

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 891069 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **891069**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 9/22
A61K 9/48
A61K 9/20
A61K 9/24
A61D 7/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.03.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.03.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **09.09.1989**

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

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

08.03.1988 DE 3807523

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, 6507 Ingelheim am Rhein, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Kern, Otto, Germany, SAKSA, (DE)

2 •Entenmann, Günther, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Stricker, Herbert, Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

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

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

Suun kautta annettava järjestelmä vaikuttavan aineen säädettyä vapautumista varten

Oralt administrerbart system för kontrollerad frigivning av verksamt ämne

Oraalisesti annettavat järjestelmät vaikuttavien aineiden kontrolloituun vapautumiseen. - Oralt tilldelbara system för kontrollerad frigörande av verksamma ämnen.

Keksintö koskee oraalisesti annettavia järjestelmiä vaikuttavien aineiden kontrolloituun vapautumiseen.

Eläintenhoitossa on eläimille määrätystä syistä annettava tiettyjä aineita niin, että käyttökelpoisuus määrää jokaker-
taisen (esimerkiksi päivittäisen) annoksen. Ruokinnan tai rehun (esimerkiksi laiduneläimillä) tyypistä johtuen ei allesekoit-
tamisen (esimerkiksi jauherehun alle) avulla tapahtuva jatkuva anto myöskään ole mahdollinen. Viimeksi mainitulla antotavalla on sitä paitsi haittana annostelun epätarkkuus, erityisesti kokonaisia eläinryhmiä käsiteltäessä, ja erityisen selvästi silloin, kun pienentyneestä ruokahalusta johtuen syödään vain pieni määrä ja vaihteleva määrä rehua. Pitemmällä aikavälillä terapeuttisesti tai profylaktisesti annettavia aineita ovat esimerkiksi loislääkkeet, tulehduksenvastaiset lääkkeet, aineenvaihduntaa säätelevät tai painoa lisäävät aineet. Tällaisten aineiden kontrolloituun antoon on kehitetty erilaisia järjestelmiä, jotka pidentävät vaikuttavan aineen väliaineen viipymäaika yksionteloisessa mahassa tai märehtijöiden useamman ontelon mahan osassa. Edelleen toinen mahdollisuus vaikuttavan aineen järjestelmän viipymäajan pidentämiseksi yhdessä märehtijän esimahoista (verkkomaha, pötsi) koostuu järjestelmän kehittämisestä metallipitoiseksi palaksi (bolus). Tällainen ytimeistä ja kuoresta koostuva bolus on kuvattu EP-hakemuksessa 0164241. Ydin koostuu biohajoavasta polymeeristä ja yhdestä tai useammasta vaikuttavasta aineesta. Vaikuttava aine vapautuu jatkuvasti polymeerimatriisiin hajotessa. Kuori koostuu aukoilla varustetusta metallihylsystä. Metallia ehkäisee suurella tiheydellään vaikuttavan aineen järjestelmän edelleenkulkeutumisen suolen suuntaan kuten myös kulkeutumisen takaisin märehtijän suuhun, aukkojen salliessa

ytimestä vapautuneen vaikuttavan aineen kulkeutumisen mahanesteeseen. Tunnetaan lukuisia erilaisia metalli/ vaikuttava aine-yhdistelmän sovellutusmuotoja. Näillä järjestelmillä vapautuu nautaeläinten pötsiin pidemmän ja erityisten sovellutusmuotojen avulla ohjailtavan ajan vakiomäärä vaikuttavaa ainetta. Kaikilla näillä järjestelmillä on haittana metalliosien jääminen eläinten mahaan. Käytettäessä tällaisia järjestelmiä useita kertoja kertyy mahaan huomattava määrä metallia. Sen lisäksi asennetaan laiduneläimille verkko-mahaan suojaksi vahingossa saatujen terävien rautaosien varalta jo etukäteen kestopagneetti. Mikäli yllä kuvatut vaikuttavan aineen järjestelmät koostuvat magnetisoituvasta metallista, estävät vaikuttavan aineen järjestelmät näiden kestopagneettien suojaavan toiminnan, eivätkä nämä pysty enää suorittamaan suojaustehtäväänsä. Mikäli vaikuttavan aineen järjestelmien metalliosat valmistetaan magnetisoitumattomista lejeerengeistä, muodostuu myrkyllisten metalli-ionien (esimerkiksi lyijy) vapautumisen vaara, tai järjestelmät tulevat hyvin kalliiksi korroosiota kestävien raudattomien lejeerinkien käytön vuoksi.

Tämän keksinnön tehtävä on asettaa käyttöön vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, joka:

- pysyy märehitjän mahassa,
- luovuttaa sisältämänsä vaikuttavan aineen hallitusti ennalta määrätyssä ajassa,
- ei jää mahaan vaikuttavan aineen vapautumisen jälkeen,
- eikä ole myrkyllinen.

Tämä tehtävä ratkaistaan keksinnön mukaisesti seuraavaksi kuvatun vaikuttavaa ainetta vapauttavan järjestelmän (Bolos) avulla. Keksinnön mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava

järjestelmä koostuu suuritiheyksisistä pikkuosasista, jotka toimivat painon lisääjinä, ja joita pitää kasassa etukäteen määrättävissä olevassa ajassa hajoava aine, jolla ei ole fysiologista käyttöä, vaikuttavaa ainetta sisältävästä osasta (vaikuttavan aineen varasto) ja mahdollisesti yhdestä tai useammasta apuosasta.

Suuritiheysinen osa (edempänä tekstissä myös tiheyttä antavana osana mainittu) aiheuttaa sen, että keksinnön mukainen vaikuttava ainetta vapauttava järjestelmä viipyy ennalta määrättävän ajan märehitjän mahassa.

Pikkuosaset, jotka ovat edullisesti jauhemaisia, koostuvat suuritiheyksisistä aineista, ja mainitaan edempänä tekstissä myös painoa antavana aineena. Nämä aineet on valittu ominais-
tiheydensä, kokoonpanonsa ja määränsä suhteen niin, että vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä pysyy luonnollisesta märehimisestä huolimatta mahassa. Ominais-
tiheydellä saattaa vaikuttavaa ainetta vapauttavan järjestelmän koosta ja pinnasta riippuen olla mielivaltaisia arvoja yli 1 gcm^{-3} , arvo yli $2,3 \text{ gcm}^{-3}$ on kuitenkin edullinen, koska apuaineen tiheys on tavanomaisesti välillä $0,9$ ja $1,3 \text{ gcm}^{-3}$, on valittavan aineen tiheys kulloisenkin tiheyttä antavan osan mukaan yleensä yli $3,0 \text{ gcm}^{-3}$, edullisesti yli $4,0 \text{ gcm}^{-3}$.

Tiheyden yläraja ei ole kriittinen.

Tiheyttä antavia aineita, joilla on riittävän suuri tiheys tiheyttä antavan osan valmistamiseksi, esitetään esimerkinomaisesti rajoittamatta kuitenkaan keksintöä:

Hopea	10,5 gcm ⁻³
Kupari	8,9 gcm ⁻³
Rauta	7,8 gcm ⁻³
Nikkeli	8,9 gcm ⁻³
Lyijy	11,3 gcm ⁻³
Antimoni	6,7 gcm ⁻³
Tina	7,3 gcm ⁻³
Sinkki	7,1 gcm ⁻³

Hydroksyyliapatiitti	3,1 - 3,3 gcm ⁻³
Bariumsulfaatti	4,5 gcm ⁻³
Rautaoksidi	5,2 - 5,7 gcm ⁻³
Bariumtitanaatti	6,1 gcm ⁻³
Aluminiumoksidi	4,0 gcm ⁻³
Tinaoksidi	7,0 gcm ⁻³
Titaanidioksidi (rutiili)	4,2 gcm ⁻³
Mineraalit kuten esimerkiksi	
Schelliitti (kalsiumvoframaatti)	6,1 gcm ⁻³
Ferberiitti (rautavolframaatti)	7,2 gcm ⁻³
Fajaliitti (rautasilikaatti)	4,4 gcm ⁻³
Hersyniitti (rauta-alumiinioksidi)	4,3 gcm ⁻³
Povelliitti (kalsiummolybdaatti)	4,3 gcm ⁻³
Kalsiumfosfaatti	

Edullisesti käytetään myrkyttömiä aineita, kuten esimerkiksi bariumsulfaattia tai rautaoksidia.

Tiheysarvot on ymmärrettävä likiarvoina. Erityisesti mineraalisten aineiden arvot saattavat poiketa ylös- tai alaspäin, esimerkiksi muiden aineiden pitoisuudesta riippuen. Tämä ainelista ei ole rajoittava. Lukuisilla muilla aineilla joukosta metallit, metallioksidit, suolat ja mineraalit on riittävän suuri tiheys, ja soveltuvat keksinnön mukaiseen käyttöön, elleivät toksikologiset seikat ole esteenä.

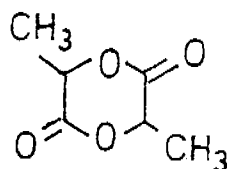
Eräässä sovellutusmuodossa jauhemaiset tai rakeiset, painoa antavana aineena käytettävät metallit tai metalliyhdisteet on päällystetty hajoamattomalla polymeerillä. Tämän sovellutusmuodon eräs etu on, että voidaan käyttää myös yhdisteitä, jotka eivät ole fysiologisten vaikutusten suhteen täysin ongelmattomia, koska päällystetyt osaset eivät enää joudu suoraan kontaktiin ruoansulatusnesteiden kanssa. Tähän sopivat polymeerit ovat tunnettuja, kuten esimerkiksi polyetyleni mm. sopivia päällystyksiä voidaan valmistaa esimerkiksi polymeerin vastaavalla liuoksella ruiskuttamalla.

