

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 803846 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **803846**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.12.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.12.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.08.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

07.02.1980 CH 983/80

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F Hoffmann-La Roche & Co, Basel Switzerland, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Boguth, Walter, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Hirth, Georges, Huningue, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Farmaseuttiset valmisteet.

Farmaceutiska produkter.

Farmaseuttiset valmisteet

Keksintö koskee farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät glyseriini-alempi-alkyylietteriä liuottimena. Keksintö koskee edelleen glyseriini-alempi-alkyylietterien käyttöä liuottimena farmaseuttisissa valmisteissa. Tähän mennessä farmaseuttisille valmisteille ehdotetut ja niissä käytetyt vastaavat liuottimet eivät ole täysin tyydyttäviä, mitä tulee erilaisiin ominaisuuksiin, esim. liuottamiskykyyn, sekoittuvuuteen muiden liuottimien kanssa ja erityisesti fysiologiseen siedettävyyteen. Tällaisten kaupan olevien farmaseuttisten liuottimien haittapuolia on kuvattu esimerkiksi saksalaisessa julkaisussa 2 708 419. Mainitussa julkaisussa kuvataan 1,2-butaanidioli-1-metyylieetterin edullisia ominaisuuksia liuottimena farmaseuttisia tarkoituksia varten. Tällä välin on käynyt ilmi, että tämä yhdiste aiheuttaa muutoksia veressä.

Nyt havaittiin, että glyseriini-alempi-alkyylietterit ovat erityisen hyvin farmaseuttisiin tarkoituksiin soveltuvia liuottimia, koska niillä on erittäin hyvä liuottamiskyky, se sekoittuvat muihin farmaseuttisiin liuottimiin ja ne ovat fysiologisesti paremmin siedettäviä kuin 1,2-butaanidioli-1-metyylieetteri.

Erityisen hyvin tarkoitukseen soveltuvia ovat glyseriini-mono- ja dialempi-alkyylietterit. Esimerkkejä tällaisista eettereistä ovat glyseriini-1-metyylieetteri, glyseriini-1-etyylieetteri, glyseriini-1,2-dimetyylieetteri ja glyseriini-1,3-dimetyylieetteri.

Edullisina pidetään glyseriini-1-metyylieetteriä, glyseriini-1,3-dimetyylieetteriä ja erityisesti glyseriini-1,2-dimetyylieetteriä.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää vaikuttavia aineita kuten sulfonamideja, esim. sulfametoksatsolia, sulfadoksiinia, sulfamoksolia, sulfa-

tiatsiiniä; tarkoituksenmukaisesti siedettävänä suoloina; tai sulfonamidien vaikutusta tehostavia aineita, esim. trimetopriimiä tai diaveridiiniä; tai bentsodiatsepiinejä, esim. diatsepaamia, oksatsepaamia tai klooridiatsepoksidia; tai vitamiineja, esim. vitamiini A-asetaattia, K₁-vitamiinia tai E-vitamiinia. Erityisen mielenkiintoisia ovat farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät sulfametoksatsolia, trimetopriimiä ja glyseriini-1-metyylieetteriä tai diatsepaamia ja glyseriini-1,2-dimetyylieetteriä.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää muita fysiologisesti hyväksyttäviä liuottimia, esim. vettä tai fysiologista keittosuolaliuosta. Erityisen mielenkiintoisia ovat farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät 50-80 % glyseriini-alempi-alkyyylieetteriä ja 50-20 % vettä.

Keksinnön mukaisten farmaseuttisten valmisteiden liuottamisominaisuuksia voidaan mahdollisesti parantaa lisäämällä etanolia, esim. 5-10 % etanolia. Edelleen todettiin, että valmisteissa, joiden vesipitoisuus on korkeampi, ja jotka sisältävät veteen huonosti liukenevaa vaikuttavaa ainetta, voidaan stabiilisuutta parantaa varastoitaessa jos valmisteita kuumennetaan lyhyen aikaan, esim. 10 minuutin ajan 120^o:seen.

Keksinnön mukaisia farmaseuttisia valmisteita voidaan saada siten, että farmaseuttinen vaikuttava aine liuotetaan glyseriini-alempi-alkyyylieetteriin, mahdollisesti lisäten vettä, tai vettä ja etanolia.

