



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT



F1000115443B

(10) FI 115443 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

13.05.2005

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

A61K 31/495, 47/40, 47/10, 9/08, A61P 31/10

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

961436

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

29.03.1996

(24) Alkuperä - Löpdag

22.09.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

29.03.1996

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/EP94/03169

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

30.09.1993 US 129504 P

(73) Haltija - Innehavare

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

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Francois,Marc Karel Jozef, Foxemaatstraat 64, 2920 Kalmhout, BELGIA, (BE)

2 •Dries,Willy Maria Albert Carlo, Molenzijde 17, 2330 Merksplas, BELGIA, (BE)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä suun kautta annettavien sienilääkekoostumusten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av orala sammansättningar av ett antimykotikum

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

WO 93/19061 A,
Hostetler et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 36, nro 2, 1992, p. 477-480

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee suun kautta annettavaa koostumusta, joka käsittää sienilääkkeen, riittävän määrän syklodekstriiniä tai sen johdannaista, happaman vesiväliaineen nestemäisenä bulkkikantajana ja alkoholikeralliuotteen. Lisäämällä koostumukseen yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää makeutusainetta ja yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää aromiainetta saadaan suun kautta annettavia maistuvia koostumuksia. Menetelmä tällaisten koostumusten ja mainittuja koostumuksia käsittävien farmaseuttisten annostusmuotojen valmistamiseksi.

Uppfinning avser en sammansättning för oral administration, som omfattar ett antimykotikum, en tillräcklig mängd av ett cyklodextrin eller dess derivat, ett surt vattenmedium som bulkvätskebärare och ett alkoholiskt samlösningssmedel. Genom att tillsätta sammansättningen ett eller flera farmaceutiskt godtagbara sötningsmedel och ett eller flera farmaceutiskt godtagbara aromämnen erhåller man smakliga orala sammansättningar. Förfarande för framställning av dylika sammansättningar och farmaceutiska doseringsformer, som omfattar nämnda sammansättningar.

Menetelmä suun kautta annettavien sienilääkekoostumuksien valmistamiseksi

5 Käsiteltävänä oleva keksintö koskee menetelmää sellaisten uusien sienilääkekoostumuksien valmistamiseksi, jotka ovat niukkaliukoisia vesiväliaineeseen.

Atsolisienilääkkeiden, kuten itrakonatsolin ja saperkonatsolin, tehokkaiden farmaseuttisten koostumusten kehittämistä haittaa huomattavasti mainittujen sienilääkkeiden erittäin vähäinen liukoisuus veteen. Mainittujen yhdisteiden liukoisuutta ja hyötyosuutta voidaan lisätä kompleksoimalla syklodekstriinien tai näiden johdannaisten kanssa, kuten on selitetty julkaisuissa WO 85/02 767 ja US-4 764 604. Vaihtoehtoisesti voidaan muodostaa itrakonatsolin ja

15 saperkonatsolin voimakkaasti happamia koostumuksia ($\text{pH} \leq 1,5$), joihin vaikuttavat aineet liukenevat osittain. Suun kautta annettuina tällaiset voimakkaasti happamat koostumukset ovat ilmeisen hyödyttäviä. Keraliuotteen, kuten PEG 400:n, käsittävät vedelliset formulaatit liuottavat itrakonatsolin täysin pH -arvossa 2,3 - 2,5. Näihin happamiin

20 koostumukseen liittyy kuitenkin ongelmia valmistuksen, potilasmyöntyvyyden, maun ja erityisesti hyötyosuuden suhteen ja mainitut koostumukset voivat annon jälkeen saostua palautumattomasti esim. mahalaukussa. Happamat, syklodekstriiniä tai sen johdannaista käsittävät koostumukset voivat tuntua ilmeiseltä vaihtoehdolta, mutta on osoittautunut, että näihin yksinkertaisiin yhdistelmiin liittyy joukko samantapaisia ongelmia, erityisesti valmistuksen hankaluus, pysymättömyys (varastointiaika), maku ja epäluotettava imeytyminen. Voidaankin todeta lyhyesti, että on olemassa jatkuva tarve saada käyttöön sienilääkkeiden helposti valmistettavissa olevia koostumuksia, jotka omaavat hyvän hyötyosuuden ja hyväksyttävät organoleptiset ominaisuudet suun kautta antoa varten.

