(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 902244 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 902244

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 31/55
C07D403/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.05.1990**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.05.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.11.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

05.05.1989 DE 3914859

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **ASTA Medica Aktiengesellschaft,** Weissmüllerstrasse 45 6000 Frankfurt am Main 1, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Hettche, Helmut,** Dietzenbach, SAKSA, (DE)
2 • **Muckenschnabel, Reinhard,** B.P. 100, F-33701 Merignac, Frankrike, RANSKA, (FR)
3 • **Scheffler, Gerhard,** BRD, SAKSA, (DE)
4 • **Fleischhauer, Ilona,** BRD, SAKSA, (DE)
5 • **Morick, Wolfgang,** BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

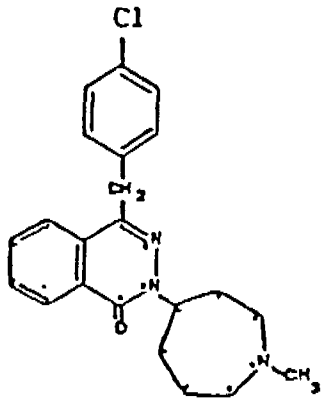
Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Atselastiinin suolija, joilla on parantunut liukoisuus

Salter av azelastin, vilka har förbättrad löslighet

Atselastiinin suoloja, joilla on parantunut liukoisuus

Atselastiini on ftaaliatsinonijohdannainen, jolla on seuraava rakennekaava:



Kemiallinen kuvaus on: 4-(4-klooribentsyyli)-2-(perhydro-1-metyyliatsepin-4-yyli)-1-(2H)ftaaliatsinoni. Atselastiinia käytetään erityisesti astman ennalta ehkäisyyn. Atselastiinilla on lisäksi antiallergisia ja antihistamiinisia ominaisuuksia, ks. DE-patenttijulkaisu 21 64 058.

Atselastiinia liukenee veteen lämpötilassa 20 °C 0,005 %.

Tähän saakka käytetyillä atselastiinin suoloilla on lämpötilassa 20 °C seuraava liukoisuus veteen: hydrokloridi 1 %, embonaatti 0,0015 %.

Muilla atselastiinin suoloilla on seuraavat liukoisuudet:

Sukkinaatti
Fosfaatti
Maleaatti
Sitraatti
Metaanisulfonaatti

Liukoisuus veteen lämpötilassa 20 °C noin 1 %

Fumaraatti
Tolueenisulfonaatti
Bentseenisulfonaatti
Tartraatti

alle 1 %

Ilmoitetuista liukoisuuksista ja liukoisuuden selvästä riippuvuudesta lämpötilasta johtuu se, että suolat eivät sovi suurehkon pitoisuuden omaavien farmaseuttisten valmisteiden valmistukseen. Erityisesti paikallisesti käytettävien valmisteiden, erityisesti sellaisten, joissa on rajoitettu määrä vettä (esimerkiksi emulsiosalvat ja voiteet sekä hyytelöt), valmistus vaatii suuremman pitoisuuden omaavien vesiliuosten käyttöä, jotta iholle tai limakalvolle saataisiin vaadittavat määrät vaikuttavaa ainetta.

Sen vuoksi keksinnön tehtävänä on saada käyttöön atselastiinin suoloja, joilla on suurempi liukoisuus veteen, ja lisätä näiden suolojen liukoisuutta edelleen, mutta toisaalta niin, että näin valmistettujen valmisteiden siedettävyyteen esimerkiksi iholla tai limakalvolla ei vaikutettaisi negatiivisesti.

Havaittiin yllättävästi, että atselastiinin suoloista etikkahapon, glukonihapon, maitohapon tai omenahapon kanssa (atselastiiniasetaatti, atselastiiniglukonaatti, atselastiinilaktaatti tai atselastiinimalaatti) voidaan valmistaa stabiileja farmaseuttisia valmisteita, erityisesti liuoksia, joissa on suuri pitoisuus vaikuttavaa ainetta (esimerkiksi jopa 50 %). Näiden suolojen valmistukseen käytetty atselastiini on kuvattu DE-patenttijulkaisussa 21 64 058.

Mainittujen suolojen valmistus tapahtuu saattamalla 4-(4-klooribentsyyli)-2-(perhydro-1-metyyliatsepin-4-yyli)-1-(2H)ftaaliatsinoni reagoimaan etikkahapon, glukoni-

hapon tai glukonihappo-δ-laktonin, maitohapon tai omenahapon kanssa. Tämä reaktio voi tapahtua ilman liuotinta tai liuottimen läsnä ollessa lämpötiloissa 20 - 140 °C, edullisesti 50 - 120 °C. Komponenttien annetaan edullisesti reagoida molaarisessa suhteessa (1 mol atselastiinia 1 mol:n kanssa happoa). Pieni ylimäärä happoa (esimerkiksi korkeintaan 0,1 mol) on mahdollinen. Jos suoloja ei eristetä eli jos näitä käytetään liuoksina tai suspensioina, happoa voidaan käyttää suurempi ylimäärä, ja tällöin korkeintaan 1 mol:n ylimäärä (siis yhteensä 2 mol happoa 1 mol kohti atselastiinia), edullisesti korkeintaan 0,5 mol:n ylimäärä. Tässä reaktiossa käytettävinä liuottimina tulevat kyseeseen esimerkiksi alemmat alkoholit (esimerkiksi sellaiset, joissa on 1 - 6 C-atomia, kuten metanoli, etanoli, n-propanoli, isopropanoli, n-butanoli, 1,2-propaanidioli, 1,4-butaanidioli, n-pentanoli, 3-pentanoli, n-heksanoli), alemmat ketonit (esimerkiksi sellaiset, joissa on 1 - 6 C-atomia, kuten asetoni, 2-butanoni, metyyli-isobutyyliketoni), polyalkyleeniglykolit (jolloin alkyleeni tarkoittaa 2, 3 tai 4 C-atomia), joiden molekyylipainot ovat 190 - 7500, ja sykliset tyydyttyneet alkoholit, joissa on 4 - 8, edullisesti 4 - 6 C-atomia, kuten esimerkiksi glykofuroli, sekä farmaseuttisesti käyttökelpoiset orgaaniset hapot ja näiden aineiden veden kanssa muodostamat seokset.

Jos glukonihapon sijasta käytetään glukonihappo-δ-laktonia, mukana täytyy olla tietty määrä vettä (esimerkiksi 1 mol vettä 1 mol:a kohti laktonia). On esimerkiksi edullista käyttää glukonihappo-δ-laktonia, koska sitä on kaupallisesti saatavissa kiteisenä ja se hydrolysoidaan vedessä nopeasti glukonihapoksi. Valmistus voi tapahtua esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Atselastiini suspendoidaan mahdollisesti liuottimeen (etanoli, 1,2-propaanidioli) ja sekoitetaan lämpötilassa 20 - 140 °C valmistetun liuoksen kanssa, joka sisäl-

tää 1 mol glukonihappo-δ-laktonia vesipitoisessa liuottimessa (etanoli, 1,2-propaanidioli), tai 1 mol:n kanssa mainittuja happoja liuottimessa tai ilman liuotinta. Reaktioseoksen annetaan reagoida vielä jonkin aikaa, edullisesti samalla lämmittäen (50 - 70 °C) ja haihdutetaan sitten mahdollisesti mukana oleva liuotin. Jäljelle jäävä jäännös haihdutetaan vielä alkoholin kanssa ja kuivataan kohotetussa lämpötilassa alennetussa paineessa. Saadaan suolaa, jonka saanto on 90 %.

