



## MENETELMÄ ANALGEETTISEN PORETABLETIN VALMISTAMISEKSI

Tämän keksinnön kohteena on patenttivaatimuksen 1 johdanto-osan mukainen menetelmä analgeettisen poretabletin valmistamiseksi.

Poretabletteja käytetään usein farmaseuttisesti väliaineina vesiliukoisille ja/tai hygroskooppisille aineille niiden antamiseksi nestemuodossa. Eräs tärkeimmistä käytöistä on vitamiini- ja mineraalivalmisteiden suhteellisten suurien annosten antaminen. Kuten yleisesti tiedetään, poretabletti esittää galeenista muotoa aktiivisen aineen saattamiseksi muotoon, joka voi nopeasti imeytyä ihmiskehoon.

On yleisesti tunnettua (vertaa ammattijulkaisuja Acta Facultatis Pharmaceuticae, vol. XXVII, 1975, s. 7-24, erityisesti s. 12 ja 18, samoin kuin Helwig "Moderne Arzneimittel", Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, s. 20/21 otsikoilla "Aspirin<sup>R</sup> plus C" ja "Boxacin<sup>R</sup>") valmistaa poretabletteja käyttämällä synteettisesti saatuja analgeettisia aineita. On kuitenkin välttämätöntä hyväksyä synteettisesti tuotetun salisyylihapon 2 tärkeää kielteistä ominaispiirrettä tai vaikutusta, nimittäin

- a) (vatsan) limakalvojen ärsytys ja
- b) verihiutaleiden aggregoitumisen inhiboiminen (alentaen veren hyytymiskapasiteettia).

Lisäksi tunnetaan nykyisin aivan yleisesti asetyyli-salisyylihappoon (ASS) perustuvia lääkkeitä, jotka annetaan tavanomaisesti tabletteina tai jauheina. Näillä on salisyylihappoporetablettien tavoin karvas maku ja suhteellisen korkea pH-arvo.

Keksinnön mukaisesti on nyt mahdollista laajentaa poretabletti-  
en käyttöaluetta analgeettisesti aktiivisten aineiden väliainei-  
na poistaen samalla kuvatut tunnettujen salisyylihappotablettien  
haitat, ja aikaansaada poretablettien käytölle uusia käyttöaloja.  
Keksinnön mukaiselle menetelmälle tunnusomaiset piirteet on esi-  
tetty patenttivaatimuksissa.

Keksinnön mukaisella menetelmällä aikaansaadaan aine, joka on  
salicis-uutetyyppinen (pajunkuoriuute) vesiliukoinen kasviuute,  
jossa on korkea aktiivisen aineen pitoisuus. Tämä antaa näiden  
yleensä äärimmäisen hygroskooppisten uutteen galeenisesti  
sopivan antomuodon. Kun poretabletit liuotetaan nauttimista  
varten, ne voivat sisältää suuria uute/aktiivisen aineen määriä  
johtuen siitä tosiseikasta, että niiden koolla on vähän tai ei  
lainkaan merkitystä. Tällöin on erityisen tärkeää, että nämä  
suuret aktiivisen aineen määrät voivat imeytyä nopeasti, ts.  
lääkkeen annolla haluttu vaikutus tehdään potilaan saatavaksi  
äärimmäisen nopeasti ( $C_{maks}$ -tilan saavuttaminen). Seurauksena  
suhteellisen suurista aktiivisen aineen määrien tasaisesta,  
nopeasta imeytymisestä on potilaiden pitkäaikaisen hoidon ta-  
pauksessa mahdollista tuottaa tasainen aktiivisen aineen taso  
pitkällä aikavälillä. Samalla saadaan hyvin suurten ostaja- ja  
potilasjoukkojen erittäin hyvin hyväksymä luonnontuotteiden  
antomuoto. Ratkaisevat erot salicis-uutteen ja salisiini-aktii-  
visten aineen välillä toisaalta luonnontuotteena ja ASS:nä (ase-  
tyylisalisyylihappona) synteettisenä aineena on, että salisiini  
on glykosidi, ts. salisyylihappo-aktiivinen aine on sitoutunut  
sokerimolekyylisiin, joka lohkeaa pois vain suolistossa, jossa  
haluttu salisyylihappo muodostuu analgeettiseksi aineeksi.  
Vaikka ASS:n tapauksessa salisyylihappo myös muodostuu suoles-  
sa, ASS-lähtöaineella on täydelleen erilainen kemiallinen ra-  
kenne, ASS ei esimerkiksi sisällä sokerimolekyylejä. ASS-määrä,  
joka on välttämätön analgeettisen vaikutuksen antamiseen, on  
suurempi, ja myös ASS:llä on vapaasta happoryhmästään johtuen  
edellä mainittu negatiivinen, ts., limakalvoja ärsyttävä vaiku-  
tus kulkiessaan vatsan läpi.

