragit RS -akryylihartsi-valmistetta.

 Keksinnön mukaisesti valmistetut farmaseuttiset
25 koostumukset koostuvat vaikuttavan aineosan sisältävistä mikrorakeista ja valinnaisesti täyteaineista, jotka on päällystetty polymeeriseoksella, minkä jälkeen mikroraakeet on sitten kapseloitu.

 Päällysteen muodostava polymeeriseos on tunnusomainen keksinnölle: kyseessä on etyylliselluloosan ja Eudragit^R -akryylihartsi-valmisteen seos, erityisesti etyylliselluloosan ja Eudragit RS -valmisteen seos suhteessa 60:40 -
30 40:60.

 Päällystämättömät mikrorakeet koostuvat vaikuttavan
35 aineosan, laimentimen ja sideaineen seoksesta. Vaikuttava

aineosa voi muodostaa mikrorakeen painosta 40 - 99 %, erityisesti 80 %. Laimennin on esimerkiksi mikrokiteinen selluloosa. Sideaine on esimerkiksi polyvinyylipyrrolidoni, metyylihydroksipropyyliselluloosa ja edullisesti karboksimetyyliselluloosa.

5 Mikrorakeen päällyste koostuu polymeeriseoksesta, joka voi lisäksi sisältää pehmittimen, ja joka päällystetään mikrorakeiden pintaan liuottimessa tai liuotinseoksessa. Polymeeriseos, joka mahdollistaa vaikuttavan aineosan pH:sta riipumattoman, kontrolloidun liukenemisen, on etyyliiselluloosan (40 - 60 paino-%) ja Eudragit RS -valmisteen (60 - 40 paino-%) seos.

Eudragit RS on akryylihartsi; akryyli- ja metakryylihapoesteripolymeeri, jota valmistaa Röhm Pharma GmbH. 15 Tämä tuote ei liukene veteen, luontaisiin tai synteettisiin ruoansulatusnesteisiin tai puskuriliuoksiin, mutta se turpoaa näissä nesteissä ja muuttuu läpäiseväksi.

Päällystysseos sisältää edullisesti 45 % etyyliiselluloosaa ja 55 % Eudragit RS -valmistetta.

20 Pehmitin voi olla dietyyliiftalaatti, dibutyyliftalaatti, asetyloitu monoglyseridi, propyleeniglykoli, dibutyylisebasaatti, glyserolitriasettaatti, sitruunahapponesteri kuten trietyylisitraatti, trietyyli(asetyyli)sitraatti, tributyylisitraatti, tributyyli(asetyyli)sitraatti, 25 tri-(2-etyyliheksyyli)-(asetyyli)sitraatti. Edullisesti käytetään asetyloitua monoglyseridiä.

Vaikuttavan aineosan vapautumista voidaan säädellä päällystysseoksen kahden aineosan välisen seossuhteen sekä päällystyskalvon paksuuden avulla.

30 Mikrorakeiden päällystämiseksi käytettyjä liuottimia ovat vesi tai edullisesti orgaaniset liuottimet kuten aseton, etyyliasetaatti, metyleenikloridi, isopropyylialkoholi. Voidaan niinkään käyttää liuotinseosta, kuten isopropyylialkoholin ja asetonin seosta seossuhteessa 35 10:90 - 90:10. Liuotin tai liuotinseos sisältää päällystysseosta noin 4 - 8 %.

Keksinnön mukaan farmaseuttiset koostumukset valmistetaan kahdessa vaiheessa: ensin valmistetaan mikrorakeet, jotka sitten päällystetään.

5 Mikkorakeet voidaan valmistaa eri menetelmien mukaan:

- tavanomainen koostamismenettely
- rakeistaminen pyörimisliikkeen avulla eli roto-
- granulointi
- puristus
- 10 - suulakepuristus - sferonointi

Edullinen menetelmä on viimeksi mainittu menetelmä.

Päällystäminen suoritetaan pulveroimalla päällystyslaitteessa, joka voi olla tavanomainen turpiini tai tuuletusturpiini, fluidisaatioalusta (pulverointi tyyppiä

15 "Top-Spray" (suom. yläsuihku-) tai "Bottom-Spray" (suom. alasuihku-) valinnaisesti kolonnia käyttäen) tai rotogra-

nulaattori (tangentialipulverointi).

Keksinnön mukaan päällystäminen suoritetaan edullisesti fluidisaatioalustalla, pulveroimalla "Bottom-

20 Spray" -mallin mukaan kolonnia käyttäen.

Keksinnön mukaisesti valmistetut, farmaseuttiset, hitaasti vapautuvat koostumukset sisältävät vaikuttavana aineosana diltiatseemia.