Painonantoon käytettävän aineen osaskoko ei ole kriittinen, mutta se olisi valittava niin, että osanen voidaan toimittaa edelleen sitovan apuaineen hajoamisen jälkeen. Tämä riippuu muun muassa osasen ominaistiheydestä. Mitä suurempi ominaistiheys, sitä pienempiä pitäisi osasten olla. Aineilla, joilla on suurempi ominaispaino, ovat pienemmät osaskoot kuin 1 mm, mahdollisesti pienemmätkin kuin 0,1 mm ovat suosittuja, kun taas useilla aineilla huomattavasti suuremmat osaset ovat vielä hyväksyttäviä. Osasten muoto ja pintaominaisuus eivät ole kriittisiä. Osaset saattavat olla kuulamaisia tai puikkomaisia, tai niillä saattaa olla mielivaltaisen muoto. Pinta saattaa olla sileä, rosoinen tai huokoinen. Määrätyissä tapauksissa on tarkoituksenmukaista parantaa suuritiheyksisten osasten ja niitä sitovan apuaineen välistä tarttumista erityisellä muodolla (esimerkiksi tähtimuodolla) tai erityisellä pintarakenteella (esimerkiksi huokosrakenteella).

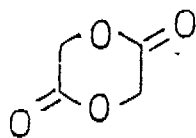
Apuaine, joka saa aikaan suuritiheyksisten osasten yhdessä pysymisen, koostuu aineesta, joka hajoaa määrätyn ajan kuluttua mahanesteen vaikutuksesta, ja saa tällä hajoamisella aikaan painoa antavan osan hajoamisen. Tähän sopivat kaikki aineet, jotka hajoavat mahanesteen vaikutuksesta määrätyn ajan kuluttua. Tässä käytetään edullisesti biologisesti hajoavia polymeerejä. Tällaisia polymeerejä tunnetaan suurempi joukko,

esimerkiksi polysyaniakrylaatti, polymetakrylaatti, polyakrylaatti, polyortoesteri, polyglykoli, polyfosfatseeni, muunnettu tärkkelys ja selluloosa, kuten myös luonnolliset polymerit, kuten munanvalkuainen (kollageeni, gelatiini), tärkkelys, selluloosa jne. Sopivia polyestereitä tai polylaktoneita ovat esimerkiksi polyglykolidi, polyaktidi, polyhydroksivoihappo, polykaprolaktoni, polydioksanoni, polytrimetyleenikarbonaatti, erilaisten substituoitujen glykolidien, kuten dietyyliglykolidi, di-isopropyyliglykolidi, metyylietyyliiglykolidi jne. polymeerit, kuten myös monomeerien glykolidi, laktidi, dioksanoni, trimetyleenikarbonaatti, kaprolaktoni ja muiden monomeerien tilastolliset sekapolymeerit ja möhkälesekapolymeerit.

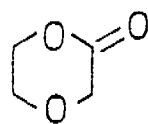
Polymeerit, joiden hajoamisen entsyymit ja pH-arvon muutokset vaikuttavat mahdollisimman vähän, ovat edullisia. Sitä paitsi ovat edullisia polymeerit, joiden hajoamiseen voidaan vaikuttaa määrätyn molekyylipainon ja/tai sekamonomeerikoostumuksen valinnalla, ja joiden hajoamistuotteet eivät ole toksisia. Näitä ovat erityisesti L-laktidin, D-laktidin, D,L-laktidin, mesolaktidin glykolidin, dioksanonin ja trimetyleenikarbonaatin polymeerit ja kopolymeerit, joilla on seuraavat rakenteet



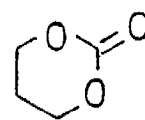
L-laktidi



Glykolidi



Dioksanoni

Trimetyyleeni-
karbonaatti

D-laktidi

D,L-laktidi

meso-laktidi

Erityisen edullisia ovat:

poly(L-laktidi), poly(D,L-laktidi) tai polyglykolidi, joiden

molekyyylipaino (määritetty pääteryhmän titrauksella) on alle 10000, tiheyttä antavien osien muutaman viikon hajoamisaikoihin;

poly(L-laktidi), poly(D,L-laktidi) tai polyglykolidi, joiden sisäinen viskositeetti on yli 0,1 dl/g (kloroformi 25°C), edullisesti yli 0,3 dl/g (kloroformi 25°C), muutaman kuukauden hajoamisaikoihin.

Polymeerjeä voidaan käyttää puhtaassa muodossa, keskinäisenä seoksena tai seoksena muiden hajoavien tai hajoamattomien polymeerien kanssa.

Keksinnön mukaisten edullisten polymeerien valmistus, puhdistus ja analyttinen karakterisointi on kuvailtu lukuisissa patenteissa ja julkaisuissa. Mainittakoon esimerkiksi DE-hakemus 2700729, US-patentti 3912692 tai DE-hakemus 2850824.

Tiheyttä antavan osan valmistus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla kuumapuristuksella, suulakepuristuksella tai muottipuhallustyöstöllä painoa antavan aineen ja polymeerisen apuaineen seoksista. Eräässä toisessa suoritustavassa painoa antava aine täytetään osittain tai kokonaan hajoavasta keino-materiaalista koostuvaan onttoon kappaleeseen. Painoa antavan aineen osuus valitaan edullisesti siten, että yhdistetyn vaikuttavaa ainetta luovuttavan kokonaisjärjestelmän tiheys on yli 2,3 gcm⁻³. Useimmissa järjestelmissä tämä saavutetaan, kun tiheyttä antavan osan tiheys on yli 3 gcm⁻³. Tämän tiheyden omaava muotokappale saadaan esimerkiksi kuumapuristamalla 1 paino-osa poly(D,L-laktidia) (tiheys 1,2 gcm⁻³) ja 4,5 paino-osaa bariumsulfaattia (tiheys 4,5 gcm⁻³). Muotokappaleella saattaa olla mielivaltainen muoto (kuula, sylinteri, kiekko jne.) niin pitkälle kuin muoto ei tee eläimelle mahdottomaksi niellä kappaletta ja kappale voidaan antaa eläimelle vastaavalla laitteella. Sellaisten muotokappaleiden antoon

tarkoitettut laitteet ovat tekniikan tasolla tunnettuja, eivätkä tarvitse mitään muuta selvitystä. Edullinen on kuvien 1 - 12 mukainen sylinterimäinen muoto, jolla on pyöristetyt päät (bolus). Tällaisen palan (bolus) koko on laajoissa rajoissa vaihdeltavissa, jolloin ylärajan määrää antomenetelmä (kurkun läpi) ja alarajan se, ettei kappaletta täysin erota. Kappaleilla on yleisesti pituus noin 10 - 12 cm asti ja läpimitta noin 3 - 4 cm asti.

Vaikuttavaa ainetta vapauttava osa (vaikuttavan aineen varasto) voidaan sitä paitsi kiinnittää palaan kuvion 1 tai 2 mukaisesti vaikuttavaa ainetta vapauttavan järjestelmän onkaloihin, kuvion 3 mukaisesti renkaiksi tai kuvion 4 mukaisesti ympärille käärittyinä kalvona. Vaikuttavan aineen annokseen voidaan vaikuttaa kuvien 2 ja 3 mukaisissa sovellutusmuodoissa teknologisesti edullisella tavalla vaikuttavaa ainetta vapauttavien osien vaihtelulla tiheyttä antavan osan yksikkö-rakenteessa (vrt. kuvio 3B). Edelleen toisessa sovellutusmuodossa tiheyttä antava osa koostuu hajoamattomasta polymeeristä valmistetusta säiliöstä, joka on täytetty suuritiheyksillä osasilla. Säiliö voidaan toteuttaa joko kuvion 5 mukaisena "pullo/kansi-järjestelmänä", kuvion 6 mukaisena avoimena "pullona" tai kuvion 7 mukaisena kaksipuoliskoisena kapselina. Vaikuttavaa ainetta vapauttavan osan koloaminen ilmenee kuvista 5 - 7.

Vaikuttavan aineen varasto on muodostettu niin, että se voidaan johtaa onttoon kappaleeseen suljettavan aukon kautta, ja pysyy siellä niin kauan, kunnes se on hajonnut ennalta määrätyn ajan kuluttua tai ontto kappale on hajonnut. Tällä sovellutusmuodolla on se etu, että tarvitaan vain harvoja eri kokoisia kappaleita (noin 2 - 3 eri kokoa) niin, että eläinlääkäri voi aina kulloisenkin tarpeen mukaan ja eläimen koosta riippuen koota taudinkuvaan sopivan hoidon. Vaikuttavaa ainetta vapauttavien järjestelmien muunnelmalaajuus ilmenee siten, että

voidaan käyttää erilaisten vaikuttavan aineen varastojen lukuisaa joukkoa (vaikuttavan aineen ja määrän mukaan), jotka voidaan sitten mahdollisesti yhdistää onttoon kappaleeseen.

Seuraavaksi esitellään tämän edullisen sovellutusmuodon yksittäisiä sovellutusmuotoja, rajoittamatta kuitenkaan keksinnön mukaisen järjestelmän muodostelmamahdollisuuksien monilukuisuutta. Yksittäiset esimerkit kuvaavat kuvien 8 - 12 kuvioita. Tällöin järjestelmä koostuu hajoamattomasta polymeeristä valmistetusta, raoilla tai aukoilla varustetusta sylinterin muotoisesta ontosta kappaleesta, jolla on ainakin yksi pyöristetty pääty (kts. kuvio 8a, 8b) ja sisältää hajoavan polymeerin ja suuren tiheyden omaavan osasen (raskautta antavan aineen) seoksen (kts. kuvio 9), tai koostuu täysin raskautta antavan aineen sisältävästä hajoavasta polymeeristä (kts. kuvio 10). Sylinterin avoin pää on suljettavissa mahdollisesti samoin ikkunoidulla tai läpiaukotulla sulkimella, joka koostuu molemmista edellä mainituista materiaaleista (kts. kuviot 9 ja 10).