Siten keksinnön mukaisella erittäin konsentroitua salicis-uutetta sisältävällä poretabletilla on tunnettuihin ASS-analgeettisiin aineisiin verrattuna erityisesti seuraavat edut:

a. Vaikka salicis-uutteen tai salisiini-aktiivisen aineen tapauksessa, kuten ASS:n tapauksessa, lopullinen aktiivinen aine on salisyylihapo, se muodostuu vain glykosidin erilaisilla muutoksilla suolessa ja imeytymisellä maksassa. Siten salicis-uutteen tapauksessa ei limakalvoilla tapahdu ASS:lle tyypillisiä sivuvaikutuksia johtuen salisyylihapon muodostumisesta maksassa, kun taas, vaikka salicis-uutteen transformoitumisen seurauksena sen vaikutus alkaa myöhemmin kuin ASS:llä, se kestää pitemmän ajan.

b. Salicis-uutteen pH-arvo on alhaisempi, kuin ASS:n.

c. Salicis-uutteen katkeruus on vain minimaalinen verrattuna ASS:n kitkerään makuun.

d. Salicis-uute on luonnontuote, ja tällaiset luonnontuotteet ovat lisääntyvässä määrin hyväksytyjä kaupallisesti verrattuna synteettisesti valmistettuihin lääkeaineisiin.

e. Koska poretabletti tekee aktiivisen aineen saatavaksi muodossa, joka imeytyy nopeasti päämääränä vaikutuksen nopea alkaminen, se käsittää optimaalisen galeenisen muodon vaikutukselle, joka alkaa myöhemmin salicis-uutteen tapauksessa, kuin ASS:llä, kun taas vaikutus kestää pitemmän ajan, ts. se yhdistää mainitut edut ja haitat ihanteellisessa muodossa.

f. Koska suuren salisiinipitoisuuden omaava salicis-uute on erittäin hygroskooppista, mutta aineella on myös poretableteissa tämä ominaisuus, poretabletti käsittää sen edullisen väliai-nemuodon.

Salicis-uute sisältää edullisesti suunnilleen 3 - 20 ja edullisesti 7,5 paino-% salisiinia. Siksi paljon alhaisemmat salisiiniannokset ovat mahdollisia. Siten ASS:n tapauksessa lääkkeen määrä halutun analgeettisen vaikutuksen saavuttamiseen on 250 - 500 mg, kun taas salisiinia voidaan annostella vain 40 - 120 mg.

Edelleen poretabletti voi lisäksi mahdollisesti sisältää C-vitamiinituotteen vesiliukoista komponenttia, edullisesti Acerola- ja sitruunauutetta niin, että pääasiassa halutun analgeettisen vaikutuksen lisäksi keho varustetaan muilla suoja-aineilla farmakologisesti sopivassa muodossa.

Keksinnön mukaisesti saavutettavat kokonaisedut perustuvat ennen kaikkea siihen, että valitsemalla poretabletit väliaineiksi luonnollisille tuotteille aikaansaadaan toisaalta mahdollisuus korvata synteettisiä lääkkeitä erityisen hyväksyttävällä antomuodolla, kun taas toisaalta tällaisten synteettisten tuotteiden sivuvaikutukset poistetaan siirtämällä muutosprosessit eri kohtiin ihmiskehossa ja saadaan pitemmät tai kestävämmät vaikutukset, jotka puolestaan alentavat annosteluvaatimuksia. Edelleen on painotettava, erityisesti ASS-tuotteisiin liittyen, että useampien tutkimusten perusteella on keksitty (vertaa esimerkiksi Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten, 7/1988, s. 230-232; Pharmazeutische Zeitung, no. 15, 1988, s. 9-13), että tällaisten tuotteiden säännöllinen anto alentaa sydäninfarktin mahdollisuutta 47 %:lla, mutta testit oli keskeytettävä suunnilleen 30 %:n kohdalla testattavista henkilöistä ruoansulatuskanavaan liittyvistä ongelmista johtuen. Tämä haitta voitetaan pajunkuoriuutteen käytöllä koska, kuten mainittiin, salisyylihappo muodostuu vain maksassa.