Seuraava on esimerkki koostumuksesta:

25 Mikkorakeet

diltiatseemihydrokloridi	80 paino-%
mikrokiteinen selluloosa	19 paino-%
karboksimeyylliselluloosa	1 paino-%

Päällyste

30 etyylliselluloosa N 22 NF	41 paino-%
Eudragit RS	50 paino-%
asetyloitu monoglyseridi: Myvacet 9-40	9 paino-%

6-prosenttisena liuoksena seoksessa, jossa on asetonia ja isopropyylialkoholia suhteessa 65:35, jolloin

35 pulverointia liuoksella jatketaan, kunnes päällyste muodostaa mikrorakeen kuivapainosta noin 4 %.

Keksinnön mukaisesti valmistetut hitaasti vapautuvat koostumukset koostuvat päällystetyistä, 70 - 80 % vaikuttavaa aineosaa sisältävistä mikrorakeista. Näissä olosuhteissa kapselit voivat sisältää 90 - 400 mg vaikuttavaa aineosaa.

5 Hakija on suorittanut vertailututkimuksia koskien muulla tavoin päällystettyjen tai kokonaan päällystämättömien, mikrorakeiden liukenemista.

10 - päällystämättömien mikrorakeiden (jotka sisältävät vain vaikuttavaa aineosaa, erityisesti diltiatseemia) liukeneminen on pH-riippuvaista,

- etyyeliselluloosalla päällystettyjen mikrorakeiden liukeneminen on pH-riippuvaista,

15 - Eudragit RS -valmisteella päällystettyjen mikrorakeiden liukeneminen on pH-riippuvaista,

- etyyeliselluloosa/Eudragit RS -seoksella, jossa seossuhde on 40:60 - 60:40, päällystettyjen mikrorakeiden liukeneminen ei ole pH-riippuvaista.

20 Se seikka, että keksinnön mukaisesti valmistettujen, farmaseuttisten, hitaasti vapautuvien koostumusten liukeneminen ei ole pH-riippuvaista, on hyvin merkityksellinen: vaikuttavan aineosan vapautuminen on ympäristöstä riippumatonta ruoansulatuskanavana koko pituudelta ja voi tapahtua säännönmukaisesti.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä hitaasti vapautuvan farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, joka sallii vaikuttavan aineosan kontrolloidun liukenemisen pH-arvosta riippumatta, t u n n e t t u siitä, että mikrorakeet, jotka sisältävät vaikuttavana aineosana diltiatseemia, päällystetään seoksella, joka sisältää etyyliiselluloosaa ja Eudragit RS -akryylihartsiainemistetta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että päällystysseos koostuu 60 - 40 paino-%:sta etyyliiselluloosaa ja 40 - 60 paino-%:sta Eudragit RS -ainemistetta.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että päällystysseos koostuu 45 paino-%:sta etyyliiselluloosaa ja 55 paino-%:sta Eudragit RS -ainemistetta.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että päällystysseos sisältää myös pehmittimen.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että päällystysseos sisältää asetyloitua monoglyseridiä.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mikrorakeet sisältävät vaikuttavan aineosan yhdistettynä laimentimeen ja sideaineeseen.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että laimennin on mikrokiteinen selluloosa.

8. Patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sideaine on karboksimeyyliiselluloosa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en långsamt frigörande farmaceutisk komposition, vilken tillåter kontrollerad lösning av den aktiva komponenten oberoende av pH-värdet, k ä n n e t e c k n a t därav, att mikrogranuler, vilka som aktiv komponent innehåller diltiazem, beläggs med en blandning, som innehåller etylcellulosa och Eudragit RS -akrylhartspreparat.
2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att beläggningsblandningen består av 60 - 40 vikt-% etylcellulosa och 40 - 60 vikt-% Eudragit RS -preparat.
3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att beläggningsblandningen består av 45 vikt-% etylcellulosa och 55 vikt-% Eudragit RS -preparat.
4. Förfarande enligt något av patentkrav 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att beläggningsblandningen innehåller även ett mjukningsmedel.
5. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att beläggningsblandningen innehåller en acetylerad monoglycerid.
6. Förfarande enligt något av patentkrav 1 - 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att mikrogranulerna innehåller den aktiva komponenten kombinerad med ett utspädningsmedel och ett bindemedel.
7. Förfarande enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att utspädningsmedlet är mikrokristallin cellulosa.
8. Förfarande enligt patentkrav 6 eller 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att bindemedlet är karboximetylcellulosa.