Palan (boluksen) ontelo ottaa vastaan vaikuttavan aineen varaston, joka saattaa olla mitä erilaisimman muotoinen (esimerkiksi sileitä, rullattuja tai laskostettuja kalvoja, levyjä, puikkoja, kuulia, tabletteja, letkuja, renkaita jne., joilla saattaa olla samanlainen tai kerroksittainen rakenne (kts. kuviot 9 ja 10). Vaikuttavan aineen annostusta voidaan vaihdella näiden kappaleiden koolla ja/tai lukumäärällä, käsiteltävien eläinten vaihtelevia painoja vastaten.

Edelleen toisessa muunnelmassa keksinnön mukainen, aukoilla varustettu puoliksi kapselimainen tai sylinterimäinen ontto kappale suljetaan yksi- tai molemminpuolisesti hajoavan polymeerin ja suuren tiheyden omaavien osasten seoksesta koostuvalla sululla (kts. kuviot 11 ja 12), sen sisäosan pitäessä sisällään, kuten yllä kuvailtiin, vaikuttavan aineen

sisältävät kappaleet.

Edelleen toisessa sovellutusmuodossa muodostetaan tiheyttä antavasta aineesta osasta ydin, esimerkiksi kuulan muodossa, joka voidaan sitten päällystää vaikuttavan aineen varastolla. Edelleen toisessa sovellutusmuodossa vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä koostuu homogeenisestä polymerisaatista tai sekapolymerisaatista, esimerkiksi massiivisen kuulan tai massiivisen sylinterin muodossa, johon on upotettu yhtä hyvin raskautta antava aine kuin myös vaikuttava aine.

Järjestelmän vaikuttavaa ainetta vapauttavien osien (vaikuttavien aineiden varastojen) on luovutettava hallitusti pitempänä ajanjaksona yhtä tai useampaa vaikuttavaa ainetta. Tällöin on edullista, jos vaikuttavan aineen vapautumista voidaan vaihdella, jotta vapautumisnopeus voidaan sopeuttaa yhtä hyvin vaikuttavaan aineeseen kuin myös terapiaan. Kulloisenkin hoitotavoitteen ja -keston mukaan ei nimittäin ainoastaan samalla tasolla pysyvä vaikuttavan aineen vapautuminen ole toivottava tai vaadittava, vaan osittain myös vähenevä tai jopa kasvava.

Tämän keksinnön edelleen yksi tarkoitus on varustaa märehtijöille oraalisesti annettava vaikuttavan aineen varasto, jolla on hallittu hidastettu vaikuttavan aineen vapautuminen, ja joka vaikuttavan aineen ehtymisen jälkeen hajoaa osasiin, jotka poistuvat luonnollisella tavalla. Mikäli jokainen vaikuttavan aineen varasto, joka luovuttaa vaikuttavan aineen hallitusti pidemmän ajanjakson kuluessa ja lopuksi - onnistuneen vaikuttavan aineen vapauttamisen jälkeen - hajoaa pieniin osasiin, on sopiva, on sellainen vaikuttavan aineen varasto edullinen, että järjestelmä koostuu yhdestä tai useammasta polymeeristä, jotka mahanesteen vaikutuksesta ovat yhtä hajoavia kuin tiheyttä antavat osat. Tämän vuoksi polymeerin (jäljempänä tekstissä myös väliaineena mainittu) valintaan

pätevät samat kriteerit kuin järjestelmän tiheyttä antavilla osilla. Koska kuitenkin paitsi hajoamisajalla, on myös vapauttamissuureilla suurempi merkitys, saattaa olla tarpeen vaikuttaa vapauttamisnopeuteen ja/tai hajoamisnopeuteen lisäaineella. Niinpä esimerkiksi akuuttien sairauksien kohdalla ovat 1 - 2 viikon lääkeaineen vapauttamiset tarpeen; mutta matotartuntojen ennaltaestoon tarvitaan useamman viikon lääkeaineen vapauttaminen. Kasvutarveaineiden on säilytettävä toimintakykynsä jopa kuukausia.

Tämä ratkaistaan käyttämällä L-laktidin, D-laktidin, D,L-laktidin, meso-laktidin, dioksanonin, glykolidin, kaprilaktonin tai trimetyleenikarbonaatin polymeerejä tai sekapolymeerejä järjestelmän vaikuttavaa ainetta vapauttavan osan väliaineena.

Edullinen tähän on poly(D,L-laktidi), mahdollisesti määritellyn lisäainemäärän kanssa.

Sopivia lisäaineita ovat farmakologisesti hyväksyttävät liuotimet tai pehmittimet, edullisesti etikkahapoesteri 10 % osuuteen asti ja/tai biologisesti hajoava pienimolekyylinen polymeeri, edullisesti polymaitohappo 60 % osuuteen asti ja/tai supsendoitua, vesiliukoista huokosenmuodostajaa, kuten esimerkiksi laktoosia, 50 % osuuteen asti.

Poly-D,L-laktidit tunnetaan laajalta molekyylipainoalueelta. Keksinnön mukaiseen vaikuttavaa ainetta luovuttavaan osaan soveltuvat erityisesti keskivälin molekyylipainoalueen poly-D,L-laktidityypit, joiden sisäinen viskositeetti on välillä 0,3 ja 0,45 (mitattuna kloroformissa, 25°C).

Edullisessa sovellutusmuodossa keksinnön mukaisen järjestelmän väliaine koostuu poly-D,L-laktidista.

Eräässä toisessa sovellutusmuodossa keksinnön mukaisen

järjestelmän väliaine koostuu D,L-laktidin ja glykolidin seka-polymeeristä, jolloin glykolidin osuus sekapolymeeristä ei kuitenkaan saisi ylittää 50 %.

Hämmästyttävällä tavalla keksittiin, että vaikuttavaa ainetta vapauttavan osan hajoamisnopeutta voidaan ohjata määritellyllä määrällä etikkahappoesteriä tai muuta ainetta, jolla ei ole fysiologista käyttöä, tai pehmitintä tai liuotinseosta, joka pitemmässäkin säilytyksessä pysyy kvantitatiivisesti polymeerissä. Tällä on ratkaiseva merkitys, koska vaikuttavaa ainetta vapauttavan osan on toisaalta hajottava riittävän nopeasti, mutta toisaalta vaikuttavaa ainetta vapauttavan osan liian nopea hajoaminen johtaisi lääkeaineen kontrolloimattomaan vapautumiseen. Etikkahappoesterin pitoisuus voi nousta 10 %:iin, jolloin kasvava etikkahappoesterin osuus nopeuttaa poly-D,L-laktidin hajoamista.

Keksittiin yllättäen, että etikkahappoesterin lisäys tosin vaikuttaa vaikuttavaa ainetta vapauttavan osan hajoamisnopeuteen, muttei vaikuta merkittävästi vaikuttavan aineen vapautumisnopeuteen.

Etikkahappoesterit keksinnön mielissä ovat etikkahapon C₁-C₅-alkyyliesterit, kuten metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, n-butyli-, isobutyli-, tert.butyli-, n-pentyyli, sek-pentyyli-, isopentyyli- ja tert.pentyyliesteri. Erityisen edullinen on myös etikkaesterinä kuvailtu etikkahappoetyyliesteri.

Edelleen toisessa sovellutusmuodossa saattaa keksinnön mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava osa sisältää myös pienimolekyylistä polymeeriä, kuten esimerkiksi poly(L-maitohappo), poly(D-maitohappo), poly(D,L-maitohappo), poly(glykoli-happo), poly(L-maitohappo-seka-glykoli-happo), poly(D-maitohappo-seka-glykoli-happo), ja poly(D,L-maitohappo-seka-glykoli-happo). Molekyyli-painot (määritetty pääteryhmän titrauksella) ovat

välillä 500 - 5000, edullisesti välillä 1500 - 2500.

Nämä lisäaineet mahdollistavat sinällään yksin tai yhdistelmänä etikkahappoesterin kanssa joka tapauksessa vaikuttavaa ainetta vapauttavan aineen hajoamisnopeuden säädön.

Vaikuttavan aineen vapautumisen vaikutus voidaan suorittaa eri tavoilla:

- a) huokosen muodostaja, kuten esimerkiksi laktoosin mm.,
lisäys.
- b) vaikuttavan aineen olomuoto (liuotettuna, suspendoituna,
osaskoko).
- c) väliaineen työstömuoto (monolyytti, polydispersio, kerros-
rakenne).

Paitsi yhdisteet, jotka vaikuttavat väliaineen hajoamisnopeuteen, sisältää keksinnön mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava osa siten myös aineita huokosenmuodostajien muodossa, jotka mahdollistavat vaikuttavan aineen vapautumisen ohjauksen. Keksinnön mukaisia sopivia huokosenmuodostajia ovat esimerkiksi vesiliukoiset farmaseuttisesti hyväksyttävät monosakkaridit ja disakkaridit. Edullinen on laktoosi, sopivia ovat kuitenkin myös glukoosi, fruktoosi, ksyloosi, galaktoosi, sukroosi, maltoosi, sakkaroosi ja läheiset yhdisteet, kuten mannitoli, ksylitoli ja sorbitoli. Muita sopivia apuaineita ovat suolat, kuten natriumin, kaliumin tai magnesiumin laktaatit, glykonaatit tai sukkinaatit. Vaikuttavan aineen nopea vapautuminen alusta asti (onnistuneen annon jälkeen) saavutetaan, jos huokosenmuodostajan liukenemisnopeus on paljon suurempi kuin vaikuttavan aineen vapautumisnopeus. Näin on esimerkiksi silloin, kun huokosenmuodostajalla on hyvä liukoisuus ja pieni osaskoko, esimerkiksi laktoosilla.