35 Keksinnön kohteena on patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä. Käsiteltävänä oleva keksintö koskee menetel-

mää sellaisten suun kautta annettavien koostumuksien valmistamiseksi, jotka käsittävät vaikuttavana aineena sienilääkkeen, esim. itrakonatsolin tai saperkonatsolin, riittävän määrän syklodekstriiniä tai sen johdannaista liuotteenä, vedellisen, happaman väliaineen nestemäisenä bulkkikantajana ja alkoholikeralliuotteen, joka yksinkertaistaa huomattavasti koostumuksen valmistusta. Koostumusten maistuvuutta parannetaan lisäämällä yksi tai useampi farmaseuttisesti hyväksyttävä makeutusaine ja yksi tai useampi aromiaine.

Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti valmistettu pieniannoksinen koostumus sopii käytettäväksi potilaiden hoidossa, joiden vaivana ovat sieni-infektiot, erityisesti AIDS-potilaiden hoidossa, joiden suussa on kandidoosi-infektioita. Tämä indikaatio on synnyttänyt erityisen suuren tarpeen saada käyttöön luotettavia itrakonatsolikoostumuksia (ja saperkonatsolikoostumuksia) Candida-kannoissa syntyvän flukonatsoliresistenssin vuoksi. Järkevän pitoisuuden saavuttamiseksi plasmassa tarvitaan yleensä minimiannos 400 mg/vrk. Sopivat suun kautta annettavat koostumukset käsittävät tyypillisesti noin 0,5 - noin 1,5 paino/tilavuus-%, edullisesti noin 1 paino/tilavuus-% vaikuttavaa ainetta.

Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti valmistettu suuriannoksinen koostumus sopii käytettäväksi potilaiden hoidossa, joiden vaivana ovat systeemiset sieni-infektiot. Sopivat suun kautta annettavat koostumukset systeemisten sieni-infektioiden hoitamiseksi käsittävät tyypillisesti noin 3 - noin 5 paino/tilavuus-%, edullisesti noin 4 paino/tilavuus-% vaikuttavaa ainetta.

Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti valmistetut koostumukset sopivat myös sieni-infektioiden hoitamiseksi muissa eläimissä kuin ihmisessä, erityisesti dermatofytoosien hoidossa.

Itrakonatsoli eli (+)-cis-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimettyyli)-1,3-

dioksolan-4-yyli]metoksi]fenyyli]-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2,4-dihydro-2-(1-metyylipropyyli)-3H-1,2,4-triatsol-3-oni on laajakirjoinen antimykoottinen yhdiste, joka on
 5 ulkoisesti ja joka on selitetty US-patentissa 4,267,179. Sen difluorianalogilla saperkonatsolilla eli (+)-cis-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-difluorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli]metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli]metoksi]fenyyli]-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2,4-dihydro-2-(1-metoksi]propyyli)-
 10 3H-1,2,4-triatsol-3-onilla on parantunut vaikutus kantoihin *Aspergillus* spp. ja se on selitetty US-patentissa 4 916 134.

