



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT



FI 000116450B

(10) FI 116450 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

30.11.2005

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

A61K 31/138, 9/22

(21) Patentihakemus - Patentansökning

961996

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

10.05.1996

(24) Alkupaivä - Löpdag

19.10.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

29.05.1996

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/US94/12139

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

12.11.1993 US 151272 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Penwest Pharmaceuticals Co., 2981 Route 22, Patterson, NY 12563-9970, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Baichwal, Anand R., 5 Kendell Drive, Wappingers Falls, NY 12590, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Staniforth, John N., High Trees, 170 Bloomfield Road, Bath BA2 2AT, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

High Tech Center, Tammasaarekatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä valmistaa metoprololin 24 tunnin valmistetta

Förfarande för framställning av metoprolols 24-timmars formulering

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP 311582 A1

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Farmaseuttisena valmisteena oleva, metoprololia pitkitetysti vapauttava, suun kautta annettava kiinteä annostelumuoto sisältää pitkitettyyn vapautumiseen sopivaa täyteainetta, joka käsittää hyytelöimisainetta, inerttiä farmaseuttista laimenninta ja kationista silloittavaa ainetta, sekä metoprololia, ja tämä annostelumuoto vapauttaa metoprololia vähintään noin 24 tuntia. Tietyissä suoritusmuodoissa tämä pitkitetysti vapauttava valmiste sisältää myös hydrofobista materiaalia.

En oralt intagbar fast dosform med fördröjd frigörning av metoprolol i form av en farmaceutisk formulering innefattar ett fyllnadsämne med fördröjd frigörning i vilken ingår ett gelbildningsämne, ett inert farmaceutiskt utspädningsmedel, ett katjoniskt tvärbidningsämne och metoprolol. Denna sammansättning ger en frigörning av metoprolol för åtminstone ca 24 timmar. I en del utföringsformer innefattar formuleringen med fördröjd frigörning vidare ett hydrofobt material.

Menetelmä valmistaa metoprololin 24 tunnin valmistetta

Förfarande för framställning av metoprolols 24-timmars formulering

5 Keksinnön tausta

Hallitulla tavalla vapauttavien tuotteiden edut tunnetaan hyvin farmaseutiikassa ja niistä voidaan mainita mahdollisuus säilyttää lääkeaineen pitoisuus veressä toivotulla tasolla suhteellisesti pitemmän ajanjakson ajan, samalla kun potilas voi hyväksyä
10 lääkkeen paremmin tämän saman tason saavuttamiseksi välttämättömien antokerto-
jen lukumäärän vähentyessä. Nämä edut on saavutettu monilla erilaisilla menetelmil-
lä.

Alalla on kuvattu esimerkiksi erilaisten hydrogeelien käyttö hallitusti vapauttavissa
15 lääkkeissä, joista hydrogeeleistä jotkut ovat synteettisiä, mutta joista suurin osa on
puolisyneteettisiä tai luonnollista alkuperää. Eräät niistä sisältävät sekä synteettistä
että ei-syneteettistä materiaalia. Kuitenkin eräät järjestelmät edellyttävät erityistä pro-
sessia ja tuotantolaitteita ja lisäksi eräissä näistä järjestelmistä lääkeaineen vapautu-
minen pyrkii vaihtelevaan.

20 Suun kautta annettavien, hallitusti vapauttavien antojärjestelmien tulisi olla ihanneta-
pauksessa sellaisia, että vapautumisnopeudet ja -profiilit voidaan saattaa vastaamaan
fysiologisia ja kronoterapeuttisia vaatimuksia.

25 Vaikka alalla tunnetaankin jo monia hallitusti ja pitkitetysti vapauttavia valmisteita,
niin useinkaan ei ole kuitenkaan mahdollista ennustaa helposti sitä, saavutetaanko
tietyllä pitkitetysti vapauttavalla valmisteella toivotunlainen pitkittynyt vapautumi-
nen tietyn lääkeaineen tapauksessa, ja yleisesti ollaan todettu, että tarvitaan paljon
kokeellista työtä sellaisten, lääkeainetta pitkitetysti vapauttavien valmisteiden saami-
30 seksi, joista valmisteista vapautuminen tapahtuu toivotulla nopeudella nauttimisen
jälkeen.

Alalla on jo olemassa lukuisia, tekniikan nykytasoa kuvaavia patenteja, jotka liittyvät metoprololia hallitusti vapauttaviin valmisteisiin. Esimerkiksi US-patenttijulkaisussa 5 169 638 on kuvattu kelluva, hallitusti vapauttava, jauheella täytetty kapselina oleva farmaseuttinen valmiste, josta luonteeltaan emäksinen aktiivinen aine vapautuu hallitusti pH-arvosta riippuen. Tämä jauhe käsittää aktiivista ainetta, joka voi olla metoprololi, polyuronihapon vesiliukoista suolaa, pH-arvosta riippumattonta hydrokolloidista hyytelöimisainetta (esim. hydroksipropyylimetyyliselloosaa, metyyliiselluloosaa tai hydroksipropyyliselloosaa) sekä sideainetta (HPMC). Tämä valmiste ei sisällä kalsiumioneja eikä hiilidioksidia tuottavaa ainetta ja sen esitetään kelluvan mahanesteissä, joten sen viiveaika vatsassa on pitempi.

US-patenttijulkaisussa nro 4 792 452 on kuvattu hallitusti vapauttavat farmaseuttiset koostumukset, joilla esitetään päästävän emäksisen lääkeaineen kuten metoprololin pH-arvosta riippumattomaan vapautumiseen. Nämä valmisteet sisältävät p11-arvosta riippuvaa polymeeria, joka on aliniinihapon suola, pH-arvosta riippumattomasta hydrokolloidista hyytelöimisainetta sekä sideainetta. Aliniinihapon suola on edullisesti natriumalginaattia tai kaliumalginaattia. Aliniinihapposuolan ja hydrokolloidisen hyytelöimisaineen välinen painosuhde on aina tarkoin alueella 0,1:1-10:1, ja tämä valmiste ei sisällä kalsiumioneja eikä hiilidioksidia tuottavaa materiaalia.

Edelleen US-patenttijulkaisussa nro 4 957 745 on kuvattu hallitusti vapautuva metoprololi. Tämä valmiste käsittää lukuisia helmiä, joiden sisältämä metoprololi on pinnoitettu polymeerikalvolla, joka käsittää etyyliiselluloosaa yhdessä hydroksipropyylimetyyliselluloosan kanssa tai ilman sitä.

US-patenttijulkaisussa nro 4 871 549 on kuvattu ajan suhteen hallitulla tavalla rikkoutuva järjestelmä, joka käsittää metoprololia, turpoavaa ainetta kuten vain vähän substituotua hydroksipropyyliselloosaa, natriumtärkkelysglykolaattia tai karboksimeetyyliselloosanatriumia, ja joka on pinnoitettu veteen liukenemattomalla pinnoiteaineella siten, että lääkeaineen vapautuminen johtuu kalvon rikkoutumisesta tietynpituisen ajanjakson jälkeen.

US-patenttijulkaisun nro 5 081 154 kohteena on metoprololisukkinaatti suun kautta annettavana koostumuksena, joka on pinnoitettu yli 5,5 olevassa pH-arvossa liu-

kenevalla anionisella polymeerillä sekä veteen liukenemattomalla akryylipolymeerillä, joka on substituoinut kvaternäärisellä ammoniumilla.

