



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: 231/90

(22) A bejelentés napja: 1990. 01. 22.

(30) Elsőbbségi adatok:
07/300,382 1989. 01. 23. US

(40) A közzététel napja: 1990. 12. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 03. 29.

(11) Lajstromszám:

215 962 B

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/445

A 61 K 9/08

(72) Feltalálók:

Byers, DeAnne Lynne, Indianapolis, Indiana (US)

Knipstein, Richard Alan, Carmel, Indiana (US)

Kristof, Joseph Carl, Zionsville, Indiana (US)

(73) Szabadalmaz:

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Cincinnati,
Ohio (US)

(74) Képvisező:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás hatóanyagként terfenadint tartalmazó folyékony gyógyszerkészítmények előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás folyékony gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány szerinti folyékony gyógyszerkészítményt úgy állítják elő, hogy ismert módon előállított terfenadin 2–25 mM közötti mennyiségét 0,001–0,5 M közötti mennyiségű pufferhatású anyaggal – mely lehet

glükonsav, tejsav, citromsav és ecetsav –, továbbá 5–99 térfogat% vízzel, célszerűen a pufferhatású anyag vizes oldatával, valamint a gyógyászatban használatos hordozó- és segédanyagokkal összekeverve folyékony készítménnyé alakítanak.

A találmány tárgya eljárás hatóanyagként terfenadint, α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxil-difenil-metil)-1-piperidin-butanolt tartalmazó új, folyékony gyógyszerkészítmények előállítására.

A 3 878 217, a 4 254 129 és a 4 285 957 számú USA-beli szabadalmi leírások a piperidino-alkanol-származékokat mint antihisztamin, antiallergiás és hörgőtágító szerként használható vegyületeket ismertetik. Az itt leírt piperidino-alkanol, azaz az α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxil-difenil-metil)-1-piperidin-butanol, amely szilárd egységdózis formában kereskedelmi forgalomban van, allergiás nátha kezelésére alkalmas. A 4-{1-hidroxil-4-[4-(hidroxil-difenil-metil)-1-piperidinil]-butil}- α,α -dimetil-benzolecetsavat antihisztamin szerként ismerteti a 4 254 129 számú USA-beli szabadalmi leírás, s ez a vegyület állapotokban ismert metabolitja az α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxil-difenil-metil)-1-piperidin-butanolnak.

Általában ezek a piperidino-alkanol-származékok csak minimális mértékben oldódnak vízben [a 202 746 (Merrell Dow) és a 200 924 lajstromszámú szabadalmak is terfenadintartalmú szilárd gyógyszerkészítményeket ismertetnek], ezért az ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményekben a terápiásan inaktív adalékanyagok szerepe igen fontos orális beadás utáni hatékony és rögtöni abszorpcióban és biológiai értékesülésben.

A találmány szerinti eljárással előállított új, folyékony gyógyszerkészítmény biztosítja az orális beadás utáni hatékony abszorpciót és biológiai értékesülést.

A találmány tárgya tehát eljárás orális beadásra alkalmas új, folyékony gyógyszerkészítmény előállítására. A találmány szerinti gyógyszerkészítmény piperidino-alkanol-származék hatóanyagát a 3 878 217, a 4 254 129 és a 4 285 957 számú USA-beli szabadalmi leírások ismertetik. Ez a piperidino-alkanol-származék antihisztamin, antiallergiás és hörgőtágító szerként alkalmazható.

A találmány szerinti eljárás során hatóanyagként terfenadint tartalmazó gyógyszerkészítményt állítunk elő, oly módon, hogy 2–25 mM közötti mennyiségű terfenadint 0,001–0,5 M közötti mennyiségű pufferhatású anyaggal – mely lehet glükonsav, tejsav, citromsav és ecetsav –, továbbá 5–99 tömeg% vízzel, előnyösen a pufferhatású anyag vizes oldatával, valamint a gyógyászatban használatos hordozó- és segédanyagokkal összekeverve folyékony készítménnyé alakítunk.

A találmány szerinti, orális beadásra alkalmas folyékony gyógyszerkészítmények

- a) 2–25 mmol (mM) piperidino-alkanol,
- b) valamilyen megfelelő puffert, így glükonsav, tejsav, citromsav vagy ecetsav puffert 0,001–0,5 M mennyiségben, és
- c) 5–99 tömeg% vizet tartalmaznak a gyógyszerkészítmény tömegére vonatkoztatva.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények a fentiekben kívül adott esetben tartalmazhatnak még egy vagy több más terápiásan inert adalékanyagot és/vagy terápiásan aktív adalékanyagot is.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények jól alkalmazhatók orálisan beadható szolúció formájában antihisztamin szerként.

