



C (45) Patenti myöntetty
Patent : 11.11.83 11.09.1983

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ A 61 K 9/22

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus – Patentansökning	844405
(22) Hakemispäivä – Ansökningsdag	09.11.84
(24) Alkupaivä – Giltighetsdag	09.11.84
(41) Tullut julkiseksi – Blivit offentlig	12.05.85
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. – Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.89
(86) Kv. hakemus – Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet	11.11.83
Unkari-Ungern(HU) 3859/83 Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) EGIS Gyogyszergyar, 30-38 Kereszturi ut, Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (72) Denes Bezzegh, Budapest, Pal Fekete, Budapest,
Zoltan Toth, Budapest, Ilona Bor, Budapest,
Ersebet Fellner, Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (74) Seppo Laine Ky
- (54) Menetelmä pitkitetyn vaikutuksen omaavien tablettien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av tabletter med depåverkan

(57) Tiivistelmä:

Keksintö saa aikaan menetelmän pitkitetyn vaikutuksen omaavien tablettien valmistamiseksi, jotka sisältävät hydrofiilisen polymeerimatriisin, jonka määrä on vähintään 10 paino-% koostumuksesta ja joka sisältää VP-VA-kopolymerin ja polyallyylisakkarosilla silloitetun akryylihapophomopolymerin 5:1-...1:5-painosuhteeseen.

Pitkitetyn vaikutuksen omaavien tablettien keksinnön mukainen valmistusmenetelmä voidaan suorittaa kahdella tavalla: joko valmistamalla aktiivisen aineosan sisältävä granulatti tai täydentämällä matriisigranulatti, joka sisältää aktiivista aineosaa, sopivalla aktiivisen aineosan määrällä.

Viimeksi mainitun muunnelman etuna on se seikka, että lääkeaineiden ja yleisesti sovellettavan hidastavan järjestelmän suurimittainen valmistus voidaan mahdollisesti erottaa toisistaan, jolloin hidastavan järjestelmän koostumusta ja siten hidastuskykyä voidaan valinnaisesti muuntaa valmistettavan aktiivisen aineosan (valmistettavien aktiivisten aineosten) ominaisuuksien mukaisesti.

(57) Sammandrag:

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av tabletter med fördröjd frigörning, vilka innehåller en hydrofil polymermatris, vars mängd utgör åtminstone 10 vikt-% av kompositionen och som innehåller en blandning av en VP-VA-kopolymer och en med polyallylsackaros tvärbunden akrylsyrahomopolymer i ett viktförhållande på 5:1 - 1:5.

Förfarandet enligt uppfinningen för framställning av tabletter med fördröjd frigörning kan utföras på två sätt: antingen framställer man ett granulat som innehåller den aktiva beständsdelen, eller förser granulatmatrisen, som inte innehåller en aktiv beständsdelen, med en lämplig mängd av den aktiva beständsdelen.

Den senare varianten medför den fördelen att framställningen i stor skala av läkemedel och ett generellt användbart fördröjande system eventuellt kan utföras skilt för sig, varvid man kan modifiera kompositionen, och därigenom även den fördröjande förmågan hos det senare i enlighet med egenskaperna hos den aktiva beständsdelen (de aktiva beständsdelar), som används vid formuleringen.

Menetelmä pitkitetyn vaikutuksen omaavien tablettien valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee pitkitetyn vaikutuksen omaavien tablettien valmistusta, etenkin sellaisten tablettien valmistusta, jotka käsittävät matriisin, joka sisältää vinyylipyrrolidoni-vinyyliasetaatti(VP-VA) kopolymeeriä ja polyakrylaattia, joka on silloitettu polyallyylisakkaroosilla.

Tabletit, joissa on pidennetty aktiivisen aineosan vapautumisprofiili hydrofiilisestä matriisityypistä, muodostavat merkittävän koostumusten ryhmän, joilla on pitkitetty aktiivisen aineosan vaikutus. Jos käytetään vesiliukoisia korkean molekyylipainon omaavia polymeerejä tai niiden seoksia matriisin muodostavina aineosina, saadaan yksinkertaisempia koostumuksia, joilla on vähemmän tasainen vapautumisprofiili. US-patentissa 3 362 881 esitetään muunmuassa natriumkarboksimeetyyliselluloosan (CMC-Na) ja polyakryylihapon käyttö, kun taas US-patenteissa 3 590 117 ja 3 870 790 ehdotetaan samaan tarkoitukseen useiden selluloosajohdannaisten käyttöä (esim. hydroksipropyyliselluloosaa, hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, CMC:tä ja näiden seoksia).

Koostumukset, joissa matriisi on muodostettu polymeereistä, jotka ovat sinänsä vesiliukoisia, mutta pystyvät muodostamaan kumin tapaisen, veteen liukenemattoman kompleksin, kun ne saatetaan reagoimaan toistensa kanssa vesipitoisessa väliaineessa, saavat aikaan tasaisemman aktiivisen aineosan vapautumisen. Tällaisia koostumuksia on esitetty US-patenteissa 3 458 622 ja 3 634 584, joissa ehdotetaan polyakryylihappoa, joka on ristiliitetty polyallyylisakkaroosilla, matriisin muodostavan kompleksin "happamena" aineosana. Nämä polymeerit voidaan valmistaa US-patentissa 2 909 462

esitetyllä menetelmällä ja niitä markkinoi B.F. Goodrich Chemical Co. tavaramerkeillä Carbopol 934, 940 ja 941. "Perus"-aineosina, jotka muodostavat veteen liukenemattoman kompleksin vesipitoisessa väliaineessa edellä mainitun "happamen" aineosan kanssa, on US-patentissa 3 458 622 mainittu polyvinyylipyrrolidonin (PVP) käyttö, kun taas US-patentissa 3 634 584 on viitattu polyoksietyleni-tyyppisiin polymeereihin.