Olemme kuvanneet aikaisemmin heterodisperssin, polysakkaridiin perustuvan täyteainejärjestelmän sekä hallitusti vapauttavat, suun kautta annettavat kiinteät annostelumuodot US-patenttijulkaisuissa erot 4 994 276, 5 128 143 ja 5 135 757, jotka kaikki liitetään oheen tällä viittauksella. Näitä kaikkia järjestelmiä on saatavana kaupallisesti kaupananimella TIMERx' yhtiöstä Edward Mendell Co., Inc., N.Y., jolle esillä oleva keksintö on luovutettu.

10

Keksinnön kohteet ja yhteenveto

Esillä olevan keksinnön tavoitteena on saada aikaan menetelmä valmistaa suun kautta annettavia, kiinteitä, pitkitetyksi vapauttavia valmisteita, jotka vapauttavat metoprololia vähintään noin 24 tunnin pituisen ajanjakson ajan, kun nämä valmisteet joutuvat käyttöympäristöönsä (esim. ruuansulatuskanavaan).

Esillä olevan keksinnön toisena tavoitteena on saada aikaan menetelmät pitkitetyksi vapauttavien metoprololivalmisteiden valmistamiseksi, joita valmisteita voidaan antaa potilaille vain kerran vuorokaudessa tai toivottavien pitempien aikavälien jälkeen.

Edellä mainitut tavoitteet ja muut saavutetaan esillä olevan keksinnön avulla, jonka keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa osittain hallitusti vapauttava valmiste, joka käsittää hoidon kannalta tehokkaan määrän metoprololia, sekä pitkitettyyn vapautumiseen sopivaa täyteainetta, joka täyteaine käsittää heteropolysakkaridikumia ja sellaista homopolysakkaridikumia, joka kykenee silloittamaan tämän heteropolysakkaridikumin näiden kumien joutuessa alttiiksi ympäristön nesteelle; inerttiä laimenninta, joka on valittu esim. monosakkaridin, disakkaridin, moniarvoisen alkoloholin tai niiden seosten joukosta; sekä tehokkaan määrän farmaseuttisesti hyväksyttävää, veteen liukenevaa kationista silloittavaa ainetta niin, että saadaan aikaan lääkeaineen pitkittynyt vapautuminen vähintään noin 24 tunnin ajaksi, kun tämä annostelumuoto joutuu alttiiksi ympäristön nesteelle.

Keksinnön eräissä edullisissa suoritusmuodoissa kumia on sisällytetty noin 30-60 % olevana määränä ja edullisemmin noin 35-50 % lopullisen tuotteen painosta laskien. Lääkeaineen ja kumin suhde voi olla esimerkiksi noin 1:1-1:5. Lääkeaineen ja kumin suhde on edullisemmin noin 1:1,5-1:4.

5

Tietyissä edullisissa suoritusmuodoissa tämä pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine käsittää lisäksi hydrofobista ainetta sellaisena määränä, joka hidastaa tehokkaasti kumien hydratoitumista heterodisperssin polysakkaridin muodostamaa hydrofiilista matriisia rikkomatta, kun valmiste joutuu kosketukseen käyttöympäristössä olevien nesteiden kanssa.

10

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut valmisteet tehdään farmaseuttisesti hyväksyttäväksi, suun kautta annettavaksi kiinteäksi annostelumuodoksi kuten tableteiksi.

15

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä metoprololia pitkitetyksi vapauttavan valmisteen aikaansaamiseksi, jossa menetelmässä valmistetaan pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine (1) sekoittamalla kuivana keskenään heteropolysakkaridikumia ja homopolysakkaridikumia, joka kykenee silloittamaan tämän heteropolysakkaridikumin, kun nämä kumit joutuvat kosketukseen ympäristön nesteen kanssa, sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää inerttiä laimenninta toivotuissa suhteissa; (2) tämä seos märkärakeistetaan; (3) tuloksena olevat rakeet kuivataan; ja (4) kuivat rakeet jauhetaan sellaisen pitkitettyyn vapautumiseen sopivan täyteaineen saamiseksi, jolla täyteaineella on toivottu hiukkaskoko. Tämän jälkeen tämä pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine (5) märkärakeistetaan yhdessä metoprololin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan kanssa, ja (6) tuloksena saadut rakeet kuivataan. Seuraavaksi (7) lisätään mahdolliset muut inertit täyteaineet (esimerkiksi liukastusaine), minkä jälkeen tuloksena oleva seos esimerkiksi (8) puristetaan tableteiksi.

20

25

Tietyissä edullisissa suoritusmuodoissa tämä pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine ja metoprololi rakeistetaan yhdessä hydrofobisen aineen liuoksen kanssa, jota liuosta käytetään määränä, joka riittää hidastamaan kumien hydratoitumista niitä rikkomatta. Tämän jälkeen lisätään mahdollista muuta inerttiä täyteainetta (esim.

30

liukastusainetta) ja sitten tämä tuloksena saatu seos esimerkiksi puristetaan tableteiksi.

Esillä olevan keksinnön muuna kohteena on pitkitetyksi vapauttavan, suun kautta
5 annettavan, kiinteän annostelumuodon käyttö lääkkeen valmistamiseksi potilaiden
hoitamiseksi, tämän annostelumuodon käsittäessä tehokkaan määrän metoprololia;
sekä pitkitettyyn vapautumiseen sopivaa täyteainetta, joka täyteaine käsittää hyyte-
löimisainetta, joka käsittää heteropolysakkaridikumia ja sellaista homopolysakkari-
dikumia, joka kykenee silloittamaan tämän heteropolysakkaridikumin, kun nämä
10 kumit joutuvat alttiiksi ympäristön nesteelle; sekä inerttiä farmaseuttista laimenninta.

Esillä olevan keksinnön puitteissa "pitkitetyllä vapautumisella" tarkoitetaan sitä, että
hoidon kannalta aktiivista lääkeainetta vapautuu valmisteesta hallitulla nopeudella
siten, että lääkeaineen pitoisuus veressä saadaan säilymään hoidon kannalta edullise-
15 na (kuitenkin toksisen tason alapuolella) pitkän ajanjakson ajan, esimerkiksi siten,
että aikaan on saatu 24 tunnin annostelumuoto.

Esillä olevan keksinnön puitteissa käsitteen "ympäristön neste" on tarkoitus kattaa
esimerkiksi vesiliuos, jollaista käytetään in vitro-liukoisuuskokeissa, tai ruuansula-
20 tuskanavan neste.

