



## SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT

88459

C (45) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 25 05 1993

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

A 61K 31/57

(21) Patentihakemus - Patentansökning	872231
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	21.05.87
(24) Alkupäivä - Löpdag	21.05.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	23.11.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.02.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	22.05.86 US 866171 P

(71) Hakija - Sökande

1. Syntex Pharmaceuticals International Limited, Rosebank Building, Bermudiana Road, Hamilton 5, Bermuda, (BM)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Benjamin, Eric Joel, 7125 Shady Nelm Drive, Dublin, Ohio 43017, USA, (US)  
2. Anik, Shabbir Tyabji, 1102 Cuesta Drive, Mountain View, Cal. 94040, USA, (US)  
3. Lin, Ya-Yun Tracy, 10175 S. Tantau Avenue, Cupertino, Cal. 95014, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä nenänsisäiseen annosteluun sopivan steroidiformulaation valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av en för intranasal applikation lämplig steroidkomposition**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 2802113 (A 61K 31/48), EP A 93373 (A 61K 9/06), GB B 1525181 (C 07J 7/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee kirvelemätöntä, vesipitoista, tulehdusta ehkäisevää, nenänsisäiseen annosteluun sopivaa steroidiformulaatiota, joka sisältää: tulehdusta ehkäisevää steroidia pitoisuutena noin 0,01 % - 0,05 % (w/v); propyleeniglykolia pitoisuutena noin 2-10 % (w/v); PEG 400:aa pitoisuutena noin 10-25 % (w/v); polysorbaatti 20:tä pitoisuutena 1-4 % (w/v); tehoavan määrän säilöntäainetta; tehoavan määrän stabiloivaa ainetta; tehoavan määrän hapettumista estävää ainetta; vettä sekä riittävän määrän pH:ta puskuroivaa ainetta säätämään saadun liuoksen pH:n välille noin 3,5-7.

Uppfinningen avser en icke-svidande, vattenhaltig, antiinflammatorisk steroidkomposition för intranasal administration, vilken omfattar: en antiinflammatorisk steroid i en mängd av ca. 0,01 - 0,05% (vikt/volym); propylenglykol i en mängd mellan ca. 2% och ca. 10% (vikt/volym); PEG 400 i en mängd mellan ca. 10% och ca. 25% (vikt/volym); polysorbat 20 i en mängd mellan ca 1% och ca. 4% (vikt/volym); en effektiv mängd av ett konserveringsmedel; en effektiv mängd av en stabilisator; en effektiv mängd av ett antioxidationsmedel; vatten; och ett pH-buffringsmedel i tillräcklig mängd för inställning av den resulterande lösningens pH till mellan ca. 3,5 och ca. 7.

Menetelmä nenänsisäiseen annosteluun sopivan steroidiformulaation valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee menetelmää vesipitoisen, tulehdusta ehkäisevän, nenänsisäiseen annosteluun sopivan steroidiformulaation valmistamiseksi.

Vesipitoisia, tulehdusta ehkäiseviä, nenänsisäiseen annosteluun sopivia steroidiformulaatioita, kuten flunisolidia, on kaupallisesti saatavissa esimerkiksi kauppanimellä Nasalide<sup>®</sup> (katso esimerkiksi GB-patenttijulkaisu 10 nro 1 525 181). Tällä hetkellä saatavissa olevien formulaatioiden, vaikka ne ovat turvallisia ja tehokkaita, tiedetään kuitenkin joissakin tapauksissa aiheuttavan kirvelyä annosteltaessa, mikä on erityisen ei-toivottava sivuvaikutus hoidettaessa nenän tulehduksia. Keksinnön mukaiset uudet formulaatiot sopivan tulehdusta ehkäisevien steroidien nenänsisäiseen annosteluun, eivätkä ne aiheuta kirvelyä.

20 Keksintö koskee menetelmää oleellisesti kirvelemättömän stabiilin, tehokkaasti säilyvän vesipitoisen, nenänsisäiseen annosteluun sopivan, tulehdusta ehkäisevän steroidiformulaation valmistamiseksi, jolloin keksinnölle on tunnusomaista, että veteen liuotetaan

25 tulehdusta ehkäisevää steroidia noin 0,01 - 0,05 % (w/v),

propyleeniglykolia noin 2 - 10 % (w/v),

PEG 400:aa noin 10 - 25 % (w/v) ja

polysorbaatti 20:tä noin 1 - 4 % (w/v).