Vaikuttavan aineen viivästetty kiihdytetty vapautuminen saavutetaan, kun huokosenmuodostajan liukoisuus on paljon pienempi kuin vaikuttavan aineen; niin esimerkiksi huokosenmuodostajan ollessa veteen niukkaliukoinen. Vaikuttavan aineen viivästetyllä kiihdytettyllä vapautumisella saavutetaan vaikuttavan aineen lineaarinen vapautuminen myös pitempiaikaisen annon kohdalla.

Erilaisia suureita käyttäen voidaan valmistaa vaikuttavaa ainetta vapauttavia osia, joilla on sekä yksilöllinen vapautamis- että hajoamisnopeus.

Tiheyttä antavan osan erilaisia sovellutusmuotoja kuvissa 1 - 7 vastaten ovat seuraavat sovellutusmuodot edullisia vaikuttavaa ainetta vapauttavalle osalle:

A) massiiviset, huokoiset tai kanavilla varustetut puikot kuvion 1 tai kuvien 8 - 12 mukaisille sovellutusmuodoille.

B) rullatut puikot (kalvorullat) kuvion 1 tai kuvien 8 - 12 mukaisille sovellutusmuodoille.

C) renkaat kuvien 3 ja 7A mukaisille sovellutusmuodoille.

D) kuulat, puolikuulat tai muuten muotoillut tulpat kuvien 5 ja 6 mukaisille sovellutusmuodoille.

E) letkut/putket kuvion 4 tai 7 mukaisille sovellutusmuodoille.

F) massiiviset, huokoiset tai kanavilla varustetut kuulat, puolikuulat, kiekot, rakeistetut tuotteet tai muuten muotoillut osaset kuvien 8 - 12 mukaisille sovellutusmuodoille.

Tyypin A massiiviset puikot voidaan valmistaa useampikerroksiseksi ja esimerkiksi seuraavan menetelmän mukaisesti.

Liuotettuun polymeeriin, esimerkiksi etikkaesterin kanssa liuottimena, suspendoidaan vaikuttava aine ja lisätään keksinnön mukaiset lisäaineet. Haluttaessa liuotettuun polymeeriin voidaan vaikuttavan aineen ja lisäaineiden ohella lisätä edelleen muita farmaseuttisia apuaineita. Tämän jälkeen suspensio valetaan pinnalle ja kuivataan kalvoksi. Kuivausolosuhteet valitaan tällöin niin, että toivottu liuottimen jäämä polymeerissä on yleensä välillä 1 ja 7 %. Kuivatuilla kalvoilla on kerrospaksuus välillä 30×10^{-6} ja 100×10^{-6} m, edullisesti noin 100×10^{-6} m. Laitteet ja menetelmät sellaisten kalvojen valmistamiseksi ovat ammattimiehen tuntemat eivätkä tarvitse enempää esitystä. On itsestään selvää, että kuivausprosessi on suoritettava tietyllä huolella (hitaasti, vähäiset lämpötilan, tyhjän ja kosteuden vaihtelut), jotta kalvoista tulisi tasaiset.

Useampikerroksisia kalvoja voidaan valmistaa toistetulla polymerriliuoksen (vaikuttavien aineiden kanssa tai ilman) lisäämisellä.

Kalvon kuivuttua se leikataan toivotun pituisiksi puikoiksi.

Tyypin B puikot koostuvat yhdestä tai useammasta rullatusta yksi- tai useampikerroksisesta polymeerikalvosta.

Keksinnön mukaisen tyypin B vaikuttavaa ainetta vapauttavat osat valmistetaan joka tapauksessa vaikuttavaa ainetta sisältävästä kalvosta, jolloin kalvon paksuus on kuitenkin huomattavasti pienempi, yleensä välillä 30 ja 500 μm , edullisesti 70 - 90 μm . Kalvot leikataan kuivauksen jälkeen, ja rullataan toivotun läpimitan 3 millimetriin asti, omaaviksi puikoiksi, jotka leikataan tämän jälkeen toivotun pituisiksi. Puikot voidaan rullata siten, että ytimessä on onkalo. Tyypin B laminaatinkohdalla voidaan valaa myös useampia kerroksia päällekkäin, jotka sitten rullataan puikoksi. Useamman kalvoker-

roksen yhdistelmällä voidaan vaikuttavia aineita yhdistellä yksinkertaisella tavalla, ja valmistaa kerroksia, joilla on poikkeavat vaikuttavien aineiden pitoisuudet. Yksittäisillä kerroksilla saattaa olla erilaiset vapauttamisnopeudet.

Vaihtelevan kerrosjärjestyksen ohella on myös mahdollista muodostaa ensin kääritty ydin ja asettaa lopuksi ulkopuolelle lisää kalvokerroksia.

Käyttämällä kalvokerroksia, joilla on erilaiset vapauttamisominaisuudet, voidaan myös antaa erilaisia vaikuttavia aineita ajallisesti etukäteen määrättyssä järjestyksessä. Kaikkien kalvokerrosten ei ole välttämätöntä sisältää vaikuttavaa ainetta.

Keksinnön mukaisen, tyyppin B vaikuttavaa ainetta vapauttavan osan valmistuksessa pitäisi kalvoilla olla suhteellisen korkea jäännösliuotinpitoisuus (noin 10 %), kun ne rullataan. Täten vältetään kalvojen haurastuminen. Sitten valmiiksi rullatut puikot alistetaan vielä kerrankuivausprosessille toivotun jäännösliuotinpitoisuuden asettamiseksi.

Tyyppin C renkaat voidaan saada stanssaamalla yksi- tai useampikerroksisista kalvoista, kuten ne muodostuvat tyyppien A tai B vaikuttavaa ainetta vapauttavien osien valmistuksessa. Ne voidaan valmistaa edullisesti samoin kuin tyyppien A, D, E tai F vaikuttavaa ainetta vapauttavat osat suulakepuristamalla vaikuttavan aineen ja polymeerin tai sekapolymeerin raeistusta tuotteesta, mahdollisesti lisäaineiden, kuten esimerkiksi polymaitohappo, tai huokosenmuodostasjan, kuten laktoosi, kanssa. Tyyppien A, C, D, E ja F muotokappaleet voidaan valmistaa myös vaikuttavan aineen ja polymeerin tai sekapolymeerin seoksen puristuksella, mahdollisesti lisäaineiden kanssa, jolloin paine, lämpötila ja puristusaika säädetään niin, että saavutetaan toivottu mekaaninen lujuus.

Tähänastisten tulosten mukaan "liuotinainemenetelmällä" valmistetuilla vaikuttavaa ainetta vapauttavilla osilla on erilainen hamoamisen vastustus kuin suulakepuristetuilla osilla, so. suulakepuristetut osat hajoavat samanlaisella polymeerikokoonpanolla hitaammin (vrt. kuvio 1). Ero johtuu siitä, ettei suulakepuristuksen kohdalla suhteellisen korkeiden lämpötilojen vuoksi voida säätää määrättyä, korkeampaa jäännösliuotinpitoisuutta.

Toisessa sovellutusmuodossa vaikuttavan aineen varasto muodostetaan pienistä erillisistä vaikuttavaa ainetta sisältävistä osasista, jotka saavat samoin aikaan vaikuttavan aineen hidastuneen vapautumisen, mutteivät kuitenkaan hajoa vaikuttavan aineen vapautumisen jälkeen. (Hidastunut vapauttaminen saavutetaan esimerkiksi vastaavilla päällysteillä tai väliaineilla emulsiopolymeroiduista polyakrylaateista (Eudragit[®])). Tämä edellyttää, että vaikuttavaa ainetta sisältävät osaset ovat niin pieniä, että ne voivat erottua ongelmattomasti kappaleen (bolus) hajoamisen jälkeen. Tässä sovellutusmuodossa kappale on niin muodostettu, että mahaneste pystyy tosin osasiin, mutta vastaavat aukot palassa on mitoitettu niin, että osaset pysyvät palassa niin pitkään kuin pala hajoaa.

Sopivia vaikuttavia aineita ovat sellaiset, jotka esiintyvät polymeerissä suspendoidussa muodossa. Erityisen sopivia ovat esimerkiksi emästen vesiliukoiset suolat, kuten esimerkiksi hydrokloridit tai hydrobromidit. Aivan erityisen sopiva on klenbuterolihydrokloridi.

Edelleen voidaan eläinlääkinnän käyttöalueella keksinnön mukaisissa vapauttamisjärjestelmissä käyttää seuraavaksi mainittuja aineryhmiä tai yhdisteitä.

- Glukokortikoidit synnytyksen käynnistykseen, esimerkiksi

deksameasoni, betametasoni, flumetasoni, niiden esterti ja johdannaiset,

- gestageeni kiiman ajoittamiseen, kiiman ja juoksuajan ehkäisyyn,

- β_2 -adrenergiset aineet hengityselinsairauksien hoitoon ja ennaltaehkäisyyn, abortin ja syntymän estoon, kasvuvaatimuksiin ja aineenvaihduntaan, kuten esimerkiksi klenbuteroli, 4-(2-tert.butyyliamino-1-hydroksietyyli)-2-syano-6-fluori-fenyyli-karbamiinihappoetyyliesterihydrokloridi, α -[[[3-(1-bentsimidatsolyyli)-1,1-dimetyylipropyli]amino]metyyli]-2-fluori-4-hydroksibentsyylialkoholimetäänisulfanaattimonohydraatti, (Cimaterol), 1-(4-amino-3-syanofenyyli)-2-isopropyliamino-etanoli,

- β -salpaajat kuljetuksen aikaisen stressin vähentämiseen, α_2 -adrenergiset aineet suolitulehdussairauksia vastaan ja hypoglykeemisten tilojen hoitoon, kuten rauhoittamiseen (esimerkiksi klonidiini, 2-[2-bromi-6-fluorifenyyli-imino]imidatsolidiini,

-bentsodiatsepiini ja johdannaiset, kuten esimerkiksi brotitsolaami rauhoittamiseen,

- antiflogistiset aineet tulehduksen vastaiseen terapiaan, esimerkiksi meloksikanm

- endorfiinit pötsin motoriikan säätelyyn,

- steroidihormonit (luonnolliset ja synteettiset) kasvuvaatimuksiin, esimerkiksi estradioli, progesteroni ja niiden esterit ja synteettiset johdannaist, kuten esimerkiksi trenbolon,

- loislääkkeet endo- ja entoparasiittien torjuntaan, kuten

esimerkiksi levamisol, avermectin, bentsimidatsoli, pyrentel, morantel, febantel,

- sydän- ja verisuoniaktiiviset aineet, kuten esimerkiksi etilefrin tai pimobendan.

