



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

85105

C (10) **1131-1134** / **1135**
Patent julkaistu 10.08.1982

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

A 61K 9/02, 47/44

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	833018
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	23.08.83
(24) Alkupäivä - Löpdag	23.08.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	25.02.84
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.11.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
24.08.82 US 411123 P	

(71) Hakija - Sökande

1. **Cilag AG**, Hochstrasse 201/9, Schaffhausen, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Niederer, Roland Rudolf**, IM Landgut, Stetten, Switzerland, (CH)

2. **Zulliger, Hans Walter**, IM Obstgarten, Andelfingen, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: **Oy Kolster Ab**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Peräpuikon perusaines
Suppositoriumbas

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 2530563 (A 61K 45/08), GB C 843886 (A 61K), SE B 408132 (A 61K 31/43),
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 30, nro 8, elokuu 1982, p. 2900-2905

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on lääkesekoitteinen peräpuikko käytettäväksi emätin- tai peräsuoliontelossa. Peräpuikko sisältää n. 60-90 paino-% rasvahappojen $C_{10}H_{20}O_2$ - $C_{18}H_{30}O_2$ triglyseridien seosta; 5-25 paino-% geeliä muodostavaa ainetta; 4-8 paino-% geelin dispergoimisainetta ja 4-15 paino-% lääkeainetta.

Uppfinningen avser ett läkemedel innehållande suppositorium för användning i vagina- eller rectum cavum. Suppositoriet innehåller ca 60-90 vikt-% av en blandning av triglycerider av fettsyrorna $C_{10}H_{20}O_2$ - $C_{18}H_{30}O_2$; 5-25 vikt-% av ett gelbildande medel; 4-8 vikt-% av ett geldispergeringsmedel och 4-15 vikt-% av ett läkemedel.

Peräpuikon perusaines

Keksinnön kohteena on peräpuikon perusaines. Tästä peräpuikon perusaineksesta voidaan valmistaa lääkesekoitteinen peräpuikko käytettäväksi emättimen tai peräsuolen sisäisesti. Erityisesti keksinnön kohteena olevasta peräpuikon perusaineksesta voidaan valmistaa lääkesekoitteinen peräpuikko, joka pystyy vapauttamaan sisältämänsä lääkkeen tasaisesti emätin- tai peräsuoliontelon seinämille.

Lääkkeiden antaminen peräpuikkojen muodossa on siinänsä tunnettua. Mm. DE-hakemusjulkaisusta 2 530 563 tunnetaan lääkesekoitteinen peräpuikko, joka sisältää kantajan, geelin dispergoimisaineen, geeliä muodostavan aineen sekä lääkeaineen, jolloin sekä geelin dispergoimisaine että kantaja ovat tyydyttyjen rasvahappojen triglyseridien seoksia. FR-patenttihakemuksesta 79 30 106 puolestaan tunnetaan lääkesekoitteinen peräpuikko, joka sisältää triglyseridikantajan, geeliä muodostavan aineen, geelin dispergoimisaineen sekä lääkeaineen.

Tavallisessa käytössä on kuitenkin havaittu, että sen jälkeen kun peräpuikko nesteytyy, jonkin verran lääkettä sisältävää nestettä virtaa pois emätin- tai peräsuoliontelosta jättäen vähemmän lääkkeestä saatavaksi aiottua terapeutista käyttöä varten. Tämän lääkehäviön vaikutuksen eliminoimiseksi käytetään joskus suurempia lääkepitoisuuksia. Tällöin potilas altistetaan suuremmille lääkeannoksille kuin todellisuudessa tarvitaan menestyksellistä hoitoa varten. Lisäksi hoitokustannukset ovat pakostakin suuremmat johtuen liiallisen lääkkeen käytöstä.

Keksinnön mukaiselle peräpuikon perusainekselle on tunnusomaista, että se sisältää 60 - 87 paino-% ($C_{10}H_{20}O_2$ - $C_{18}H_{30}O_2$)-rasvahappojen triglyseridien seosta; 5 - 25 paino-% geeliä muodostavaa ainetta ja 4 - 8 paino-% geelin dispergoimisainetta, jolloin geeliä muodostava aine on valittu polygum'istä, guar'ista, algiinihapon alkalimetalli- ja maa- alkalimetallisuoloista, polygel'istä ja ksan-

taanista ja geelin dispergoimisaine on valittu stearyyliheptanoaatista ja glyseerylihydroksistearaatista.

5 Keksinnön mukaiseen peräpuikon perusainekseen sekoitettavan lääkeaineen haluttu terapeuttinen vaikutus saavutetaan lääkkeen diffundoituessa läpi koko emätin- tai peräsuoliontelon. Tämä johtuu dispergoimisaineesta ja geeliä muodostavan aineen tarttumisominaisuuksista, kun em. aineet yhdistyvät estämään nesteytynyttä peräpuikkkoa virtaamasta pois emätin- tai peräsuoliontelosta. Tällöin
10 lääkkeen saatavuus lisääntyy johtuen seurauksena olevan absorptio-pinnan suurenemisesta ja sen ajan pitenemisestä, jonka lääke viipyy emätin- tai peräsuoliontelossa. Keksinnön mukaisen peräpuikon perusaineksen aineosien ainutlaatuisesta yhdistelmästä on seurauksena homogeeninen yhdistelmä, joka pystyy jakamaan lääkkeen kautta koko emätin- tai peräsuoliontelon. Tämä puolestaan mahdollistaa lääkkeen antamisen annoksina, jotka ovat pienempiä kuin ne annokset, jotka tarvitaan tavanomaisissa peräpuikoissa.