Yksityiskohtainen kuvaus

Metoprololi on beeta₁-selektiivinen (kardioselektiivinen) adrenoseptoria salpaava
25 aine. Se vähentää sydämen hapentarvetta ja hidastaa sydämen lyöntinopeutta ja pie-
nentää sydämen tehoa levossa ja rasituksen alaisuudessa; se pienentää myös systolis-
ta verenpainetta, vain muutamia vaikutuksia mainiten. Esillä olevan keksinnön puit-
teissa voidaan käyttää mitä tahansa farmaseuttisesti hyväksyttävää metoprololi-
suolaa. Metoprololia on saatavana kaupallisesti Yhdysvalloissa viinihapon suolana,
30 tartraattina, ja meripihkahapon suolana, sukkinattina. Metoprololitartraattia (Lop-
ressor®, Geigy Pharmaceuticals) on saatavana 50 mg: n ja 100 mg: n tabletteina.
Tehokas vuorokausiannos on 100 mg - 450 mg, ja Lopressor®-valmistetta annetaan
tavallisesti 50-100 mg kahdesti vuorokaudessa annettavana annoksena. Metoprololi-
sukkinattia (Toprol XL', Astra Pharmaceutical Products, Inc.) on saatavana Yh-

dysvalloissa 50 mg:n, 100 mg:n ja 200 mg:n pitkitetysti vapauttavina tabletteina, joita voidaan antaa kerran vuorokaudessa.

Kuten aikaisemmissa US-patenttijulkaisuissamme nrot 4 994 276, 5 128 143 ja 5 135
5 757 on esitetty, esillä olevan keksinnön mukainen heterodisperssi täyteaine käsittää sekä hetero- että homopolysakkarideja, joilla todetaan olevan synergiaa, eli kahden tai useamman polysakkaridikumin yhdistelmä johtaa suurempaan viskositeettiin ja nopeampaan hydratoitumiseen kuin mikä olisi odotettavissa kummallakaan kumilla yksinään, ja tuloksena oleva geeli muodostuu nopeammin ja on jäykempää. Esillä
10 olevan keksinnön puitteissa ollaan todettu, että pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine, joka käsittää vain heterodisperssiä polysakkaridia, esimerkiksi ksantaanikumia ja johanneksen leipäpuun kumia, ei ole välttämättä niin riittävä, että saadaan aikaan liukenemattoman lääkeaineen sopiva pitkittynyt vapautuminen 24 tuntia vapauttavaa valmistetta varten, tai että se kykenisi estämään lääkeaineen räjähdys-
15 omaisen vapautumisen heti, kun valmiste joutuu alttiiksi käyttöympäristön nesteelle, joka on esimerkiksi vesiliuos tai ruuansulatuskanavan neste.

Esillä olevassa keksinnössä käytetty käsite "heteropolysakkaridi" määritellään vesiliukoiseksi polysakkaridiksi, joka sisältää kahdenlaisia tai useammanlaisia sokeryyksiköitä, ja tämä heteropolysakkaridi on konfiguraatioltaan haarautunut tai kierremäinen, ja sillä on erinomaiset vettä imevät ominaisuudet ja valtavat paksuntavat ominaisuudet.

Erityisen edullinen heteropolysakkaridi on ksantaanikumi, joka on heteropolysakkaridi, jolla on suuri molekyylipaino ($>10^6$). Muista edullisista heteropolysakkarideista voidaan mainita ksantaanikumin johdannaiset kuten deasyloitu ksantaanikumi, karboksimeytylieetteri ja propyleeniglykoliesteri.

Esillä olevassa keksinnössä käyttökelpoisista homopolysakkarideista voidaan mainita galaktomannaanikumit, jotka ovat yksinomaan mannoosista ja galaktoosista koostuvia polysakkarideja. Edullisia galaktomannaanikumeja ovat ne, jotka kykenevät silloittumaan heteropolysakkaridin kanssa. On todettu, että niillä galaktomannaaneilla, joissa on suurempia osuuksia tyydyttymättömiä mannoosialueita, päästään voimakkaampaan vuorovaikutukseen heteropolysakkaridin kanssa, kun nämä yhdisteet

joutuvat alttiiksi ympäristön nesteelle. Johanneksen leipäpuun kumi, jossa mannoosin ja galaktoosin välinen suhde on suurempi, on erityisen edullinen verrattuna muihin galaktomannaaneihin kuten guaariin ja hydroksiopropyyliguaariin.

- 5 Ksantaanikumin ja johanneksen leipäpuun kumin yhdistelmä on erityisen edullinen kumiyhdistelmä.

Nyt on todettu yllättäen, että tällä heteropolysakkaridikumin ja homopolysakkaridikumin välisellä synergistisellä yhdistelmällä, jota sisällytetään kiinteään, suun
10 kautta annettavaan annostelumuotoon, joka sisältää aktiivisena aineosanaan metoprololia sekä tehokkaan määrän kationista silloittavaa ainetta, niin että saadaan toivotulla tavalla suurentunut geelilujuus tämän heterodisperssin polysakkaridin silloittumisesta johtuen, saadaan aikaan metoprololin pitkittyneeseen vapautumiseen lopullisesta tuotteesta, joka soveltuu annettavaksi vain kerran vuorokaudessa.

15

Edullisissa suoritusmuodoissa lopullisella tuotteella olevat, hallittuun vapautumiseen johtavat ominaisuudet saadaan optimoiduiksi, kun heteropolysakkaridikumin ja galaktomannaanikumin välinen suhde on noin 3:1-1:3, edullisimmin noin 1:1. Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettu, pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine voi kuitenkin käsittää noin 1-99 paino-% heteropolysakkaridikumia ja noin
20 99-1 paino-% homopolysakkaridikumia.

Tiettyjen, esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetuissa täyteaineissa läsnä olevien aineosien kuten ksantaanikumin kemia on sellainen, että nämä
25 täyteaineet katsotaan itsepuskuroiviksi aineiksi, jotka ovat olennaisesti epäherkkiä lääkkeen liukoisuudelle ja samoin epäherkkiä pH-muutoksille ruuansulatuskanavaa pitkin edettäessä. Näin ollen esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut valmisteet ovat riippumattomia pH-arvosta.

30 Kationisena silloittavana aineena voivat toimia yksiarvoiset tai moniarvoiset metallikationit. Edullisia suoloja ovat epäorgaaniset suolat, mukaan lukien erilaiset alkali-metallin ja/tai maa-alkalimetallin sulfaatit, kloridit, boraatit, bromidit, sitraatit, ase-
taatit, laktaatit ja muut vastaavat. Erityisinä esimerkkeinä sopivista kationisista silloittavista aineista voidaan mainita kalsiumsulfaatti, natriumfluoridi, kaliumsulfaatti,

natriumkarbonaatti, litiumkloridi, trikaliumfosfaatti, natriumboraatti, kaliumbromidi, kaliumfluoridi, natriumbikarbonaatti, kalsiumkloridi, magnesiumkloridi, natriumsitraatti, natriumasetaatti, kalsiumlaktaatti, magnesiumsulfaatti ja natriumfluoridi.

Myös moniarvoisia metallikationeja voidaan käyttää. Edulliset kationiset silloittavat aineet ovat kuitenkin kaksiarvoisia. Erityisen edullisia suoloja ovat kalsiumsulfaatti ja natriumkloridi.

Edullisissa suoritusmuodoissa tätä kationista silloittavaa ainetta sisällytetään keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettuun, pitkitettyyn vapautumiseen sopivaan täyteaineeseen määränä, joka on noin 1-20 % pitkitettyyn vapautumiseen sopivan täyteaineen painosta, sekä määränä, joka on noin 1-20 % lopullisen annostelumuodon painosta. Esillä olevan keksinnön edullisissa suoritusmuodoissa tämä kationinen silloittava aine muodostaa noin 10 paino-% pitkitettyyn vapautumiseen sopivasta täyteaineesta.