- 5 A folyékony gyógyszerkészítményekben tehát a piperidino-alkanol mennyisége 2 mM és 25 mM között változhat. A készítményben lévő piperidino-alkanol molaritását ml/liter-ben mérjük. Előnyös piperidino-alkanol-mennyiség 2 mM és körülbelül 13 mM közötti. A készítményben az α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxil-difenil-metil)-1-piperidin-butanol, legelőnyösebb mennyisége körülbelül 6 mM, amely közelítőleg 3 mg/ml vagy közelítőleg 30 mg/10 ml dózist jelent.

- 10 Az itt használt „puffer” kifejezés jelenthet egy vagy több szabad savat, így glükonsavat, tejsavat, citromsavat vagy ecetsavat. A „puffer” kifejezés a szabad savak bázisos származékát is jelentheti, így például nátrium-glükonátot, nátrium-laktátot, nátrium-citrátot vagy nátrium-acetátot. Sőt, a „puffer” kifejezés a szabad sav és valamilyen bázisos származék keverékét is jelentheti, így például glükonsav és nátrium-glükonát, tejsav és nátrium-laktát, citromsav és nátrium-citrát vagy ecetsav és nátrium-acetát keverékét. Például, a „glükonsav puffer” kifejezés jelenthet (i) glükonsavat, (ii) nátrium-glükonátot vagy (iii) glükonsavat és nátrium-glükonátot.

- 25 A találmány szerinti folyékony gyógyszerkészítmények előnyös puffere a glükonsav puffer. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a glükonsav egyensúlyi állapotban létezhet a glükono- δ -laktonnal. Ezért az is nyilvánvaló a szakember számára, hogy a „puffer” kifejezés alatt glükono- δ -lakton-oldatból származó glükonsav is értendő.

- 30 A találmány szerinti folyékony gyógyszerkészítmények előnyös puffere egy szabad sav és annak bázisos származékának keveréke, például glükonsav és nátrium-glükonát keveréke. A szabad sav és a bázisos származék molarányainak beállítása következtében az ilyen puffer különböző pH-értékű lehet. A szakember feladata a megfelelő molarányok beállítása a kívánt pH-értékű megfelelő folyékony gyógyszerkészítmény előállítására érdekében.

- 35 A találmány szerinti eljárással előállított folyékony gyógyszerkészítmények pH-ja előnyösen körülbelül 2 és körülbelül 7 között van. Legelőnyösebbek a körülbelül 4–közelbelül 6 közötti pH-értékek.

- 40 A találmány szerinti folyékony gyógyszerkészítményekben lévő puffer mennyisége 0,001 M és 0,5 M között változhat. A puffer molaritását mol/literben fejezzük ki. A fenti puffer mólkoncentráció-tartomány a folyékony gyógyszerkészítményben lévő mindegyik puffer mólszámainak összegét tükrözi. Például, ha a kívánt készítmény glükonsavat és nátrium-glükonátot is tartalmaz, a glükonsav móljai számának és a nátrium-glükonát móljai számának összege 0,001 M és 0,5 M között kell legyen. Vagy például, ha a készítmény glükonsav és tejsav puffereket is tartalmaz, a glükonsav/glükonát mólszámok és a tejsav/laktát mólszámok összege együtt 0,001 M és 0,5 M között kell legyen.

- 45 A találmány szerinti folyékony gyógyszerkészítmények az előbbieken ismertetett adalékanyagokon kívül egy vagy több más, gyógyászatilag alkalmazható ada-

lékanyagot is tartalmazhatnak, a Remington's Pharmaceutical Sciencesben [16. kiadás, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1980)] ismertetettek szerint. Gyógyászati alkalmazható adalékanyagok ismert terápiásan inert adalékanyagok lehetnek. Ilyen terápiásan inert adalékanyagok: felületaktív anyagok, így polioxietilén szorbitan (beleértve a Tween 80 néven ismert polisorbate 80-at) hosszú láncú zsírsavészterek, különféle poloxamerek vagy pluronikumok (beleértve a Pluronic-F68-at); közönséges hordozóanyagok, így glicerin, laktóz, propilén-glikol, polietilén-glikolok különféle molekulasúlyal (ideértve a PEG 400, 1000 és 3350-et) és ezek származékai, így polioxietilén zsírsavészterek (ideértve a polietilén-glikol monosztearátot) stb.; hidrogénezett növényi olajok; édesítőszer, így szorbit, szacharin, nátrium-szacharinát, szacharóz, aspartám, hidrogénezett glükózszirup (ilyen a lycasin), mannit, ace-sulfame K, monoammónium-glicerizin, magas fruktóztartalmú kukoricaszirup, invertercukor stb.; színezőanyagok; ízesítőanyagok; antioxidánsok, konzerválószer és mikrobaelleni szerek. Ezek az adalékanyagok együtt maximálisan körülbelül 90 %-ban lehetnek jelen a készítmény tömegére vonatkoztatva. Előnyös kombináció például: glicerin (99%), propilén-glikol, etanol (95%), és hidrogénezett glükózszirup előnyösen körülbelül 10–körülbelül 40 térfogat%, körülbelül 1–körülbelül 10 térfogat% és körülbelül 20–körülbelül 50 térfogat% mennyiségekben, megfelelőleg, legelőnyösebbek a körülbelül 25 térfogat%, 20 térfogat%, 5 térfogat% és 35 térfogat% mennyiségek, megfelelőleg.