Asianmukaisia syklodekstriinijohdannaisia ovat α , β , γ -syklodekstriinit tai niiden eetterit tai sekaeetterit, joissa syklodekstriinin anhydroglukoosiyksikköjen
 15 yhden tai useamman hydroksiryhmän substituenttina on C_1 - C_6 -alkyyli, erityisesti metyyli, etyyli tai isopropyyli; hydroksi- C_1 - C_6 -alkyyli, erityisesti hydroksietyyli, hydroksi-propyyli tai hydroksibutyyli; karboksi- C_1 - C_6 -alkyyli, erityisesti karboksietyyli tai karboksipropyyli; C_1 - C_6 -alkyyli-
 20 karbonyyli, erityisesti asetyyli; C_1 - C_6 -alkyylioksidikarbonyyli- C_1 - C_6 -alkyyli tai karboksi- C_1 - C_6 -alkyylioksi- C_1 - C_6 -alkyyli, erityisesti karboksietoksi]propyyli tai karboksietoksi]propyyli; C_1 - C_6 -alkyylikarbonyylioksi- C_1 - C_6 -alkyyli, erityisesti 2-asetyylioksi]propyyli. Erityisen merkittäviä
 25 kompleksointiaineita ja/tai liuotteita ovat β -CD, 2,6-dimetyyli- β -CD, 2-hydroksietyyli- β -CD, 2-hydroksietyyli- γ -CD, 2-hydroksipropyyli- γ -CD ja (2-karboksietoksi)propyyli- β -CD ja erityisesti 2-hydroksipropyyli- β -CD.

30 Sanonnalla sekaeetteri tarkoitetaan syklodekstriinijohdannaisia, joissa vähintään kaksi syklodekstriinihydroksiryhmää eetteröidään eri ryhmillä, kuten hydroksipropyyllillä tai hydroksietyyllillä.

35 Keskimääräistä moolista substituutiota (MS) käytetään mittana alkoksiyksikköjen moolimäärälle ilmaistuna

keskiarvona per mooli anhydroglukoosia. Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti valmistettavissa koostumuksissa käytettävien syklodekstriinijohdannaisten MS-arvo on alueella 0,125 - 10, erityisesti 0,3 - 3 tai 0,3 - 1,5. MS-arvon alue on edullisesti noin 0,3 - noin 0,8, erityisesti noin 0,35 - noin 0,5 ja edullisimmin se on noin 0,4. NMR- tai IR-spektroskopialla määritetyt MS-arvot ovat edullisesti alueella 0,3 - 1, erityisesti 0,55 - 0,75.

Keskimääräisellä substituutioasteella (DS) tarkoitetaan substituoitujen hydroksyyli ryhmien keskimääräistä lukumäärää per anhydroglukoosiyksikkö. Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti valmistettavissa koostumuksissa käytettävien syklodekstriinijohdannaisten DS-arvo on alueella 0,125 - 0,3, erityisesti 0,2 - 2 tai 0,2 - 1,5. DS-arvo on edullisesti alueella noin 0,2 - noin 0,7, erityisesti noin 0,35 - noin 0,5 ja edullisimmin se on noin 0,4. NMR- tai IR-spektroskopialla määritetyt DS-arvot ovat edullisesti alueella 0,3 - 1, erityisesti 0,55 - 0,75.

Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti valmistettavissa koostumuksissa käytettävät β - ja γ -syklodekstriinihydroksialkyylijohdannaiset ovat tarkemmin ottaen osittain substituoituja syklodekstriinijohdannaisia, jolloin anhydroglukoosiyksikköjen eri asemassa olevien hydroksyyli ryhmien keskimääräinen alkylointiaste on noin 0 - 20 % 3-asemassa, 2 - 70 % 2-asemassa ja noin 5 - 90 % 6-asemassa. Substituioimattoman β - tai γ -syklodekstriinin määrä on edullisesti alle 5 % syklodekstriinin kokonaispitoisuudesta laskettuna ja erityisesti alle 1,5 %. Toinen erityisen mielenkiintoinen syklodekstriinijohdannainen on satunnaismetyloitu β -syklodekstriini.

Käsiteltävänä olevassa keksinnössä käytetään edullisimmin osittain substituoituja β -syklodekstriinieettereitä tai -sekaeettereitä, joissa on hydroksipropyyli-, hydroksietyyli- ja erityisesti 2-hydroksipropyyli- ja/tai 2-(1-hydroksipropyyli)substituentteja.