15

Pitkitettyyn vapautumiseen sopivassa täyteaineessa läsnä oleva inertti täyteaine käsittää edullisesti farmaseuttisesti hyväksyttävää sakkaridia, josta voidaan mainita monosakkaridi, disakkaridi tai moniarvoinen alkoholi, selluloosajohdannaiset ja/tai näiden edellä mainittujen seokset. Esimerkkeinä sopivista inerteistä farmaseuttisista laimentimista voidaan mainita sakkaroosi, dekstroosi, laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, karboksimetyyliselluloosa, fruktoosi, ksylitoli, sorbitoli, niiden seokset ja muut vastaavat. Edullisesti käytetään kuitenkin liukoista farmaseuttista laimenninta kuten laktoosia, dekstroosia, sakkaroosia tai niiden seoksia.

25

Keksinnön eräissä edullisissa suoritusmuodoissa pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine käsittää vielä hydrofobista ainetta sellaisena määränä, joka hidastaa tehokkaasti kumien hydratoitumista heterodisperssin polysakkaridin muodostamaa hydrofiilista matriisia rikkomatta, kun valmiste joutuu kosketukseen käyttöympäristössä olevien nesteiden kanssa.

30

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla, pitkitettyyn vapautumiseen sopivilla täyteaineilla on yhdenmukaiset pakkautumisominaisuudet hyvin erilaisten hiukkaskokojakautumien tapauksessa, ja niistä voidaan valmistaa tabletteja käyttäen joko suoraa

puristusta lääkeaineen ja liukastavan jauheen lisäyksen jälkeen, tai tavanomaista märkärakeistusta.

Keksinnön mukaisesti valmistetun erityisen täyteainejärjestelmän ominaisuudet ja
5 tunnusomaiset piirteet riippuvat osittain sekä komponenttina läsnä olevan homo- että
heteropolysakkaridin erillisistä ominaisuuksista, joita ovat polymeerin liukoisuus,
lasittumislämpötila, ja muut vastaavat, sekä osittain sekä erilaisten homo- ja hetero-
polysakkaridien välisestä synergiasta että toisaalta homo- ja heteropolysakkaridien ja
10 toisaalta yhden tai useamman inertin sakkariidikomponentin välisestä synergiasta
liuottavan nesteen ja täyteaineen välisten vuorovaikutusten muuttamiseksi.

Esillä olevan keksinnön menetelmän mukaisesti valmistetut, pitkitettyyn vapautumi-
seen sopivat täyteaineet valmistetaan edullisesti märkärakeistusmenetelmällä. Kui-
tenkin esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistetut farmaseuttiset täyteaineet voi-
15 daan valmistaa myös millä tahansa agglomerointitekniikalla hyväksyttävän täy-
teainetuotteen tuottamiseksi. Märkärakeistustekniikoissa toivottu määrä heteropo-
lysakkaridikumia, homopolysakkaridikumia, kationista silloittavaa ainetta ja inerttiä
laimenninta sekoitetaan keskenään, minkä jälkeen lisätään kostuttavaa ainetta kuten
vettä, propyleeniglykolia, glyserolia, alkoholia tai muuta vastaavaa kostutetun mas-
20 san valmistamiseksi. Tämän jälkeen tämä kostutettu massa kuivataan. Sitten kuivattu
massa jauhetaan tavanomaisella laitteella siten, että päästään toivottuun hiukkasko-
koon.

Sen jälkeen, kun esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä on valmistettu
25 pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine siihen voidaan sekoittaa metoprololia
esimerkiksi V-sekoittimessa tai märkärakeistamalla. Tehokas määrä mitä tahansa
yleisesti hyväksyttyä farmaseuttista liukastusainetta, kalslum- tai magnesiumsaippuat
mukaan lukien, voidaan lisätä täyteaineen edellä mainittuihin aineisiin samalla kun
lisätään lääkeainetta tai joka tapauksessa ennen puristamista kiinteäksi annostelu-
30 muodoksi. Esimerkkinä sopivasta liukastusaineesta voidaan mainita magnesiumstea-
raatti, jonka määrä on noin 0,5-3 paino-% kiinteästä annostelumudosta laskien. Eri-
tyisen edullinen liukastusaine on natriumstearyylifumaraatti, NF, jota on saatavana
kaupallisesti kauppanimellä Pruv® yhtiöstä Edward Mendell Co., Inc.

- Keksinnön eräissä suoritusmuodoissa valmisteseeseen lisätään hydrofobista ainetta. Tämä voidaan toteuttaa rakeistamalla pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine yhdessä hydrofobisen aineen liuoksen tai dispersion kanssa ennen lääkeaineen sisällyttämistä. Tämä hydrofobinen aine voidaan valita etyyli- ja/tai
- 5 metakryylihapon polymeerien tai sekapolymeerien, hydrattujen kasviöljyjen, maissi-proteiinin (tein) sekä muiden farmaseuttisesti hyväksyttävien, alan asiantuntijalle tuttujen hydrofobisten aineiden joukosta. Käyttökelpoisia ovat myös muut hydrofobiset selluloosamateriaalit kuten muut alkyyliselluloosat. Hydrofobisen aineen määrä, joka sisällytetään pitkitettyyn vapautumiseen sopivaan täyteaineeseen, on sellai-
- 10 nen, joka kykenee hidastamaan tehokkaasti kumien hydratoitumista niin, ettei ympäristön nesteelle altistumisen seurauksena muodostunut hydrofiilinen matriisi rikkoudu. Esillä olevan keksinnön tietyissä edullisissa suoritusmuodoissa tätä hydrofobista ainetta voidaan sisällyttää pitkitettyyn vapautumiseen sopivaan täyteaineeseen määränä, joka on noin 1-20 paino-%. Edullisemmin tätä hydrofobista ainetta voidaan
- 15 sisällyttää pitkitettyyn vapautumiseen sopivaan täyteaineeseen määränä, joka on noin 3-12 paino-%, edullisimmin noin 5-10 % lopullisen valmisteen painosta. Hydrofobinen aine voidaan liuottaa orgaaniseen liuottimeen tai se voidaan dispergoida vesiliuokseen valmisteseeseen sisällyttämistä varten.
- 20 Esillä olevan keksinnön menetelmän mukaisesti valmistetut annostelumuodot ovat edullisesti tabletteja. Näistä aineosista voidaan kuitenkin muodostaa myös kapseli, ne voidaan ekstrudoida ja niistä voidaan muodostaa pieniä palloja yhdessä lääkeaineen kanssa pellettien muodostamiseksi, jne.
- 25 Tietyissä suoritusmuodoissa täydellinen seos, jonka määrä riittää yhtenäisen tabletin valmistamiseksi, tabletoidaan sitten tavanomaisessa tuotantomitan tabletointikoneessa normaalia puristuspainetta käyttäen, eli noin 2000-1600 lbs/sq in (noin 138-110 bar). Tätä seosta ei tulisi kuitenkaan puristaa niin voimakkaasti, että tablettien myöhempi hydratoituminen mahanesteessä on vaikeata. Tablettien keskimääräinen paino voi olla noin 300-950 mg. Metoprololitablettien, joiden on tarkoitus sisäl-
- 30 tää lääkeainetta noin 100 mg, tapauksessa tablettien paino on edullisesti noin 450-950 mg.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistetun rakeistetun täyteaineen keskimääräinen hiukkaskoko on noin 50-400 mikronia ja edullisesti noin 185-265 mikronia. Rakeiden hiukkaskoko ei ole kovinkaan kriittinen, mutta tärkeätä on se, että rakeiden keskimääräinen hiukkaskoko sallii sellaisen suoraan puristettavan täyteaineen muodostamisen, josta täyteaineesta saadaan farmaseuttisesti hyväksyttäviä tabletteja.