Keksinnön mukaisten vaikuttavaa ainetta vapauttavien järjestelmien valmistus tiheyttä antavista osasista ja vaikuttavaa ainetta vapauttavista osista ilmenee kuvioista 1 - 12;

Kuvioiden 1 ja 2 esimerkissä liitetään tyyppin A tai tyyppin B mukaisia puikkoja tiheyttä antavan osan aukkoihin.

Kuvioiden 3A, 3B ja 7A esimerkeissä vedetään tyyppin C renkaita vastaavilla urilla varustettujen muotokappaleiden yli.

Kuvion 4 ja kuvion 7 esimerkeissä viedään tiheyttä antava osa tyyppin E letkuun.

Kuvion 4 mukainen vaikuttavaa ainetta luovuttava järjestelmä voidaan valmistaa myös sekasuulakepuristuksella (Coextrusion).

Kuvioiden 5 - 7B mukaisten vaikuttavaa ainetta vapauttavien järjestelmien valmistuksessa valmistetaan ensin säiliö painevalulla, täytetään suuren ominaispainon omaavilla osasilla ja suljetaan lopuksi kuvion 5 tai 6 mukaisesti.

Kuvion 8 - 12 mukaisia keksinnön mukaisia sovellutusmuotoja voidaan käyttää tunnetulla tavalla sellaisten sylinterimäisten muotojen valmistukseen. Sen jälkeen, kun valmiit muodot on täytetty vaikuttavan aineen varastolla, ne peitetään kannella.

Vaikka keksinnön mukaista vaikuttavaa ainetta vapauttavaa järjestelmää voidaan käyttää edullisesti märehäijöillä, on käyttö erityisissä tapauksissa edullinen myös muilla eläin-

lajeilla.

Seuraavaksi valaistaan keksintöä lähemmin esimerkein, Esimerkeissä käytetään seuraavia polymeerejä.

Polymeerimateriaaleissa käytetään:

D,L-polylaktidi I [n]	= 1,0	(<u>100 ml</u> g)	= MP* = 123.000
D,L-polylaktidi II [n]	= 2,2	"	= MP = 300.000
D,L-polylaktidi III			MP = 11.500
D,L-polymaitohappo (MP = 2000)			

n = rajaviskositeetti (intrinsic viscosity)

* määritetty kaasufaasikromatografialla (standardi: polysty-
roli)

Esimerkki 1:

(Polymerin hajoamisen tekijät: valmistusmenetelmä, taktisi-
teetti (Taktizität), moolimassa)

25 g D,L-polylaktidia liuotettiin 75 g:aan etikkaesteriä ja vedettiin pyyhkäisyterällä sileälle pohjalle kalvoksi. Tämä toistettiin vähintään 24 tunnin kuivauksen jälkeen kahdesti tai kolmesti, kunnes muodostui 250 µm paksuinen useampikerroksinen kalvo. Lopuksi kalvo kuivattiin ensin 23°C:ssa, sitten tyhjiössä 40°C:ssa ennalta asetettuun liuotinainejäämään, leikattiin 3 x 2,5 cm paloiksi ja muodostettiin rulliksi (pituus 3 cm, Ø 2,8 mm).

Liuosmenetelmällä valmistetuilla vaikuttavaa ainetta vapauttavilla osilla on moolimassan menetyksen suhteen puskuriliuoksessa toisenlainen pidättäminen kuin esimerkiksi

suulakepuristuksella saaduilla osilla, so, ne hajoavat edullisella tavalla nopeammin (kuvio 1). Polymeerin taktisiteetillä on suurempi merkitys hajoamisnopeuteen kuin moolimassalla tai rajaviskositeetillä $[\eta]$ (kuvio 2). Sitä vastoin liuoksen pH:lla ei ole mitään merkitystä, vrt. esimerkiksi Makino et al., J. Microencapsul. 3(1986) 203-212.

Merkittävä massan väheneminen käynnistyy noin 70 päivän kuluttua, so. sen jälkeen, kun rajaviskositeetti on laskenut arvoon $[\eta]$ 0,3 (100 ml/g).

Esimerkki 2

(Polymeerin hajoamiseen vaikuttavat tekijät: etikkaesterin jäännöspitoisuus, polymaitohappolisäys)

Valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti monikerroskalvorullia, jolloin täytössä I korvattiin 50 % D,L-laktidista D,L-polymaitohapolla (moolimassa 2000).

Kuvio 3 osoittaa, että moolimassan menetys kiihtyy vesiliuoksessa 4 tai 7 % etikkaesterin jäännöspitoisuudella, muttei 1 %:lla. Tähän muutokseen vaikuttaa hyvin merkittävästi D,L-polymaitohapon 50 %:n lisäys.

Massan vähenemisen suhde moolimassan vähenemiseen on sama kuin esimerkissä 1 (kuvio 4).

Esimerkki 3:

(Aineen vapautumisen tekijä: laktoosilisä)

8,8 g D,L-polyaktidia II ($[\eta]$ 2,2 (100 ml/g)) suspendoitiin 45 g:aan etikkaesteriä ja 2,7 g:aan klenbuterolia.HCl (20 μ m = x = 53 μ m), ja valmistettiin kolmikerroskalvo esimerkkiä 1 vasta-

ten. Täytön L tapauksessa suspendoitiin polymeeriliuokseen keskikerrosta vartenlisäksi 25 paino-% laktoosia (1 - 5 μ m).

Kuvio 5 osoittaa, että klenbuterolin vapautuminen kiihtyy laktoosilisäyksellä vesiliuoksessa ja on siten ohjattavissa.

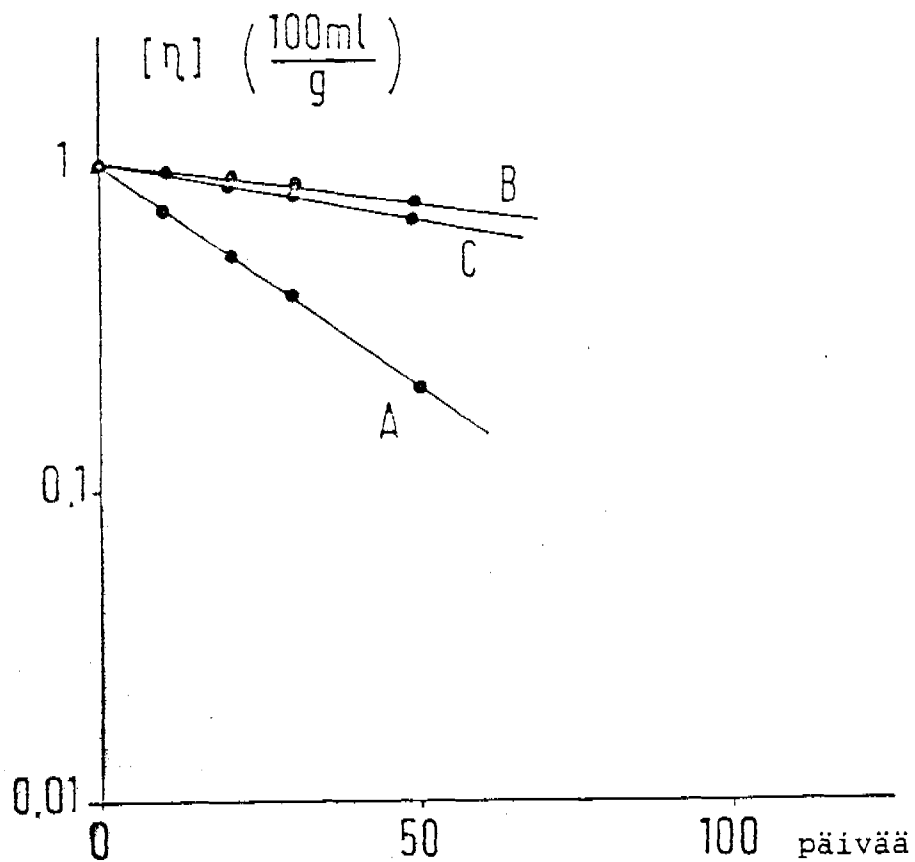
Esimerkki 4:

(Aineen vapautumisen tekijä: polymaitohappolisä)

Kolmikerroskalvorullaa L esimerkistä 4 verrataan samanlaisella tavalla valmistettuun valmisteeseen, jossa 25 % D,L-polylaktidista II on korvattu D,L-polymaitohapolla (moolimassa 2000).

Klenbuterolin vapautumisen kiihtyessä vesiliuoksessa polymaitohappolisäyksellä voimakkaasti, ei etikkahapon jäännöspitoisuudella ollut vaikutusta vapautumisen pidättämiseen alueella 1 - 4 %.

Polymaitohappoa voidaan sen mukaisesti käyttää samoin kuin laktoosia vapauttamista ohjaavana lisäaineena (kuvio 6).



