



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT**

86140

C (45) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 27 07 1992

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

A 61K 9/08, 9/18, 31/72, 47/40, C 08B 37/16

(21) Patentihakemus - Patentansökning	853198
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.08.85
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	20.12.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.08.85
(44) Nähtävöksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.04.92
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	EP84/00417
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.12.83 DE 3346123 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Müller, Bernhard Willi Werner, Schlotfeldtsberg 14a, 2302 Flintbek, BRD, (DE)  
2. Brauns, Ulrich, Föhrrer Weg 7, 2300 Kiel, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, joka sisältää veteen niukkaliukoisen tai vedessä epästabiilin lääkeaineen**  
**Förfarande för framställning av en farmaceutisk beredning som innehåller ett i vatten svårslösligt eller i vatten instabilt läkemedel**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 3118218 (C 08B 37/16), US A 3459731 (C 08b 19/08), US A 3453259 (C 08b 19/00),  
WO A 82/00251 (A 61K 31/74)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön mukaiset uudet farmaseuttiset seokset sisältävät epästabiilien tai ainoastaan rajoitetusti vesiliukoisten lääkeaineiden liitännäisyhdisteitä, jotka liitännäisyhdisteet muodostavat osittain eetteröidyt  $\beta$ -syklodekstriini johdannaiset, joissa on hydroksialkyyliiryhmiä ja mahdollisesti lisä-alkyyliiryhmiä.

De nya farmaceutiska kompositionerna enligt uppfinningen innehåller inklusionsföreningar av läkemedel, vilka är instabila eller endast begränsat lösliga i vatten, med partiellt företräde  $\beta$ -cyklodextrinderivat med hydroksialkylgrupper och eventuellt ytterligare alkylgrupper.

Menetelmä farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, joka sisältää veteen niukkaliukoisen tai vedessä epästabiilin lääkeaineen

Keksintö koskee menetelmää farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, joka sisältää lääkeainetta, joka on epästabiili tai liukenee vain rajoitetusti veteen. Tälle valmisteelle on luonteenomaista lisääntynyt liukoisuus veteen ja parantunut stabiilisuus.

Useat lääkeaineet liukenevat huonosti tai vain rajoitetusti veteen niin, että sopivia annostusmuotoja, kuten tiputettavia liuoksia tai injektoitavia liuoksia valmistetaan käyttäen muita polaarisia lisäaineita, kuten propyleeniglykolia yms. Jos lääkeainemolekyylissä on emäksisiä tai happamia ryhmiä, on myös mahdollista lisätä liukoisuutta veteen muodostamalla suola. Tavallisesti tästä on seurauksena vähentynyt tehokkuus tai huonontunut kemiallinen stabiilisuus. Johdun muuttuneesta jakautumistasapainosta voi lääkeaine tunkeutua lipofiiliseen kalvoon ainoastaan hitaasti, ei-dissosioituneen fraktion väkevyyttä vastaavasti, kun taas ionisessa fraktiossa voi tapahtua nopea hydrolyyttinen hajoaminen.

"Veden kaltaisia" lisäliuottimia, kuten pienimolekyylisiä polyetyleeniglykoleja tai 1,2-propyleeniglykolia, käytetään tämän johdosta valmistettaessa huonosti veteen liukenevien lääkeaineiden vesiliuoksia, joita glykoleja ei kuitenkaan voida pitää farmakologisesti inertteinä, tai lääkeaine liuotetaan käyttäen pinta-aktiivisia aineita niin, että lääkeainemolekyylit suljetaan misellien sisään. Tällaisella liuottamisella on useita haittoja: Käytetyillä pinta-aktiivisillä molekyyileillä on usein voimakkaasti hemolyyttinen vaikutus ja lääkeaineen on poistuttava misellistä diffuusion avulla annostelun jälkeen. Tästä on seurauksena hidastunut vaikutus [vertaa B. W. Müller, Gelbe Reihe, Vol. X, sivut 132ff (1983)].

Näin ollen voidaan todeta, ettei ole olemassa mitään tyydyttävää tai yleisesti hyväksyttävää liuotusmenetelmää.

Kiinteiden lääkeaineiden kysymyksessä ollessa on myös tärkeätä tehdä huonosti vesiliukoinen lääkeaine veteen liukenevaksi, koska hyvä liukoisuus lisää lääkeaineen vaikutusta elimistössä. On esitetty, että liitännäisyhdisteet, kuten urea- tai polyvinyylipyrrolidonikompleksit, voivat parantaa yhdisteen liukoisuutta, mutta vesiliuoksessa nämä eivät ole stabiileja. Tällaiset liitännäisyhdisteet ovat tämän johdosta parhaimmillaankin sopivia vain lääkeaineiden kiinteätä annostelumuotoa varten.