Esillä olevan keksinnön mukaisten rakeiden toivottu koputus- ja irtotiheys on normaalisti noin 0,3-0,8 g/ml, keskitiheyden ollessa noin 0,5-0,7 g/ml. Parhaita tuloksia ajatellen esillä olevan keksinnön mukaisista rakeista muodostettujen tablettien kovuus on noin 6-8 kg. Esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistettujen rakeiden keskimääräinen virtausnopeus on noin 25--40 g/sek. Ollaan todettu, että instrumentoidulla pyörivällä tabletointikoneella puristettujen tablettien lujuusprofiili on suureksi osaksi riippumaton inertistä sakkaridikomponentista. Suurista tablettipinnoista skannaavalla elektronimikroskoopilla otetuista valokuvista on saatu kvalitatiivista näyttöä sekä tabletin pinnalla että murtuneen pinnan poikki esiintyvistä voimakkaasta plastisesta muodonmuutoksesta puristettaessa, ja samoin ne osoittavat pinta-
huokosten olemassaolon, joiden huokosten kautta voi tapahtua alustavaa liuottimen sisäänvyyntymistä ja liuoksen ulostyyntymistä.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistettuihin yksikköannosteluvalmisteisiin (esim. tabletteihin) sisällytetty metoprololin tai sen suolan määrä voi olla 50 mg, 100 mg tai 200 mg tartraattisuolana laskien. Luonnollisestikin, mikäli käytetään muita metoprololisuoloja, niin tällöin erityisen, valmisteeseen sisällytettävän metoprololisuolan määrän laskemisen perusteena voidaan käyttää vastaavaa painoa tähän tartraattisuolaan nähden.

Edullisten suoritusmuotojen yksityiskohtainen kuvaus

Seuraavat esimerkit havainnollistavat esillä olevan keksinnön eri piirteitä. Niillä ei pyritä rajoittamaan patenttivaatimuksia millään tavalla.

30

Esimerkit 1-3

Esimerkeissä 1-3 valmistetaan ensin esillä olevan keksinnön mukaisia, pitkitettyyn vapautumiseen sopivia täyteaineita, joihin lääkeaine lisätään myöhemmin, minkä
5 jälkeen lopullinen seos tabletoidaan.

Tämä pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine valmistetaan sekoittamalla toisiinsa kuivana tarvittavat määrät ksantaanikumia, johanneksen leipäpuun kumia, kalsiumsulfaattia ja dekstroosia suurinopeuksisessa sekoitus/rakeistuslaitteessa 2 minuuttia. Pilkkomisterien/potkureiden ollessa käynnissä tähän kuivana sekoitettuun
10 seokseen lisätään vettä ja seosta rakeistetaan vielä 2 minuuttia. Sitten rakeet kuivataan leijupetikuiivurissa siten, että niiden kuivaushäviö (loss on drying; LOD) on vähemmän kuin noin 10 paino-%. Esimerkeissä 1-3 LOI) on 4-7 %. Sitten rakeet jauhetaan käyttäen 20 mesh:in seuloja. Esimerkkien 1-3 mukaisissa, pitkitettyyn vapautumiseen sopivissa täyteaineissa käytetyt aineosat on esitetty alla olevissa taulukoissa 1.
15

Taulukko 1

20 Pitkitettyyn vapautumiseen sopivan täyteaineen valmistus

| Komponentti | % |
|----------------------------|-----|
| Ksantaanikumi | 25 |
| Johanneksen leipäpuun kumi | 25 |
| 25 Dekstroosi | 40 |
| Kalsiumsulfaatti | 10 |
| Vesi | 10* |

* poistuu valmistusprosessin aikana.

30 Seuraavaksi tähän edellä kuvatulla tavalla valmistettuun, pitkitettyyn vapautumiseen sopivaan täyteaineeseen sekoitetaan kuivana toivottu määrä tartraattisuolana olevaa metoprololia suurinopeuksisessa sekoitus/rakeistuslaitteessa 2 minuutin ajan. Pilkkomisterien/potkureiden ollessa käynnissä seokseen lisätään liuosta, joka sisältää etyyliselluloosaa etanolissa, ja sitten seosta rakeistetaan vielä 2 minuuttia. Sitten rakeita

- kuivataan leijupetikuivurissa niin, että niiden LOD-arvoksi saadaan 4-7 %. Sitten rakeet jauhetaan käyttäen 20 mesh:in seuloja. Sitten lisätään tabletointiin sopivaa liukastusainetta (Pruv®, natriumstearyylifumaraatti, NF, jota on saatavana kaupallisesti yhtiöstä Edward Mendell Co., Inc.) ja seosta sekoitetaan vielä 5 minuuttia. Tämä lopullinen seos puristetaan tableteiksi, joista kukin sisältää 100 mg metoprololia.
- 5 Esimerkin 1 mukaiset tabletit painoivat 486 mg. Esimerkin 2 mukaiset tabletit painoivat 642 mg. Esimerkin 3 mukaiset tabletit painoivat 753 mg. Esimerkin 1 mukaisissa tableteissa lääkeaineen ja kumin välinen suhde oli 1:1,77.
- Esimerkin 2 mukaisissa tableteissa lääkeaineen ja kumin välinen suhde oli 1:2,57.
- 10 Esimerkin 3 mukaisissa tableteissa lääkeaineen ja kumin välinen suhde oli 1:3. Esimerkkien 1-3 mukaisissa tableteissa käytetyt aineosat on esitetty alla olevassa taulukossa 2:

Taulukko 2**Tablettivalmiste - Esimerkit 1—3**

| 5 | Komponentti | Esim. 1 % | Esim. 2 % | Esim. 3 % |
|----|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine | 72,8 | 79,1 | 81,3 |
| | Metoprololi | 20,6 | 15,8 | 13,5 |
| 10 | Etyyliselluloosa | 5,1 | 5,1 | 5,2 |
| | Pruv® | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| | Etanoli | 30* | 30* | 30* |

* Poistuu valmistusprosessin aikana

15 Tämän jälkeen esimerkkien 1—3 mukaisilla tableteilla toteutettiin liukoisuuskokeita. Nämä liukoisuuskokeet toteutetaan automaattisella USP-liuotuslaitteella (lapoja käsittävä laite Paddle Type II, pH 6,8 puskuri, 100 kierr./min.). Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa 3.