Keksinnön mukaisilla kiinteässä muodossa olevilla suoloilla on seuraavat sulamispisteet:

asetaatti: 116 - 118 °C
glukonaatti: 109,2 - 109,8 °C
laktaatti: 139 - 140 °C
malaatti: 152,5 - 153,1 °C

Atselastiinin asetaatti, laktaatti ja malaatti saadaan valkoisena kiteisenä jauheena. Glukonaatti saadaan kellertävänä kiteisenä jauheena.

Atselastiinin keksinnön mukaisten suolojen liukoisuudet esimerkiksi veteen ovat huoneenlämpötilassa:

asetaatti: yli 10 %
glukonaatti: 55 %:in saakka
laktaatti: yli 10 %
malaatti: 3 %

Atselastiiniasetaatin, -glukonaatin, -laktaatin tai -malaatin liuoksia saadaan myös niin, että atselastiinia sekoitetaan emäksen muodossa vastaavan hapon kanssa vedessä tai vesipitoisissa liuottimissa (polyetyleeniglykoli-vesi, propyleeniglykoli-vesi) (esimerkiksi hämmentämällä tai suspendoimalla lämpötilassa 20 - 80 °C).

Jos tällöin glukonihapon sijasta käytetään glukonihappo-δ-laktonia, mukana täytyy olla vettä vähintään 1 mol 1 mol:a kohti glukonihappo-δ-laktonia.

Lisäämällä ylimäärin happoa suolojen liukoisuutta voidaan lisätä. Voidaan valita esimerkiksi 1-kertainen,

edullisesti 0,5-kertainen, erityisesti 0,25-kertainen ylimäärä happoa. Myös lisäämällä kyseisen hapon alkalisuolaa (Na, K) tai ammoniumsuolaa (esimerkiksi korkeintaan 1 mol alkali- tai ammoniumsuolaa, erityisesti 0,5 mol suolaa 1 mol:a kohti atselastiinisuolaa) liukoisuutta voidaan vielä edelleen parantaa. Liuosten tai valmisteiden pH-arvo käytettäessä keksinnön mukaisia suoloja on happamalla alueella tavallisesti yli 3, edullisesti ei alle 3,5, erityisesti ei alle 4, ylärajan ollessa tavallisesti 8 alapuolella, edullisesti ei yli 7,5.

Lisättäessä suoloja saadaan esimerkiksi seuraavia vesiliuosten liukoisuuksia ja seuraavia pH-arvoja:

Suola	Ylimäärä happoa (mol)	Liukoisuus (%)	pH-arvo
Asetaatti	0	2	6,35
	0,1	3	5,52
	0,25	10	5,1
Glukonaatti	0,5	10	4,5
Laktaatti	0	3	5,15
	0,1	5	4,6
	0,25	10	4,1
Malaatti	0	5	3,85

Liuokset säilyvät myös 7 päivää kestävän säilytyksen lämpötilassa 25 °C päivänvalossa sekä 7 päivää kestävän seisottamisen jääkaapissa lämpötilassa 7 °C, ilman että muodostuu kiteitä tai samentumaa, kirkkaina liuoksina. Keksinnön mukaisesti valmistetuilla liuoksilla on sen mukaan etuja stabiilisuuden ja parantuneen varastoitavuuden suhteen.

Sellaisia liuoksia ovat vesiliuokset, jotka voivat sisältää lisäksi myös tavallisia stabilisaattoreita, pus-

kurointiaineita sekä muita tavallisia fysiologisesti käyttökelpoisia apuaineita. Kyseessä ovat joko puhtaasti vesiliuokset tai vesiliuokset, joissa osa vedestä on korvattu yhdellä tai useammalla muulla fysiologisesti siedettävällä nestemäisellä aineella (korkeintaan 20 paino-%). Sellaisina nestemäisinä aineina kyseeseen tulevat esimerkiksi edullisesti C_2-C_4-alkanolit, nestemäiset polyetyleeniglykolit (esimerkiksi molekyylipainoon 1500 asti).

Farmaseuttisten antomuotojen valmistaminen atselastiinisuoloista tai niiden liuoksista tapahtuu standardimenetelmien mukaisesti.

Niin voidaan valmistaa liuoksia, tinktuuroja, lotioneja, emulsioita, hyytelöitä, voiteita, salvoja, shampoita ja laastareita.

Atselastiinin pitoisuudet (emäksen suhteen) voivat olla esimerkiksi 0,1 - 50 paino-%, edullisesti 1 - 20 paino-%, erityisesti 2 - 10 paino-% tai myös 3 - 5 paino-%. Suuret pitoisuudet 20 - 50 paino-% liuoksissa (erityisesti vesiliuoksissa) tulevat kyseeseen erityisesti atselastiiniglukonaatille. On itsestäänselvää, että glukonaattia voidaan käyttää myös pienempinä pitoisuuksina kuin 20 paino-%. Liuosten pitoisuudet 20 painoprosenttiin saakka tulevat kyseeseen erityisesti asetaatille ja laktaatille. Liuosten pitoisuudet 5 prosenttiin saakka tulevat kyseeseen erityisesti malaatille. Yksittäisille suoloille liuoksissa (erityisesti vesiliuoksissa) tulevat kyseeseen erityisesti seuraavat pitoisuudet:

atselastiiniglukonaatti: 0,1-50, edullisesti 1-50 paino-%
atselastiiniasetaatti: 0,1-20, edullisesti 1-20 paino-%
atselastiinilaktaatti: 0,1-20, edullisesti 1-20 paino-%
atselastiinimalaatti: 0,1-5, edullisesti 1-3 paino-%

Näiden lääkemuotojen etu on toisaalta parantuneessa stabiilisuudessa. Tähän asti tunnetuista suoloista valmistettuihin lääkemuotoihin verrattuna ei tapahdu kiteiden

erottumista eikä emulsion erottumista. Toinen etu on niiden parantunut teho, joka johtuu atselastiini suuremmasta pitoisuudesta ja myös kohonneesta läpäisevyydestä ihon ja limakalvon läpi.

Farmaseuttiset koostumukset ja lääkkeet sisältävät vaikuttavana aineena atselastiinia tai sen fysiologisesti siedettäviä suoloja. Vaikuttava aine on mahdollisesti seoksena muiden farmakologisesti tai farmaseuttisesti vaikuttavien aineiden kanssa. Lääkkeiden valmistus tapahtuu tunnetulla tavalla, jolloin voidaan käyttää tunnettuja ja tavallisia farmaseuttisia apuaineita sekä muita tavallisia kantaja- ja laimennusaineita.

Sellaisina kantaja- ja apuaineina kyseeseen tulevat esimerkiksi sellaiset aineet, joita on suositeltu tai esitetty seuraavissa kirjallisuusviitteissä apuaineina farmasiaan, kosmetiikkaan ja niihin liittyville alueille: Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie, osa 4 (1953), sivut 1 - 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, osa 52 (1963), sivu 918 ja siitä eteenpäin, H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., vihko 2, 1961, sivu 72 ja siitä alkaen; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1981.