Toisin on asia käytettäessä  $\alpha$ -,  $\beta$ - ja  $\gamma$ -syklodekstriinejä, jotka voivat sitoa lääkeaineen renkaaseensa myös vesiliuoksessa  $\bar{W}$ . Sängner *Angewandte Chemie* 92, 343 (1980)7. Haitallista on kuitenkin se, että  $\beta$ -syklodekstriini on itsestään ainoastaan huonosti vesiliukoinen (1,8 g/100 ml) niin, että terapeuttisesti välttämättömiä lääkeaineen väkevyyksiä ei voida aikaansaada.

Jos muodostetaan syklodekstriinin johdannainen, voidaan sen liukoisuutta ja täten liuenneen lääkeaineen määrää huomattavasti lisätä. Niinpä DE-hakemusjulkaisussa 31 18 218 esitetään sellainen liuotusmenetelmä, jossa käytetään metyloitua  $\beta$ -syklodekstriiniä monometyyli johdannaisena, jossa on 7 metyyli-ryhmää, ja erikoisesti dimetyyli johdannaisena, jossa on 14 metyyli-ryhmää. Käytettäessä 2,6-di-O-metyyli-johdannaista, on esimerkiksi mahdollista lisätä indometasiinin vesiliukoisuutta 20,4-kertaisesti ja digitoksiinin liukoisuutta 81,6-kertaisesti. Terapeuttista käyttöä varten on  $\beta$ -syklodekstriinin metyylijohdannaisilla kuitenkin huomattavia haittoja. Johtuen niiden lisääntyneestä lipofiilisyydestä on niillä hemolyyttinen vaikutus, ja ne aiheuttavat edelleen limakalvon ja silmien ärsytystä. Niiden akuuttinen intravenöottinen myrkyllisyys on suurempi kuin substituomattoman  $\beta$ -syklodekstriinin jo huomattava myrkyllisyys. Käytännön annostelussa on edelleen huomattavana haittana se, että dimetyyli- $\beta$ -syklodekstriinin ja sen

kompleksien liukoisuus huononee jyrkästi korkeammissa lämpötiloissa niin, että kiteinen dekstriini saostuu kuumennettaessa. Tämä ilmiö tekee erittäin vaikeaksi steriloida näitä liuoksia tavanomaisissa lämpötiloissa 100-121°C.

Yllättäen on todettu, että määrättyt muut  $\beta$ -syklodekstriinijohdannaiset voivat muodostaa liitännäiskomplekseja, jotka myös huomattavasti lisäävät veteen niukkaliukoisten ja vedessä epästabiilien lääkeaineiden vesiliukoisuutta ilman, että esiintyy edellä kuvattuja haittoja.

Keksinnön kohteena on näin ollen menetelmä farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi liuottamalla  $\beta$ -syklodekstriinieetteri veteen ja lisäämällä veteen niukkaliukoinen tai vedessä epästabiili lääkeaine liitännäiskompleksin muodostamiseksi ja mahdollisesti kuivaamalla saatu liitännäiskompleksin liuos, edellyttäen, että retinoidien liitännäiskompleksit  $\beta$ -syklodekstriinieetterien kanssa ovat poissuljetut, kun niiden eetterisubstituentit ovat metyyli-, etyyli- ja 2-hydroksietyyli-ryhmiä. Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että  $\beta$ -syklodekstriinieetterinä käytetään sellaista osittain eetteröityä  $\beta$ -syklodekstriiniä, jonka eetterisubstituentit ovat hydroksietyyli-, hydroksipropyli- tai dihydroksipropyyliryhmiä, jolloin osa eetterisubstituenteista voi mahdollisesti olla metyyli- tai etyyli-ryhmiä, ja että  $\beta$ -syklodekstriinieetterin vesiliukoisuus on suurempi kuin 1,8 g 100 ml:ssa vettä. Osittain eetteröityä  $\beta$ -syklodekstriiniä voidaan esittää kaavalla



jossa kaavassa jäännökset R ovat hydroksietyyli-, hydroksipropyli- tai dihydroksipropyyliryhmiä ja osa jäännöksistä R voi mahdollisesti olla metyyli- tai etyyli-ryhmiä, jolloin  $\beta$ -syklodekstriinieetterin vesiliukoisuus on suurempi kuin 1,8 g 100 ml:ssa vettä.

Osittain metyloitujen  $\beta$ -syklodekstriinieettereiden käyttö, joissa on 7-14 metyyli-ryhmää  $\beta$ -syklodekstriinin molekyylissä ja jotka ovat tunnettuja DE-hakemusjulkaisusta 31 18 218, ei lankea keksinnön piiriin.