20

Taulukko 3**Liukenemistulokset - Esimerkit 1—3****Prosentuaalinen vapautuminen**

| 25 | Aika | Esim. 1 | Esim. 2 | Esim. 3 |
|----|-------------|----------------|----------------|----------------|
| | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| | 2 | 52,7 | 37,7 | 29,7 |
| | 4 | 69,7 | 50,9 | 41,9 |
| | 8 | 80,9 | 71,1 | 61,5 |
| 30 | 12 | 86,7 | 86,4 | 74,8 |
| | 16 | 90,6 | 90,3 | 85,1 |
| | 20 | 94,4 | 98,1 | 94,1 |
| | 24 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

35 Taulukossa 3 esitetyistä tuloksista nähdään, että kun kumin määrä valmisteissa kasvaa, niin lääkeaineen (metoprololi) vapautumisnopeus pienenee. Ilmeistä on, että

esimerkkien 1—3 mukaiset tabletit ovat metoprololille sopivia, 24 tuntia vapauttavia, suun kautta annettavia kiinteitä annostelumuotoja.

Esimerkit 4—6

5

Esimerkeissä 4—6 valmistetaan ensin esillä olevan keksinnön mukaisia, pitkitettyyn vapautumiseen sopivia täyteaineita, joihin lääkeaine lisätään myöhemmin, minkä jälkeen lopullinen seos tabletoidaan.

- 10 Tämä pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine valmistetaan sekoittamalla toisiinsa kuivana tarvittavat määrät ksantaanikumia, johanneksen leipäpuun kumia, kalsiumsulfaattia ja dekstroosia suurinopeuksisessa sekoitus/rakeistuslaitteessa 2 minuuttia. Pilkkomisterien/potkureiden ollessa käynnissä tähän kuivana sekoitettuun seokseen lisätään vettä ja seosta rakeistetaan vielä 2 minuuttia. Sitten rakeet kuivataan
- 15 leijupetikuihurissa siten, että niiden kuivaushäviö LOD on alueella 4—7 %. Sitten rakeet jauhetaan käyttäen 20 mesh:in seuloja. Esimerkkien 4-6 mukaisissa, pitkitettyyn vapautumiseen sopivissa täyteaineissa käytetyt aineosat on esitetty alla olevissa taulukoissa 4:

20

Taulukko 4

Pitkitettyyn vapautumiseen sopivan täyteaineen valmistus

| Komponentti | % |
|-------------------------------|-----|
| Ksantaanikumi | 30 |
| 25 Johanneksen leipäpuun kumi | 30 |
| Dekstroosi | 30 |
| Kalsiumsulfaatti | 10 |
| Vesi | 10* |

* poistuu valmistusprosessin aikana.

30

Seuraavaksi tähän edellä kuvatulla tavalla valmistettuun, pitkitettyyn vapautumiseen sopivaan täyteaineeseen sekoitetaan kuivana toivottu määrä tartraattisuolana olevaa metoprololia suurinopeuksisessa sekoitus/rakeistuslaitteessa 2 minuutin ajan. Pilkkomisterien/potkureiden ollessa käynnissä seokseen lisätään liuosta, joka sisältää

etyyliselluloosaa etanolissa, ja sitten seosta rakeistetaan vielä 2 minuuttia. Sitten rakeita kuivataan leijupetikuivurissa niin, että niiden LOD-arvoksi saadaan 4—7 %. Sitten rakeet jauhetaan käyttäen 20 mesh:in seuloja. Sitten lisätään tabletointiin sopivaa liukastusainetta (Pruv[®], natriumstearyylifumaraatti, NF, jota on saatavana kaupallisesti yhtiöstä Edward Mendell Co., Inc.) ja seosta sekoitetaan vielä 5 minuuttia. Tämä lopullinen seos puristetaan tableteiksi, joista kukin sisältää 100 mg metoprololia. Esimerkin 4 mukaiset tabletit painoivat 552 mg. Esimerkin 5 mukaiset tabletit painoivat 642 mg. Esimerkin 6 mukaiset tabletit painoivat 731 mg. Esimerkin 4 mukaisissa tableteissa lääkeaineen ja kumin välinen suhde oli 1:2,5. Esimerkin 5 mukaisissa tableteissa lääkeaineen ja kumin välinen suhde oli 1:3,0. Esimerkin 6 mukaisissa tableteissa lääkeaineen ja kumin välinen suhde oli 1:3,5. Esimerkkien 4—6 mukaisissa tableteissa käytetyt aineosat on esitetty alla olevassa taulukossa 5:

15

Taulukko 5**Tablettivalmiste - Esimerkit 4—6**

| | Komponentti | Esim. 4 % | Esim. 5 % | Esim. 6 % |
|----|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| 20 | Pitkittyyn vapautumiseen sopiva täyteaine | 75,4 | 77,9 | 79,8 |
| | Metoprololi | 18,6 | 15,6 | 13,7 |
| | Etyyliselluloosa | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| 25 | Pruv [®] | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| | Etanoli | 30* | 30* | 30* |

* Poistuu valmistusprosessin aikana

Tämän jälkeen esimerkkien 4—6 mukaisilla tableteilla toteutettiin liukoisuuskokeita. Nämä liukoisuuskokeet toteutetaan automaattisella USP-liuotuslaitteella (lapoja käsittävä laite Paddle Type II, pH 6,8 puskuri, 100 kierr./min.). Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa 6.

Taulukko 6**Prosentuaalinen vapautuminen**

| | Aika, tuntia | Esim. 4 | Esim. 5 | Esim. 6 |
|----|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 5 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| | 2 | 18,3 | 20,6 | 14,2 |
| | 4 | 28,2 | 32,4 | 22,4 |
| | 8 | 43,0 | 49,0 | 34,2 |
| 10 | 12 | 54,2 | 59,9 | 42,5 |
| | 16 | 67,5 | 66,6 | 51,5 |
| | 20 | 80,4 | 72,8 | 60,5 |
| | 24 | 83,8 | 83,2 | 75,6 |

15 Taulukossa 6 esitetyistä tuloksista nähdään jälleen, että kun kumin määrä valmisteis-
sa kasvaa, niin lääkeaineen (metoprololi) vapautumisnopeus pienenee. Esimerkkien
4—6 mukaisista tableteista vapautuu vieläkin hitaammin metoprololia kuin esimerkki-
en 1—3 mukaisista valmisteista, ja nämä valmisteet soveltuvat metoprololin pitkitet-
tyyn vapauttamiseen 24 tunnin ajan tai kauemmin.

20

Esimerkit 7—9

Esimerkeissä 7—9 valmistetaan esillä olevan keksinnön mukaisesti metoprololia
pitkitetysti vapauttavia valmisteita, joihin ei sisällytetä hydrofobista ainetta (esim.
25 etyyliasettaattia).

Pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine valmistetaan sekoittamalla toisiinsa
kuivana tarvittavat määrät ksantaanikumia, johannesksen leipäpuun kumia, kalsium-
sulfaattia ja dekstroosia suurinopeuksisessa sekoitus/rakeistuslaitteessa 2 minuuttia.