Vaikka ne tabletit, joiden matriisit on muodostettu tällaisista komplekseista, ovat parempia kuin "yksinkertaiset" hydrofiiliset matriisitabletit niiden aktiivista aineosaa vapauttavan kyvyn suhteen, joka on riippumaton vesipitoisen väliaineen pH-arvosta tai vastaavasti in vivo gastrointestinaalisen alueen pH-arvosta ja niiden aktiivisen aineosan vapautuminen on melko tasainen, on kuitenkin edelleen olemassa se haitta - joka koskee samoin kaikkia hydrofiilisiä matriisitabletteja - että matriisi, joka pystyy pitkittämään aktiivisen aineosan liukenemista, muodostuu ainoastaan silloin, kun liuotinväliaine tunkeutuu tablettiin. Siten aktiivisen aineosan alkuvapautuminen on melko nopea (ollen tavallisesti yli 40% ensimmäisenä tuntina).

Edellä mainittu haitta voidaan eliminoida käyttämällä HUpatentissa 175 540 esitettyä menetelmää, jossa levitetään kalvopäällyste tablettien pinnalle. Tämä kalvopäällyste muodostuu vesiliukoisista ja veteen liukenemattomista polymeereistä. Itse päällyste liukenee vain hitaasti vesipitoisessa väliaineessa samalla, kun se toimii puoliläpäisevänä kalvona niin kauan kuin sen liukeneminen etenee. Tämä puoliläpäisevän kalvon käyttäytyminen merkitsee, että vain vesi voi levittää matriisin sisäpuolelle, kun taas aktiivisen aineosan vapautuminen estetään. Siten niin kauan kuin liukenemattoman kompleksin muodostuminen on meneillään, aktiivisen aineosan vapautuminen hidastuu kalvopäällysteen sulkuvaikutuksen ansiosta.

Pääongelmana, joka liittyy sellaisten hydrofiilisten matriisitablettien valmistukseen, jotka perustuvat kompleksin muodostukseen, on saada aikaan granulaatti, jolla on sopiva raekoko, ja varmistaa sen sopivuus tableteiksi tapahtuvaa puristamista varten. Tunnettujen menetelmien mukaisesti kompleksigranulaatti, joka sisältää aktiivisen aineosan (-osat), voidaan valmistaa niin kutsutulla kuivagranulointimenetelmällä. Mainitussa menetelmässä kompleksin muodostavat polymeerit, aktiiviset aineosat ja - valinnaisesti - muut lisäaineet sekoitetaan jauheen muodostamiseksi, sitten seos puristetaan tai briketoidaan ja lopuksi granulaatti saadaan jauhamalla.

Kuten HU-patentissa 175 540 on esitetty, märkägranulointimenetelmä, joka on laajimmin käytössä tämän päivän farmaseuttisessa teollisuudessa, ei voida käyttää edullisesti matriisigranulaatin valmistukseen. Mainitussa menetelmässä jauhemainen seos, joka sisältää matriisin aineosat, aktiivisen aineosan (-osat) ja valinnaisesti muita lisäaineita, kostutetaan granulointinesteellä, esim. dikloorimetaanilla, kloroformilla, diklooretaanilla, trikloorietyleenillä, etanolilla tai isopropanolilla, tai käyttämällä liuosta, joka sisältää jotakin yllä mainituista liuottimista ja sideainetta, esimerkiksi etyyliiselluloosaa tai sellakkaa liuenneena aineena. Sen jälkeen kun seoksen aineosat on vaivattu yhteen, saatu massa hierotaan sopivan silmäkoon omaavan seulan läpi ja kuivataan tämän jälkeen. Kuivattu massa seulotaan uudestaan. Menetelmän haittana on se, että muodostunut kompleksiksi myös silloin, kun jauheseos vaivataan yllä mainittujen alkoholien kanssa, vaikeuttaa märkien aggregaattien dispergoitumista (so. kun hierotaan märkä massa seulan läpi). Toisaalta niiden kloorattujen hiilivetyliuottimien käyttö, joiden tiedetään olevan inerttejä kompleksin muodostuksen suhteen, muodostaa huomattavia ympäristövaaroja ja vaikuttaa vahingollisesti näiden liuottimien kanssa kosketuksissa olevien henkilöiden terveyteen.

Eräänä toisena haittana tableteissa, jotka sisältävät PVP:tä "perus"-aineosana, voidaan katsoa olevan PVP:n voimakas hydroposkooppinen luonne, mikä saa aikaan tablettien heikon varastointistabiiliuden kosteammassa ympäristössä. Ilmassa, jolle on ominaista yli 75 %:n suhteellinen kosteus, näiden tablettien stabiilisuus on osoittautunut epätyydyttäväksi: niiden pinta pyrkii muuttumaan tahmeaksi ja ulkonäkö epämiellyttäväksi.

Esillä olevan keksinnön tehtävänä on eliminoida yllä esitetyt vaikeudet parantamalla aktiivisen aineosan vapautumisen tasaisuutta, vähentämällä sitä ensimmäisen tunnin aikana ottamisen jälkeen ja myös kehittämällä helposti toistettava märkägranulointitekniikka matriisigranulaatin valmistamiseksi ja lisäksi parantamalla tablettien varastointistabiiliisuutta kosteammassa ympäristöissä.

Yllättäen on todettu, että ilmeisen edulliset ominaisuudet omaavat matriisitabletit voidaan valmistaa jopa teollisuusmittakaavassa käyttämällä Carbopol 934-tyyppistä akryylihappopolymeeriä "happamena" aineosana, yhdessä matriisin "perus"-aineosana käytetyn vinyylipyrrolidoni-vinyyliasetaatti-kopolymeerin kanssa ja suorittamalla granulointi alifaattisen alkoholin, mieluummin isopropanolin avulla, "perus"-aineosan ja vahamaisen aineen läsnäollessa mieluummin soveltamalla pyörrekerrosgranulointitekniikkaa. Keksinnön mukaisesti granulointilisäaineena käytetty vahamainen aine voi olla pitkäketjuinen alifaattinen alkoholi, rasvahappo tai sen esteri ja niiden seos.

Keksinnön mukaisesti valmistetun matriisin "perus"-aineosa sisältää 60 painoprosenttia vinyylipyrrolidonia ja 40 painoprosenttia vinyyliasetaattia.