$\beta$ -syklodekstriini on sellainen yhdiste, jonka rengasrakenteessa on 7 anhydro-glukoosiyksikköä. Sitä nimitetään myös nimellä syklohepta-amyloosi. Kukin 7:stä glukoosirenkaasta sisältää 2-, 3- ja 6- asemassa kolme hydroksiryhmää, jotka voivat olla eetteröityjä. Osittain eetteröidyissä  $\beta$ -syklodekstriinijohdannaisissa, joita käytetään keksinnön mukaisesti, on ainoastaan osa näistä hydroksiryhmistä eetteröity mainituilla hydroksialkyyli-ryhmillä ja mahdollisesti edelleen mainituilla alkyyli-ryhmillä. Suoritettaessa eetteröinti käyttäen hydroksialkyyli-ryhmiä, joka voidaan toteuttaa reaktion avulla vastaavien alkyleenioksidien kanssa, on substituutioastetta pidettävä molaarisena substituutiona (MS) eli mooleina alkyleenioksidia per anhydroglukoosiyksikkö, vertaa US-patenttijulkaisua 3 459 731, sarake 4.  $\beta$ -syklodekstriinin hydroksialkyyliette-reissä, joita käytetään keksinnön mukaisesti, on molaarinen substituutio välillä 0,05 ja 10, edullisesti välillä 0,2 ja 2. Erittäin edullinen molaarinen substituutio on noin 0,25-1.

Eetteröiminen alkyyli-ryhmien kanssa voidaan esittää suoraan substituutioasteena (DS) glukoosiyksikköä kohden, joka arvo kuten edellä on esitetty, on 3 substituution ollessa täydellisempi. Osittain eetteröityjä  $\beta$ -syklodekstriinejä käytetään keksinnön mukaisesti, jotka sisältävät mainittujen hydroksialkyyli-ryhmien ohella myös metyyli- tai etyyli-ryhmiä, aina substituutioasteeseen 0,05-2,0, edullisesti 0,2-1,5. Edullisin alkyyli-ryhmien substituutioaste on välillä noin 0,5-1,2.

Lääkeaineen ja  $\beta$ -syklodekstriinieetterin moolisuhde on edullisesti noin 1:6-4:1, erikoisesti noin 1:2-1:1. Yleensä on edullista käyttää kompleksin muodostavan aineen mooliylimäärää.

Käyttökelpoisia kompleksin muodostavia aineita ovat hydroksietyyli-, hydroksipropyli- ja dihydroksipropylietterit, näi

den vastaavat eetteriseokset ja edelleen eetteriseokset, joissa on metyyli- ja etyyli-ryhmiä, kuten metyylihydroksietyyli-, metyylihydroksipropyli-, etyylihydroksietyyli- ja etyylihydroksipropylietterit, jotka on johdettu  $\beta$ -syklodekstriinistä.

$\beta$ -syklodekstriinin hydroksietyylietterien valmistus voidaan toteuttaa käyttäen US-patenttijulkaisussa 3 459 731 kuvattua menetelmää.  $\beta$ -syklodekstriinieettereiden sopivia valmistusmenetelmiä on esitetty myös seuraavissa julkaisuissa: J. Szejtli ym. *Stärke* 32, 165 (1980) ja A. P. Croft ja R. A. Bartsch, *Tetrahedron* 39, 1417 (1983).  $\beta$ -syklodekstriinin eetteriseoksia voidaan valmistaa saattamalla  $\beta$ -syklodekstriini reagoimaan emäksisessä, nestemäisessä reaktioväliaineessa, joka sisältää alkalimetallihydroksidia, vettä ja mahdollisesti ainakin yhtä orgaanista liuotinta (esim. dimetoksietaania tai isopropanolia) ainakin kahden erilaisen hydroksialkyloivan ja mahdollisesti alkyloivan ja eetteröivän aineen kanssa (esim. etyleenioksidi, propyleenioksidi, metyyli- tai etyylikloridi).

Sellaisia lääkeaineita, joilla on huomattavasti parantunut vesiliukoisuus ja stabiilisuus sen jälkeen, kun ne on muutettu liitännäisyhdisteiksi edellä mainittujen  $\beta$ -syklodekstriinieettereiden kanssa, ovat sellaiset, joilla on vaadittu muoto ja koko, so. jotka sopivat  $\beta$ -syklodekstriini-rengasjärjestelmän puitteisiin. Tällaisia ovat esim. ei-steroidi-reumalääkkeet, steroidit, sydänglykosidit ja bentsodiatsepiini-, bentsimidatsoli-, piperidiini-, piperatsiini-, imidatsoli- tai triatsolijohdannaiset.