A találmány szerinti folyékony gyógyszerkészítmény alkotórészeit ismert, standard módszerekkel formulázzuk.

Általában a folyékony gyógyszerkészítményt úgy állíthatjuk elő, hogy a piperidino-alkanolt a kívánt vizes pufferoldatban feloldjuk. A pufferoldatot úgy készítjük el, hogy a kívánt puffert feloldjuk vízben. A további adalékanyagokat feloldhatjuk a pufferes piperidino-alkanolos oldatban. Ha pufferként egy szabad savat és annak bázisos származékát kívánjuk alkalmazni, így például glükonsavat és nátrium-glükonátot, a piperidino-alkanol oldódását megkönnyíthetjük a piperidino-alkanolnak a szabad sav vizes oldatában való feloldásával. Ezután adhatjuk hozzá az oldathoz a szabad sav bázisos származékát, a további adalékanyagokkal együtt. A piperidino-alkanolnak a vizes pufferoldatban való feloldódását megkönnyíthetjük úgy, hogy a piperidino-alkanolt először egy nedvesítőszerezrel, így etanollal nedvesítjük.

A találmány szerinti folyékony gyógyszerkészítmények előállítását illusztrálják az alább következő példák anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

1. példa

Szacharint és PEG 400-at tartalmazó, α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxidifenil-metil)-1-piperidin-butanol-tartalmú folyékony gyógyszerkészítmény

6 g α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxidifenil-metil)-1-piperidin-butanol-port egy 2000 ml-es lombik-

ba helyezünk, és a port 100 ml etanollal (95%, USP) nedvesítjük. 13,6 ml 2,5 mólos (M) glükono- δ -laktont adunk hozzá tisztított vízben oldva, majd további 160 ml tisztított vizet adunk az oldathoz, és addig keverjük, amíg egy tiszta oldatot kapunk. Keverés közben 200 ml polietilén-glikol 400-at és 83 ml 2,0 M nátrium-glükonát-oldatot adunk az oldathoz, tisztított vízben.

Ezt követően 600 ml lycasint (hidrogénezett glükózszirupot) adunk hozzá, keverés közben. Tovább folytatva a keverést 800 ml, 10 mg/ml koncentrációjú glicerines szacharinoldatot adunk az elegyhez, és tisztított vízzel 2000 ml végtérfogatra hígítjuk.

A glicerin/szacharin oldat előállítása céljából 10 g szacharinpor és 1000 ml glicerin keverékét 90 °C-on, állandó keverés mellett addig melegítjük, amíg a por fel nem oldódik. Felhasználás előtt hagyjuk az oldatot szobahőmérsékletűre hűlni.

A kapott folyékony gyógyszerkészítmény az 1. táblázat szerinti összetételű:

1. táblázat

Szacharint és PEG 400-at tartalmazó folyékony gyógyszerkészítmény

Adalékanyag	Mennyiség 2000 ml-ben	Összetétel
Terfenadin	6 g	3 mg/ml vagy 0,4 mM
Etanol (95%)	100 ml	5% tf/tf
Polietilén-glikol 400	200 ml	10% tf/tf
Glicerin	800 ml	40% tf/tf
Glükono- δ -lakton	6,06 g	0,017 M
Nátrium-glükonát	36,2 g	0,083 M
Lycasin	600 ml	30% tf/tf
Szacharin	8,0 g	0,4% tömeg/tf
Víz	2000 ml-ig	–

2. példa

Nátrium-szacharinátot és propilén-glikolt tartalmazó, α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxidifenil-metil)-1-piperidin-butanol-tartalmú folyékony gyógyszerkészítmény

6 g α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxidifenil-metil)-1-piperidin-butanol-port és 8 g nátrium-szacharinátot egy 2000 ml-es lombikban összekeverünk, és a port 100 ml etanollal (95%, USP) nedvesítjük. 13,6 ml 2,5 mólos (M) tisztított vizes glükono- δ -lakton-oldatot, majd további 160 ml tisztított vizet adunk hozzá, és addig keverjük, amíg egy tiszta oldatot nem kapunk. Ezután 400 ml propilén-glikolt és 83 ml, 2,0 mólos tisztított vizes nátrium-glükonátos oldatot adunk hozzá, keverés közben.