Esimerkkejä näistä ovat gelatiinit, luonnolliset sokerit kuten ruokosokeri tai maitosokeri, lesitiini, pektiini, tärkkelys (esimerkiksi maissitärkkelys), syklodekstriinit ja syklodekstriinijohdannaiset, polyvinyylipyrrolidoni, polyvinyyliasetaatti, gelatiinit, arabikumi, alginihappo, tyloosi, talkki, liekojauhe (lykopodium), piihappo (esimerkiksi kolloidinen), selluloosa, selluloosajohdannaiset (esimerkiksi selluloosaeetterit, joissa selluloosa-hydroksyyliryhmät on osittain eetteröity alemmilla tyydyttyneillä alifaattisilla alkoholeilla ja/tai alemmilla tyydyttyneillä alifaattisilla oksialkoholeilla, esi-

merkiksi metyylioksipropyyliselluloosa, metyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti); rasvahapot sekä rasvahappojen magnesium-, kalsium- tai alumiinisuolat, joissa on 12 - 22 C-atomia, erityisesti tyydyttyneiden rasvahappojen suolat (esimerkiksi stearaatit), emulgaattorit, öljyt ja rasvat, erityisesti kasvirasvat, esimerkiksi maapähkinäöljy, risiiniöljy, oliiviöljy, seesamöljy, puuvillansiemenöljy, maissiöljy, vehnänalkioöljy, auringonkukkaöljy, turskanmaksaöljy, joista kukin voi olla myös hydrattu; tyydyttyneiden rasvahappojen $C_{12}H_{24}O_2$ - $C_{18}H_{36}O_2$ ja niiden seosten mono-, di- ja triglyseridit), farmaseuttisesti siedettävät yksi- ja moniarvoiset alkoholit ja polyglykolit kuten polyetyleeniglykoli sekä niiden johdannaiset, alifaattisten tyydyttyneiden tai tyydyttymättömien rasvahappojen (2 - 22 C-atomia, erityisesti 10 - 18 C-atomia) esterit yksiarvoisten alifaattisten alkoholien (1 - 20 C-atomia) tai moniarvoisten alkoholien kuten glykoleenin, glyseriinin, dietyleeniglykolin, pentaerytriitin, sorbiitin, manniitin yms. kanssa, jotka voivat olla mahdollisesti myös eetteröityjä, sitruunahapon esterit primaaristen alkoholien kanssa, etikkahappo, bentsyylibentsoaatti, dioksolaani, glyseriiniformaalit, tetrahydrofurfuryylialkoholi, polyglykolieetterit C_1-C_{12}-alkoholien kanssa, dimetyyliasetamidi, laktamidit, laktaatit, etyylikarbonaatit, silikonit (erityisesti keskiviskoosiset polydimetyylisiloksaanit).

Liuosten valmistuksessa kyseeseen tulevat esimerkiksi vesi ja fysiologisesti siedettävät orgaaniset liuottimet, kuten esimerkiksi etanoli, 1,2-propyleeniglykoli, polyglykolit ja niiden johdannaiset, dimetyylisulfoksidi, rasva-alkoholit, triglyseridit, glyseriini, osittaisesterit, parafiinit yms.

Injektoitaviin liuoksiin tai suspensioihin kyseeseen tulevat esimerkiksi ei-toksiset parenteraalisesti siedettävät laimennusaineet tai liuottimet, kuten esimer-

kiksi: vesi, 1,3-butaanidioli, etanoli, 1,2-propyleeniglykoli, polyglykolit seoksena veden kanssa, Ringerin liuos, isotoninen keittosuolaliuos tai myös kovetetut öljyt mukaan lukien synteettiset mono- tai diglyseridit tai rasvahapot kuten oleiinihappo.

Valmistettaessa valmisteita voidaan käyttää tunnettuja ja tavallisia liukenemista helpottavia aineita ja emulgaattoreita. Liukenemista helpottavina aineina ja emulgaattoreina kyseeseen tulevat: polyvinyylipyrrolidoni, sorbitaanirasvahappoesterit kuten sorbitaanitrioleaatti, fosfatidit kuten lesitiini, akaasia, tragantti, polyoksietyloitu sorbitaanimono-oleaatti ja muut etoksyloidut sorbitaanin rasvahappoesterit, polyoksietyloidut rasvat, polyoksietyloidut oleotriglyseridit, linolisoidut oleotriglyseridit, polyetyleenioksidi-kondensaatiotuotteet rasvaalkoholeista, alkyylifenoleista tai rasvahapoista tai myös 1-metyyli-3-(2-hydroksietyyli)imidatsolidoni-(2). Polyoksietyloitu tarkoittaa tällöin, että kyseiset aineet sisältävät polyoksietyleeniketjuja, joiden polymeroitumisaste on tavallisesti 2 - 40 ja erityisesti 10 - 20. Sellaisia polyoksietyloituja aineita voidaan saada esimerkiksi saattamalla hydroksyyliryhmiä sisältävät yhdisteet (esimerkiksi mono- ja diglyseridit tai tyydyttymättömät yhdisteet kuten esimerkiksi sellaiset, jotka sisältävät öljyhappo-ryhmiä) reagoimaan etyleenioksidin kanssa (esimerkiksi 40 mol etyleenioksidia moolia kohti glyseridiä).

Esimerkkejä oleotriglyserideistä ovat oliiviöljy, maapähkinäöljy, risiiniöljy, seesamöljy, puuvillansiemenöljy, maissiöljy. Katso myös Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 1971, s. 191-195.

Lisäksi on mahdollista lisätä säilöntäaineita, stabilisaattoreita, puskurointiaineita, esimerkiksi kalsiumvetyfosfaattia, kolloidista alumiinihydroksidia, väriaineita, antioksidantteja ja kompleksinmuodostajia (esi-

merkiksi etyleenidiamiinitetraetikkahappoa) yms. Vaikuttavan aineen molekyylien stabiloimiseksi pH-arvo on mahdollisesti säädettävä alueelle n. 3 - 7 fysiologisesti siedettävillä hapoilla tai puskureilla. Tavallisesti mahdollisimman neutraali - heikosti hapan pH-arvo on edullinen.

Nyt käytettävien valmisteiden valmistuksessa kyseeseen tulevat edellä mainitut aineet ja siveltävät tai nestemäiset hiilivedyt kuten vaseliini tai parafiini tai parafiinihiilivedyistä ja polyetyleenistä muodostuneet hyytelöt, kasvi- tai eläinperäiset rasvat ja öljyt, jotka voivat olla osittain hydrattuja, tai synteettiset rasvat kuten rasvahappojen C_8-C_{18} glyseridit, lisäksi mehiläisvaha, setyylipalmitaatti, villavaha, villavaha-alkoholit; rasva-alkoholit kuten setyylialkoholi, stearyylialkoholi, polyetyleeniglykolit, joiden molekyylipaino on 200 - 20 000; juoksevat vahat kuten isopropyylimyristaatti, isopropyylistearaatti, etyylioleaatti; emulgaattorit kuten steariinihapon tai palmitiinihapon natrium-, kalium-, ammoniumsuolat sekä trietanoliamiinistearaatti, öljyhapon alkalisuolat, risinolihappo, sulfuroitujen rasva-alkoholien suolat kuten natriumlauryylisulfaatti, natriumsetyylisulfaatti, natriumstearyylisulfaatti, sappihapon suolat, sterolit kuten kolesteroli, moniarvoisten alkoholien osittaisrasvahappoesterit kuten etyleeniglykolimonostearaatti, glyserolimonostearaatti, pentaerytriittimonostearaatti, sorbitaanin osittaisrasvahappoesterit, polyoksietyleenisorbitaanin osittaisrasvahappoesterit, polyoksietyleenin sorbitolieetterit, polyoksietyleenin rasvahappoesterit, polyoksietyleenin rasva-alkoholieetterit, sakkaroosin rasvahappoesterit, polyglyserolin rasvahappoesterit, lesitiini.