Keksinnön mukaisia valmisteita voidaan käyttää erityisesti injektio-oliuksina, esimerkiksi vaikuttavien aineiden intravenöösiin tai intramuskulaariseen antoon.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä edelleen.

Esimerkki 1

1 g sulfametoksatsolia liuotetaan heikosti lämmit-
tään 1 ml:aan 4N natronlipeätä. Tähän liuokseen lisä-
tään sekoittaen 0,2 g trimetopriimiä 3,5 ml:ssa gly-
5 seriini-1-metyylieetteriä, jolloin tulokseksi saadaan
kirkas liuos. Liuos suodatetaan mahdollisesti steriilis-
ti ja täytetään ampulleihin.

Esimerkki 2

10 mg diatsepaamia liuotetaan 1,2 ml:aan glyserii-
ni-1,2,-dimetyylieetteriä. Liuokseen lisätään 0,8 ml
vettä, mahdollisesti suodatetaan steriilisti ja täyte-
tään ampulleihin.

Esimerkki 3

15 10 mg diatsepaamia liuotetaan 1,5 ml:aan glyserii-
ni-1-metyylieetteriä. Liuokseen sekoitetaan 0,5 ml
vettä, mahdollisesti suodatetaan steriilisti ja täyte-
tään ampulleihin.

Esimerkki 4

20 10 mg diatsepaamia liuotetaan 1,2 ml:aan glyserii-
ni-1-etyylieetteriä. Liuokseen sekoitetaan 0,8 ml vet-
tää, mahdollisesti suodatetaan steriilisti ja täytetään
ampulleihin.

Esimerkki 5

25 15 mg vitamiini A-asetaattia liuotetaan 1 ml:aan
glyseriini-1-metyylieetteriä. Liuos suodatetaan mahdol-
lisesti steriilisti ja täytetään ampulleihin.

Esimerkki 6

30 200 mg K₁-vitamiinia liuotetaan 1 ml:aan glyserii-
ni-1,2-dimetyylieetteriä. Liuos suodatetaan mahdollises-
ti steriilisti ja täytetään ampulleihin.

Esimerkki 7

200 mg E-vitamiinia liuotetaan 1 ml:aan glyseriini-
1,2-dimetyylieetteriä. Liuos suodatetaan mahdollisesti
steriilisti ja täytetään ampulleihin.

Esimerkki 8

1 g sulfametoksatsolia liuotetaan heikosti lämmit-
tään 1 ml:aan 4N natronlipeätä. Tähän liuokseen lisätään
hyvin sekoittaen 0,2 g trimetopriimiä 3,05 ml:ssa gly-
5 seriini-l-metyylietteriä ja 0,45 ml puhdasta alkoholia,
jolloin tulokseksi saadaan kirkas liuos.

Esimerkki 9

1 g sulfadoksiinia liuotetaan vähän lämmittäen
1 ml:aan 3,3N natronlipeätä. Tähän liuokseen lisätään
10 hyvin sekoittaen 0,2 g trimetopriimiä 3,05 ml:ssa gly-
seriini-l-metyylietteriä ja 0,45 ml puhdasta alkoholia,
jolloin saadaan kirkas liuos.

Esimerkki 10

10 mg diatsepaamia liuotetaan 0,9 ml:aan glyserii-
ni-l,2-dimetyylietteriä ja 0,1 ml:aan puhdasta alkoho-
lia ja hyvin sekoittaen lisätään 1 ml fysiologista keitto-
suolaliuosta. Saadaan kirkas liuos.

Esimerkki 11

10 mg diatsepaamia liuotetaan 0,8 ml:aan glyserii-
20 ni-l,3-dimetyylietteriä ja 0,1 ml:aan puhdasta alkoholia
ja hyvin sekoittaen lisätään 1,1 ml fysiologista keitto-
suolaliuosta. Saadaan kirkas liuos.

Esimerkki 12

10 mg diatsepaamia liuotetaan 0,9 ml:aan glyserii-
25 ni-l-etyylietteriä ja 0,1 ml:aan puhdasta alkoholia ja
yhdistetään 1,0 ml:n fysiologista keittosuolaliuosta kans-
sa kirkkaaksi liuokseksi.