Käyttökelpoisia bentsimidatsolijohdannaisia ovat tiabendatsoli, fuberidatsoli, oksibendatsoli, parabendatsoli, kambendatsoli, mebendatsoli, fenbendatsoli, flubendatsoli, alabendatsoli, oksfendatsoli, nokodatsoli ja astemisoli. Sopivia piperidiinijohdannaisia ovat fluspirileeni, pimozidi, penfluoridoli, loperamidi, astemitsoli, ketanseriini, levokabastiini, kisapridi, altanseriini ja ritanseriini. Sopivia piperatsiinijohdannaisia ovat esim. lidoflatsiini, flunaritsiini, mianseriini, oksatomiidi, mioflatsiini ja kinnaritsiini. Esimerkkejä sopivista imi-

datsolijohdannaisista ovat metronidatsoli, ornidatsoli, ipronidatsoli, tinidatsoli, isokonatsoli, nimoratsoli, burimamidi, metiamidi, metomidaatti, enilkonatsoli, etomidaatti, ekonatsoli, klotrimatsoli, karnidatsoli, kimetidiini, dokodatsoli, sulkonatsoli, parkonatsoli, orkonatsoli, butokonatsoli, triadiminoli, tiokonatsoli, valkonatsoli, fluotrimatsoli, ketokonatsoli, oksikonatsoli, lombatsoli, bifonatsoli, oksimetidiini, fentikonatsoli ja tubulatsoli. Sopivina triatsolijohdannaisina voidaan mainita viratsoli, itrakonatsoli ja terkonatsoli.

Erittäin arvokkaita farmaseuttisia seoksia saadaan muutettaessa etomidaatti, ketokonatsoli, tubulatsoli, itrakonatsoli, levokabastiini ja flunaritsiini vesiliukoiseen muotoon käyttäen edellä kuvattuja kompleksinmuodostavia aineita.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä  $\beta$ -syklodekstriinieetteri liuotetaan veteen ja siihen lisätään valittua lääkeainetta sekä muodostunut liitännäisyhdisteiden liuos mahdollisesti kuivataan käyttäen sinänsä tunnettuja menetelmiä. Liuoksen muodostus voi tapahtua lämpötilassa välillä 15 ja 35°C.

Lääkeaine lisätään sopivasti annoksittain. Vesi voi sisältää myös fysiologisesti sopivia yhdisteitä, kuten natriumkloridia, kaliumnitraattia, glukoosia, mannitolia, sorbitolia, ksylitolia tai puskuriaineita, kuten fosfaatti-, asetaatti- tai sitraattipuskuria.

Käytettäessä  $\beta$ -syklodekstriinieettereitä keksinnön mukaisesti on mahdollista valmistaa lääkeaineiden annostusmuotoja oraalista, parenteraalista tai pinnallista käyttöä varten, esim. infuusio- ja injektio- liuoksia, tiputettavia liuoksia (esim. silmä- tai nenätippoja), suihkeita, aerosoleja, siirappeja ja lääkeaineita sisältäviä kylpyjä.

Vesiliuokset voivat sisältää edelleen sopivia, fysiologisesti yhteensopivia säilöntäaineita, kuten kvaternäärisiä ammoniumsaippuonia tai klooributanolia.

Kiinteiden tuotteiden valmistamiseksi kuivataan liitännäis-yhdisteiden liuokset käyttäen tavanomaisia menetelmiä. Tällöin vesi voidaan haihduttaa esimerkiksi pyörivässä haihduttajassa tai lyofilisoimalla. Jäännös jauhetaan ja muutetaan mahdollisesti sen jälkeen, kun on lisätty jotain muita inertisiä aineosia, päällystämättömiksi tai päällystetyiksi tableteiksi, peräpuikoiksi, kapseleiksi, voiteiksi tai salvoiksi.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä, mutta keksintö ei ole rajoitettu näihin esimerkkeihin.

Esimerkeissä mainitun fosfaattipuskuriliuoksen pH-arvo oli 6,6 ja sillä oli seuraava koostumus:

$\text{KH}_2\text{PO}_4$		68,05 g
NaOH		7,12 g
vettä	ad	5000,0 g

Kaikki prosenttimäärät ovat painoprosentteja.

#### Esimerkki 1

Lähtien hydroksietyyli- $\beta$ -syklodekstriinin 7%:sesta emäliuoksesta (MS 0,43) fosfaattipuskuriliuoksessa valmistettiin laimennussarja niin, että kompleksinmuodostavan aineen väkevyyttä lisättiin asteettain 1%. 3 ml näitä liuoksia pipetoitiin 5 ml:an koeputkiin, jotka sisälsivät kokeiltavaa lääkeainetta. Kun oli ravistettu 24 tuntia lämpötilassa 25°C, liuos suodatettiin kalvosuodattimen (0,22 mikronia) lävitse ja liuenneen lääkeaineen määrä määrättiin spektrofotometrin avulla. Kuviot 1, 3 ja 4 esittävät lääkkeen väkevyyden kasvua liuoksessa suhteessa kompleksin muodostavan aineen väkevyyteen käytettäessä indometasiinia (kuvio 1), piroksikamia (kuvio 3) ja diatsepamia (kuvio 4). Lääkkeen maksimiväkevyyttä rajoittaa syklodekstriini-johdannaisen kyllästymisliukoisuus puskurissa, joka saavutetaan hydroksietyyli- $\beta$ -syklodekstriinin kysymyksessä ollessa (MS 0,43) arvossa 7,2 g/100 ml.