30 Pilkkomisterien/potkureiden ollessa käynnissä tähän kuivana sekoitettuun seokseen
lisätään vettä ja seosta rakeistetaan vielä 2 minuuttia. Sitten rakeet kuivataan
leijupetikuivurissa siten, että niiden kuivaushäviö LOD on alueella 4—7 %. Sitten
rakeet jauhetaan käyttäen 20 mesh:in seuloja. Esimerkkien 7—9 mukaisessa, pitkitet-
tyyn vapautumiseen sopivassa täyteaineessa käytetyt aineosat on esitetty alla olevissa

35 taulukoissa 7:

Taulukko 7

Pitkitettyyn vapautumiseen sopivan täyteaineen valmistus

| | Komponentti | % |
|----|--------------------------------------|-----|
| 5 | Ksantaanikumi | 25 |
| | Johanneksen leipäpuun kumi | 25 |
| | Dekstroosi | 40 |
| | Kalsiumsulfaatti | 10 |
| | Vesi | 10* |
| 10 | * poistuu valmistusprosessin aikana. | |

Seuraavaksi tähän edellä kuvatulla tavalla valmistettuun, pitkitettyyn vapautumiseen sopivaan täyteaineeseen sekoitetaan kuivana toivottu määrä tartraattisuolana olevaa metoprololia suurinopeuksisessa sekoitus/rakeistuslaitteessa 2 minuutin ajan. Pilkkomisterien/potkureiden ollessa käynnissä seokseen lisätään vettä ja sitten seosta rakeistetaan vielä 2 minuuttia. Sitten rakeita kuivataan leijupetikuivurissa niin, että niiden LOD-arvoksi saadaan 4–7 %. Sitten rakeet jauhetaan käyttäen 20 mesh:in seuloja. Sitten lisätään tabletointiin sopivaa liukastusainetta (Pruv[®], natriumstearyyli-fumaraatti, NF, jota on saatavana kaupallisesti yhtiöstä Edward Mendell Co., Inc.) ja seosta sekoitetaan vielä 5 minuuttia. Tämä lopullinen seos puristetaan tableteiksi, joista kukin sisältää 100 mg metoprololia. Esimerkin 7 mukaiset tabletit painoivat 508 mg. Esimerkin 8 mukaiset tabletit painoivat 711 mg. Esimerkin 9 mukaiset tabletit painoivat 914 mg. Esimerkin 7 mukaisissa tableteissa lääkeaineen ja kumin välinen suhde oli 1:2. Esimerkin 8 mukaisissa tableteissa lääkeaineen ja kumin välinen suhde oli 1:3. Esimerkin 9 mukaisissa tableteissa lääkeaineen ja kumin välinen suhde oli 1:4. Esimerkkien 7–9 mukaisissa tableteissa käytetyt aineosat on esitetty alla olevassa taulukossa 8:

Taulukko 8**Tablettivalmiste - Esimerkit 7—9**

| 5 | Komponentti | Esim. 7 % | Esim. 8 % | Esim. 9 % |
|----|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Pitkitettyyn vapautumiseen sopiva täyteaine | 78,8 | 84,4 | 87,6 |
| | Metoprololi | 19,7 | 14,1 | 10,9 |
| 10 | Pruv® | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| | Vesi | 10* | 10* | 10* |

* Poistuu valmistusprosessin aikana

Tämän jälkeen esimerkkien 7—9 mukaisilla tableteilla toteutettiin liukoisuuskokeita.

- 15 Nämä liukoisuuskokeet toteutetaan automaattisella USP-liuotuslaitteella (lapoja käsittävä laite Paddle Type II, pH 7,5 puskuri, 100 kierr./min.). Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa 9.

Taulukko 9**20 Prosentuaalinen vapautuminen**

| | Aika, tuntia | Esim. 7 | Esim. 8 | Esim. 9 |
|----|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 25 | 2 | 32,9 | 25,0 | 21,3 |
| | 4 | 47,0 | 36,4 | 32,3 |
| | 8 | 65,6 | 53,2 | 49,0 |
| | 12 | 77,5 | 65,9 | 61,4 |
| | 16 | 85,1 | 75,0 | 71,0 |
| 30 | 20 | 89,7 | 81,9 | 78,7 |
| | 24 | 93,4 | 86,2 | 84,8 |

Taulukossa 9 esitetyistä tuloksista nähdään jälleen, että kun kumin määrä valmisteissa kasvaa, niin lääkeaineen (metoprololi) vapautumisnopeus pienenee. Esimerkkien

- 35 7—9 mukaisista tableteista (jotka eivät sisältäneet etyyliiselluloosaa) vapautuu vieläkin hitaammin metoprololia kuin esimerkkien 1—3 mukaisista valmisteista (jotka

sisälsivät 10 % etyyliiselluloosaa), ja nämä valmisteet soveltuvat metoprololin pitkitettyyn vapauttamiseen 24 tunnin ajan tai kauemmin.

Esimerkit 10—11

5

Esimerkeissä 10—11 valmistetaan pitkitetyksi vapauttavia metoprololivalmisteita esimerkkien 7—9 mukaisesti. Esimerkeissä 10-11 pitkitettyyn vapautumiseen sopivan täyteaineen aineosat ovat samat kuin esimerkeissä 7—9. Tähän pitkitettyyn vapautumiseen sopivaan täyteaineeseen sekoitetaan kuivana toivottu määrä tartraattisuolana olevaa metoprololia, seos märkärakeistetaan veden kanssa ja se tabletoidaan esimerkeissä 7—9 kuvatulla tavalla. Aineosat ja niiden määrät esimerkkien 10—11 mukaisissa tableteissa ovat samat kuin esimerkissä 7. Esimerkissä 10 tabletit puristettiin siten, että tabletit ovat puolen tuuman kokoisia (noin 12,7 mm). Esimerkissä 11 tabletit puristettiin siten, että tablettikoko on 7/16 tuumaa (noin 11,1 mm).

15

Tämän jälkeen esimerkkien 10-11 mukaisilla tableteilla toteutettiin liukoisuuskokeita. Nämä liukoisuuskokeet toteutetaan automaattisella USP-liuotuslaitteella (lapoja käsittävä laite Paddle Type II, pH 7,5 puskuri, 100 kierr./min.). Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa 10.

20

Taulukko 10

Prosentuaalinen vapautuminen

| Aika, tuntia | Esim. 10 koko 1/2" | Esim. 11 koko 7/16" |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| 25 | | |
| 0 | 0,0 | 0,0 |
| 2 | 32,9 | 29,9 |
| 4 | 47,0 | 44,0 |
| 8 | 65,6 | 63,9 |
| 30 | | |
| 12 | 77,5 | 76,9 |
| 16 | 85,1 | 85,2 |
| 20 | 89,7 | 90,1 |
| 24 | 93,4 | 94,1 |

Taulukossa 10 esitetyistä tuloksista nähdään, että koostumukseltaan ja painoltaan samanlaisten tablettien tapauksessa tabletin halkaisijan ja paksuuden pienillä muutoksilla ei ole merkittävää vaikutusta lääkeaineen vapautumisnopeuteen. Esimerkkien 10—11 mukaiset tabletit soveltuvat metoprololin pitkitettyyn vapauttamiseen 24 tunnin ajan tai kauemmin.

5

Esitetyt esimerkit eivät ole ainoita mahdollisia suoritusmuotoja. Esillä olevan keksinnön monet muut muunnokset ovat ilmeisiä alan asiantuntijalle ja liitteenä olevien patenttivaatimusten on tarkoitus kattaa nämä muunnokset.