Nämä prosenttimäärät koskevat lähtöaineena käytetyn monomeerisen seoksen koostumusta. K-luku, joka on ominaista polymeeroinnin kululle, on noin 30. Esimerkiksi vinyylipyrrolidone-

ja, esim. tavaramerkillä "Plasdone VA 630" General Aniline and Film Co.:n markkinoimaa ja vinyylasetaatteja, esim. tavaramerkeillä "Kollidon VA 64" tai "Luviskol VA 64" Badische Anilin und Sodafabrik AG:n markkinoimia voidaan käyttää hyvin tuloksin.

Alkoholisessa liuoksessa granuloitiin käytetty sideaine voi olla itse yllä mainittu VP-VA-kopolymeeri tai voidaan käyttää myös polyoksieteeniä (myös polyeteeniglykoliksi nimitetty), esim. tavaramerkillä "Carbowax" markkinoitua, edelleen PVP:tä, hydroksyylliselluloosaa - esimerkiksi hydroksipropyyliselluloosaa, jota markkinoidaan tavaramerkillä "Klucel LF", tai hydroksyylipropyyli-metyyliselluloosaa, jota markkinoidaan nimellä "Methocel E50", tai hydroksietyylliselluloosaa, joka tunnetaan tavaramerkillä "Tylose" jne.

Granulointiin käytetyn alkoholisen liuoksen tulisi sisältää "perus"-kompleksin muodostavan aineosan lisäksi granuloitavuuden parantamiseksi 0,5 - 10 paino-% vahamaista ainetta laskettuna lähtöaineiden määrän suhteen. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää rasvoja, rasvahappoja, rasva-alkoholeja tai rasvahappojen alempien, so. 1 - 3 hiiliatomia sisältävien alkanolien kanssa muodostettuja estereitä, jotka liukenevat sopivasti käytettyyn alkoholiin. Esimerkkeinä aineista, joita voidaan käyttää, mainittakoon hydrattu risiiniöljy, steariinihappo, setyylialkoholi, setyylistearyylialkoholi ja isopropyylipalmitaatti. Lisätyn vahamaisen aineen liukenemisen helpottamiseksi liuos voidaan mahdollisesti lämmittää noin 40 - 60°C:seen.

Matriisin muodostukseen käytettyjen "happamien" aineosien suhde "perus"-aineosiin voi valinnaisesti olla 5:1 - 1:5, mutta mieluummin suhde on 1:1. Granulointia varten liuokseen liuotetun "perus"polymeerin määrä voi olla 0,5 - 10 paino-% laskettuna koostumuksen koko painon suhteen. Mieluummin määrä on 2 - 6%. Kompleksin muodostavien polymeerien määrän tulisi olla vähintään 10 paino-% laskettuna tabletin koko

painon suhteen. Matriisi, joka käsittää aktiivisen aineen (aineet), kompleksin muodostavat polymeerit ja granulointilisäaineen (-aineet), voi sisältää lisäksi täyteaineen (-aineita), joita käytetään tavallisesti valmistettaessa farmaseuttisia tabletteja. Täyteaineiden määrä voi olla 0 - 79% tablettien painosta. Laktoosi, mikrokiteinen selluloosa tai polyvinyylipyrrolidoni (markkinoitu tavaramerkillä "Movital 30T") ovat sopivimpia esimerkkejä näistä täyteaineista. Käyttövalmiiden tablettien paino voi olla maksimaalisesti 1 g, kuitenkin voidaan käyttää edullisesti alle 0,75 g painavia tabletteja ottaen huomioon tablettien helpon ottamisen.

Yllä esitetty menetelmä on sopiva sellaisten oraalisesti annettavien pitkitetyn vaikutuksen omaavien tablettien valmistamiseksi, jotka sisältävät mitä erilaisimpia aktiivisia aineosia. Tablettien varsinainen koostumus voi tietenkin vaihdella - aktiivisten aineiden erilaisten annosten ja niiden erilaisten fysikaalisten ominaisuuksien mukaan - mutta alan ammattimies pystyy helposti määrittämään sen sopivan tabletin koostumuksen, joka varmistaa aktiivisen aineosan tasaisen vapautumisprofiilin, pienellä määrällä kokeita noudattamalla yllä olevia ohjeita.

Esimerkkejä farmaseuttisesti aktiivisista aineista, joita voidaan sopivimmin käyttää esillä olevan keksinnön mukaisessa menetelmässä, ovat seuraavat:

glyserolitrinitraatti, N-(p-klooribentsyyli)-N-(2-pyridyyli)-N,N'-dimetyylietyleenidiamiini(klooripyramiini), pyridiini-2-karboksyylihappo-(4-bentsyyli)-piperatsidi(piperaliini), N-()-bentsyylikarbamoyyli-etyyli-isonikotiinihydraatsidi (nialamidi), (+,-)(1-isopropyyliamino-3-p-(2-metoksietyyli)-fenoksi)-2-propanoli (metoprololi), 5-(3-dimetyyliamino-2-metyylipropyyli)-10,11-dihydro/5H/-dibentso/b,b/atsepiini (trimipramiini), 2-metyylitio-10-(2-(1-metyyli-2-piperidyyli)-etyyli)-fenotiatsiini (tioridatsiini),

5-(3-dimetyyliaminopropyyli)-10,11-dihydro/5H/-dibentso-
/b,b/atsepiini (imipramiini), 2,4-diamino-5-(3',4',5'-tri-
metoksibentsyyli)-pyrimidiini (trimetopriimi), 2-etyylitio-
10-(3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-propyyli)-fenotiatsiini
(tietiiliperatsiini), 1-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-(tert-bu-
tyyliamino)-etanoli (terbutaliini), 2-(2-(1-(4-kloorifenyy-
li)-1-fenyyli-etoksi)etyyli)-1-metyylipyrrolidiini (klemas-
tiini), N,N-dimetyyli-3-((1-fenyylimetyyli)-sykloheptyyli-
oksi)-propanamiini (bensyklaani), 1-(1H-indol-4-yyli-oksi)-
3-((1-metyylietyyli)amino)-2-propanoli (pindololi), 2-amino-
3,5-dibromi-N-sykloheksyyli-N-metyyllibentsyyliamiini (bromi-
heksiini), 3-aminosulfonyyli-4-kloori-N-(2,6-dimetyyli-1-
piperidinyyli)-bentsamidi (klopamidi), N,N-dimetyyli-3-
(dibentso/c,d/sykloheptadien-5-ylideeni)-propyyliamiini
(amitriptyliini), 2-metyyli-2n-propyyli-trimetyleen-dikar-
bamaatti (meprobamaatti), 1-(3,4-dimetoksifenyyli)-5-etyyli-
7,8-dimetoksi-4-metyyli-/5H/-2,3-bentsodiatsepiini (tofitso-
pami), asetyylisalisyylihappo, 4-hydroksiasetanilidi (para-
setamoli), kinidiinisulfaatti, rautasulfaatti, teofylliini,
(-)-3-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-metyyli-alaniini (metyyli-
dopa) jne.