30 Sopivasti formulaatio sisältää myös tehoavan määrän säilöntäainetta, edullisesti noin 0,02 - 0,08 % (w/v); tehoavan määrän stabiloivaa ainetta, edullisesti noin 0,005 - 0,05 %; tehoavan määrän hapettumista estävää ainetta, edullisesti noin 0,001 - 0,05 %; sekä riittävän määrän pH:ta puskuroivaa ainetta säätämään saadun liuoksen pH:n välille noin 3,5 - 7 stabiilisuuden ja säilyvyyden lisäämiseksi.

Keksinnön mukainen edullinen alaryhmä on formulaatio, jossa mainittu tulehdusta ehkäisevä steroidi on flunisolidi erityisesti pitoisuutena noin 0,025 % (w/v).

5 Edullinen luokka on formulaatio, jossa mainittu säilöntäaine on bentsalkoniumkloridi pitoisuutena noin 0,02 - 0,08 % (w/v), mainittu stabiloiva aine on dinatrium-EDTA pitoisuutena noin 0,005 - 0,05 % (w/v) ja mainittu hapettumista estävä aine on BHT pitoisuutena noin 0,001 - 0,05 % (w/v) ja erityisesti formulaatio, joka lisäksi sisältää sorbitolia pitoisuutena noin 0,001 - 5 % (w/v). Edullinen alaluokka on formulaatio, jossa mainittu pH:ta puskuroiva aine on sitraattipuskuri, kuten sitruunahappo pitoisuutena noin 0,001 - 0,05 % (w/v) ja natriumsitraatin dihydraatti pitoisuutena noin 0,001 - 0,05 % (w/v).

15 Edullinen laji on kirvelemätön, vesipitoinen, tulehdusta ehkäisevä, nenänsisäiseen annosteluun sopiva steroidiformulaatio, joka sisältää:  
flunisolidin hemihydraattia pitoisuutena noin 0,025 % (w/v),  
20 propyleeniglykolia pitoisuutena noin 5 % (w/v),  
PEG 400:aa pitoisuutena noin 20 % (w/v),  
polysorbaatti 20:tä pitoisuutena noin 2,50 % (w/v),  
bentsalkoniumkloridia pitoisuutena noin 0,035 % (w/v),  
25 dinatrium-EDTA:ta pitoisuutena noin 0,01 % (w/v),  
BHT:tä pitoisuutena noin 0,01 % (w/v),  
sitruunahappoa pitoisuutena noin 0,005 % (w/v),  
natriumsitraatin dihydraattia pitoisuutena noin 0,00765 % (w/v),  
30 sorbitolia pitoisuutena noin 2,00 % (w/v) sekä vettä, jossa formulaatiossa saadun liuoksen pH on säädetty noin 5,2:ksi.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että veteen liuotetaan  
35 tulehdusta ehkäisevää steroidia noin 0,01 - 0,05 % (w/v),

propyleeniglykolia noin 2 - 10 % (w/v),  
PEG 400:aa noin 10 - 25 % (w/v) ja  
polysorbaatti 20:tä noin 1 - 4 % (w/v).

5 Tämän keksinnön mukaisia koostumuksia voidaan erit-  
tään tyydyttävästi käyttää nenänsisäisestä, mitä osoittaa  
erityisesti se, etteivät ne aiheuta lainkaan tai aiheutta-  
vat vain vähän nenän kirvelyä.

Lääkeaineet liukenevat hyvin tämän keksinnön mukai-  
siin koostumukseen ja tämä liukenevuusominaisuus säilyy  
10 eri lämpötiloissa.

Tämän keksinnön mukaisilla koostumuksilla on erin-  
omaiset pumppausominaisuudet, josta syystä pumpun tukkeu-  
tumisesta aiheutuvat pesu- ja huuhtelutoimenpiteet vähe-  
nevät.

15 Tämän keksinnön mukaiset koostumukset ovat myös  
stabiileja ja säilyviä.

Näistä eduista käy ilmi, että tämän keksinnön mu-  
kaiset koostumukset ovat erittäin miellyttäviä nenän ste-  
roidiformulaatioita.