Antioksidantteina käytetään esimerkiksi natriummetabisulfiittia, askorbiinihappoa, sappihappoa, sappihapon alkyyliestereitä, butyylihydroksianisolia, nordihydroksi-

guajareettihappoa, tokoferoleja sekä tokoferoleja + synergistejä (aineita, jotka sitovat raskasmetalleja kompleksinmuodostuksen avulla, esimerkiksi lesitiini, askorbiinihappo, fosforihappo). Synergistien lisäys kohottaa tokoferolien antioksidatiivista vaikutusta huomattavasti.

Säilöntäaineina kyseeseen tulevat esimerkiksi sorbiinihappo, p-hydroksibentsoehappoesterit (esimerkiksi alempialkyyliesterit), bentsoehappo, natriumbentsoaatti, trikloori-isobutyylialkoholi, fenoli, kresoli, bentsetoniumkloridi ja formaliinijohdannaiset.

Vaikuttavien aineiden farmaseuttinen ja galeeninen käsittely tapahtuu tavallisten standardimenetelmien mukaisesti. Vaikuttava(t) aine(et) ja apu- tai kantaja-aineet esimerkiksi sekoitetaan hyvin hämmentämällä tai homogenoimalla (esimerkiksi käyttäen tavallisia sekoittimia), jolloin tavallisesti työskennellään lämpötiloissa 20 - 80 °C, edullisesti 20 - 50 °C, erityisesti huoneenlämpötilassa. Muuten viitataan seuraavaan vakioteokseen: Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978.

Anto voi tapahtua iholle tai limakalvolle tai kehon sisälle, esimerkiksi suun kautta, suoliston kautta, keuhkojen kautta, peräsuoleen, nenän kautta, emättimeen, kielen alle, laskimoon, valtimoon, sydämen sisään, lihakseen, vatsaontelon sisäisesti, iholle, ihon alle.

Parenteraalisten valmistemuotojen yhteydessä kyseessä ovat erityisesti steriilit tai steriloidut tuotteet.

Jos käytetyt hapot sisältävät optisesti aktiivisia hiiliatomeja, keksinnön mukaiset suolat voivat olla rasemaatteina, mahdollisina diastereomeerisinä muotoina sekä optisesti aktiivisina oikealle tai vasemmalle kiertävinä muotoina. Valmistus tapahtuu käyttämällä lähtöainehappojen vastaavia rasemaatteja tai optisesti aktiivisia muotoja tai jälkeen päin suoritettavaa rasemaattilohkaisua tai

keksinnön mukaisten suolojen erotusta tähän tarkoitettujen tavallisten menetelmien mukaisesti.

Asetaatin, malaatin, laktaatin ja glukonaatin IR-spektrit on esitetty kuvassa 1, kuvassa 2, kuvassa 3 ja kuvassa 4.

Keksinnön mukaisten atselastiinisuolojen farmakologinen vaikutus vastaa atselastiinin vaikutusta (esimerkiksi atselastiinihydrokloridin vaikutusta). Ne ovat siis antiallergisesti (histaminolyyttisesti) ja astmaa ennalta ehkäisevästi vaikuttavia. Lisäksi niillä on myös kuten atselastiinilla tulehduksia estäviä ja sytoprotektiivisia vaikutuksia ja ne tehoavat psoriasis-sairauksiin. Tulehdussairauksista kyseeseen tulevat erityisesti myös Colitis ulcerosa ja sen sukuiset sairaudet (esimerkiksi Morbus Crohn, tulehdukselliset suolisairaudet (inflammatory bowel disease), mahakatarri, pehmytosareuma, tulehdukselliset ja degeneratiiviset reuman muodot).

Histaminolyyttisestä ja antiallergisesta vaikutuksesta: Keksinnön mukaisille suoloille on tunnusomaista erinomaisen hyvä vaikutus annettaessa parenteraalisesti ja ennen kaikkea oraalisesti sekä pitkä vaikutuksen kesto (esimerkiksi marsun histamiiniaerosolikokeessa tai ihmisen histamiini- tai histamiininvapauttaja-paukamatestissä). Marsulla testattiin histaminolyyttistä (antiallergista) vaikutusta histamiiniaerosolikokeessa. Eläimet hengittivät histamiinidihydrokloridin vesiliuoksen aerosolia (pitoisuus 4 mg/ml). Inhalointi johti käsittelemättömillä eläimillä 2 min:n aikana mitä vaikeimpaan hengenahdistukseen (tukehtumiskouristuksia, kylkiasento). Astmaa estävä vaikutus voidaan määrittää esimerkiksi Screening-mallilla "Ovalbumin-Asthma" antamalla ainetta valveilla oleville marsuille 2 tuntia ennen allergian aiheuttamista. Keksinnön mukaisille suoloille ED_{50}-arvo tässä kokeessa on keskimäärin 0,3 mg/kg.

Histaminolyyttisen vaikutuksen osoittamiseksi aineita annettiin 8 - 10 eläimen ryhmille ihon alle tai suun kautta. Sen jälkeen eläimet saatettiin erilaisiksi ajoiksi histamiiniaerosolin vaikutuksen alaisiksi. Aine todettiin suojaavaksi, jos eläimet kestivät aerosolin inhalointia 10 min ajan ilman vaikeaa hengenahdistusta (kylkiasento). Analysointia varten määritettiin Probit-analyysin avulla annoslogaritmin ja suojan yleisyyden suhteesta keskimääräinen tehokas annos (DE 50 {mg/kg}.

Vaikutus käy ilmi seuraavista taulukoista.

Histaminolyyttinen vaikutus marsun histamiiniaerosolikokeessa, anto ihon alle 1 tunti (1 h) ennen aerosolia.

Keksinnön mukaiset yhdisteet 0,031H DE 50 (mg/kg).

Histaminolyyttinen vaikutus marsun histamiiniaerosolikokeessa, anto suun kautta 2 tuntia (2 h) ja 8 tuntia (8 h) ennen aerosolia.