20 Tämän keksinnön mukaisessa peräpuikon perusaineksessä käytetään kantajana triglyseridiä. Kantajana voidaan käyttää ($C_{10}H_{20}O_2$ - $C_{18}H_{30}O_2$)-rasvahappojen triglyseridien seoksia (kova rasva, joka yleisesti tunnetaan alalla nimellä Adeps solidus). Triglyseridiä on läsnä 60 - 87 paino-%.

25 Geeliä muodostavana aineena voidaan käyttää sellaisia aineksia kuin polygum, guar, algiinihapon alkalimetalli- ja maa-alkalimetallisuoloja, polygeliä sekä ksantania. Geeliä muodostavaa ainetta on läsnä 5 - 25 paino-%.

30 Geelin dispergoimisaineena voidaan käyttää stearyyliheptanoaattia tai glyseerylihydroksistearaattia. Geelin dispergoimisainetta on läsnä 4 - 8 paino-%.

35 Keksinnön mukaista peräpuikon perusainesta voidaan käyttää yhden tai useamman aineen kanssa lukuisista tunnetuista lääkkeistä, joita ovat antibiootit, kuten esimerkiksi tetrasykliinihydrokloridi, erytromysiini, neosporii-

ni, akromysiini ja kloromysetiini; sienten kasvua estävät aineet, kuten esimerkiksi ekonatsolinitraatti, mikonatsolinitraatti ja klotrimatsoli; tulehdusta estävät aineet, kuten esimerkiksi aspiriini, klokortolonipivalaatti, hydrokortisoni, tolmetiininatrium ja indometasiini; estrogeenit; trikomonasidit; tulehdusta estävät aineet ja desinfiomisaineet. Peräpuikossa läsnäolevan lääkkeen määrä riippuu käytetystä lääkkeestä, mutta yleensä peräpuikossa voidaan käyttää lääkemäärää, joka on välillä 4 - 15 paino-%.

Tietyissä valmistemuodoissa saavutetaan parempi homogeenisyys käyttämällä stabiloimisainetta kolloidista suspensiota varten. Kolloidista piidioksidia ja ureaa voidaan käyttää stabiloimisaineena. Niissä tapauksissa, joissa lääke liukenee ainoastaan keskinkertaisesti peräpuikon perusainekseen, voidaan käyttää liuennusainetta kuten sorbitaanimonostearaattia tai polyetyleeniglykolia. Tiettyjen lääkkeiden yhteydessä peräpuikon perusaineksessa saattaa olla tarpeen käyttää suoja-ainetta kuten esimerkiksi bentsoehappoa, tai hapettumisen estoainetta kuten esimerkiksi butyloitua hydroksitolueenia.

Tämän keksinnön mukaista peräpuikon perusainetta sisältävä peräpuikko valmistetaan yleensä sekoittamalla ensin geeliä muodostava aine ja lääketta sopivassa astiassa ja hienontamalla seos. Lääketta lisätään sitten annoksittain; jokaisen annoksen jälkeen rakeet puristetaan seula läpi ja sekoittamista jatketaan useita minuutteja. Rasvahappotriglyseridi ja geelin dispergoimisaine sulatetaan erillisessä astiassa yhdessä n. 50 - 60 °C:n lämpötilassa. Sulate jäädytetään noin 40 °C:seen. Nämä kaksi seosta yhdistetään sekoittaen ja yhdistettyä seosta homogenoidaan noin 10 minuuttia 38 - 40 °C:n lämpötilassa. Seos jäädytetään sitten noin 36 - 39 °C:seen ja pannaan peräpuikko-kuoreen. Jos peräpuikossa on käytettävä stabiloimisainetta, se lisätään yleensä rasvahappotriglyseridin ja geelin

dispergoimisaineen seokseen sulatteen jäähtyttyä. Liuenusaineet ja suoja-aineet lisätään, kun niitä käytetään, menetelmän eri vaiheiden aikana.

5 Vaikka tällainen peräpuikko voidaan valmistaa moniin eri muotoihin, on edullinen muoto munanmuotoinen sinkio. Peräpuikon paino on 1 - 3 g. Edullinen paino on noin 2,2 - 2,7 g.

10 Yksityiskohtaisempi selostus keksinnön mukaista peräpuikon perusainesta sisältävän peräpuikon valmistuksesta on selostettu menettelytavassa 1.

Menettelytapa 1

15 A. Plygel'ia (24 kg) pannaan sekoitusastiaan. Lisätään annoksittain ekonatsolinitraattia (8 kg) ja seosta hienonnetaan ja sekoitetaan 5 minuuttia. Jokaisen ekonatsolinitraatti-lisäyksen jälkeen rakeet puristetaan 0,4 mm:n seulan läpi ja sekoitetaan sitten 10 minuuttia.