20 Tässä käytettynä termi "tulehdusta ehkäisevä ste-  
roidi" viittaa steroidiyhdisteeseen, joka on farmaseutti-  
sesti hyväksyttävä ja jonka tiedetään vähentävän tulehdus-  
ta. Erityisen sopivia tulehdusta ehkäiseviä steroideja  
ovat flunisolidi ja beklometasoni. Deksametasonia tai hyd-  
25 rokortisonia voitaisiin myös käyttää. Flunisolidia käyte-  
tään edullisimmin hemihydraattina, sillä tämä muoto ei ime  
kosteutta ja siten sitä on helpointa käsitellä formuloi-  
taessa. Flunisolidi on kaupallisesti saatavissa ja se voi-  
30 daan valmistaa US-patenttijulkaisussa nro 4 273 710 kuva-  
tulla tavalla. Beklometasoni on myös kaupallisesti saata-  
vissa ja se voidaan valmistaa GB-patenttijulkaisussa nro  
912 378 kuvatulla tavalla. Propyleeniglykoli viittaa 1,2-  
propaanidioliin.

Propyleeniglykoli on kaupallisesti saatavissa.

35 Polyetyleeniglykoli 400 viittaa kaupallisesti saa-

tavissa oleviin seoksiin, jotka sisältävät keskimääräisesti molekyylipainoltaan noin 400:n suuruisia, muodossa  $H-(OCH_2CH_2)_n-OH$ , jossa kaavassa luku  $n$  on keskimääräisesti 8,2 - 9,1, olevia polymeerejä. Polyetyleeniglykoli 400:sta  
5 käytetään tässä lyhennystä "PEG 400".

Polysorbaatti 20 viittaa kaupallisesti saatavissa oleviin polyoksietyleenisorbitaanimonolauraatteihin, joissa on noin 20 oksietyleeniyksikköä sorbitaaniyksikköä kohti, esimerkiksi Tween<sup>®</sup> 20.

10 Termi "BHT" viittaa butyloituun hydroksitolueeniin, joka on kaupallisesti saatavissa oleva säilöntäaine/hapettumista estävä aine.

Termi "BHA" viittaa butyloituun hydroksianisoliin, joka on kaupallisesti saatavissa oleva säilöntäaine/hapettumista estävä aine.  
15

Termi "säilöntäaine" viittaa formulaatiossa käytettyyn yhdisteeseen tai yhdisteseokseen, jota voidaan käyttää vähentämään tai poistamaan mikrobien kasvua formulaatiossa. Säilöntäaineen tulee olla farmaseuttisesti hyväksyttävä käytetyissä pitoisuuksissa, eikä se saisi häiritä formulaation aktiivisen yhdisteen vaikutusta. "Tehoava määrä" säilöntäainetta on se määrä, joka tarvitaan estämään mikro-organismien kasvu formulaatiossa. Tehoava määrä voidaan määritellä käyttäen USP-BP:n modifioitua kaksoissokkomäärittymenettelmaa. Säilöntäaineita ovat esimerkiksi, mainittuihin rajoittumatta, BHA, BHT, bentsalkoniumkloridi, tiomerosaali, kaliumsorbaatti, metyyliiparabeeni, propyyliiparabeeni, natriumbentsoaatti ja vastaavat. Tässä edullisia säilöntäaineita ovat bentsalkoniumkloridi  
20 ja tiomerosaali, erityisesti bentsalkoniumkloridi.  
25

Termi "hapettumista estävä aine" viittaa formulaatiossa käytettyyn yhdisteeseen tai yhdisteseokseen, jota voidaan käyttää estämään formulaation aktiivisen aineen (aktiivisten aineiden) hapettumista. Hapettumista estävän  
30 aineen tulee olla farmaseuttisesti hyväksyttävä käytetyis-

sä pitoisuuksissa, eikä se saa häiritä formulaation aktiivisen yhdisteen vaikutusta. "Tehoava määrä" hapettumista estävää ainetta on se määrä, joka tarvitaan estämään aktiivisen aineen haitallinen hapettuminen normaaleissa varastointiolosuhteissa. Tässä edullisia hapettumista estäviä aineita ovat BHA ja BHT, erityisesti BHT.