	DE 50 (mg/kg)	
	2 h -arvo	8 h -arvo
Keksinnön mukaiset yhdisteet	0,037	0,029

Tulehduksia estävästä ja sytoprotektiivisestä vaikutuksesta:

Esimerkiksi arakidonihapolla aiheutetussa hiirenkorvaödeemassa käytettäessä annosta 3 mg oraalisesti/kg ruumiinpainoa hiirellä saavutetaan 20 - 30 -prosenttinen ödeeman esto ja paikallisesti annettaessa käytettäessä annosta 0,25 mg/ hiirenkorva 30 - 40 -prosenttinen esto. Rotanjalkaödeemassa (saatu aikaan karrageeninilla, jalan tilavuuden määritys tunnin kuluttua) käytettäessä esimerkiksi suun kautta annettavaa annosta 3,5 - 4,5 mg/kg rotan ruumiinpainoa saavutetaan 50-prosenttinen esto ödeeman muodostumisessa. Alin jo tehokas annos edellä esitetyissä eläinkokeissa on esimerkiksi 1 - 2 mg/kg suun kautta ja 10 mg/kg paikallisesti käytettynä (10 mg/kg vastaa noin 0,25 mg/cm^2 kehonpinta-alaa). Keksinnön mukaiset yhdisteet estä-

vät myös indometasiinilla laukaistua haavaista suolitulehdusta rotalla (P. Del Soldato et al., Agents and Actions, osa 16, 5, Birkhäuser Verlag, Basel 1985, sivut 393-396) annosalueella esimerkiksi 8 - 80 mg/kg annoksesta riippuen. Tämä malli osoittaa erityisesti vaikutuksen Colitis ulcerosassa. Esimerkiksi käytettäessä edellä mainittua koemenetelmää, niin että annetaan kulloinkin 50 mg/kg rotan ruumiinpainoa 5 kertaa suun kautta (antokaavio Del Soldaton mukaan) saavutetaan noin 50-prosenttinen tulehduksen esto.

Vaikutuksesta psoriasis-sairauksiin ja tämän vaikutuksen tutkimisesta:

Hiiret (keskimääräinen paino 25 g) saivat 7 päivän ajan päivittäin 1 mg/kg keksinnön mukaista suolaa suun kautta. Kahdeksantena päivänä ylin ihokerros poistettiin hiekkapaperilla. Tästä mekaanisesta ärsytyksestä ja ylimmän ihokerroksen poistamisesta syntyy akuutti reaktio, jolla on morfologisia yhtäläisyyksiä psoriaattisten reaktioiden kanssa. Lisäksi leukotrieenipitoisuus nousee dermiksessä ja epidermiksessä. Tämä edeltää prostaglandiinipitoisuuden alenemista. Myös nämä reaktiot ovat psoriasikselle tyypillisiä. Suorittamalla esikäsittely keksinnön mukaisilla suoloilla näitä muutoksia ei tapahtunut. Nämä normalisoivat tai jopa alentavat dermaalista tai epidermaalista leukotrieenipitoisuutta ja kohottavat prostaglandiinien pitoisuutta.

Esimerkki 1

Liuos, joka sisältää 3,47 % atselastiiniasetaattia (vastaa 3 % atselastiinia)

86,24 ml 1 M etikkahappoa sekoitetaan hämmentämällä 850 ml:n kanssa puhdistettua vettä. Seokseen lisätään 30 g atselastiinia ja sekoitetaan niin kauan, että muodostuu kirkas liuos. Sen jälkeen täydennetään tilavuus arvoon 1000 ml puhdistetulla vedellä.

Saadun liuoksen pH-arvo on 5,5, atselastiinin ja etikkahapon moolisuhde on 1 : 1,1.

Esimerkki 2

Voide, joka sisältää 5,785 % atselastiiniasetaattia (vastaa 5 % atselastiinia)

50 g polyoksietyleeni-40-stearaattia (kauppanimi: Myrj^R 52), 80 g setyylistearyylialkoholia, 200 g valkoista vaseliinia, 150 g raskasjuoksuista parafiinia ja 5 g polydimetyylisiloksaania (Dimethicone) sulatetaan yhteen homogenointilaitteessa lämpötilassa 80 °C. Sulatteeseen liuotetaan 1,26 g metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 0,533 g propyyli-4-hydroksibentsoaattia. 298,207 g puhdistettua vettä kuumennetaan lämpötilaan 70 °C ja siihen liuotetaan 1,4 g metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 0,6 g propyyli-4-hydroksibentsoaattia. Tähän liuokseen lisätään 163 g 1 M etikkahappoa. Saatuun liuokseen liuotetaan 50 g atselastiinia. Lämpötilaltaan n. 70 °C olevaan liuokseen lisätään hitaasti ja koko ajan sekoittaen edellä saatu, noin lämpötilaan 80 °C temperoitu rasvasulate. Syntynyt emulsio homogenoidaan ja jäähdytetään huoneenlämpötilaan koko ajan sekoittaen.

Emulsion pH-arvo on 5,2, atselastiinin ja etikkahapon moolisuhde 1 : 1,25.

Esimerkki 3

Voide, joka sisältää 3,71 % atselastiinilaktaattia (vastaa 3 % atselastiinia)

470,877 g puhdistettua vettä lämmitetään noin lämpötilaan 70 °C ja siihen liuotetaan 1,4 g metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 0,6 g propyyli-4-hydroksibentsoaattia. Tähän liuokseen lisätään 10,33 g 90-prosenttista maitohappoa ja liuokseen liuotetaan 30 g atselastiinia koko ajan sekoittaen. Lämpötilaltaan noin 70 °C olevaan liuokseen lisätään hitaasti ja koko ajan sekoittaen lämpötilaan noin 80 °C temperoitu rasvasulate esimerkistä 2. Syntynyt

emulsio homogenoidaan ja jäähdytetään huoneenlämpötilaan koko ajan sekoittaen.

Emulsion pH-arvo on 4,5, atselastiinin ja maitohapon moolisuhde 1 : 1,1.

Esimerkki 4

Hyytelö, joka sisältää 15,13 % atselastiiniglukonaattia (vastaa 10 % atselastiinia)

796,3 g puhdistettua vettä lämmitetään noin lämpötilaan 70 °C ja siihen liuotetaan 1 g metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 0,4 g propyyli-4-hydroksibentsoaattia. Liuokseen liuotetaan sen jälkeen 58,3 g glukonihappo-delta-laktonia. Liuosta pidetään 1 tunti lämpötilassa 70 °C, jolloin glukonihapppo-delta-laktoni hydrolysoituu glukonihapoksi. Sen jälkeen liuokseen liuotetaan 100 g atselastiinia. Huoneenlämpötilaan jäähdytettyyn liuokseen lisätään peräkkäin 20 g polyoksietyleeni-(20 mol etyleenioksidia)-sorbitaanilauraattia (Polysorbat 20) ja 24 g hydroksietyyliselluloosaa (molaarinen substituutioaste 2,5, 2-prosenttisen liuoksen viskositeetti 100 000 mPa·s). Sen jälkeen sekoitetaan niin kauan, että muodostuu kirkas hyytelö.

Hyytelön pH-arvo: 4,0

Atselastiinin ja glukonihapon moolisuhde 1 : 1,25.

Esimerkki 5

Rasvavoide, joka sisältää 4,05 % atselastiinimalaattia (vastaa 3 % atselastiinia)

779,5 g valkoista vaseliinia ja 30 g polyoksietyleeni-20-stearyylieetteriä (kauppanimi Brij®78) sulatetaan yhteen lämpötilassa noin 75 °C. 40,5 g atselastiinimalaattia suspendoidaan 150 g:an raskasjuoksuista parafiinia. Tähän suspensioon lisätään edellä saatu sulate koko ajan sekoittaen. Sen jälkeen voide jäähdytetään huoneenlämpötilaan koko ajan sekoittaen.