10

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa metoprololin 24 tunnin valmistetta, **tunnettu** siitä, että valmistetaan pitkitettyyn vapautumiseen sopivaa täyteainetta, joka käsittää heteropolysakkaridikumia; homopolysakkaridikumia, joka kykenee silloittamaan mainitun heteropolysakkaridikumin kun nämä kumit joutuvat alltiiksi ympäristön nesteelle; kationista silloittavaa ainetta, joka kykenee silloittumaan näiden kumien kanssa geelilujuuden lisäämiseksi kun nämä kumit joutuvat alltiiksi ympäristön nesteelle, ja inerttiä farmaseuttista laimenninta;
- 5
- 10 tähän pitkitettyyn vapautumiseen sopivaan täyteaineeseen yhdistetään metoprololia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa siten, että lääkeaineen ja kumin väliseksi suhteeksi saadaan noin 1:1 - 1:5; ja tuloksena olevasta seoksesta muodostetaan tabletteja siten, että jokainen tabletti sisältää sellaisen metoprololiannoksen, joka riittää aikaansaamaan hoitovaikutuksen
- 15 vähintään 24 tunniksi.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu heteropolysakkaridikumi, mainittu homopolysakkaridikumi, mainittu kationinen silloittava aine ja mainittu inertti liuotin märkärakeistetaan ennen metoprololin sisällyttämistä.
- 20
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittuun pitkitettyyn vapautumiseen sopivan täyteaineen ja metoprololin seokseen lisätään hydrofobista ainetta vielä ennen tabletointia, jolloin mainittu hydrofobinen aine lisätään määränä, joka kykenee hidastamaan mainittujen kumien hydratoitumista kun ne joutuvat alltiiksi ympäristön nesteelle.
- 25
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainitun pitkitettyyn vapautumiseen sopivan täyteaineen, metoprololin ja mainitun hydrofobisen aineen seos märkärakeistetaan ennen tabletointia.
- 30
5. Patenttivaatimusten 1- 4 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu heteropolysakkaridikumi on ksantaanikumia, mainittu homopolysakkaridikumi on johanneksenleipäpuun kumia, ja että tämän ksantaanikumin ja tämän johanneksenleipäpuun kumin välinen suhde on noin 1:3 - 3:1.
- 35

6. Patenttivaatimusten 1 - 5 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että siinä edelleen tabletoituun valmisteeseen sisällytetään kationista silloittavaa ainetta määränä, joka on noin 1-20 paino-% tabletoidusta valmisteesta.
- 5 7. Patenttivaatimusten 1 - 6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että edelleen tabletoidussa valmisteessa lääkeaineen ja kumin väliseksi suhteeksi saadaan aikaan noin 1:1,5-1:4.
- 10 8. Patenttivaatimusten 1 - 7 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että kationinen silloittava aine käsittää alkalimetallin tai maa-alkalimetallin sulfaattia, kloridia, bo-raattia, bromidia, sitraattia, asetaattia tai laktaattia ja että hydrofobinen polymeeri on valittu alkyyeliselluloosan, akryyli- ja metakryyliestereiden välisen sekapolymeerin tai edellä mainittujen seosten joukosta.
- 15 9. Patenttivaatimusten 1 - 8 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että hydrofobi-nen polymeeri käsittää etyyeliselluloosaa ja kationinen silloittava aine käsittää kal-siumsulfaattia.
- 20 10. Patenttivaatimusten 1 - 9 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että tämä hyd-rofobinen aine muodostaa noin 1-20 paino-%, edullisemmin noin 3-12 paino-%, edullisimmin noin 5 -10 paino-% mainitusta annostelum muodosta.
- 25 11. Patenttivaatimusten 1- 10 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että lisäksi mainittu pitkitettyyn vapautumiseen sopivan täyteaineen ja metoprololin seos table-toidaan siten, että kukin tabletti sisältää noin 50 mg, 100 mg tai 200 mg metoprolo-lia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en 24 timmars formulering av metoprolol, **kännetecknat** därav, att det innefattar:
 - 5 framställning av ett fyllnadsmedel med fördröjd frigörning som innefattar ett heteropolysackaridgummi; ett homopolysackaridgummi med förmåga till tvärbinding av nämnda heteropolysackaridgummi då det utsätts för en omgivningsfluid; ett katjoniskt tvärbindningsämne med förmåga att tvärbindas med nämnda gummin för att öka gelstyrkan då
 - 10 nämnda gummin utsätts för en omgivande fluid och ett inert farmaceutiskt utspädningsmedel;
 - kombinering av nämnda fyllnadsämne med fördröjd frigörning med metoprolol eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt för att åstadkomma ett läkemedel: gummiförhållande på ca 1:1 - 1:5; och
 - tabletering av den resulterande blandningen så att var och en tablett innehåller en dos
 - 15 av metoprolol som räcker till att åstadkomma en terapeutisk effekt för åtminstone ca 24 timmar.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** därav, att nämnda heteropolysackaridgummi, nämnda homopolysackaridgummi, nämnda katjoniska tvärbindningsämne och
- 20 nämnda inerta utspädningsmedel våtgranuleras före tillsättningen av nämnda metoprolol.

3. Förfarande enligt patentkrav 1-2, **kännetecknat** därav, att till nämnda blandning av nämnda fyllnadsämne med fördröjd frigörning och nämnda metoprolol sätts ett hydrofob material ännu före tableteringen i en mängd som räcker till att dämpa hydreringen av nämnda gummin då de utsätts för en omgivande fluid.
- 25

4. Förfarande enligt patentkrav 3, **kännetecknat** därav, att nämnda blandning av fyllnadsämne med fördröjd frigörning, nämnda metoprolol och nämnda hydrofoba material
- 30 våtgranuleras före tableteringen.

5. Förfarande enligt patentkrav 1-4, **kännetecknat** därav, att nämnda heteropolysackaridgummi är xantangummi, nämnda homopolysackaridgummi är karabengummi, och att förhållandet mellan nämnda xantangummi och nämnda karabengummi är ca 1:3 - 3:1.

6. Förfarande enligt patentkrav 1-5, **kännetecknat** därav, att det vidare innefattar tillsättning av det katjoniska tvärbindningsämne i en mängd på ca 1 till ca 20 vikt-% av den tableterade formuleringen.
- 5 7. Förfarande enligt patentkrav 1-6, **kännetecknat** därav, att därtill ett förhållande på ca 1:1,5 - 1:4 mellan läkemedlet och gummit i nämnda tableterade formulering uppnås.
8. Förfarande enligt patentkrav 1-7, **kännetecknat** därav, att det katjoniska tvärbindningsämne innefattar alkalimetall- eller jordalkalimetallsulfat, -klorid, -borat, -bromid,
10 -citrat, -acetat eller -laktat och att nämnda hydrofoba polymer väljes från en grupp, som består av alkylcellulosa, en blandpolymer av akryl- och metakrylestrar och en blandning av föregående.
9. Förfarande enligt patentkrav 1-8, **kännetecknat** därav, att den hydrofoba polymeren
15 innefattar etylcellulosa och det katjoniska tvärbindningsämne innefattar kalciumsulfat.
10. Förfarande enligt patentkrav 1-9, **kännetecknat** därav, att detta hydrofoba material innefattar från ca 1-20 vikt-%, lämpligare ca 3-12 vikt-%, lämpligast ca 5-10 vikt-%, av nämnda dosform.
- 20 11. Förfarande enligt patentkrav 1-10, **kännetecknat** därav, att nämnda blandning av utspädningsmedel med fördröjd frigöring och metoprolol tableteras så att var och en tablett innehåller från ca 50 mg, 100 mg eller ca 200 mg metoprolol eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt av denna.