Termi "stabiloiva aine" viittaa yhdisteeseen, jota formulaatiossa käytetään muun kuin hapettumisen tai mikrobiologisen hajotuksen kautta tapahtuvan kemiallisen hajoamisen ehkäisyyn. "Tehoava määrä" stabiloivaa ainetta on se määrä, joka tarvitaan estämään aktiivisen yhdisteen ei-hyväksyttävissä oleva hajoaminen. Tässä edullinen stabiloiva aine on dinatrium-EDTA.

#### Annostelu

Keksinnön mukaiset koostumukset annostellaan edullisesti nenänsisäisesti käyttämällä "ei-ponneainetta sisältävää" aerosoli- tai sumutintyyppiä, erityisesti käyttäen pumpputyypistä annostelijaa. Esimerkiksi Calmar Mark II -nenäpumppu (Calmar-Albert GmbH) ja Pfeiffer-pumppu (Ing.-erich Pfeiffer GmbH & Co. KG) ovat yleisesti käytökelpoisia.

Edullisesti aerosolipumppu annostelee sumusuihkeen, jossa alle 1 % pisaroista on halkaisijaltaan alle 16 µm. Tämä minimoi sen määrän koostumusta, joka pääsee keuhkoihin.

Koostumusta annostellaan riittävät määrät, joilla saadaan tehoava nenänsisäinen tulehdusta ehkäisevä vaikutus kyseisellä steroidilla.

#### Valmistus

Tämän keksinnön mukaiset koostumukset voidaan valmistaa millä tahansa tavanomaisella menetelmällä. Edullisesti steroidi liuotetaan liuottaviin aineisiin (propyleeniglykoliin, PEG 400:aan ja polysorbaatti 20:een) ennen tarvittavan veden lisäämistä. Mitä tahansa haluttuja apuaineita voidaan edullisesti liuottaa veteen ennen steroidi-

diliuokseen lisäämistä. Lopullisen liuoksen pH säädetään sopivaksi, esimerkiksi pH:ksi 3,5 - 7.

Edulliset keksinnön mukaiset koostumukset voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

5 Halutut määrät propyleeniglykolia, PEG 400:aa ja polysorbaatti 20:tä sekoitetaan hyvin sopivassa astiassa. Tähän seokseen lisätään haluttu määrä flunisolidia (edullisesti hemihydraattina) ja BHT:tä. Saatu seos kuumennetaan 50 - 55 °C:seen ja sitä sekoitetaan, kunnes flunisolidi ja BHT liukenevat.

10 Haluttu määrä sorbitolia (esim. 70 % liuksena) sekoitetaan sitruunahapon ja natriumsitraatin (halutun puskurin saamiseksi asianmukaisissa suhteissa), bentsalkoniumkloridin (esim. 50 % liuksena), dinatrium-EDTA:n ja veden kanssa, jolloin saadaan noin 90 % vettä sisältävä liuos. Sitten tämä liuos sekoitetaan flunisolidiliuoksen kanssa, ja saadun liuoksen pH mitataan ja säädetään HCl- tai NaOH-liuoksella tarpeen mukaan.

15 Saatu liuos saatetaan lopputilavuuteen puhdistetulla vedellä, suodatetaan 3 mikronin suodattimen läpi ja pakataan.

#### Esimerkki 1 (Esimerkkiformulaatiot)

20 Seuraavat formulaatiot ovat keksinnön mukaisia edustavia formulaatioita. Koostumukset valmistetaan kuten 25 yllä kohdassa "valmistus" on kuvattu.

## (I)

<u>Yhdiste</u>		<u>%-määrä (w/v)</u>
	Flunisolidihemihydraatti	0,025
	Propyleeniglykoli	5,0
5	PEG 400	20,0
	Polysorbaatti 20	2,50
	Bentsalkoniumkloridi	0,035
	Dinatrium-EDTA	0,01
	BHT	0,01
	Sitruunahappo	0,005
	Natriumsitraatti·2H <sub>2</sub> O	0,00765
10	Sorbitoli	2,00
	Vesi qs	100,0
	pH	5,2