20 B. Erillisessä astiassa listään yhteen kahta kovaa rasvaa (adeps solidus) (Witepsol H 19; 64,72 kg ja Wecobee FS; 269,18 kg) ja stearyyliheptanoaattia (21,82 kg) ja seos sulatetaan 50 - 60 °C:ssa. Sulate jäähtytetään 40 °C:seen, lisätään kolloidista piidioksidia (4,32 kg) ja seosta homogenoidaan 5 minuuttia. Tämä seos yhdistetään sitten edellä kohdassa A valmistetun seoksen kanssa sekoittaen ja syntynyttä seosta homogenoidaan 10 minuuttia
25 38 - 40 °C:ssa tyhjössä. Homogenoitu seos jäähtytetään sitten 36 - 39 °C:seen tyhjössä ja pannaan muoviseen säiliöön.

Seuraavat ovat esimerkkejä keksinnön mukaista peräpuikon perusainesta sisältävistä peräpuikoista.

30	<u>Esimerkki 1</u>	<u>mg/peräpuikko</u>
	Ekonatsolinitraatti	150,0
	Polygel	300,0
	Kolloidinen piidioksidi	27,0
	Kova rasva (Adeps solidus; Witepsol H 19)	404,2
35	Kova rasva (Adeps solidus; Wecobee FS)	1682,4
	Stearyyliheptanoaatti	136,4

	<u>Esimerkki 2</u>	<u>mg/peräpuikko</u>
	Metronidatsoli	350,0
	Natriumalginaatti	350,0
	Kolloidinen piidioksidi	27,0
5	Kova rasva (Adeps solidus; Novata 299)	413,0
	Kova rasva (Adeps solidus; Wecobee FS)	1410,0
	Glyseryylihydroksistearaatti (Softigen 701)	150,0
	<u>Esimerkki 3</u>	<u>mg/peräpuikko</u>
	Kloorikinaldoli	200,0
10	Oksikinoliinisulfaatti	10,0
	Polygum (Guar)	350,0
	Kolloidinen piidioksidi	25,8
	Kova rasva (Adeps solidus; Witepsol H 19)	429,7
	Kova rasva (Adeps solidus; Wecobee FS)	1547,0
15	Stearyyliheptanoaatti	137,5

Edellä esitettyjen esimerkkien mukaisesti valmistetut peräpuikot nesteytyvät kehon nesteissä alle 30 minuutissa noin 37 °C:ssa.

- 20 Edellä esitetyt esimerkit on annettu valaisemistar-
koituksessa eikä niitä ole tarkoitettu rajoittamaan ke-
sinnön piiriä, joka piiri määritellään oheisilla patentti-
vaatimuksilla.

Patenttivaatimukset

1. Peräpuikon perusaines, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 60 - 87 paino-% ($C_{10}H_{20}O_2$ - $C_{18}H_{30}O_2$)-
5 rasvahappojen triglyseridien seosta; 5 - 25 paino-% geeliä muodostavaa ainetta ja 4 - 8 paino-% geelin dispergoimisainetta, jolloin geeliä muodostava aine on valittu polygum'istä, guar'ista, algiinihapon alkalimetalli- ja maaalkalimetallisuoloista, polygel'istä ja ksantaanista ja
10 geelin dispergoimisaine on valittu stearyyliheptanoaatista ja glyseryylihydroksistearaatista.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen peräpuikon perusaines, t u n n e t t u siitä, että se sisältää valmiin peräpuikon koostumuksesta laskettuna 11,11 paino-% polyge-
15 l'iä, 1,0 paino-% kolloidista piidioksidia, 14,97 paino-% kovaa rasvaa (Witepsol H 19), 62,31 paino-% kovaa rasvaa (Wecobee F 5) ja 5,05 paino-% stearyyliheptanoaattia.

Patentkrav

1. Suppositoriumbas, k ä n n e t e c k n a d där-
av, att den innehåller 60 - 87 vikt-% av en blandning av
5 triglycerider av ($C_{10}H_{20}O_2$ - $C_{18}H_{30}O_2$)-fettsyror; 5 - 25
vikt-% av ett gelbildande medel och 4 - 8 vikt-% av ett
geldispergeringsmedel, varvid det gelbildande medlet valts
bland polygum, guar, alkalimetall- och jordalkalimetall-
salter av alginsyra, polygel och xantan och geldisperge-
10 ringsmedlet valts bland stearylheptanoat och glycerylhydr-
oxistearat.

2. Suppositoriumbas enligt patentkravet 1, k ä n -
n e t e c k n a d därav, att den innehåller 11,11
vikt-% polygel, 1,0 vikt-% kolloidisk kiseldioxid, 14,97
15 vikt-% av ett hårt fett (Witepsol H 19), 62,31 vikt-% av
ett hårt fett (Wecobee F 5) och 5,05 vikt-% stearylhepta-
noat, beräknat på sammansättningen av det färdiga supposi-
toriet.