Verrattaessa esimerkiksi tuloksia, jotka saatiin käytettäessä indometasiinia, niihin, jotka saatiin DE-hakemusjulkaisun 31 18 218 mukaisesti käytettäessä 2,6-di-0-metyyli- $\beta$ -syklodekstriiniä (kuvio 2), voidaan todeta, että hydroksietyylijohdannaisella on huomattavasti suurempi kompleksinmuodostusvakio (vertaa erilaisia käyrän kaltevuuksia kuvioissa 1 ja 2).

### Esimerkki 2

A. Erilaisten lääkeaineiden kyllästysliukoisuus lämpötilassa 25°C määrättiin käyttäen 10%:sta hydroksipropyli- $\beta$ -syklodekstriiniliuosta (MS 0,35) fosfaattipuskuriliuoksessa samoissa olosuhteissa kuin esimerkissä 1. Kyllästysliukoisuudet  $S_1$  fosfaattipuskuriliuoksessa ja  $S_2$  fosfaattipuskuriliuoksessa ja siihen lisätyssä 10%:sessa hydroksipropyli- $\beta$ -syklodekstriinissä, on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

<u>Lääkeaineet</u>	<u><math>S_1</math> (mg/ml)</u>	<u><math>S_2</math> (mg/ml)</u>	<u>Suhde <math>S_1:S_2</math></u>
Indometasiini	0,19	5,72	1: 30,1
Digitoksiini	0,002	1,685	1: 842,5
Progesteroni	0,0071	7,69	1:1083,0
Deksametasoni	0,083	14,28	1: 172,0
Hydrokortisoni	0,36	21,58	1: 59,9
Diatsepam	0,032	0,94	1: 29,4

B. Lääkeaineiden liukoisuus 4%:sessa hydroksipropyli-metyyli- $\beta$ -syklodekstriinin 4%:sessa vesiliuoksessa (DS 0,96; MS 0,43) määrättiin samalla tavoin. Saadut tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 2, jossa kyllästysliukoisuuden suhde R vedessä tai määrättyssä pH-arvossa vastaavasti lisättäessä  $\beta$ -syklodekstriini-johdannaisia ja ilman tätä on esitetty kullekin lääkkeelle. Keksinnön mukaisesti valmistettujen liuosten todettiin olevan myös huomattavasti pysyvämpiä vesiliuoksiin verrattuna.

Taulukko 2

<u>Lääkeaine</u>	<u>R</u>
Intrakonatsoli pH 5	96
pH 2,5	75
Flunaritsiini	18
Levokabastiini pH 9,5	81
pH 7,4	8
Ketokonatsoli	85
Flubendatsoli	30
Tubulatsoli	43
Kisapridi	3
Loperamidi	62
Etomidaatti	8,5
Kinnaritsiini pH 5	28
pH 3	12

Esimerkki 3

10 ml:aan fosfaattipuskuriliuosta liuotettiin 0,7 g hydroksietyyli- $\beta$ -syklodekstriiniä (MS 0,43) yhdessä 0,04 g:n kanssa indometasiiniä lämpötilassa 25°C siksi, kunnes muodostui kirkas liuos. Tämä liuos suodatettiin kalvosuodattimen (0,22 mikronia) lävitse ja täytettiin laminaarista virtausta käyttäen esisteriloituun injektiopulloon, jota varastoitiin lämpötilassa 21°C (B). Rinnakkaiskokeessa varastoitiin kyllästettyä indometasiiniliuosta fosfaattipuskuriliuoksessa (0,21 mg/ml) samoissa olosuhteissa (A). Lääkeaineen väkevyydet määrättyinä korkeapaine-nestekromatografisesti on esitetty taulukossa 3. Keksinnön mukaisen seoksen huomattavasti parantunut stabiiliuus on ilmeinen.

Taulukko 3

Varastoinmisaika viikkoa	Indometasiinipitoisuus (%)	
	A	B
0	100,1	99,7
2	91,2	99,9
4	79,1	98,1
6	69,8	98,6
8	64,8	98,4

Esimerkki 4 (Injektoitava valmiste)

0,35 g hydroksipropyli- $\beta$ -syklodekstriiniä (MS 0,35) liuotettiin 5 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta ja lämmitettiin lämpötilaan noin 35°C, jonka jälkeen lisättiin 3 mg diatsepamia. Lyhytaikaisen varastoimisen jälkeen saatiin kirkas liuos, joka täytettiin ampulliin sen jälkeen, kun se oli suodatettu kalvosuodattimen (0,45 mikronia) lävitse.