Patenttivaatimukset:

1. Atselastiinin suoloja, t u n n e t t u j a siitä, että ne ovat muodostuneet etikkahapon, glukonihapon, maitohapon tai omenahapon kanssa.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että atselastiini saatetaan reagoimaan liuottimessa tai ilman liuotinta lämpötiloissa 20 - 140 °C etikkahapon, glukonihapon, glukonihappo-δ-laktonin, maitohapon tai omenahapon kanssa.

3. Lääkkeitä, t u n n e t t u j a siitä, että ne sisältävät patenttivaatimuksen 1 mukaisia suoloja mahdollisesti muiden tavallisten apu- ja kantaja-aineiden tai laimentimien kanssa.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukaisia lääkkeitä, t u n n e t t u j a siitä, että atselastiinipitoisuus atselastiiniemäksen suhteen on 1 - 50 paino-%, edullisesti 2 - 10 paino-%, erityisesti 3 - 5 paino-%.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukaisia lääkkeitä, (t u n n e t t u j a siitä, että kyseessä ovat patenttivaatimuksen 1 mukaisten keksinnön mukaisten suolojen liuokset, jolloin atselastiinipitoisuus emäksen suhteen) sellaisissa liuoksissa on 1 - 50 paino-%, edullisesti 2 - 10 paino-%, erityisesti 3 - 5 paino-%.

6. Menetelmä lääkkeiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista suolaa käsitellään edelleen tavallisten farmaseuttisten kantaja-aineiden ja/tai laimentimien tai muiden apuaineiden kanssa farmaseuttisiksi valmisteiksi tai saatetaan terapeuttisesti käyttökelpoiseen muotoon.

7. Menetelmä lääkkeen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista suolaa sekoitetaan tai homogenoidaan yhdessä tavallisten kantaja- ja/tai laimennus- tai apuaineiden

kanssa lämpötiloissa 0 - 120 °C, edullisesti 20 - 80 °C, ja mahdollisesti näin saatu seos valetaan sellaisten valmisteiden valmistamiseksi, jotka sisältävät annosteluyksikköä kohti 0,1 mg - 1 g, edullisesti 1 - 100 mg (lasketuna emäksen suhteen) patenttivaatimuksen 1 mukaista vaikuttavaa ainetta, vastaavan kokoisiin ontelomuotteihin, puristetaan tableteiksi tai täytetään vastaavan kokoisiin kapseleihin ja rakeistetaan ja sitten mahdollisesti lisäämällä muita tavallisia lisäaineita puristetaan tableteiksi tai täytetään kapseleihin.

8. Menetelmä lääkkeen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista suolaa sekoitetaan yhden tai useamman aineen kanssa seuraavista aineista: tärkkelys, syklodekstriini, urea, selluloosa, laktoosi, formaliini-kaseiini, modifioitu tärkkelys, magnesiumstearaatti, kalsiumvetyfosfaatti, piihappo, talkki, saatu seos rakeistetaan mahdollisesti vesiliuoksen kanssa, joka sisältää aineosina ainakin gelatiinia, tärkkelystä, polyvinyylipyrrolidonia, vinyylipyrrolidoni-vinyyliasetaatti-kopolymeraattia ja/tai polyoksietyleenisorbitaanimono-oleaattia, granulaatti homogenoidaan mahdollisesti yhden tai useamman edellä mainitun apuaineen kanssa ja seos puristetaan tableteiksi tai täytetään kapseleihin, jolloin tabletit tai kapselit sisältävät annosteluyksikössä aina 0,1 mg - 100 mg, edullisesti 1 - 20 mg patenttivaatimuksen 1 mukaista vaikuttavaa ainetta (emäksen suhteen).

9. Menetelmä lääkkeen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista suolaa sekoitetaan tai suspendoidaan tai homogenoidaan lämpötiloissa 31 - 65 °C sulatettuun kovaan rasvaan tai muihin, rasvahappoglyseridejä sisältäviin seoksiin ja sen jälkeen seos valetaan ontelomuotteihin tai täytetään kapseleihin, jolloin annosteluyksikkö sisältää 0,1 mg - 100 mg, edullisesti 0,5 - 20 mg patenttivaati-

muksen 1 mukaista vaikuttavaa ainetta (laskettuna emäksen suhteen).

10. Menetelmä lääkkeen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista suolaa homogenoidaan ja/tai emulgoidaan lämpötilassa 20 - 120 °C mahdollisesti yhden ja/tai useamman emulgaattorin ja/tai kompleksinmuodostajan läsnä ollessa seokseksi, joka sisältää 0,1 - 50 paino-% patenttivaatimuksen 1 mukaista vaikuttavaa ainetta, vähintään yhden tai useamman aineen kanssa seuraavista aineista: vesi, glyseriini, parafiini, vaseliini, alifaattinen alkoholi, jossa on 12 - 25 C-atomia, alifaattinen monokarboksyylihappo, jossa on 15 - 20 C-atomia, sorbitaanimonopalmitaatti, polyoksietyleenipolyolirasvahappoesteri, yksi- tai moniarvoinen pienimolekyylinen alifaattinen alkoholi, rasvahappoglyseridi, vaha, silikoni, polyetyleeniglykoli.

11. Menetelmä lääkkeen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukaista suolaa liuotetaan lämpötiloissa 20 - 100 °C mahdollisesti emulgaattorin läsnä ollessa veteen, fysiologisesti vaarattomiin alkoholeihin, dimetyylisulfoksidiin tai polyetyleeniglykoliin tai näiden seoksiin ja mahdollisesti niin saatuun liuokseen lisätään niin paljon vettä, alkoholia, dimetyylisulfoksidia tai polyetyleeniglykolia, että lopullinen liuos sisältää 1 - 50 paino-% patenttivaatimuksen 1 mukaista vaikuttavaa ainetta (laskettu emäksen suhteen).

12. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten suolojen käyttö lääkkeiden valmistukseen.