Kuvio 1: Polyaktidimuotokappaleiden painonmentys

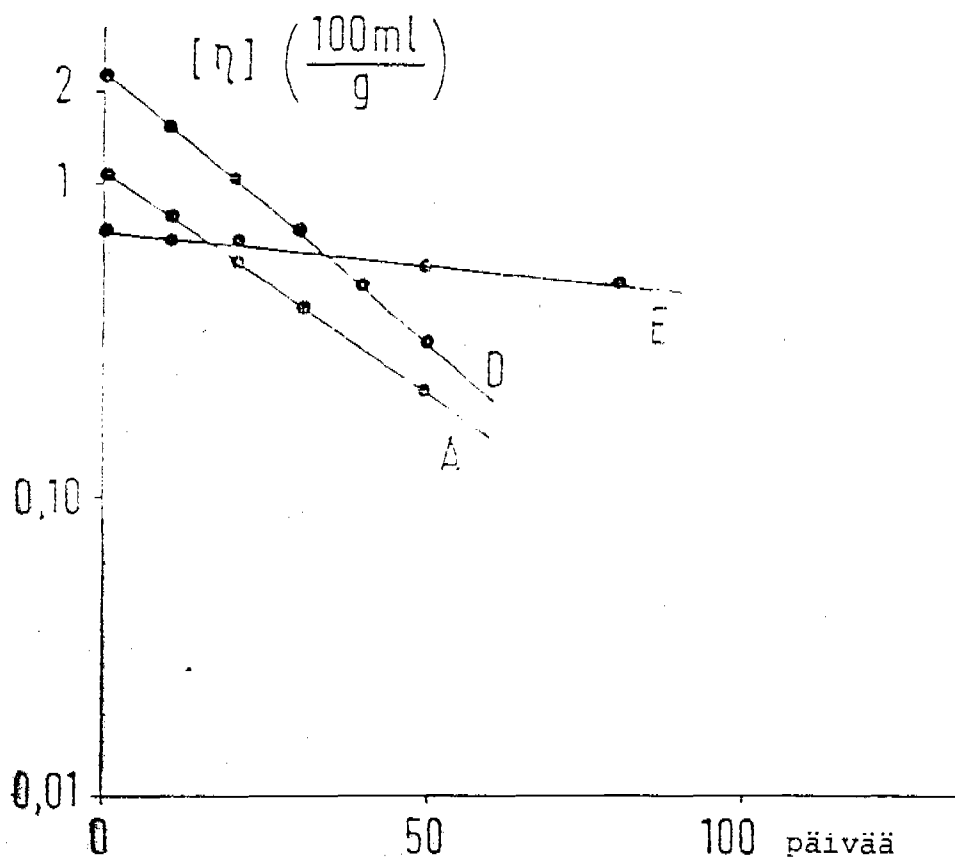
[η] = rajaviskositeetti

Koeolosuhteet: isotoninen fosfaattipuskuri pH 7,4; 37°C

A: Rullatut puikot D,L-polyaktidista I (liuosmenetelmä)

B: Suulakepuristussylinterit D,L-polyaktidista I

C: Jauhemainen D,L-polylaktidi I



Kuvio 2. Polylaktidimuotokappaleiden moolimassan menetys

Koeolosuhteet: istoninen fosfaattipuskuri pH 7,4; 37°C. ✓

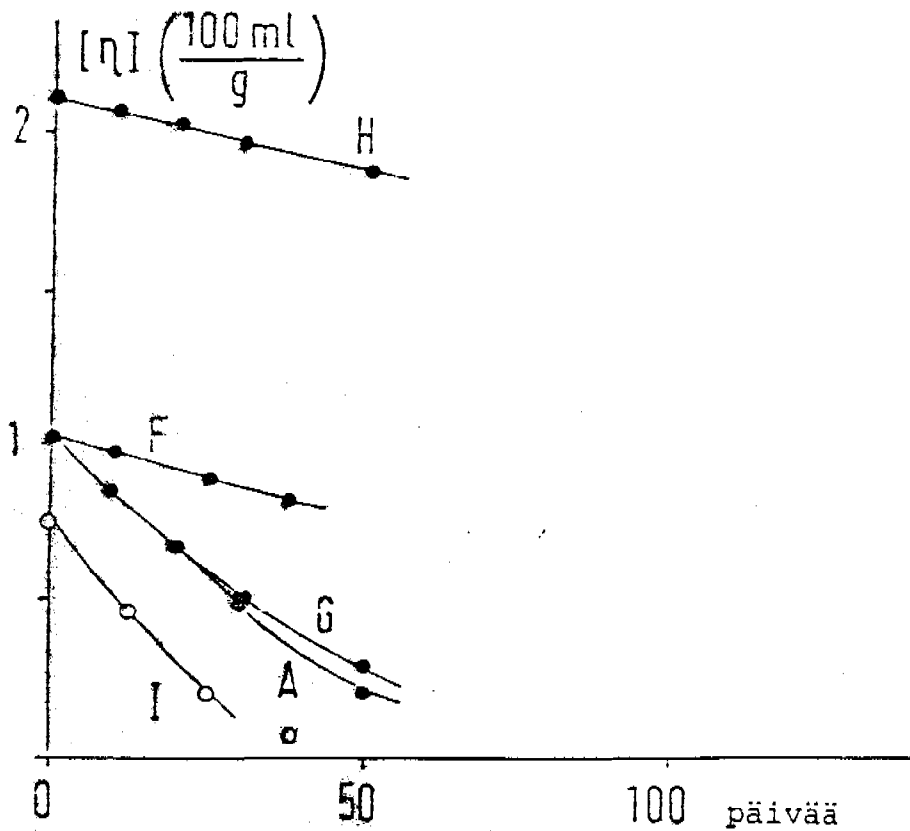
Valmistus: Rullatut puikot polylaktidista (liuosmenetelmä)

A: D,L-polylaktidi I; 7 % etikkaesteriä, $T_g = 26^\circ\text{C}$

D: D,L-polylaktidi II; 7 % etikkaesteriä, $T_g = 30^\circ\text{C}$

E: L-polylaktidi; 7 % etikkaesteriä, $sp. = 172^\circ\text{C}$

(vertailuesimerkki)



Kuvio 3. Polylaktidimuotokappaleiden moolimassan menetys

Koeolosuhteet in vitro: isotoninen fosfaattipuskuri pH 7,4;
37°C

Valmistus: Rullatut puikot polylaktidista (liuosmenetelmä)

A: D,L-polylaktidi I; 7 % etikkaesteriä, $T_g = 26^\circ\text{C}$

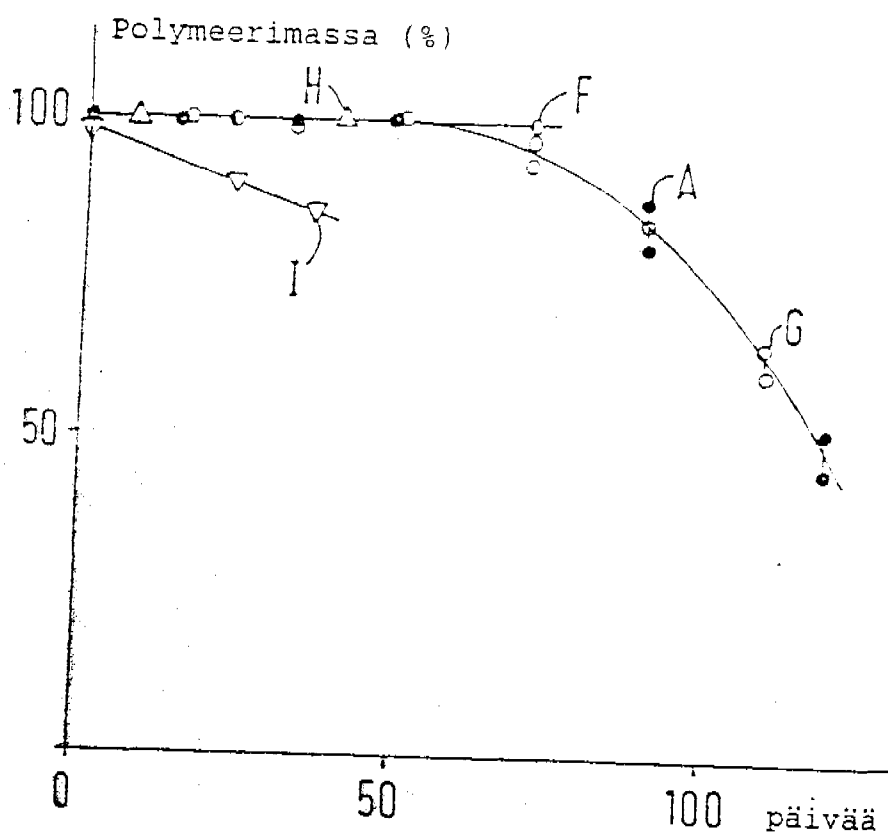
F: D,L-polylaktidi I; 1 % etikkaesteriä, $T_g = 48^\circ\text{C}$

G: D,L-polylaktidi I; 4 % etikkaesteriä, $T_g = 35^\circ\text{C}$

H: D,L-polylaktidi II; 1 % etikkaesteriä, $T_g = 52^\circ\text{C}$

I: D,L-polylaktidi II + 50 % polymaitohappo (D,L);

1 % etikkaesteriä, $T_g = 30^\circ\text{C}$



Kuvio 4. dl-polylaktidimuotokappaleiden massan menetys

Koeolosuhteet in vitro: isotoninen fosfaattipuskuri pH 7,4;
37°C

Valmistus: Rullatut puikot polylaktidista (liuosmenetelmä)