Esimerkki 5 (Tabletti)

100 ml:aan vettä liuotettiin 7 g hydroksietyyli- $\beta$ -syklodekstriiniä (MS 0,43) ja 0,5 g medroksiprogesteroniasetaattia. Vesi haihdutettiin sitten pyörivässä haihdutuslaitteessa. Jäännös (75 mg) jauhettiin hienoksi, ja kun oli lisätty 366 mg kalsiumvetyfosfaattia.2H<sub>2</sub>O, 60 mg maissitärkkelystä, 120 mg selluloosajauhetta (mikrokiteistä), 4,2 mg voimakkaasti dispergoitua piidioksidia (AEROSIL<sup>®</sup> 200) ja 4,8 mg magnesiumstearaattia, valmistettiin tabletteja, jotka painoivat 630,0 mg ja sisälsivät 5 mg lääkeainetta tablettia kohti. Metroksiprogesteroniasetaatin liukenemisnopeus tästä valmisteesta on 21 kertaa suurempi verrattuna sellaiseen tablettiin, joka sisältää samat inertiset aineosat, mutta johon ei ole lisätty  $\beta$ -syklodekstriinieetteriä.

Esimerkki 6

5 g hydroksietyyli- $\beta$ -syklodekstriiniä (MS 0,43) ja 14 mg vitamiini-A-asettaattia liuotettiin samalla sekoittaen 100 ml:aan vettä tai sokeriliuosta (5%:nen vesiliuos) 2,5 tunnin kuluessa typpikehässä. Suodattamisen jälkeen kalvosuodattimen lävitse

(0,45 mikronia) täytettiin liuos ampulleihin ja steriloidtiin tai täytettiin tiputuspulloihin, joihin lisättiin myös 0,4% klooributanolia säilöntäaineeksi.

#### Esimerkki 7

5 g tai 7,5 g hydroksietyyli- $\beta$ -syklodekstriiniä (MS 0,43) ja 0,5 g tai 0,75 g lidokaiinia liuotettiin 100 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta lämpötilassa 30°C (B). Injektoitavia liuoksia, silmätippoja ja pinnalliseen käyttöön tarkoitettuja liuoksia valmistettiin siitä esimerkissä 6 kuvatulla tavalla. Verrattaessa näiden liuosten aneettista vaikutusta koe-eläimissä lidokaiinin HCl-vesiliuokseen (A), voidaan todeta vaikutusajan 300%:n suuruinen piteneminen. Kokeen suoritus: rottia injektoidiin 0,1 ml:lla tätä liuosta hännän juureen lähelle oikean- tai vasemmanpuoleista hermorataa ja ärsytys suoritettiin sähköisesti. Tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4

Lääkeaineen väkevyys (%)	Vaikutuksen kesto-aika (min)		Piteneminen (%)
	A	B	
0,5	56	163	291
0,75	118	390	330

#### Esimerkki 8

6 mg deksametasonia ja 100 mg hydroksietyyli- $\beta$ -syklodekstriiniä (MS 0,43) liuotettiin 5 ml:aan vettä, steriloidtiin suodattamalla kalvosuodattimen (0,22 mikronia) lävitse ja pakattiin aerosolipulloihin niin, että ne sisälsivät 0,1 ml per annos.

#### Esimerkki 9

Muutamien  $\beta$ -syklodekstriinien akuuttinen intravenöottinen myrkyllisyys kokeiltiin rotissa seuraavin tuloksin. Tällöin todettiin yllättäen, että keksinnön mukaisesti käytettävien johdannaisien myrkyllisyys on huomattavan paljon alhaisempi.

Taulukko 5

LD<sub>50</sub> rotilla (i.v.), mg/kg ruumiinpainoa

β-syklodekstriini	453
dimetyyli-β-syklodekstriini (DS 2,0)	200-207
hydroksipropyli-metyyli-β-syklodekstriini (DS 0,96; MS 0,43)	>2000*

\* suurempia annoksia ei kokeiltu. Hiirissä tämä arvo oli >4000 mg/kg.

DE-hakemusjulkaisun 31 18 218 mukaisen metyylietterin hemolyttistä vaikutusta verrattiin keksinnön mukaisesti käytetyn eetterin vastaavaan vaikutukseen. Tässä tarkoituksessa 100,ul fysiologista natriumkloridiliuosta, joka sisälsi 10% syklodekstriiniä, 800,ul puskuria (400 mg MOPS; 36 mg Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O; 1,6 g NaCl 200 ml:ssa H<sub>2</sub>O) ja 100,ul ihmisen punasolujen suspensiota (pesty kolmasti natriumkloridiliuksella), sekoitettiin 30 minuuttia lämpötilassa 37°C. Tämän jälkeen seos sentrifugoitiin ja optinen tiheys määrättiin arvossa 540 nm.

Vertailuliuokset:

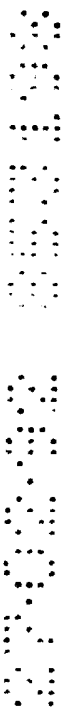
- a) 100,ul natriumkloridiliuosta + puskuria → 0%:nen hemolyysi
- b) 900,ul vettä → 100%:n hemolyysi.