Fig. 1

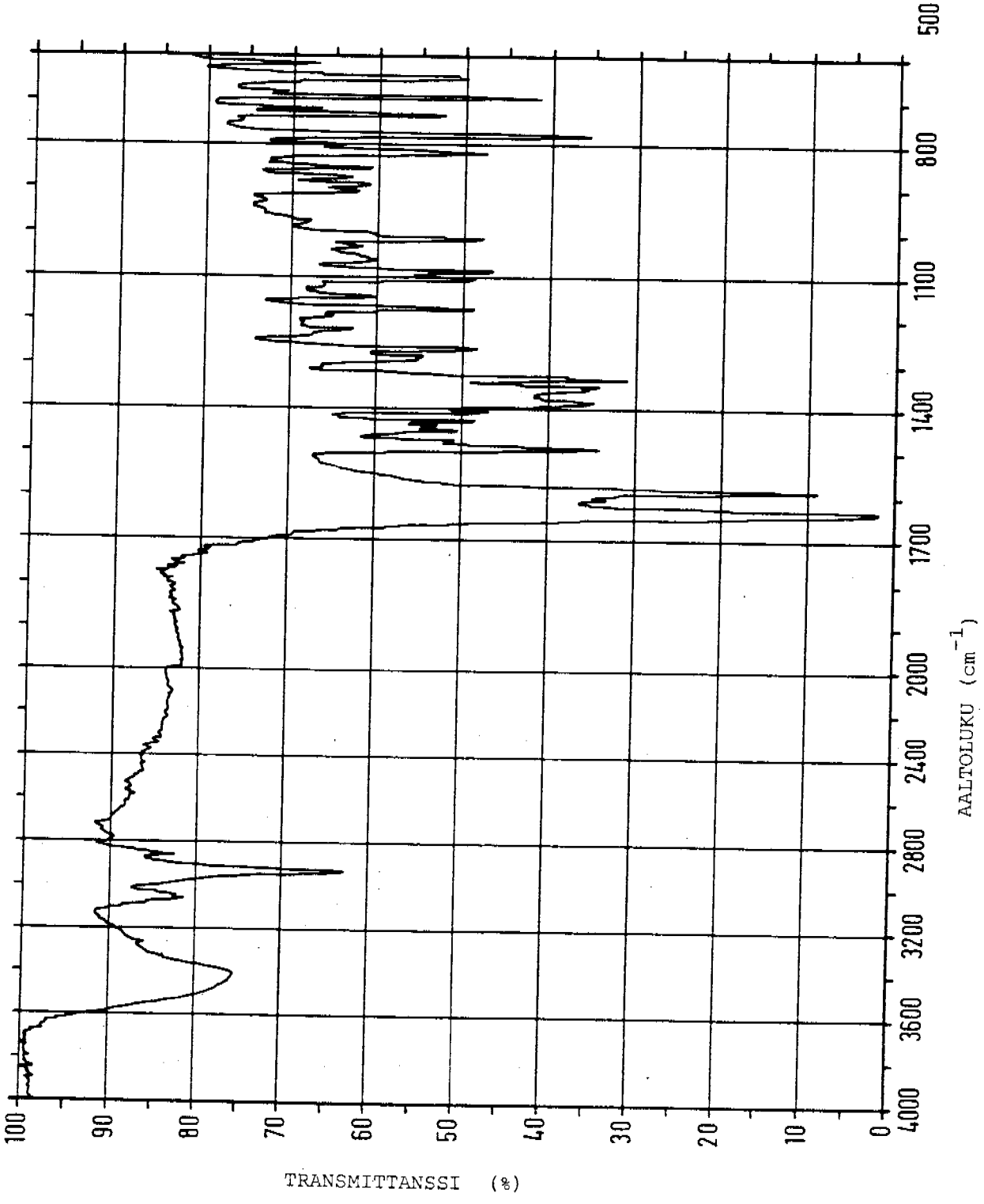

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
TRANSMITTANSSI (%)
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1700
1400
1100
800
500
AALTOLUKU (cm^{-1})

Fig. 2

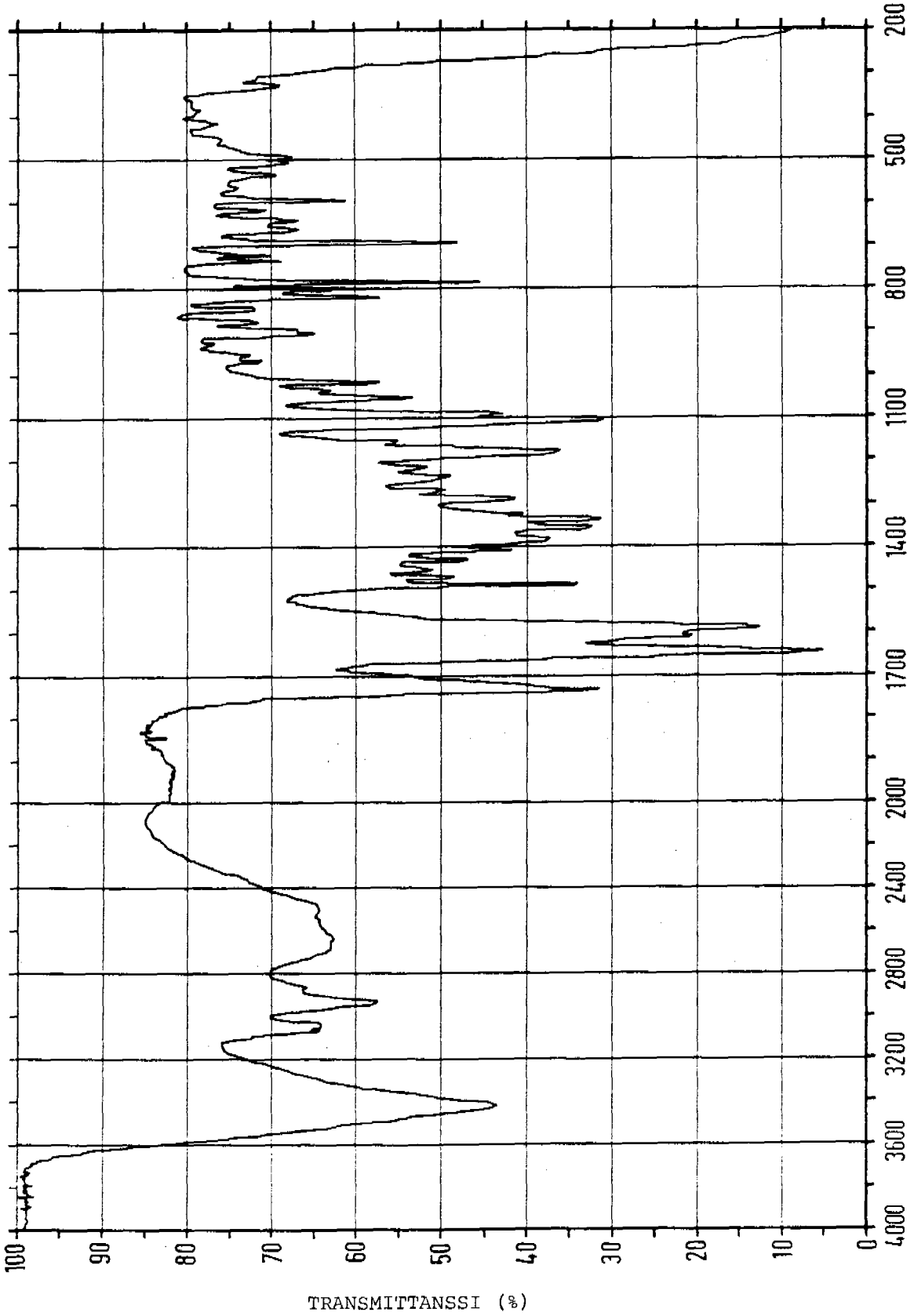

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
TRANSMITTANSSI (%)
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1700
1400
1100
800
500
200
AALTOLUKU (cm^{-1})