Käsiteltävänä olevassa keksinnössä edullisimmin käytettävä syklodekstriinijohdannainen on hydroksipropyyli- β -syklodekstriini, jonka MS-arvo on alueella 0,35 - 0,50 ja joka sisältää alle 1,5 % substituoimatonta β -syklodekstriiniä. NMR- tai IR-spektroskopiaalla määritetyt MS-arvot ovat edullisesti alueella 0,55 - 0,75.

Substituoituja syklodekstriinejä voidaan valmistaa menetelmien avulla, jotka on selitetty julkaisuissa US-3 459 731, EP-A-0 149 197, EP-A-0 197 571, US-4 535 152, W0-90/12 035 ja GB-2 189 245. Muita viitteitä, joissa selitetään käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisissa koostumuksissa käyttökelpoisia syklodekstriinejä ja annetaan syklodekstriinien valmistusta, puhdistusta ja analysointia koskevia ohjeita, ovat mm. seuraavat: "Cyclodextrin Technology, Jozsep Szejtli, Kluwer Academic Publishers (1988) luvussa Cyclodextrins in Pharmaceuticals; "Cyclodextrin Chemistry", M. L. Bender ja muut, Springer-Verlag, Berlin (1978); "Advances in Carbohydrate Chemistry", vol. 12, toim. M. L. Wolfrom, Academic Press New York (1975) luvussa The Schardinger Dextrins, Dexter French, s. 189 - 260; "Cyclodextrins and their Inclusions Complexes", J. Szejtli, Akademiai Kiado, Budapest, Unkari (1982); I. Tabushi julkaisussa Acc. Chem. Research, 1982, 15, s. 66 - 72; W. Sanger, Angewandte Chemie, 92, s. 343 - 361 (1981); A. P. Croft ja R. A. Bartsch julkaisussa Tetrahedron, 39, s. 1417 - 1474 (1983); Irie ja muut, Pharmaceutical Research, 5, s. 713 - 716 (1988); Pitha ja muut, Int. J. Pharm. 29, 73 (1986); DE-3 118 218; DE-3 317 064; EP-A-94 157; US-4 659 696 ja US-4 383 992. Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti valmistettavat suun kautta annettavat pieniannoksiset koostumukset käsittävät tyypillisesti noin 20 - noin 60 paino/tilavuus-%, edullisesti noin 40 paino/tilavuus-% syklodekstriiniä. Suuriannoksiset koostumukset käsittävät tyypillisesti noin 50 - noin 80 paino/tilavuus-%, edullisesti noin 60 paino/tilavuus-% syklodekstriinijohdannaista.

Niukkaliukoisen sienilääkkeen liukenemisnopeuden parantamiseksi valmistusprosessin aikana käytetään käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisissa koostumuksissa alkoholikeralliuotetta. Tähän tarkoitukseen käytetään edullisesti itrakonatsolia ja/tai saperkonatsolia hyvin liuottavia alkoholikeralliuotteita, erityisesti etanolia, propyleeniglykolia ja glyserolia, eritoten propyleeniglykolia. Ilman alkoholikeralliuotetta itrakonatsoli tai saperkonatsoli liukenee hyvin hitaasti vedelliseen, happamaan syklodekstriiniväliaineeseen. Tällöin joudutaan sekoittamaan viskoosia suspensiota epäedullisen pitkiä aikoja täydelliseen liukenemiseen saakka. Alkoholikeralliuotteen lisääminen määränä alueella noin 1 - noin 20 tilavuus/tilavuus-%, edullisesti noin 10 tilavuus/tilavuus-% lisää sienilääkkeen liukenemisnopeutta vedellisessä, happamassa syklodekstriiniväliaineessa kertoimella vähintään 5 (käytettäessä määränä 10 tilavuus/tilavuus-%), mikä lyhentää ja yksinkertaistaa huomattavasti valmistusprosessia.