## (II)

<u>Yhdiste</u>		<u>%-määrä (w/v)</u>
15	Flunisolidihemihydraatti	0,01
	Propyleeniglykoli	2,0
	PEG 400	10,0
	Polysorbaatti 20	1,0
	Bentsalkoniumkloridi	0,03
	Dinatrium-EDTA	0,01
	BHT	0,01
20	Sitruunahappo	0,005
	Natriumsitraatti·2H <sub>2</sub> O	0,00765
	Sorbitoli	2,00
	Vesi qs	100,0
	pH	5,3

## 25 (III)

<u>Yhdiste</u>		<u>%-määrä (w/v)</u>
	Beklometasoni	0,05
	Propyleeniglykoli	10,0
	PEG 400	25,0
	Polysorbaatti 20	4,0
30	Bentsalkoniumkloridi	0,03
	Dinatrium-EDTA	0,01
	BHT	0,01
	Sitruunahappo	0,005
	Natriumsitraatti·2H <sub>2</sub> O	0,00765
	Sorbitoli	5,00
	Vesi qs	100,0
35	pH	5,2

Esimerkki 2 (Nenänsisäiseen annosteluun sopivuus)  
(Nacal acceptability)

Seuraava esimerkki valaisee menetelmää eri koostu-  
musten nenänsisäiseen annosteluun sopivuuden määrittämi-  
seksi. Formulaatiot valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla  
5 tavalla. Formulaatio C on tämän keksinnön mukainen vehik-  
keli.

18 vapaaehtoista henkilöä jaettiin satunnaisesti  
kahteen ryhmään. Ryhmä 1 sai formulaatioita A, B ja D.  
10 Ryhmä 2 sai formulaatioita A, C ja E. Kokeet suoritettiin  
annostelemalla yksi suihke kumpaankin sieraimen eri for-  
mulaatioiden annostelujen välisen lepojaksen ollessa 4  
tuntia.

Seuraavat parametrit merkittiin muistiin sekä vä-  
littömästi annostelun jälkeen että 15 minuutin kuluttua  
15 annostelusta: nenän kirvely, maku, muut tuntemukset ja  
halukkuus käyttää suihketta kolmesti päivässä. Testatut  
formulaatiot olivat seuraavat:

Yhdiste	% -määrä (w/v)				
	A	B	C	D	E
Propyleeniglykoli	20,0	7,0	5,0	0,0	0,0
PEG 3350	15,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25 PEG 400	0,0	40,0	20,0	15,0	0,0
Polysorbaatti 20	0,0	0,0	2,50	3,5	3,5
* Bentsalkonium-CI	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Dinatrium-EDTA	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
BHA	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
30 Sitruunahappo	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Na-sitraatti	0,0077	0,0077	0,0077	0,0077	0,0077
Sorbitoli	0,0	3,0	2,0	2,0	2,0
Vesi qs	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
pH	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3

35

\* 50 % liuos

Tulokset osoittavat koostumusten C, D ja E sopivan nenänsisäiseen annosteluun erinomaisen hyvin.

Esimerkki 3 (Parannettu stabiilisuus)

5      Formulaatioiden stabiilisuus tutkittiin seuraavas-  
ti:

10      Kuusi formulaatiota valmistettiin alla kuvatulla  
tavalla testausta varten. Kullanuskeat lasiampullit täy-  
tettiin kymmenellä millilitralla kutakin formulaatiota ja  
suljettiin, ja niitä säilytettiin 80 °C:ssa (0,5 kuukaut-  
ta), 60 °C:ssa (1,5 kuukautta) ja 15 °C:ssa ilmoitettuja  
15      ajanjaksoja. Lisäksi 1 unssin (28,35 g) pyöreät, tiheydel-  
tään suuresta polyetyleenistä valmistetut pullot täytet-  
tiin 25 ml:lla kutakin liuosta ja suljettiin kierrekor-  
keilla. Näitä pulloja säilytettiin 50 °C:ssa (2, 3, 8 ja  
15      10 kuukautta), 40 °C:ssa (8 ja 10 kuukautta) ja huoneen-  
lämpötilassa (RT) (8 ja 10 kuukautta). Asianmukaisen ajan-  
jakson kuluttua steroidipitoisuus määritettiin HPLC:llä ja  
liuoksen pH mitattiin. Tulokset on normalisoitu 15 °C:ssa  
20      asianmukaisille ajanjaksoille saatuja tuloksia vastaan.