Esimerkki 13

10 mg diatsepaamia liuotetaan 1,0 ml:aan glyserii-
30 ni-l-metyylietteriä ja 0,1 ml:aan puhdasta alkoholia
ja sekoitetaan 0,9 ml:n fysiologista keittosuolaliuosta
kanssa kirkkaaksi liuokseksi.

Esimerkki 14

15 mg vitamiini A-asetaatia liuotetaan 1 ml:aan
35 glyseriini-l-metyylietteriä huoneenlämpötilassa kirk-
kaaksi.

Esimerkki 15

200 mg K₁-vitamiinia liuotetaan 1 ml:aan glyseriini-1,2-dimetyylieetteriä, jolloin saadaan kirkas liuos.

5

Esimerkki 16

200 mg tokoferolia liuotetaan 1 ml:aan glyseriini-1,2-dimetyylieetteriä, jolloin tuloksena on kirkas liuos.

Patenttivaatimukset:

1. Tapa valmistaa farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät glyseriini-alempi-alkyylietteriä liuottimena, t u n n e t t u siitä, että farmaseuttinen vaikuttava aine liuotetaan glyseriini-alempi-alkyylietteriin, mahdollisesti lisäten vettä, tai vettä ja etanolia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jolloin glyseriini-alempi-alkyylietteri on glyseriini-mono-alempi-alkyylietteri tai glyseriini-di-alempialkyylietteri.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jolloin glyseriini-alempi-alkyylietteri on glyseriini-1,2-dimetyylietteri, glyseriini-1-metyylietteri tai glyseriini-1,3-dimetyylietteri.

4. Patenttivaatimuksien 1-3 mukainen menetelmä, jolloin liuottimena on seos, joka koostuu 50-80 %:sta glyseriini-alempi-alkyylietteriä ja 50-20 % :sta vettä.

5. Patenttivaatimuksien 1-3 mukainen menetelmä, jolloin liuotin sisältää toisena aineosana etanolia.

6. Patenttivaatimuksien 1-5 mukainen menetelmä, jolloin vaikuttavana aineena on sulfonamidi, bentsodiatsepiini tai vitamiini.

7. Patenttivaatimuksien 1-6 mukainen menetelmä, jolloin vaikuttavana aineena on sulfametoksatsoli ja trimetopriimi ja glyseriini-alempi-alkyylietteri on glyseriini-1-metyylietteri.

8. Patenttivaatimuksien 1-6 mukainen menetelmä, jolloin vaikuttava aine on diatsepaami ja glyseriini-alempi-alkyylietteri on glyseriini-1,2-di-metyylietteri.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av farmaceutiska preparat, vilka innehåller en glycerin-lägre-alkyleter
5 som lösningsmedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att man löser ett farmaceutiskt aktivt ämne i en glycerin-lägre-alkyleter, eventuellt under tillsats av vatten, eller vatten och etanol.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
10 t e c k n a t därav, att glycerin-lägre-alkyletern är en glycerin-mono-lägre-alkyleter eller en glycerin-di-lägre-alkyleter.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
15 t e c k n a t därav, att glycerinlägrealkyletern är glycerin-1,2-dimetyler, glycerin-1-metyler eller glycerin-1,3-dimetyler.

4. Förfarande enligt patentkraven 1-3, varvid lösningsmedlet är en blandning av 50-80 % glycerin-lägre-alkyleter och 50-20 % vatten.

20 5. Förfarande enligt patentkraven 1-3, k ä n n e - t e c k n a t därav, att som ytterligare beståndsdel i lösningsmedlet inkluderats etanol.

6. Förfarande enligt patentkravet 1-5, k ä n n e -
25 t e c k n a t därav, att aktiva ämnet är en sulfonamid, ett bensodiazepin eller ett vitamin.

7. Förfarande enligt patentkravet 1-6, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att aktiva ämnet är sulfametoxazol och trimetoprim och glycerin-lägrealkyletern är glycerin-1-metyler.

30 8. Förfarande enligt patentkraven 1-6, k ä n n e - t e c k n a t därav, att aktiva ämnet är diazepam och glycerin-lägrealkyletern är glycerin-1,2-dimetyler.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI _____

CH _____

DE 2708419 (A 61 K 9/08)

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US 1752305

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Allekirjoitus