Nestemäisenä bulkkikantajana käytetään hapanta vesiväliainetta. Mainitun kantajan happamuus aikaansaadaan edullisesti vahvalla, farmaseuttisesti hyväksyttävällä hapolla, kuten kloorivetyhapolla. Happamuus vaikuttaa haitallisesti sienilääkkeen hyötyosuuteen ja suun kautta annettavien koostumusten organoleptisiin ominaisuuksiin. Optimivaikutus voidaan saavuttaa pH-arvossa 2,0 - 0,1 eli tässä pH-arvossa saadaan riittävän stabiileja ja riittävän hyötyosuuden omaavia sienilääkekoostumuksia, joiden organoleptisiä ominaisuuksia voidaan pitää tyydyttävinä.

Ei ole yllättävää, että tähän saakka selitetyillä aineosilla saadaan keskenään sekoitettuna melko voimakkaan makuinen juoma. Matalasta pH-arvosta johtuvan hapan maun lisäksi mukana on myös vaikuttavasta aineesta ja mahdollisesti keraliuotteesta (esim. käytettäessä propy-

leeniglykolia) johtuva kitkerä maku. Maku voidaan peittää optimaalisesti käyttämällä kahdentyyppistä adjuvanttia eli farmaseuttisesti hyväksyttäviä makeutusaineita ja aromiaineita. Pieniannoksisissa koostumuksissa makeutusaineet
5 ovat tärkeämpi lisäaine ja aromiaineet ovat tärkeämpiä suuriannoksisissa koostumuksissa.

Farmaseuttisesti hyväksyttävät makeutusaineet käsittävät edullisesti vähintään yhden voimakkaan makeutusaineen, kuten sakariinin, natrium- tai kalsiumsakariinin,
10 aspartaamin, asesulfaamikaliumin, natriumsyklamaatin, alitaamin, dihydrokalkonimakeutusaineen, monelliinin, steviosidin tai sukraloosin (4,1',6'-trikloori-4,1',6'-trideoksigalaktosakkaroosin), edullisesti sakariinin, natrium- tai kalsiumsakariinin, ja valinnaisesti bulkkimakeutusai-
15 neen, kuten sorbitolin, mannitolin, fruktoosin, sakkaroosin, maltoosin, isomaltoosin, glukooosin, hydratun glukooosin, siirapin, ksylitolin, poltetun sokerin tai hunajan.

Voimakasta makeutusainetta käytetään tavallisesti pieninä konsentraatioina. Käytettäessä esim. natriumsakariinia konsentraatioalueena voi olla 0,04 - 0,1 paino/tilavuus-% lopullisen koostumuksen kokonaistilavuudesta laskettuna ja konsentraatio on noin 0,06 % pieniannoksisissa koostumuksissa ja noin 0,08 % suuriannoksisissa koostumuksissa. Bulkkimakeutusainetta voidaan tehokkaasti käyttää
25 suuria määriä alueella noin 10 - noin 35 paino/tilavuus-%, edullisesti noin 10 - 15 paino/tilavuus-%. Suuriannoksisissa koostumuksissa syklodekstriinijohdannainen toimii bulkkimakeutusaineena eikä ole tarpeen lisätä yllä mainittuja bulkkimakeutusaineita.

Farmaseuttisesti hyväksyttävät aromiaineet, jotka pystyvät peittämään kitkerän makuisten aineosien maun, ovat edullisesti hedelmäaromiaineita, kuten kirsikka-, vadelma-, mustaherukka- tai mansikka-aromiaine. Havaittiin, että kahden kirsikka-aromiaineen yhdistelmällä saatiin oikein hyviä tuloksia itrakonatsolikoostumuksessa
35

sekä fysikaalis-kemiallisen stabiilisuuden että organoleptisen hyväksyttävyyden suhteen. Suuriannoksisissa koostumuksissa tarvitaan voimakkaampia aromiaineita, kuten poltettu sokeri/suklaa-aromiainetta, Mint Cool -aromiainetta, 5 Fantasy-aromiainetta ja vastaavia farmaseuttisesti hyväksyttäviä, voimakkaita aromiaineita. Kunkin aromiaineen konsentraatio lopullisessa koostumuksessa voi olla alueella 0,05 - 1 paino/tilavuus-%. Käytetään edullisesti mainittujen voimakkaiden aromiaineiden yhdistelmiä. Edullisesti 10 käytetään aromiainetta, joka ei muutu mitenkään eikä menetä makuaan ja väriään koostumuksen happamissa olosuhteissa.

Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti valmistettu edullinen suuriannoksinen koostumus käsittää paino- tai tilavuusprosentteina koostumuksen kokonaistilavuudesta 15 laskettuna

- (a) 4 paino/tilavuus-% itrakonatsolia,
- (b) 60 paino/tilavuus-% hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä,
- (c) 10 t/t-% propyleeniglykolia,
- 20 (d) happoa ja emästä koostumuksen pH-arvon säätämiseksi alueelle $2,0 \pm 0,1$,
- (e) 0,08 paino/tilavuus-% natriumsakariinia,
- (f) 1 paino/tilavuus-%:iin saakka yhtä tai useampaa voimakasta aromiainetta ja
- 25 (g) vettä.

Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisten koostumusten valmistus selitetään seuraavassa edullisen pieniannoksisen koostumuksen avulla, jonka koostumus on seuraava (paino- tai tilavuusprosentteina koostumuksen kokonaistilavuudesta laskettuna) 30

- (a) 1 paino/tilavuus-% itrakonatsolia,
- (b) 40 paino/tilavuus-% hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä,
- (c) 10 tilavuus/tilavuus-% propyleeniglykolia,

(d) happoa ja emästä koostumuksen pH-arvon säätämiseksi alueelle $2,0 \pm 0,1$,

(e) 0,06 paino/tilavuus-% natriumsakariinia,

5 (f) 19 tilavuus/tilavuus-% sorbitolin (70 %) kiteytymätöntä liuosta,

(g) 1 paino/tilavuus-%:iin saakka yhtä tai useampaa kirsikka-aromiainetta ja

(h) vettä.

10 Yllä oleva edullinen pieniannoksinen koostumus käsittää valinnaaisesti lisäksi 0,1 %:iin saakka, erityisesti 0,02 %, poltettua sokerimakeutusainetta.

Saperkonatsolista voidaan valmistaa samanlaisia koostumuksia, joskin muut aromiaineet voivat tässä tapauksessa olla edullisia.

15 Mainittu valmistusmenetelmä käsittää vaiheet, joissa

(a) liuotetaan vaikuttava aine alkoholikeräliuotteeseen ja happoon,

20 (b) liuotetaan syklodekstriini veteen ja lisätään tähän liuokseen kohdassa (a) valmistettu liuos samalla sekoittaen homogeeniksi seokseksi,

(c) lisätään makeutusaine (-aineet) ja aromiaine (-aineet),

25 (d) säädetään happamuus pH-arvoon $2,0 \pm 0,1$ ja

(e) laimennetaan koostumus haluttuun lopputilavuuteen.

30 Tarkemmin ottaen toimitaan siten, että yhden litran valmistamiseksi yllä mainittua edullista koostumusta käsitellään 100 ml:aa propyleeniglykolia 3,76 ml:lla väkevää HCl:ää, sekoitetaan ja kuumennetaan lievästi. Lisätään 10 g itrakonatsolia ja sekoitusta jatketaan, kunnes saadaan homogeeni seos. Erillisessä astiassa liuotetaan 400 g hydroksipropyyli- β -syklodekstriiniä 400 ml:aan tislattua vettä. Vaikuttavaa ainetta sisältävä liuos lisätään hitaasti ja sekoittaen syklodekstriiniliuokseen. Lisätään