20

Koostumus	% -määrä (w/v)						
	1	2	3	4	5	6	7
25      PG	20,0	5,0	5,0	0,0	5,0	5,0	0,0
PEG 3350	15,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
PEG 400	0,0	20,0	20,0	15,0	20,0	20,0	15,0
PS 20	0,0	2,5	2,5	3,5	2,5	2,5	3,5
BHA	0,01	0,01	0,01	0,01	0,0	0,0	0,0
30      BHT	0,0	0,0	0,0	0,0	0,01	0,01	0,01
Sitraatti	0,01	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01	0,02
Vesi qs	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

35      Kukin formulaatio sisälsi lisäksi 0,025 % fluniso-  
lidia, 2 % sorbitolia, 0,01 % EDTA:ta ja 0,04 % bentsalko-

5 niumkloridia. Koostumus 1 vastaa esimerkin 2 koostumusta A. Koostumukset 2, 3, 5 ja 6 ovat yhtäläisiä esimerkin 2 koostumuksen C kanssa ja ovat keksinnön mukaisia. Koostumukset 4 ja 7 ovat yhtäläisiä esimerkin 2 koostumuksen D kanssa.

Tulokset osoittivat, että keksinnön mukaiset formulaatiot (koostumukset 2, 3, 5 ja 6) ovat stabiilisuudeltaan ylivoimaisia verrattuna muihin koostumuksiin (1, 4 ja 7) tässä määrittelyssä.

10 Esimerkki 4 (Säilöntäaineen tehokkuus)

Alla luetellut koostumukset testataan säilöntäaineen tehokkuuden suhteen käyttäen USP-BP:n modifioitua kaksoisaltistuskoeetta.

15

Koostumus	% -määrä (w/v)				
	A	B	C	D	E
Flunisolidi	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Propyleeniglykoli	20,0	7,0	5,0	0,0	0,0
20 PEG 3350	15,0	0,0	0,0	0,0	0,0
PEG 400	0,0	40,0	20,0	15,0	0,0
Polysorbaatti 20	0,0	0,0	2,50	3,5	3,5
Dinatrium-EDTA	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
BHA	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
25 Sitraattipuskuri	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Sorbitoli	0,0	3,0	2,0	2,0	2,0
Vesi qs	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
pH	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3

30 Lisäksi kukin koostumus valmistetaan siten, että se sisältää 0,01, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035 tai 0,04 % (w/v) bentsalkoniumkloridia. Nämä koostumukset vastaavat esimerkin 2 koostumuksia A - E. Koostumus C on keksinnön mukainen.

35 Koostumukset A - E valmistetaan esimerkin 1 mukai-

sesti, lisätään viljelyväliaineisiin ja saadut testiväliaineet siirrostetaan heti altistusorganismeilla. Kun viljelmiä on inkuboitu 14 päivän ajan, testiväliaineet siirrostetaan uudelleen. Pesäkkeitä muodostavien yksiköiden lukumäärä merkitään muistiin kokeen jäljellä olevien 14 päivän aikana.

Tulokset osoittivat, että koostumukset A ja B säilyivät tehokkaasti käytettäessä 0,01 % bentsalkoniumkloridia ja koostumus C säilyi tehokkaasti käytettäessä 0,03 % bentsalkoniumkloridia, kun taas koostumus D tarvitsi yli 0,04 % bentsalkoniumkloridia eikä koostumus E säilynyt tehokkaasti käytettäessä mitä tahansa testattua pitoisuutta bentsalkoniumkloridia.

#### Esimerkki 4 (Toksikologia)

Haitallisia reaktioita ei havaittu yhden kuukauden nenänsisäisessä toksisuustutkimuksessa kaneilla käyttäen yllä olevan esimerkin 1 koostumusta (I).

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä oleellisesti kirvelemättömän stabiilin, tehokkaasti säilyvän vesipitoisen, nenänsisäiseen annosteluun sopivan, tulehdusta ehkäisevän steroidiformulaation valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että veteen liuotetaan

tulehdusta ehkäisevää steroidia noin 0,01 - 0,05 % (w/v),

propyleeniglykolia noin 2 - 10 % (w/v),

PEG 400:aa noin 10 - 25 % (w/v) ja

polysorbaatti 20:tä noin 1 - 4 % (w/v).