## ESIMERKKI

Valmistettiin useita poretablettieriä, joilla oli seuraava koostumus:

Salicis Sicc. uute	800 mg
natriumvetykarbonaatti	900 - 1050 mg
vedetön sitruunahappo	1650 - 1750 mg
polyetyleeniglykoli 6000	480 - 520 mg
makeutusaine (aspartaami, sykramaatti)	60 - 80 mg
sitruuna-aromi	60 - 80 mg
polyvinyyli pyrrolidoni	200 - 250 mg

Tabletin keskimääräinen kokonaispaino: 4400 mg

Ulkonäkö:	beigenruskeita, pyöreitä tabletteja
Paksuus:	6,4 - 6,8 mm
Kovuus, kg:	2,5 - 4
Liukenemisaika:	alle 7 minuuttia
Maku:	hapahko
Liuoksen ulkonäkö:	hieman samea, vaahtoisa
Salisiinipitoisuus:	60 mg/tabletti

## Valmistusmenetelmä:

1. Kaikki aktiiviset aineet ja lisäaineet seulotaan Freiwitt-seulan läpi, verkkokokoko 1,5 mm.
2. Makeutusaine, aromiaine ja polyvinyyli pyrrolidoni sekoitetaan homogeeniseksi laboratoriosekoittimessa.
3. Salicis-uute, natriumvetykarbonaatti, sitruunahappo ja polyetyleeniglykoli 6000 punnitaan ja lisätään Rhönrade-sekoittimeen. Nyt lisätään seos kohdasta 2., ja sekoitetaan 15 minuutin ajan. Seoksen homogeenisyys tarkistetaan näköhavainnolla.
4. Tabletit puristetaan suoraan seoksesta.

## PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä analgeettisen poretabletin valmistamiseksi, jossa käytetään salicis-uutetyyppistä (pajunkuoriuute) uutetta vaikuttavana aineena, **tunnettu** siitä, että uute puristetaan vesiliukoisena aineena seokseen, johon lisätään lisäksi vesiliukoista, kaasua kehittävää ja vapauttavaa sideainetta sisältävää kantaja-ainetta sekä aromiaineita poretabletin galeenisessa muodossa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että salicis-uute sisältää noin 3 - 20 paino-% salisiinia.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että salicis-uute sisältää noin 7,5 paino-% salisiinia.
4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että menetelmään lisätään lisäksi C-vitamiinituotteen vesiliukoista komponenttia.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että menetelmään lisättävä C-vitamiinikomponentti on Acero-la- ja sitruunauutetta.

## PATENTKRAV

1. Förvarande för framställning av en analgetisk  
brustablett i vilken används ett extrakt av salicis-  
5 extrakttyp (videbarksextrakt) som verksamt substans,  
**kännetecknat** av att extraktet pressas som ett vatten-  
lösligt ämne in i en blandning, till vilken blandning  
dessutom tillsätts ett vattenlösligt, gasutvecklande och  
frigörande, bindemedel innehållande bärare samt aromämnen  
10 i brustablettens galeniska form.
2. Förvarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att  
salicis-extraktet innehåller ca 3 - 20 vikt-% salicin.
- 15 3. Förvarande enligt patentkrav 1 eller 2, **kännetecknat**  
av att salicis-extraktet innehåller ca 7,5 vikt-%  
salicin.
- 20 4. Förvarande enligt något av patentkraven 1 - 3,  
**kännetecknat** av att i förfarandet tabletten dessutom  
innehåller en C-vitaminprodukts vattenlösliga komponent.
- 25 5. Förvarande enligt patentkrav 4, **kännetecknat** av att i  
förfarandet tablettens C-vitaminkomponent är Acerola- och  
citronextrakt.