35

- sorbitoliliuos (190 ml) ja sekoitetaan homogeeniksi. Liuo-
tetaan natriumsakariini (0,6 g) 50 ml:aan tislattua vettä
ja liuos lisätään seokseen. Lisätään aromiaineet ja seok-
sen pH (noin 1,7) säädetään 10 N NaOH-liuoksella pH-arvoon
5 2,0 ± 0,1. Muodostunut liuos laimennetaan lopputilavuuteen
yksi litra. Saadaan farmaseuttinen annostusmuoto suodatta-
malla yllä kuvattu liuos ja täyttämällä sillä sopivia säi-
liöitä, esim. 100 ml:n kierrekorkilla varustettuja pullo-
ja. Farmaseuttinen annostusmuoto käsittää edullisesti mi-
10 nimaalisen tilavuuden ilmaa liuoksen yläpuolella, edulli-
sesti inerttikaasua, kuten typpeä. Ilman (hapen) poissul-
kemisen lisäksi myös varastointilämpötilat alle 25 °C vai-
kuttavat edullisesti suun kautta annettavan koostumuksen
maksimivarastointiaikaan.
- 15 Haluttaessa valmistaa yksinkertaisempi koostumus
ilman aromiainetta (-aineita) ja/tai makeutusainetta (-ai-
neita), jätetään vaihe (c) osittain tai kokonaan pois val-
mistusprosessista.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä suun kautta annettavan, terapeuttisesti käyttökelpoisen, vesipitoisen koostumuksen valmistamiseksi, joka koostumus käsittää:

5

(a) itrakonatsolia tai saperkonatsolia,

(b) riittävän määrän syklodekstriiniä tai sen johdannaista toimimaan itrakonatsolin tai saperkonatsolin liuottimena,

10

(c) hapanta vesiväliainetta nestemäisenä bulkkikantajana,

(d) alkoholikeraliuotetta, joka on valittu etanolin, propyleeniglykolin ja glyserolin joukosta,

15

(e) riittävät määrät yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää voimakasta makeutusainetta ja yhtä tai useampaa bulkkimakeutusainetta,

(f) riittävän määrän yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää aromiainetta peittämään vesipitoisen liuoksen maku,

20

tunnettu siitä, että se käsittää vaiheet, joissa:

(i) liuotetaan vaikuttava aine alkoholikeraliuotteeseen ja happoon,

25

(ii) liuotetaan syklodekstriini veteen ja lisätään tähän liuokseen kohdassa (i) valmistettu liuos samalla sekoittaen homogeeniseksi liuokseksi,

(iii) lisätään makeutusaine (-aineet) ja aromiaine (-aineet).

30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan koostumus, jossa syklodekstriini on hydroksipropyli- β -syklodekstriini, jonka MS-arvo on alueella 0,35 - 3 ja joka sisältää alle 5 % substituoimatonta β -syklodekstriiniä.

35

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan koostumus, jossa alkoholikeraliuote on propyleeniglykoli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan koostumus, jonka pH-arvo on $2,0 \pm 0,1$.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että voimakas makeutusaine valitaan ryhmästä sakariini, natrium- tai kalsiumsakariini ja bulkkimakeutusaine valitaan ryhmästä sorbitoli, mannitoli, fruktoosi, sakkaroosi, maltoosi, glukoosi, poltettu sokeri tai hunaja.

10 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan koostumus, joka käsittää paino- tai tilavuusprosentteina koostumuksen kokonaistilavuudesta laskettuna

(a) 4 paino/tilavuus-% itrakonatsolia,

15 (b) 60 paino/tilavuus-% hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä,

(c) 10 tilavuus/tilavuus-% propyleeniglykolia,

(d) happoa ja emästä koostumuksen pH-arvon säätämiseksi alueelle $2,0 \pm 0,1$,

20 (e) 0,08 paino/tilavuus-% natriumsakariinia,

(f) 1 paino/tilavuus-%:iin saakka yhtä tai useampaa aromiainetta ja

(g) vettä.