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että veteen liuotetaan

tulehdusta ehkäisevää steroidia noin 0,01 - 0,05 % (w/v),

propyleeniglykolia noin 2 - 10 % (w/v),

PEG 400:aa noin 10 - 25 % (w/v),

polysorbaatti 20:tä noin 1 - 4 % (w/v),

tehoava määrä säilöntäainetta,  
tehoava määrä hapettumista ehkäisevää ainetta,  
tehoava määrä stabiloivaa ainetta, sekä  
riittävä määrä pH:ta puskuroivaa ainetta säätämään saadun liuoksen pH välille noin 3,5 - 7.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että veteen liuotetaan

säilöntäainetta noin 0,02 - 0,08 % (w/v),

hapettumista estävää ainetta noin 0,001 - 0,05 %

(w/v), sekä

stabiloivaa ainetta noin 0,005 - 0,05 % (w/v).

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tulehdusta ehkäisevä steroidi on flunisolidi.

5. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että veteen liuotetaan lisäksi sorbitolia noin 0,001 - 5 % (w/v).

6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että veteen liuotetaan  
flunisolidihemihydraattia noin 0,025 % (w/v),  
propyleeniglykolia noin 5 % (w/v),  
5 PEG 400:aa noin 20 % (w/v),  
polysorbaatti 20:tä noin 2,50 % (w/v),  
bentsalkoniumkloridia noin 0,035 % (w/v),  
dinatrium-EDTA:ta noin 0,01 % (w/v),  
BHT:tä noin 0,01 % (w/v),  
10 sitruunahappoa noin 0,005 % (w/v),  
natriumsitraattidihydraattia noin 0,00765 % (w/v)  
ja  
sorbitolia noin 2,00 % (w/v),  
jolloin saadun liuoksen pH on säädetty noin 5,2:ksi.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en väsentligen  
ej svidande stabil, effektivt hållbar vattenhaltig, för  
5 intranasal applikation lämplig, antiinflammatorisk stero-  
idkomposition k ä n n e t e c k n a t därav, att i vat-  
ten löses

en antiinflammatorisk steroid ca 0,01 - 0,05 %  
(w/v),

10 propylenglykol ca 2 - 10 % (w/v),  
PEG 400 ca 10 - 25 % (w/v) och  
polysorbat 20 ca 1 - 4 % (w/v).

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att i vatten löses

15 en antiinflammatorisk steroid ca 0,01 - 0,05 %  
(w/v),

propylenglykol ca 2 - 10 % (w/v),  
PEG 400 ca 10 - 25 % (w/v),  
polysorbat 20 ca 1 - 4 % (w/v),

20 en effektiv mängd konserveringsmedel,  
en effektiv mängd antioxidationsmedel,  
en effektiv mängd stabiliseringsmedel, samt  
en tillräcklig mängd pH-buffrande medel för att  
reglera pH för den erhållna lösningen till mellan ca 3,5 -  
25 7.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att i vatten löses

konserveringsmedel, ca 0,02 - 0,08 % (w/v),  
antioxidationsmedel, ca 0,001 - 0,05 % (w/v), samt  
30 stabiliseringsmedel, ca 0,005 - 0,05 % (w/v).

4. Förfarande enligt patentkrav 1, 2 eller 3,  
k ä n n e t e c k n a t därav, att den antiinflammatoris-  
ka steroiden är flunisolid.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, 2 eller 3,

35 k ä n n e t e c k n a t därav, att i vatten dessutom  
löses sorbitol ca 0,001 - 5 % (w/v).

6. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e-  
t e c k n a t därav, att i vatten löses  
flunisolidhemihydrat ca 0,025 % (w/v),  
propylenglykol ca 5 % (w/v),  
5 PEG 400 ca 20 % (w/v),  
polysorbat 20 ca 2,50 % (w/v),  
bensalkoniumklorid ca 0,035 % (w/v),  
dinatrium-EDTA ca 0,01 % (w/v),  
BHT ca 0,01 % (w/v),  
10 citronsyra ca 0,005 % (w/v),  
natriumcitratdihydrat ca 0,00765 % (w/v) och  
sorbitol ca 2,00 % (w/v),  
varvid pH för den erhållna lösningen har reglerats till ca  
5,2.