(Suluissa on esitetty WHO:n hyväksymät vastaavat kansainvä-
lliset patentoimattomat nimet).

Edulliset ominaisuudet tekniikan tasoon verrattuna, jotka
voidaan saada aikaan soveltamalla esillä olevassa keksinnös-
sä esitettyä granulointimenetelmää ja noudattamalla ohjeita
tablettien koostumuksen suhteen - so. parantunut aktiivisen
aineen vapautumistasaisuus, turvallinen kostea granulointi-
menetelmä, jota voidaan käyttää teollisessa mittakaavassa,
ja tablettien parempi varastointistabiilisuus - voidaan
esittää seuraavalla hypoteesillä rajoittamatta suojan piiriä
mainittuun teoriaan.

Aktiivisen aineosan tasaisempi vapautuminen, tarkemmin sa-
nottuna sen vapautumisen alkunopeuden pieneneminen johtuu
oletettavasti seikasta, että granulointi suoritetaan

käyttämällä liuosta, joka sisältää matriisin muodostavan polymeeriseoksen "perus"-aineosan ja tästä syystä kalvopäällyste muodostuu "happamen" aineosan hiukkasten ympärille. Tämä päällyste, jonka liuotinväliaine saa aikaan, liukenee nopeammin ja reagoi suuremmalla nopeudella ja yhdenmukaisuudella "happamien" polymeerihiuukkasten pintakerrosten kanssa verrattuna muihin granulointimenetelmiin, joissa kahden matriisin muodostavan polymeerin hiukkasia on läsnä pelkkänä fysikaalisena seoksena matriisissa.

Kostean granulointimenetelmän helpotus tehdään mahdolliseksi käyttämällä VP-VA-kopolymeeriä vahamaisen aineen lisäksi, joka on liuotettu granulointinesteeseen. Näiden aineiden käytön johdosta kompleksin muodostus tapahtuu granulointimenetelmän kuluessa vain rajoitetussa määrin (verrattuna siinänsä PVP:n käyttöön), kun taas sovellettaessa vaivaamista valmistusprosessin aikana märkien aggregaattien seulonta helpottuu, ja toisaalta käyttämällä pyörrekerrosgranulointitekniikkaa voidaan välttää liian suurien rakeiden muodostus (esim. sellaisten, jotka ovat muutamia senttimetrejä läpimitaltaan).

Esillä olevan keksinnön mukaisesti jauheseoksen granulointi voidaan suorittaa jopa silloin, kun seos ei sisällä aktiivista aineosaa eikä inerttiä täytemateriaalia. Siten noudattamalla seuraavassa esitettyä menetelmää voidaan myös valmistaa plasebogranulaatti, joka koostuu kompleksin muodostuksen avulla muodostetusta matriisista. Pienempien annosmuotojen valmistamiseksi, joiden aktiivisen aineosan pitoisuus on alle 100 mg, voidaan aktiivinen aineosa lisätä myös jauhetussa muodossa plasebogranulaattiin. Tällä tavalla voidaan helposti saada pitkitetyn vaikutuksen omaavia koostumuksia.

Parempi varastointistabiilisuus voidaan myös laskea VP-VA-kopolymeerin vaikutuksen ansioksi; viimeksi mainitulla on huomattavasti alhaisempi hygroskooppisuus kuin PVP:llä, jota

käytetään ensisijaisesti käytännössä toistaiseksi. Tästä syystä tabletit voidaan varastoida myös korkeaman kosteuspi-toisuuden omaavassa ilmassa. (BASF Co.:n, näiden polymeerien valmistajan tietojen mukaisesti 75%:n suhteellisella kos-teustasolla vinyylipyrrolidonihomopolymeerien veden absor-bointikyky on noin 28%, kun taas Luviskol VA 64:n, VP-VA-kopolymeerin veden absorbointikyky, jonka VA-pitoisuus on 40%, on ainoastaan 17%. Vastaavat luvut ovat 90%:n suhteel-lisessa kosteudessa: 60% ja 38%. Lähde: Technisches Merk-blatt Luviskol VA-Marken, Badische Anilin und Sodafabrik AG, kesäkuu 1972.)

Keksinnön mukaisesti valmistettujen valmisteiden merkittävät piirteet hygroskooppisuuden suhteen on esitetty taulukossa 1 esitetyillä arvoilla. Esimerkin 3 mukaisesti valmistetut matriisigranulaatit puristettiin - joko glyserolitrinitraa-lilla impregnoitun laktoosin kanssa tai ilman sitä - tablet-tien valmistamiseksi, joiden läpimitta oli 6 cm ja paino 80 mg. Tablettien kuivatushäviöt määritettiin, sitten table-tit asetettiin avoimiin säiliöihin, jotka oli ympäröity 75%:n tai vastaavasti 90%:n tasapainokosteuden omaavalla il-malla. Painon lisääntyminen mitattiin tämän jälkeen, kunnes oli saavutettu tasapainokosteuspitoisuudet. Koostumusten ve-denabsorbointikyky on arvioitu määrittämällä niiden vastaava tasapainokosteuspitoisuus. Saadut tulokset on esitetty tau-lukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1

PVP:tä tai vastaavasti Luviskolia sisältävien
plasebovalmisteiden vedenabsorbointikyvyn
vertailu

	Alkukosteus- pitoisuus	Tasapainoarvot huoneessa, jossa	
		75%:n suht. kosteus	90%:n suht. kosteus
PVP:tä sisältävät matriisitabletit	7,4%	17,3%	22,7%
Luviskolia sisältä- vät matriisitabletit	3,8%	13,4%	19,8%

Kuivatushäviöt mitattiin 105°C:ssa, 2 tuntia.