25 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan koostumus, joka käsittää paino- tai tilavuusprosentteina koostumuksen kokonaistilavuudesta laskettuna

(a) 1 paino/tilavuus-% itrakonatsolia tai saperkonatsolia,

30 (b) 40 paino/tilavuus-% hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä,

(c) 10 tilavuus/tilavuus-% propyleeniglykolia,

(d) happoa tai emästä koostumuksen pH-arvon säätämiseksi alueelle $2,0 \pm 0,1$,

35 (e) 0,06 paino/tilavuus-% natriumsakariinia,

(f) 19 tilavuus/tilavuus-% sorbitolin (70 %) kiteytymätöntä liuosta,

(g) 1 paino/tilavuus-%:iin saakka yhtä tai useampaa aromiainetta,

5 (h) 0,02 paino/tilavuus-% poltettua sokerimakeutusainetta ja

(i) vettä.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en oralt administrerbar, terapeutiskt användbar, vattenhaltig komposition, vilken komposition innehåller:

- (a) itrakonazol eller saperkonazol,
- (b) en tillräcklig mängd cyklodextrin eller ett derivat därav för att fungera som lösningsmedel för itrakonazol eller saperkonazol,
- 10 (c) ett surt vattenmedium som flytande bulkbärare,
- (d) alkoholmedlösningsmedel som har valts från gruppen etanol, propylenglykol och glycerol,
- (e) tillräckliga mängder av ett eller flera farmaceutiskt godtagbara intensivsötningsmedel och ett eller
15 flera bulksötningsmedel,
- (f) en tillräcklig mängd av ett eller flera farmaceutiskt godtagbara aromämnen för att maskera den vattenhaltiga lösningens smak,
- kännetecknat av att det omfattar steg, i
20 vilka:

- (i) ett aktivt ämne upplöses i alkoholmedlösningsmedlet och en syra,
- (ii) cyklodextrin upplöses i vatten och i denna lösning tillsättes den i punkt (i) framställda lösningen
25 under samtidig omröring till en homogen blandning,
- (iii) sötningsmedlet (-medlen) och aromämnet (-ämnen) tillsättes.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att man framställer en komposition, i vilken cyklodextrin är hydroxipropyl- β -cyklodextrin, vars MS-värde
30 är i området 0,35 - 3 och som innehåller under 5 % icke-substituerat β -cyklodextrin.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att man framställer en komposition, i vilken alkoholmedlösningsmedlet är propylenglykol.
35

4. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att man framställer en komposition, vars pH-värde är $2,0 \pm 0,1$.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att intensivsötningsmedlet väljs från gruppen sackarin, natrium- eller kalciumsackarin och bulksötningsmedlet väljs från gruppen sorbitol, mannitol, fruktos, sackaros, maltos, glukos, karamell eller honung.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att man framställer en komposition som omfattar som vikt- eller volymprocent beräknat på kompositionens totalvolym

- (a) 4 vikt/volym-% itrakonazol,
- (b) 60 vikt/volym-% hydroxipropyl- β -cyklodextrin,
- 15 (c) 10 volym/volym-% propylenglykol,
- (d) syra och bas för reglering av kompositionens pH-värde till intervallet $2,0 \pm 0,1$,
- (e) 0,08 vikt/volym-% natriumsackarin,
- (f) upp till 1 vikt/volym-% av ett eller flera
- 20 aromämnen och
- (g) vatten.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att man framställer en komposition som omfattar som vikt- eller volymprocent beräknat på kompositionens totalvolym

- (a) 1 vikt/volym-% itrakonazol eller saperkonazol,
- (b) 40 vikt/volym-% hydroxipropyl- β -cyklodextrin,
- (c) 10 volym/volym-% propylenglykol,
- (d) syra och bas för reglering av kompositionens
- 30 pH-värde till intervallet $2,0 \pm 0,1$,
- (e) 0,06 vikt/volym-% natriumsackarin,
- (f) 19 volym/volym-% av icke-kristalliserande lösning av sorbitol (70 %),

(g) upp till 1 vikt/volym-% av ett eller flera
aromämnen,

(h) 0,02 vikt/volym-% karamellsötningsmedel och

(i) vatten.