Végül 700 ml lycasint (hidrogénezett glükózszirup) és 500 ml glicerint adunk az oldathoz keverés közben, majd tisztított vízzel 2000 ml végtérfogatra feltöltjük.

A kapott folyékony gyógyszerkészítmény a 2. táblázat szerinti összetételű:

2. táblázat

Nátrium-szacharinátot és propilén-glikolt tartalmazó folyékony gyógyszerkészítmény

Adalékanyag	Mennyiség 2000 ml-ben	Összetétel
Terfenadin	6 g	3 mg/ml vagy 6,4 mM
Etanol (95%)	100 ml	5% tf/tf
Propilén-glikol	400 ml	20% tf/tf
Glicerín (99%)	500 ml	25% tf/tf
Glükono- δ -lakton	6,06 g	0,017 M
Nátrium-glükonát	36,2 g	0,083 M
Lycasin	700 ml	35% tf/tf
Nátrium-szacharinát	8,0 g	0,4% tömeg/tf
Víz	2000 ml-ig	–

3. példa

Szorbitot tartalmazó,

α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidin-butanol-tartalmú folyékony gyógyszerkészítmény

6 g α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidin-butanol-port és 8 g nátrium-szacharinátot egy 2000 ml-es lombikba helyezünk, és a porokat 60 ml etanollal (95%, USP) nedvesítjük. Ezután 13,6 ml 2,5 mólos (M) tisztított vizes glükono- δ -lakton-oldatot és további 160 ml tisztított vizet adunk hozzá. Ezt követően 200 ml polietilén-glikol 400-at, 83 ml 2,0 M tisztított vizes nátrium-glükonát-oldatot adunk az előbbi oldathoz, és kitisztulásig keverjük.

Végül 800 ml tisztított vizes Sorbitol- (USP, 70%) oldatot, 800 ml glicerint (99%) adunk hozzá keverés közben, és tisztított vízzel 2000 ml végtérfogatra feltöltjük.

A kapott folyékony gyógyszerkészítmény összetétele a 3. táblázat szerinti:

3. táblázat

Szorbitot tartalmazó folyékony gyógyszerkészítmény

Adalékanyag	Mennyiség 2000 ml-ig	Összetétel
Terfenadin	6 g	3 mg/ml vagy 6,4 mM
Etanol (95%)	100 ml	5% tf/tf

Adalékanyag	Mennyiség 2000 ml-ig	Összetétel
Polietilén-glikol 400	200 ml	10% tf/tf
Glicerín	700 ml	35% tf/tf
Glükono- δ -lakton	6,06 g	0,017 M
Nátrium-glükonát	36,2 g	0,083 M
Nátrium-szacharinát	8 g	0,04% tömeg/tf
Szorbitoldat (70%)	500 ml	25% tf/tf
Víz	2000 ml-ig	–

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként terfenadint tartalmazó folyékony gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy ismert módon előállított terfenadin 2–25 mM közötti mennyiségét 0,001–0,5 M közötti mennyiségű pufferhatású anyaggal – mely lehet glükonsav, tejsav, citromsav és ecetsav –, továbbá 5–99 tömeg% vízzel, előnyösen a pufferhatású anyag vizes oldatával, valamint a gyógyászatban használatos hordozó- és segédanyagokkal összekeverve folyékony készítménnyé alakítunk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a terfenadint [az α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidin-butanolt] 2–13 mM mennyiségben alkalmazzuk.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a terfenadint [az α -[4-(1,1-dimetil-etil)-fenil]-4-(hidroxi-difenil-metil)-1-piperidin-butanolt] 6 mM mennyiségben alkalmazzuk.
4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy pufferhatású anyagként glükonsav puffert alkalmazunk.
5. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a glükonsav puffert 0,01–0,15 M mennyiségben alkalmazzuk.
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy segédanyagként 25 tf% glicerint, 20 tf% propilén-glikolt, 35 tf% hidrogénezett glükózszirupot és 0,4 t/tf% szacharin-nátriumot alkalmazunk.
7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy segédanyagként 40 tf% glicerint, 10 tf% polietilén-glikol 400-at, 30 tf% hidrogénezett glükózszirupot és 0,4 t/tf% szacharint alkalmazunk.