A: D,L-polylaktidi I; 7 % etikkaesteriä, $T_g = 26^\circ\text{C}$

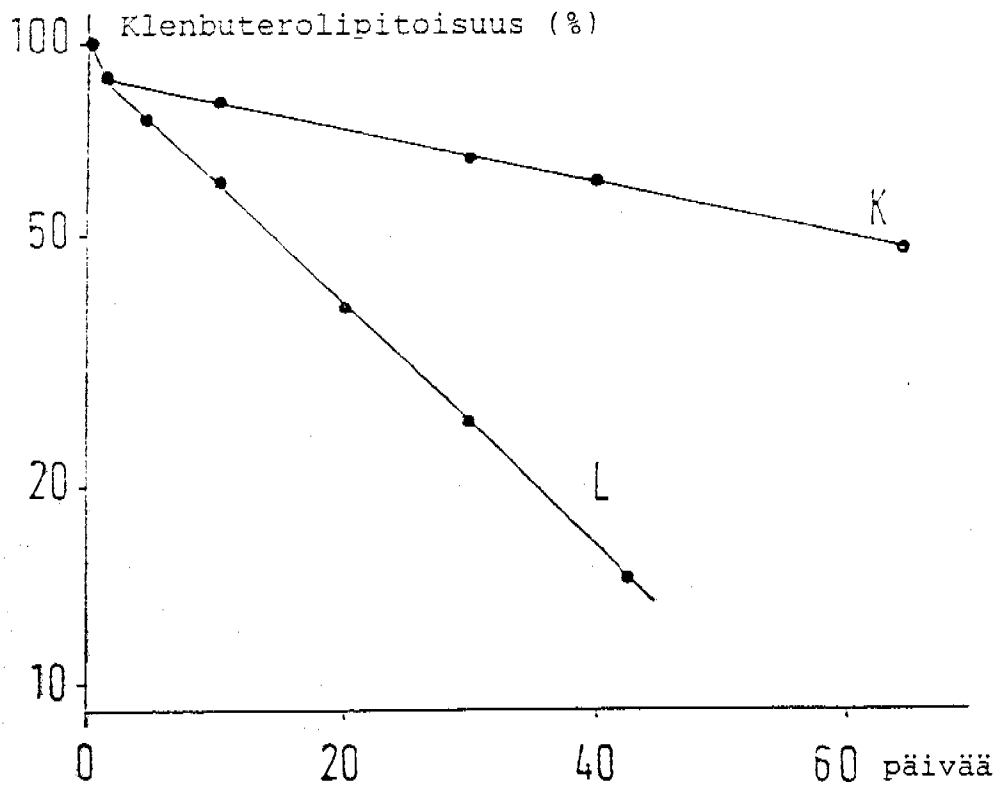
F: D,L-polylaktidi I; 1 % etikkaesteriä, $T_g = 48^\circ\text{C}$

G: D,L-polylaktidi I; 4 % etikkaesteriä, $T_g = 35^\circ\text{C}$

H: D,L-polylaktidi II; 1 % etikkaesteriä, $T_g = 52^\circ\text{C}$

I: D,L-polylaktidi II + 50 % polymaitohappo (D,L);

1 % etikkaesteriä, $T_g = 30^\circ\text{C}$

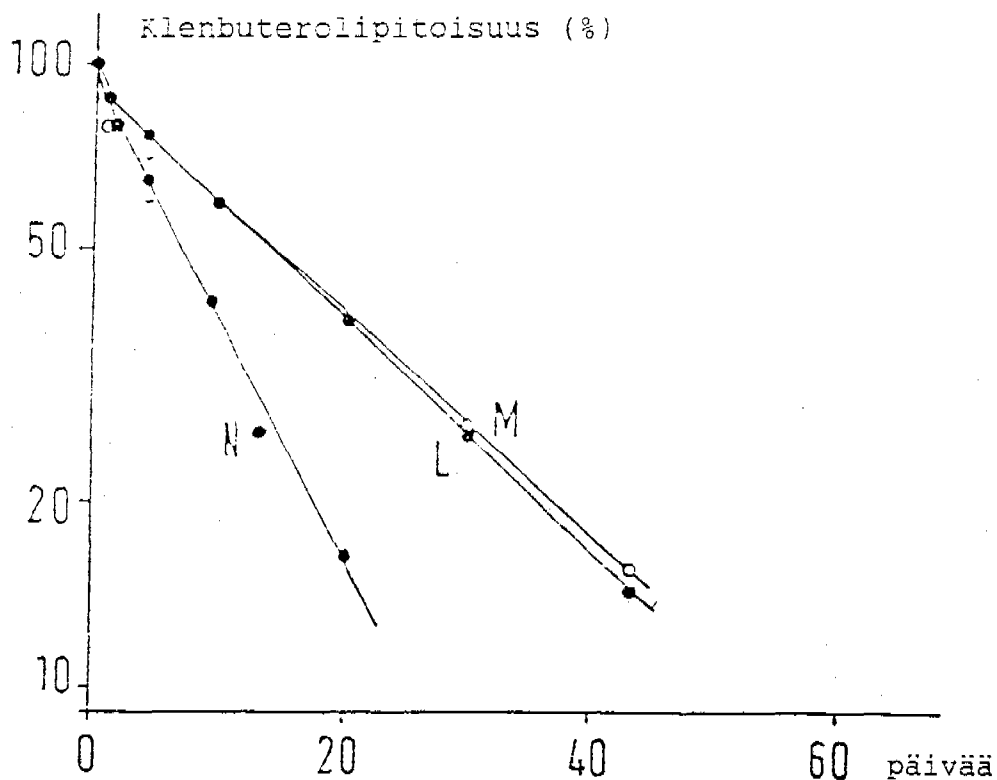


Kuvio 5. Klenbuterolin vapautuminen D,L-polylaktidimuotokapsuleista

Koeolosuhteet: isotoninen fosfaattipuskuri; pH 7,4; 37^oC

Valmistus: Kolmikerroskalvorullat ($[\eta] = 2,2$ (100 ml/g)), joissa on 23,5 paino-% klenbuteroli.HCl ja 4 % etikkaesteriä

	Laktoosi (paino-%)		
	<u>1. kerros</u>	<u>2. kerros</u>	<u>3. kerros</u>
K	0	0	0
L	0	25 %	0



Kuvio 6. Klenbuterolin vapautuminen D,L-polylaktidimuotokappa-
leista

Koeolosuhteet: isotoninen fosfaattipuskuri; pH 7,4; 37°C

Valmistus: Kolmikerroskalvorullat, joissa on 10 paino-% lak-
toosia ja 23,5 paino-% klenbuteroli.HCl
dl-polylaktidi II ($[\eta] = 2,2$ (100 ml/g))

Lisäaineet: L = 4 % etikkaesteriä
M = 1 % etikkaesteriä
N = 1 % etikkaesteriä + 25 % dl-polymaitohappoa

Patenttivaatimukset

1. Oraalisesti annettava vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä vaikuttavan aineen hidastetulla vapauttamisella, koostuen vaikuttavan aineen sisältävästä osasta ja painoa antavan aineen sisältävästä osasta, t u n n e t t u siitä, että painoa antava aine on pienten osasten muodossa, jotka on kiinnitetty ennalta määrättyssä ajassa fysiologisesti käyttökelovottomiksi osasiksi hajoavan apuaineen avulla.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että ennalta määrättävässä ajassa hajoava apuaine on fysiologissa oloissa hajoava polymeeri.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että painoa antava aine koostuu jauhemaisesta metallista tai metalliyhdisteestä, jonka tiheys on yli 3,0, edullisesti yli 4,0 gcm⁻³.
4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että polymeeri, jonka kanssa painoa antavan aineen osaset ovat kiinnittyneet, on glykolidi-, laktidi-, dioksanoni- ja/tai trimetyleenikarbonaattipohjainen polymeraatti tai sekapolymeraatti.
5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavaa ainetta sisältävä osa vapauttaa vaikuttavan aineen viivästetysti.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että vaikuttava aine on suljettu fysiologisissa oloissa hajoavaan polymeeriin.

7. Patenttivaatimusten 5 ja 6 mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että polymeeri on glykolidi-, L-laktidi-, D-laktidi-, D,L-laktidi-, mesolaktidi-, dioksanoni- ja/tai trimetyleenikarbonaattipohjainen polymeraatti tai sekapolymeraatti.

8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavan aineen varasto koostuu hajoamattomasta väliaineesta, joka esiintyy pienten, erottuvien osasten muodossa.

9. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavaa ainetta sisältävä osa koostuu poly-D,L-laktidipohjaisesta väliaineesta ja siihen työstetystä vaikuttavasta aineesta, jolloin väliaine sisältää määritettyjä osuuksia lisäaineita huokosenmuodostajan muodossa, noin 10 paino-%:iin asti fysiologisesti soveltumatonta liuotinta tai pehmennintä ja/tai pienimolekyylistä polymaitohappoa.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että väliaine koostuu D,L-laktidin ja glykolidin sekapolymeeristä, jolloin glykolidin osuus ei ylitä 50 paino-%.

11. Patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että väliaine sisältää 10 paino-%:iin asti etikkahappoesteriä.

12. Jonkin patenttivaatimuksen 5, 6, 9 - 10 mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että väliaine sisältää pienimolekyylistä polymaitohappoa ja/tai laktoosia.

13. Jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen 1 - 12 mukainen

vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että se koostuu painoa antavan aineen sisältävästä, pienillä aukoilla varusteusta ontosta kappaleesta ja siihen suljetusta yksi- tai useampiosaisesta vaikuttavan aineen varastosta.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 13 mukainen vaikuttavaa ainetta vapauttava järjestelmä, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavan aineen varasto sisältää useamman lääkeaineen yhdistelmän.

15. Menetelmä jonkin patenttivaatimusten 1 - 14 mukaisen vaikuttavaa ainetta vapauttavan järjestelmän valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että tämä valmistetaan suuremman kuin $3,0 \text{ gcm}^{-3}$ tiheyden omaavista pienistä osasista koostuvasta painoa antavasta aineesta, nämä osaset kiinnittäväst apu-aineesta ja vaikuttavan aineen varastosta.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 14 mukaisen vaikuttavaa ainetta vapauttavan järjestelmän käyttö märehitijöillä sairauksien ennalta ehkäisyyn ja/tai hoitoon.

17. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 14 mukaisen vaikuttavaa ainetta vapauttavan järjestelmän käyttö märehitijöillä kasvuun, aineenvaihduntaan, kehonpainoon, solukon koostumukseen ja/tai rehunkäyttöön vaikuttamiseksi.

Patentkrav

1. Oralt tilldelbart ett verksamt ämne frigörande system med fördröjd frigörande av dete verksamma ämnet, bestående av en det verksamma ämnet innehållande del och en ett tyngdgivande ämne innehållande del, k ä n n e t e c k n a t därav, att det tyngdgivande ämnet är i form av smådelar, som är fästa med i förväg bestämbar tid till fysiologiskt otänkbara beståndsdelar sönderfallande hjälpmaterial.

2. Ett det verksamma ämnet frigörande system enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det i förväg bestämbar tid sönderfallande hjälpmaterialen är en under fysiologiska förhållanden sönderfallande polymer.

3. Ett verksamt ämne frigörande system enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att det tyngdgivande ämnet består av pulverformig metall eller metallförening med en densitet över 3,0, lämpligen över 4,0 gcm⁻³.

4. Ett verksamt ämne frigörande system enligt patentkrav 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att polymer, med vilken de tyngdgivande smådelarna är fästa med, är en polymerat eller kopolymerrat på glykolid-, laktid-, dioxanon- och/eller trimetylenkarbonatbas.

5. Ett verksamt ämne frigörande system enligt ett av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att der verksamma ämnet innehållande delen frigör det verksamma ämnet retarderat.

6. Ett verksamt ämne frigörande system enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att det verksamma ämnet är innebundet i en i fysiologiska förhållanden sönderfallande polymer.

7. Ett verksamt ämne frigörande system enligt patentkraven 5 och 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att polymer är polymer eller kopolymer på glykolid-, L-laktid-, D-laktid-, D,L-laktid-, meso-laktid-, dioxanon- och/eller trimetylenkarbonatbas.

8. Ett verksamt ämne frigörande system enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att det verkande ämnets depå består av ett inte sönderfallbart medium, som förekommer i form av små skiljaktiga partiklar.

9. Ett verksamt ämne frigörande system enligt patentkrav 5 eller 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att den det verksamma ämnet innehållande del består av ett medium på poly-D,L-laktidbas och av in i den bearbetat verksamt ämne, varvid mediet innehåller definierade andelar av tillsatsämnen i form av porbildande ämnen, till ca. 10 vikt-% av ett fysiologiskt otänkbart lösningsmedel eller mjukningsmedel och/eller lågmolekylär polymjölksyra.

10. Ett verksamt ämne frigörande system enligt patentkrav 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att mediet består av ett kopolymer av D,L-laktid och glykolid, varvid andelen glykolid inte överstiger 50 vikt-%.

11. Ett verksamt ämne frigörande system enligt patentkrav 9 eller 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att mediet innehåller upp till 10 vikt-% ättiksyraester.

12. Ett verksamt ämne frigörande system enligt ett av patentkraven 5, 6, 9 - 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att mediet innehåller lågmolekylär polymjölksyra och/eller laktos.

13. Ett verksamt ämne frigörande system enligt ett av föregående patentkraven 1 - 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att det består av en det tyngdgivande ämnet innehållande med

små öppningar försedd ihålig kropp och i den inneslängd depå av verksamma ämnet i en eller flera delar.

14. Ett verksamt ämne frigörande system enligt ett av patentkraven 1 - 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att depå av det verksamma ämnet innehåller en kombination av flera läkemedlen.

15. Förfarande för tillverkning av ett verksamt ämne frigörande system enligt ett av patentkraven 1 - 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att systemet tillverkas av ett tyngdgivande ämne, som betår av små partiklar med en densitet över $3,0 \text{ gcm}^{-3}$, dessa partiklar bindande hjälpmaterial och den depå av det verksamma ämnet.

16. Användandet av ett verksamt ämne frigörande system enligt ett av patentkraven 1 - 14 hos idisslare för profylax och/eller behandling av sjukdomar.

17. Användandet av ett verksamt ämne frigörande system enligt ett av patentkraven 1 - 14 hos idisslare för påverkandet på växandet, ämnesomsättningen, kroppsvikten, vävnadssammansättningen och/eller utnyttjandet av foder.

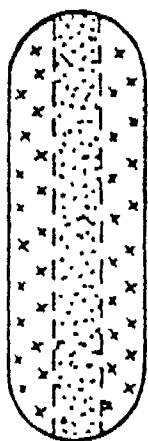


FIG. 1.

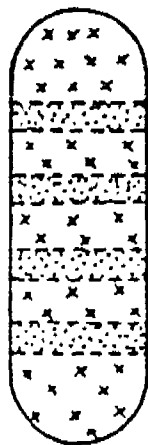


FIG. 2.

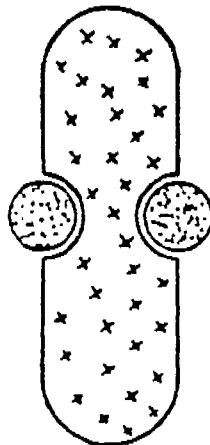


FIG. 3A.

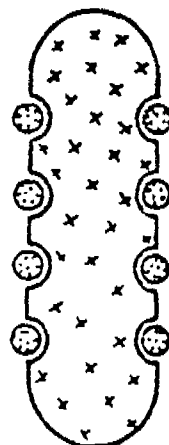


FIG. 3B.

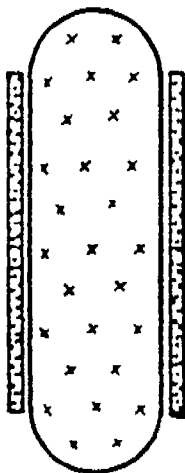


FIG. 4.

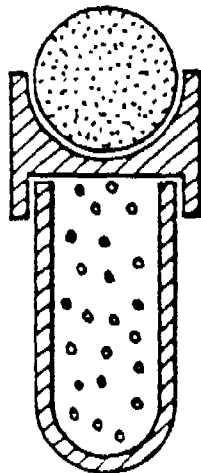


FIG. 5.

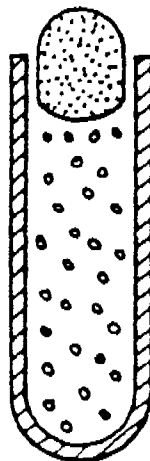


FIG. 6.

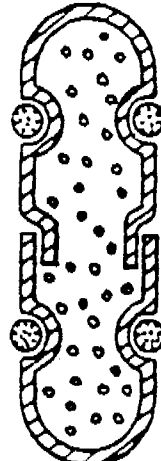


FIG. 7A.

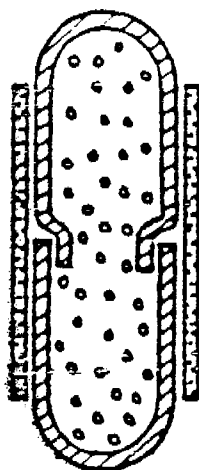
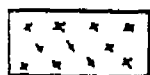


FIG. 7B.



Hajoavan polymeerin ja vaikuttavan aineen seos



Hajoavan polymeerin ja suuritiheyksisten osasten seos



Hajoava polymeeri



Suuritiheyksiset osaset (painoa antava aine)

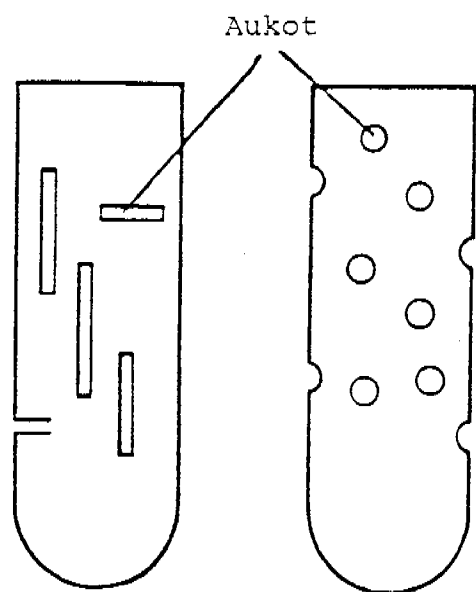


FIG. 8A. FIG. 8B.

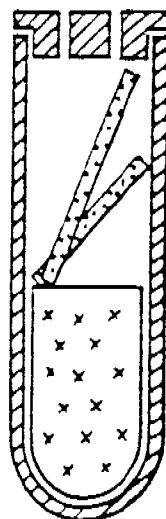


FIG. 9.

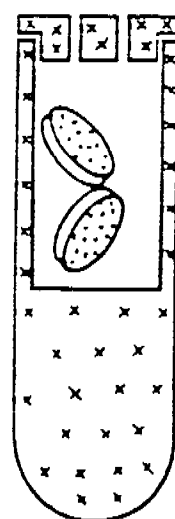


FIG. 10.

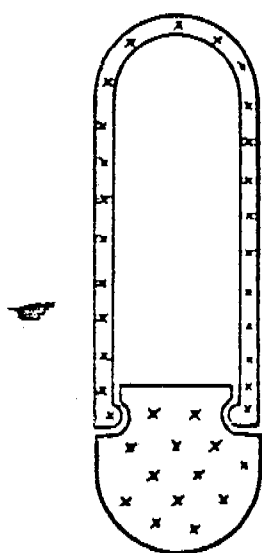


FIG. 11.

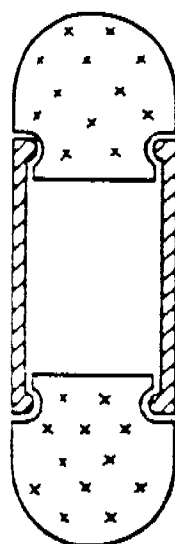


FIG. 12.