Taulukko 2

Glyserolitrinitraattia aktiivisena aineosana
ja PVP:tä tai vastaavasti Luviskolia matriisin
muodostavina polymeereinä sisältävien tablettien
vedenabsorbointikyvyn vertailu

	Alkukosteus- pitoisuus	Tasapainoarvot huoneessa, jossa	
		75%:n suht. kosteus	90%:n suht. kosteus
PVP:tä sisältävät matriisitabletit	3,8%	9,1%	14,2%
Luviskolia sisältä- vät matriisitabletit	2,1%	7,8%	11,5%

Kuivatushäviöt mitattiin 80°C:ssa, 3 tuntia.

Esillä oleva keksintö saa tästä syystä aikaan menetelmän kontrolloidun vapautumisen omaavien tablettien valmistamiseksi, jotka sisältävät maksimaalisesti 800 mg aktiivista aineosaa, käyttämällä märkägranulointi-, mieluummin pyörrekerrosganulointitekniikkaa. Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään VP-VA-kopolymeerin ja polyallyylisakaroosilla ristiliitetyn polyakryylihapon 5:1...1:5-painosuhdeseosta ja - haluttaessa käytetään myös inerttejä täyteaineita. Edelleen keksinnössä käytetään nestettä polymeerin sisältävää granulointia varten, joka muodostaa veteen liukenevattoman kompleksin polyakryylihapon kanssa vesipitoisessa väliaineessa, ja vahamaista ainetta, ja liuottimena C₁₋₅-alkanolia. Menetelmä voidaan toteuttaa olennaisesti

kahdella tavalla: joko valmistetaan matriisigranulaatteja, jotka sisältävät aktiivisen aineosan (-osat), tai viimeksi mainitut lisätään erillisessä vaiheessa granulaattiin, joka ei sisällä aktiivista aineosaa.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla kontrolloidun vaikutuksen omaavilla tableteilla on tasaisemmat aktiivisen aineosan vapautumisominaisuudet ja vähentynyt veden absorptiokyky verrattuna samankaltaisiin tabletteihin ja granulaattien valmistuksessa käytetyt polymeerit eivät muodosta kasautumia, mikä on tekninen lisäetu.

Esillä olevaa keksintöä selitetään edelleen vertailevien esimerkkien avulla. Esimerkit korostavat keksinnön mukaisen menetelmän edullisia ominaisuuksia rajoittamatta sen piiriä esimerkeissä varsinaisesti esitettyyn aihepiiriin. Keksinnön mukaisen menetelmän edulliset ominaisuudet ovat seuraavat:

- "perus"-kompleksin muodostava aineosa vaikuttaa edullisesti aktiivisen aineosan liukenemisnopeuteen
- menetelmää voidaan soveltaa aktiivisten aineosien laajalla alalla, jotka poikkeavat huomattavasti toisistaan, mitä tulee niiden fysikaalisiin parametreihin.

Seuraavat esimerkit koskevat valmisteiden valmistusta, jotka sisältävät alla esitettyjä yhdisteitä aktiivisina aineosina, ja esimerkeissä on esitetty myös sopiva menetelmä plasebotablettien valmistamiseksi.

Seuraavia lääkeaineita valmistettiin tableteiksi käyttämällä keksinnön menetelmää:

N-(p-klooribentsyyli)-N-(2-pyridyyli)-N',N'-dimetyylietyleenidiamiini (klooripyramiini), glyserolitrinitraatti;

N,N-di-metyyli-3-((1-fenyylimetyyli)-sykloheptyylioksi)-propanamiini (bensyklaani);

pyridiini-2-karboksyylihappo-(4-bentsyyli)-piperatsiini

(piberaliini);
rautasulfaatti + askorbiinihappo.

Esimerkki 1

Tablettien valmistus, jotka sisälsivät klooripyra- miinihydrokloridia aktiivisena aineosana

Pyörrekerrossuihkutusgranulaattorilaitteen, tyyppi "Glatt WSG 1", kattilaan laitettiin seuraavat ainemäärät:

klooripyramiinihydrokloridia	700 g
Carbopol 934	350 g
Luviskol VA 64	350 g

Granulointi suoritettiin käyttämällä liuoksia, joiden koostumukset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3

Klooripyramiini · HCl-tablettien valmistus vaihtelemalla granulointilisäaineita

Granulointilisäaineet	Kokeen numero		
	1 (keksinnön mukainen)	2 (v e r t a i l u t)	3
Isopropanolia	600 ml	600 ml	600 ml
Steariinihappoa	50 g	50 g	ei yhtään
Polyeteeniglykolia ^x	50 g	ei yhtään	ei yhtään
Hydroksipropyli- sellulosaa ^{xx}	50 g	ei yhtään	ei yhtään

^xCarbowax 6000;

^{xx}Klucel LF

Granulointiolosuhteet: Pyörreilman lämpötila 25°C, granulointinesteen annostusnopeus: 25 ml/min., suihkutuspaine: 0,5 baaria (= 50 kPa).

Kokeen kuluessa emme pystyneet valmistamaan granulaattia, joka olisi sopinut edelleen käsittelyyn, koska isopropanolin suihkutuksen johdosta ei muodostunut granulaattia, joka olisi sisältänyt noin muutaman kymmenesosamillimetrin kokoisia rakeita, kuten odotettiin, vaan saatiin aggregaatteja, joiden koko oli muutamia senttimetrejä. Kokeissa 1 ja 2 valmistettuihin granulaatteihin sekoitettiin 1% magnesiumstearaattia ja 2% talkkia; homogenaatit käsiteltiin pyörivällä tablettikoneella, tyyppi "Fette EXI", joka oli varustettu litteäpintaaisella puristustyökalulla, jonka läpimitta oli 8 mm, kohdistamalla 15.000 newtonin puristusvoima. Tuloksena saatiin tabletteja, jotka painoivat kaikkiaan 0,17 g ja sisälsivät 75 mg klooripyramiinihydrokloridia. Aktiivisen aineosan vapautuminen määritettiin käyttämällä hajoamisen testauslaitetta USP XX:n mukaisesti. 0.1N kloorivetyhappoa käytettiin testiväliaineena ja testin aikana ylläpidettiin vakiota 37°C:n lämpötilaa.