Fig. 3

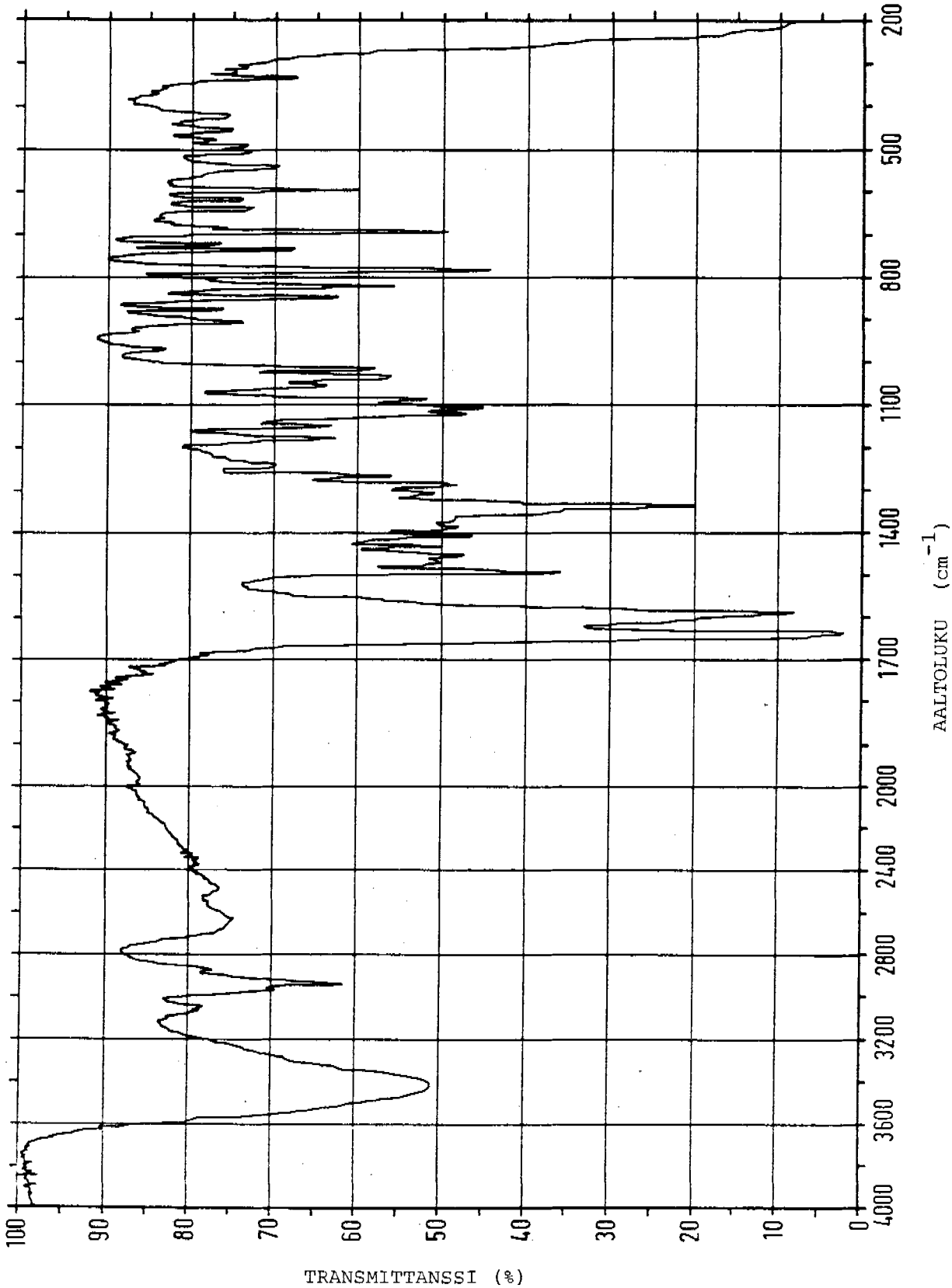
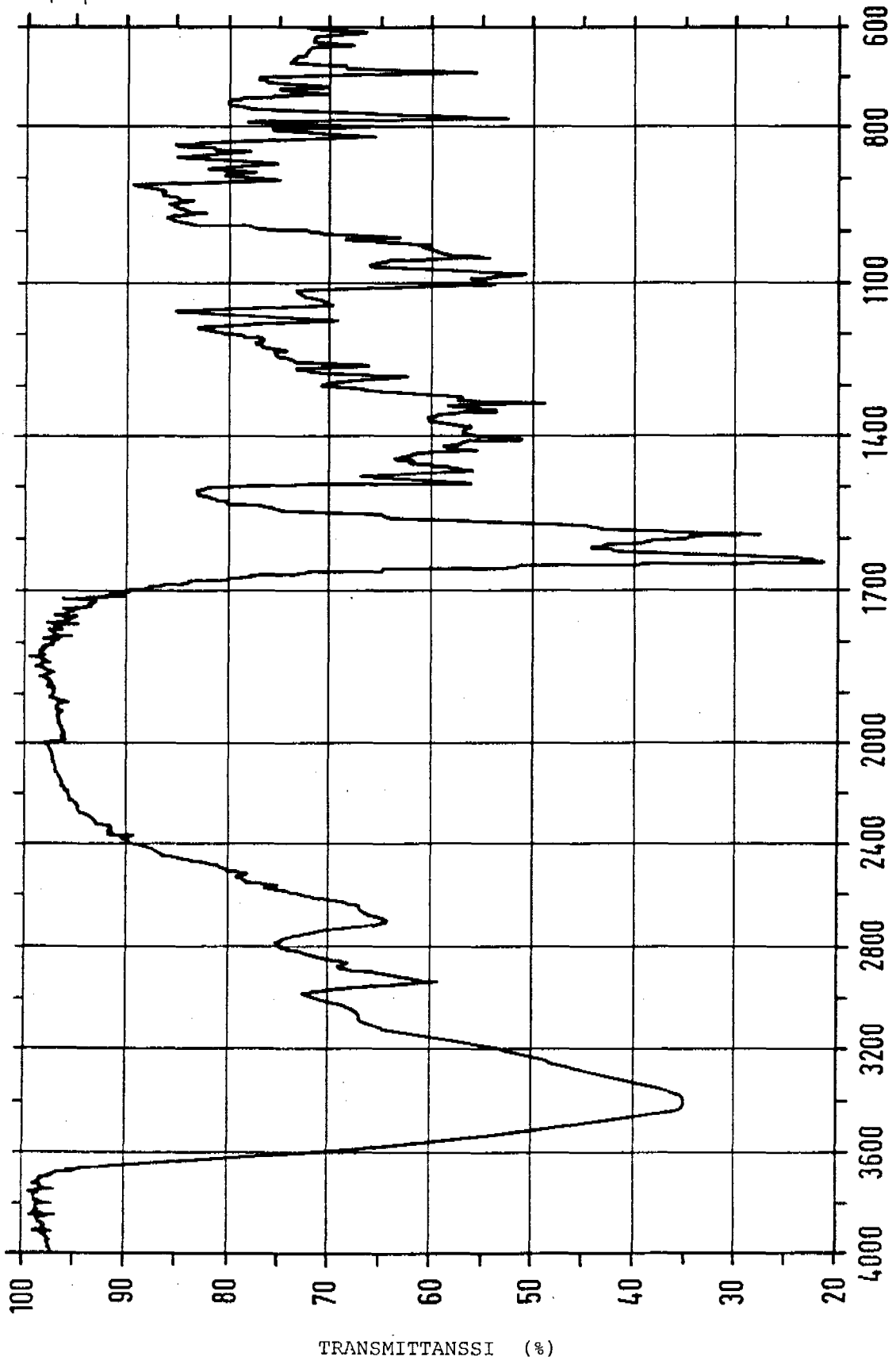

TRANSMITTANSSI (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1700
1400
1100
800
500
200
AALTOLUKU (cm^{-1})

Fig. 4


100
90
80
70
60
50
40
30
20
TRANSMITTANSSI (%)
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1700
1400
1100
800
600
AALTOLUKU (cm^{-1})

Hak.n:o 902244

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

10.12.93

Allekirjoitus