Saadut tulokset esitetään seuraavassa taulukossa 6, jossa on esitetty ne väkevyydet, joissa tapahtui 50%:n ja 100%:n hemolyysi.

Taulukko 6

<u>Yhdiste</u>	<u>C<sub>50</sub>%</u>	<u>C<sub>100</sub>%</u>
Dimetyyli- $\beta$ -CD (DS 2,0)	0,33%	0,5%
Metyyli- $\beta$ -CD (DS 1,79)	0,53%	0,8%
Hydroksipropyylimetyyli- $\beta$ -CD (DS 0,96; MS 0,43 %)	1,5%	4 %

Tulokset osoittavat, että hydroksipropyylimetyylieetterin hemolyyttinen vaikutus on noin 5-8 kertaa heikempi kuin aikaisemmin käytetyn dimetyylieetterin. Eläinkokeet ovat myös osoittaneet etteivät hydroksialkyylieetterit aiheuta limakalvon ja silmien ärsyyntymistä toisin kuin metyyli-eetterit.



Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmaseuttisen valmisteon valmistamiseksi liuottamalla  $\beta$ -syklodekstriinieetteri veteen ja lisäämällä veteen niukkaliukoinen tai vedessä epästabiili lääkeaine liitännäiskompleksin muodostamiseksi ja mahdollisesti kuivaamalla saatu liitännäiskompleksin liuos, edellyttäen, että retinoidien liitännäiskompleksit  $\beta$ -syklodekstriinieetterien kanssa ovat poissuljetut, kun niiden eetterisubstituentit ovat metyyli-, etyyli- ja 2-hydroksietyyli-ryhmiä, tunnettu siitä, että  $\beta$ -syklodekstriinieetterinä käytetään sellaista osittain eetteröityä  $\beta$ -syklodekstriiniä, jonka eetterisubstituentit ovat hydroksietyyli-, hydroksipropyli- tai dihydroksipropyli-ryhmiä, jolloin osa eetterisubstituenteista voi mahdollisesti olla metyyli- tai etyyli-ryhmiä, ja että  $\beta$ -syklodekstriinieetterin vesiliukoisuus on suurempi kuin 1,8 g 100 ml:ssa vettä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan valmiste, joka sisältää osittain eetteröityä  $\beta$ -syklodekstriiniä, jossa hydroksialkyyli- substituuttien molaarinen substituutioaste on 0,05-10 ja alkyyli- substituuttien substituutioaste 0,05-2,0.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan valmiste, joka sisältää lääkeainetta ja  $\beta$ -syklodekstriinieetteriä moolisuhteessa 1:6-4:1.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan valmiste, joka sisältää lääkeaineena ei-steroidi-antireumaattista ainetta, steroidia, sydänglykosidia tai bentsodiatsepiinin, bentsimidatsolin, piperidiinin, piperatsiinin, imidatsolin tai triatsolin johdannaisia.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan valmiste, joka sisältää lääkeaineena etomidaattia.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan valmiste, joka sisältää lääkeaineena ketokonatsolia.
7. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan valmiste, joka sisältää lääkeaineena itrakonatsolia.
8. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan valmiste, joka sisältää lääkeaineena levokabastiinia.
9. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan valmiste, joka sisältää lääkeaineena flunaritsiinia.
10. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan valmiste, joka sisältää lääkeaineena tubulatsolia.
11. Jonkin patenttivaatimuksen 1-10 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että liuottimen poistamisen jälkeen saatu jäännös jauhetaan ja mahdollisesti sen jälkeen, kun on lisätty muita apuaineita, muutetaan kiinteään annostusmuotoon.
12. Jonkin patenttivaatimuksen 1-11 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että veteen lisätään muita fysiologisesti sopivia aineita.
13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että veteen lisätään natriumkloridia, glukoosia, mannitolia, sorbitolia, ksylitolia tai fosfaatti- tai sitraattipuskuria.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmaceutisk beredning genom att upplösa en  $\beta$ -cyklodextrineter i vatten och tillsätta ett läkemedel som är svårlösligt i vatten eller är instabil i vatten för bildande av ett inklusionkomplex och möjligen torcka den erhållna lösningen av inklusionkomplexet, förutsatt att inklusionkomplexen av retinoider med  $\beta$ -cyklodextrinetrar är utslutna, då deras etersubstituenten är metyl-, etyl- och 2-hydroxietylgrupper, **kännetecknat** av att man som  $\beta$ -cyklodextrineter använder ett partiellt företrat  $\beta$ -cyklodextrin, vars etersubstituenten är hydroxietyl-, hydroxietylpropyl- eller dihydroxietylpropylgrupper, varvid en del av etersubstituenterna kan möjligen vara metyl- eller etylgrupper, och att  $\beta$ -cyklodextrineter har en vattenlöslighet som är större än 1,8 g i 100 ml vatten.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer en beredning som innehåller ett partiellt företrat  $\beta$ -cyklodextrin, vari hydroxialkylsubstituenternas molara substitueringsgrad är 0,05-10 och alkylsubstituenternas substitueringsgrad är 0,05-2,0.
3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, **kännetecknat** av att man framställer en beredning som innehåller läkemedlet och  $\beta$ -cyklodextrineter i molförhållandet 1:6-4:1.
4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, **kännetecknat** av att man framställer en beredning, vilken såsom läkemedel innehåller ett icke-steroid-antireumatiskt medel, en steroid, en hjärtglykosid eller derivat av bensodiazepin, bensimidazol, piperidin, piperazin, imidazol eller triazol.
5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, **kännetecknat** av att man framställer en beredning, vilken såsom läkemedel innehåller etomidat.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, **kännetecknat** av att man framställer en beredning, vilken såsom läkemedel innehåller ketokonazol.
7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, **kännetecknat** av att man framställer en beredning, vilken såsom läkemedel innehåller itrakonazol.
8. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, **kännetecknat** av att man framställer en beredning, vilken såsom läkemedel innehåller levokabastin.
9. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, **kännetecknat** av att man framställer en beredning, vilken såsom läkemedel innehåller flunarizin.
10. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, **kännetecknat** av att man framställer en beredning, vilken såsom läkemedel innehåller tubulazol.
11. Förfarande enligt något av patentkraven 1-10, **kännetecknat** av att återstoden som erhålls efter avlägsnande av lösningsmedlet pulveriseras och möjligen efter tillsats av ytterligare hjälpmedel, överförs i en fast doseringsform.
12. Förfarande enligt något av patentkraven 1-11, **kännetecknat** av att man i vattnet tillsätter ytterligare fysiologiskt lämpliga medel.
13. Förfarande enligt patentkravet 12, **kännetecknat** av att man i vattnet tillsätter natriumklorid, glukos, mannitol, sorbitol, xylitol eller en fosfat- eller citratbuffert.