700 ml uuttonestettä täytettiin laitteen uuttokammioon ja kuusi tablettia laitettiin uuttokoriin. Tabletteja sekoitettiin uuttonesteessä liikuttamalla koria väliaineessa vakioilla, ennaltamäärätyllä tavalla. Testiväliaine kerättiin kerän tunnissa; näytteiden aktiivisen aineen pitoisuudet määritettiin spektrofotometrisesti. Seuraavassa taulukossa 4 on esitetty aktiivisen aineen pitoisuudet, jotka on mitattu 7 tunnin jakson aikana ja ovat tunnusomaisia vapautumisprofiilille.

Taulukko 4Aktiivisen aineosan vapautumisdynamiikka

Uuttoaika (tuntia)	Koe 1 (Keksinnön mukaisesti valmistettu tabletti)	Koe 2 (Vertailu)
1	23,8%	38,8%
2	41,0%	60,9%
3	54,2%	80,6%
4	66,6%	86,5%
5	79,7%	93,5%
6	87,7%	98,0%
7	92,5%	-

Esimerkki 2Plasebogranulaatin valmistus

Käyttämällä esimerkissä 1 esitettyä pyörrekerrosgranulointimenetelmää valmistettiin seuraavat plasebomatriisigranulaatit:

Granulointavien jauheseosten koostumus:

Aineosat	Kokeen numero				
	1	2	3	4	5
Luviskol VA 64	750 g	750 g	450 g	450 g	450 g
Carbopol 934	750 g	750 g	450 g	450 g	450 g
Avicel PH 101	-	-	600 g	-	-
Laktoosi	-	-	-	600 g	-
Mowital B30T	-	-	-	-	600 g

Granulointiliuosten koostumus:

Aineosat	Kokeen numero				
	1	2	3	4	5
Isopropanoli	800 ml	800 ml	800 ml	800 ml	800 ml
Luviskol VA 64	-	150 g	150 g	150 g	150 g
Steariini	50 g	50 g	-	50 g	-
Setyylistearyy- lialkoholi	-	-	50 g	-	50 g

Kokeessa 1 granulointiliuos ei sisältänyt mitään "perus"-kompleksin muodostavaa polymeeriä. Tämä koe toimii vertailuna arvioitaessa kokeita 2 - 5, jotka on suoritettu esillä olevan keksinnön mukaisesti.

Kun oli lisätty laktoosia, jossa oli 10% glyserolitrinitraattia, ja voiteluaineita yllä esitetyllä tavalla valmistettuun plasebogranulaattiseokseen, kokeen 2 jauheseokset 1 - 5 käsiteltiin edelleen tablettien valmistamiseksi, joiden paino oli 80 mg ja läpimitta 6 mm ja jotka sisälsivät 2,5 mg glyserolitrinitraattia.

Aktiivisen aineosan vapautumista tableteista tutkittiin "puolimuuotos"-menetelmällä käyttämällä hajoamisen testauslaitetta USP XX:n mukaisesti. Laitteen säiliöön laitettiin 700 ml keinoitekoista mahanestettä ja 6 tablettia jokaisesta kokeesta laitettiin uuttokoriin. Puolet liuotusväliaineesta korvattiin joka tunnin päästä keinoitekoisella intestinaalisella nesteellä. Glyserolitrinitraatin vapautumista tableteista tarkasteltiin spektrofotometrisellä metaboliittien analyysillä, jotka muodostuivat hydrolyysin johdosta emäksisessä väliaineessa.

Liuotuskokeiden tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

Aika (tuntia)	liuoksen pH	Kokeen numero				
		1	2	3	4	5
1	1,1	37,3%	26,9%	32,1%	31,1%	20,5%
2	2,1	40,0%	32,1%	44,6%	40,4%	30,8%
3	5,5	62,8%	39,4%	55,0%	61,1%	40,1%
4	6,3	83,2%	48,2%	61,2%	78,7%	56,7%
5	6,7%	100%	58,7%	67,4%	96,8%	67,0%
6	7,0		70,6%	73,6%		74,3%
7	7,2		75,0%	79,8%		83,6%
8	7,2		83,6%	86,1%		89,0%

Esimerkki 3

Pitkitetyn vaikutuksen omaavien tablettien valmistus,
jotka sisältävät aktiivisena aineosana glyserolitrini-
nitraattia

Haltingen, Saksan Liittotasavalta, säiliöön laitettiin 25,0 kg Luviskol VA 64:ä ja sama määrä Carbopol 934:ä, sitten jauheseos granuloitiin käyttämällä liuosta, joka sisälsi 32 kg isopropanolia, 2,7 g steariinihappoa ja 2,7 kg "Carbowax 6000":a. Granulointinesteen suihkutussnopeus säädettiin arvoon 1000 ml/min. Suihkutusnopeus oli 3 baaria, ilman nopeus pyörrekerroskammiossa säädettiin arvoon 1000 - 1200 m³/t, tuloilman lämpötila oli 40°C. Granulaatti kuivattiin 4%:n kosteuspuitoisuuteen, minkä jälkeen suoritettiin homogenointi laktoosin kanssa, joka sisälsi 10% lisättyä glyserolitrinitraattia, esimerkin 2 mukaisesti. Homogenaatti puristettiin tableteiksi, joiden paino oli 80 mg, läpimitta 6 mm ja jotka sisälsivät 2,5 mg glyserolitrinitraattia. Aktiivisen aineosan vapautuminen mitattiin tämän jälkeen "puolimuuotos"-menetelmällä esimerkin 1 mukaisesti. Tableteista liuenneen glyserolitrinitraatin määrät 8 tunnin kuluessa on ilmaistu prosentteina aktiivisen aineosan alkupitoisuudesta ja esitetty seuraavassa taulukossa:

1 t	2 t	3 t	4 t	5 t	6 t	7 t	8 t
21,1%	29,9%	46,6%	60,7%	73,4%	91,0%	100%	-

Esimerkki 4

Tablettien valmistus, jotka sisältävät bensyklaania aktiivisena aineosana

200 osaa bensyklaanifumaraattia, 57,5 osaa Kollidon VA 64:ä ja 57,5 osaa Carbopol 934:ä punnittiin ja sekoitettiin perusteellisesti keskenään. Jauheseos kostutettiin sitten liuoksella, joka sisälsi 9 osaa Carbowax 6000:a ja 9 osaa steariinihappoa 80 osassa isopropanolia. (Kaikki osat tarkoittavat tässä paino-osia). Märät aggregaatit hierottiin 20 meshin seulan läpi, kuivattiin ja seulottiin uudestaan. Sitten lisättiin 7 osaa magnesiumstearaattia ja 10 osaa talkkia. Homogenaatti puristettiin tableteiksi, joiden paino oli 350 mg, läpimitta 10 mm ja jotka sisälsivät 200 mg aktiivista ainetta. Aktiivisen aineosan vapautumista tutkittiin "puolimuuotos"-menetelmällä käyttämällä hajoamisen testauslaitetta USP XX:n mukaisesti. Saatiin seuraavat tulokset:

1 t	2 t	3 t	4 t	5 t	6 t	7 t	8 t
30,0%	42,4%	44,7%	50,7%	59,0%	68,7%	77,4%	84,8%

Esimerkki 5

Tablettien valmistus, jotka sisältävät piberaliinia aktiivisena aineosana

80 paino-osaa piberaliinia, 33,6 osaa Plasdone VA 630:ä ja 33,6 osaa Carbopol 934:ä sekoitettiin yhteen, sitten ne kostutettiin liuoksella, joka sisälsi 3,2 osaa Carbowax 6000:a, 1,6 osaa steariinihappoa ja 50 osaa etanolia. (Käsite "osa"

tarkoittaa tässä - mikäli toisin ei ole esitetty - paino-osia). Märät aggregaatit hierottiin ensin 16 meshin seulan läpi, sitten sen jälkeen, kun kuivatus oli suoritettu, toisen, 20 meshin seulan läpi. Lisättiin 4,8 osaa talkkia ja 3,2 osaa magnesiumstearaattia. Puristamalla saatiin tabletteja, jotka painoivat 160 mg, joiden läpimitta oli 8 mm ja jotka sisälsivät 80 mg aktiivista aineosaa. Aktiivisen aineosan vapautumista seurattiin esimerkissä 1 esitetyllä "puolimuuotos"-menetelmällä. Seuraavat arvot mitattiin 8 tunnin testiajan kuluessa:

1 t	2 t	3 t	4 t	5 t	6 t	7 t	8 t
31,8%	44,3%	53,8%	61,8%	70,5%	79,4%	84,5%	92,0%

Esimerkki 6

Tablettien valmistus, jotka sisältävät rautasulfaattia ja askorbiinihappoa aktiivisina aineosana

1,00 kiloon esimerkin 3 mukaisesti valmistettua plasebomatriisigranulaattia sekoitettiin 3,20 kg $\text{FeSO}_4 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$:ta, 0,20 kg Mowital B30T:tä (eräs polyvinyylibutyraalin laji), 0,40 kg askorbiinihappoa (vitamiini C:tä), 0,15 kg talkkia ja 0,05 kg magnesiumstearaattia. Homogenaatti käsiteltiin edelleen tableteiksi, jotka painoivat 500 mg, joiden läpimitta oli 12 mm ja jotka sisälsivät 100 mg Fe^{2+} :tä ja 40 mg askorbiinihappoa, käyttämällä pyörivää granulaattorimallia Manesty B3B. Fe^{2+} :n liukenemista tableteista tutkittiin "puolimuuotos"-menetelmällä hajoamisen testauslaitteella, joka oli varustettu lastalla, USP XX:n mukaisesti, 100 kierroksessa/min. Seuraava taulukko sisältää arvot, jotka ovat tunnusomaisia raudan vapautumiselle koostumuksesta:

1 t	2 t	3 t	4 t	5 t	6 t
42,4%	62,2%	75,0%	79,5%	82,5%	85,5%

Esimerkki 7

Pitkitetyn vaikutuksen omaavien tablettien valmistus,
jotka sisälsivät imipramiinihydrokloridia aktiivisena
aineosana

100,0 g imipramiinihydrokloridia, 75,0 g Luviskol VA 64:ä ja 75,0 g Carbopol 934:ä sekoitettiin perusteellisesti ja muodostunut seos homogenoitiin. Homogenaatti kostutettiin 40°C:n lämpötilassa perusteellisesti liuoksella, jossa oli:
5,0 g Carbowax 6000:a (polyoksieteeniglykolia)
5,0 g steariinihappoa ja
60,0 ml isopropanolia.

Märkä massa hierottiin 18 meshin ruostumattomasta teräksestä olevan seulan läpi, minkä jälkeen märkää granulaattia kuivattiin 40°C:ssa, kunnes sen kosteuspitoisuus oli alle 1%:n. Saatu kuiva granulaatti granuloitiin uudelleen ja siihen sekoitettiin 6,0 g talkkia ja 4,0 g magnesiumstearaattia, minkä jälkeen muodostunut seos homogenoitiin. Näin saatu lopullinen granulaatti käsiteltiin edelleen puristamalla tableteiksi, joiden paino oli 0,135 g ja joiden läpimitta oli 7 mm.

Aktiivisen aineosan vapautumista näistä tableteista seurattiin käyttämällä esimerkin 2 mukaisesti puolimuutosmenetelmää.

Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

1 t	2 t	3 t	4 t	5 t	6 t
30-35%	45-55%	55-65%	65-75%	75-85%	85-95%

Yllä olevat prosenttimäärät koskevat aktiivisen aineosan määriä, jotka vapautuivat, kunnes esiasetus aika oli kulunut, eri kokeissa ja ne koskevat loppuarvoja.

Esimerkki 8

Pitkitetyn vaikutuksen omaavien tablettien valmistus, jotka sisälsivät teofylliiniä aktiivisena aineosana

Esimerkin 2 kokeen 4 mukaisesti valmistettiin matriisigranulaatti, joka ei sisältänyt aktiivista aineosaa ja jota käyttämällä valmistettiin seuraava koostumus:

teofylliini	200,0 g
matriisigranulaatti	117,5 g
Carbowax 6000	15,0 g
magnesiumstearaatti	7,0 g
talkki	10,5 g

Jauheseos puristettiin tableteiksi, jotka painoivat 0,350 g ja joiden läpimitta oli 10 mm. Aktiivisen aineosan liukene-
misdynamiikka mitattuna puolimuutosmenetelmällä on luonnehdittu alla esitetyillä arvoilla:

1 t	2 t	3 t	4 t	5 t	6 t
20-25%	28-30%	34-40%	50-55%	65-70%	80-90%

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä pitkitetyn vaikutuksen omaavien, korkeintaan 800 mg aktiivista aineosaa sisältävien tablettien valmistamiseksi märkägranulointimenetelmän, edullisesti pyörrekerrosgranulointimenetelmän avulla, t u n n e t t u siitä, että käytetään vinyylipyrrolidoni-vinyylisasetaatti-kopolymerin ja polyallyylisakkarosilla silloitetun akryylihappopolymerin seosta 5:1 - 1:5-painosuhteessa vähintään 10 % määränä valmisteen painosta laskettuna, valinnaisesti yhdessä inertin täyteaineen kanssa, ja että käytetään granulointiliuosta, joka käsittää polymerin, joka muodostaa veteen liukenemattoman kompleksin akryylihappopolymerin kanssa vesipitoisessa väliaineessa, ja vaha-ainetta liuenneina aineina ja C₁₋₅-alkanolia liuottimena, joko aktiivisen aineosan sisältävän granulaatin valmistamiseksi suoraan tai sekoittamalla aktiivinen aineosa erillisessä vaiheessa granulaatin kanssa, joka on aiemmin valmistettu ilman aktiivista aineosaa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu kopolymeri sisältää 60% vinyylipyrrolidonia ja 40% vinyylisasetaattia.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että granulointiin käytetään isopropanoliliuosta, joka sisältää 0,5 - 10 paino-% vinyylipyrrolidoni-vinyylisasetaatti-kopolymeriä ja/tai polyoksietyleneä ja edelleen 0,5 - 10 paino-% steariinihappoa ja/tai steariinihappo-alkoholia suhteessa tabletin koko painoon.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että inerttinä lisäaineena (-aineina) käytetään mikrokiteistä selluloosaa ja/tai polyvinyylibutyraalia.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että aktiivisena aineosana käytetään N-(p-klooribentsyyli)-N-(2-pyridyyli)-N,N'-dimetyyli-etyleenidiamiinia.
6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että aktiivisena aineosana käytetään glyserolitrinitraattia.
7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että aktiivisena aineosana käytetään N,N-dimetyyli-3-((1-fenyyli-metyyli)-sykloheptyylioksi)-propanamiinia.
8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että aktiivisena aineosana käytetään pyridiini-2-karboksylihappo-(4-bentsyyli)-piperatsidia.
9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että aktiivisena aineosana käytetään rauta(II)sulfaattia.
10. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että aktiivisena aineosana käytetään 5-(3-dimetyyliaminopropyyli)-10,11-dihydro/5H/-dibentso(b,b)atsepiiniä.
11. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että aktiivisena aineosana käytetään teofylliiniä.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av tabletter med depåverkan och innehållande ej mer än 800 mg aktiv beståndsdel med hjälp av en våtgranuleringsmetod, företrädesvis en granuleringsmetod med fluidiserad bädd, k ä n n e t e c k n a t av att en blandning med ett viktsförhållande 5:1 till 1:5 av en vinylpyrrolidon-vinylacetatsampolymer och en akrylsyrapolymer tvärbunden med polyallylsackaros används i en mängd av åtminstone 10 vikts-% av kompositionen, eventuellt tillsammans med ett inert fyllmedel, och att en granuleringslösning innehållande en polymer, som bildar ett vattenolösligt komplex med akrylsyrapolymeren i vattenhaltigt medium, och en vaxartad substans som lösta substanser och en C₁₋₅-alkanol som lösningsmedel används antingen för att direkt framställa ett granulat innehållande den aktiva beståndsdel eller för att blanda den aktiva beståndsdel med granulatet, som framställts tidigare utan någon aktiv beståndsdel, i ett separat steg.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att sampolymeren består av 60 % vinylpyrrolidon och 40 % vinylacetat.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t av att en isopropanollösning används för granuleringen, vilken lösning innehåller 0,5 - 10 % vinylpyrrolidon-vinylacetat-sampolymer och/eller polyoxietylen och vidare 0,5 - 10 % stearinsyra och/eller cetylstearylalkohol, angivet i vikts-% räknat på tablettens totala vikt.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t av att en mikrokristallin cellulosa och/eller polyvinylbutyral används som inert hjälpmedel.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t av att N-(p-klorbensyl)-N-

(2-pyridyl)-N,N'-dimetyletylendiamin används som aktiv beståndsdel.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t av att glyceroltrinitrat används som aktiv beståndsdel.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t av att N,N-dimetyl-3-[(1-fenyl-metyl)-cykloheptyloxi]-propanamin används som aktiv beståndsdel.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t av att pyridin-2-karboxylsyra-(4-bensyl)-piperazid används som aktiv beståndsdel.

9. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t av att järn(II)+sulfat används som aktiv beståndsdel.

10. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t av att 5-(3-dimetylamino-propyl)-10,11-dihydro[5H]-dibenso[b,b]azepin används som aktiv beståndsdel.

11. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t av att teofyllin används som aktiv beståndsdel.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-