FIG.3

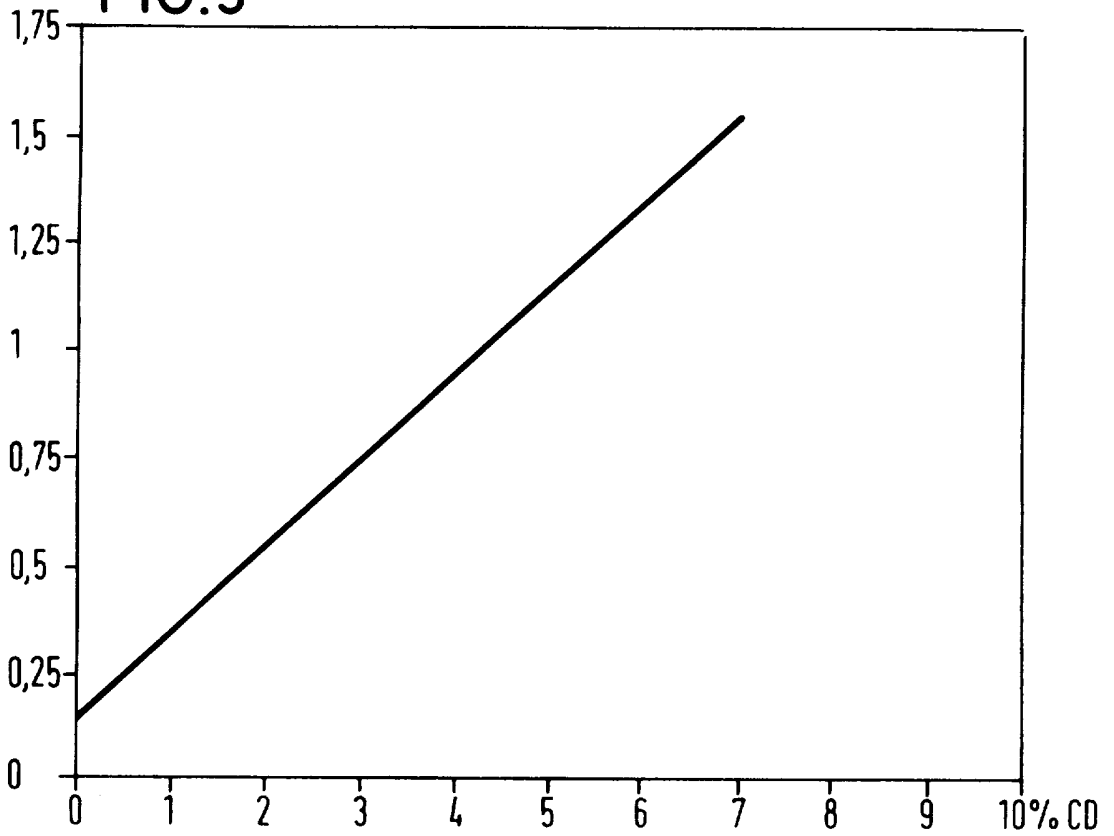


FIG.4

