

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 834025 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **834025**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07J 41/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.11.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.11.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.05.1984**

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

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

02.11.1982 GB 8231278

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sterwin A.G., Zeughausgasse 9 6300 Zug, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Margetts, George, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

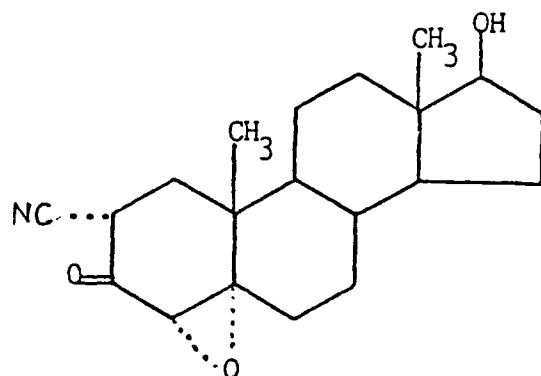
Steroidi-yhdisteitä.

Steroid-föreningar.

Steroidi-yhdisteitä

Keksinnön kohteena ovat tietyt steroidi-yhdisteet ja erityisesti farmaseuttiset yhdistelmät, jotka vaikuttavana aineosa sisältävät näitä steroidi-yhdisteitä ja joissa vaikuttavan yhdisteen osaskoko on säädetty suuremman ja hyväksyttävämmän in vivo aktiivisuustason saavuttamiseksi.

Erityisesti tämän keksinnön kohteena on 2 α -syaani-4 α -,5 α -epoksiandrostan-17 β -ol-3-oni, jolla on kaava:



(I)

Edellä esitetyn kaavan (I) mukaisen yhdisteen yleisnimi on "trilostaani" ja se on kuvattu, esimerkiksi, GB-patenttijulkaisussa nro 1 123 770 ja US-patenttijulkaisussa nro 3 296 295. Näissä aikaisemmissa patenteissa kuvataan trilostaanin ja samansukuisten yhdisteiden adrenokortikoidiset esto-ominaisuudet samoin kuin Neumann'in et al kirjoituksessa julkaisussa Journal of Medicinal Chemistry, 13, 948 (1970).

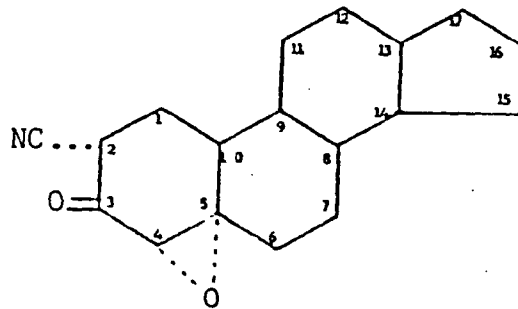
Yleisesti ehdotetaan trilostaanin käyttöä raskauden keskeytyslääkkeenä, ja myös, mikä tärkeämpää, Cushing'in syndrooman ja Conn'in syndrooman hoidossa. Cushing'in syndrooma aiheutuu lisääntyneestä hydrokortisoni-tyyppisten steroidien erittymisestä ja Conn'in syndrooma johtuu lisämunuaiskuoren kasautuneiden solujen rauhaskasvaimesta, johon liittyy aldosteronin erittymisen lisääntyminen. Conn'in syndroomaan liittyy aina hypertensioita.

Uskotaan, että trilostaani on arvokas edellä esitetetyissä hoidoissa kykynsä ansiosta toimia anti-hypertensiivisenä aineena, erityisesti niillä potilailla, joilla hypertensio liittyy runsaaseen aldosteroniin ja alhaiseen reniiniin; alhaiseen aldosteroniin ja alhaiseen reniiniin; korkeaan aldosteroniin ja korkeaan reniiniin; sekä alhaiseen aldosteroniin että korkeaan reniiniin.

Ennen tätä keksintöä trilostaanin ja samansukuisien yhdisteiden käyttö antoi epätyytyttäviä tuloksia, koska aikaisempien valmisteiden adsorptio-ominaisuudet vaihtelivat ja veritason ennustaminen on mahdotonta. Täten aikaisempien trilostaani-valmisteiden on havaittu olevan epäluotettavia edellä mainittujen oireiden hoidossa ja valvomisessa, mikä johtuu trilostaanin saatavuuden in vivo vaihteluista.

Nyt on keksitty, että käsittelemällä raaka-trilostaania ja samansukuisia yhdisteitä niiden hiukkaskoon saattamiseksi varsin kapealle alueelle, voidaan valmistaa farmaseuttisia yhdistelmiä, jotka antavat vaikuttavalle aineosalleen parannetut adsorptio-ominaisuudet ja joilla voidaan välttää tai pääasiallisesti välttää aikaisempien valmisteiden antamat epätyytyttävät tulokset. Huolimatta siitä tosiasiasta, että in vitro-kokeissa tuotteilla, jotka sisälsivät trilostaania, joilla oli erilainen hiukkaskoko ei voitu erottaa liukenemis- tai vapautumisominaisuuksiensa suhteen, hiukkaskoon säätäminen on osoittanut antavan, kuten seuraavassa yksityiskohtaisemmin kuvataan, merkittävän parannuksen plasma-konsentration in vivo.

Siten tämä keksintö antaa, erityisesti käytettäväksi valmistettaessa farmaseuttisia yhdistelmiä, joilla on parannetut absorptio-ominaisuudet, 2α -syaani- $4\alpha,5\alpha$ -epoksi-3-okso-steroidi-yhdisteen, jolla on perusrengasrakenne, jolla on yleinen kaava:

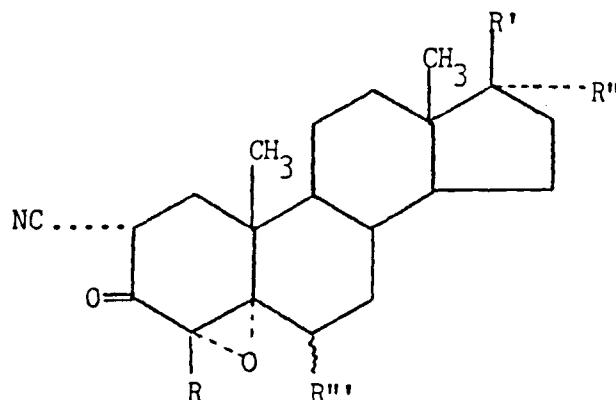


(II)

jolloin yhdiste on hiukkasmaisessa muodossa ja koostuu osasista, joilla on keskimääräinen ekvivalenttipallotilavuusläpimitta alle n. 20 μm , jolloin ainakin 95 %:lla osasista osaskoko on pienempi kuin 50 μm .

Keksinnön erään muodon mukaisesti edellä esitetyn kaavan II mukainen yhdiste voi olla hiukkasmainen yhdiste, joka on samankaltainen kuin GB-patentissa nro 1 123 770 kuvattu, ts. 2 α -syaani-4 α ,5 α -epoksi-3-okso-steroidi, jossa steroidiosa sisältää 19-23 hiiliatomia esteriradikaalit poislukien.

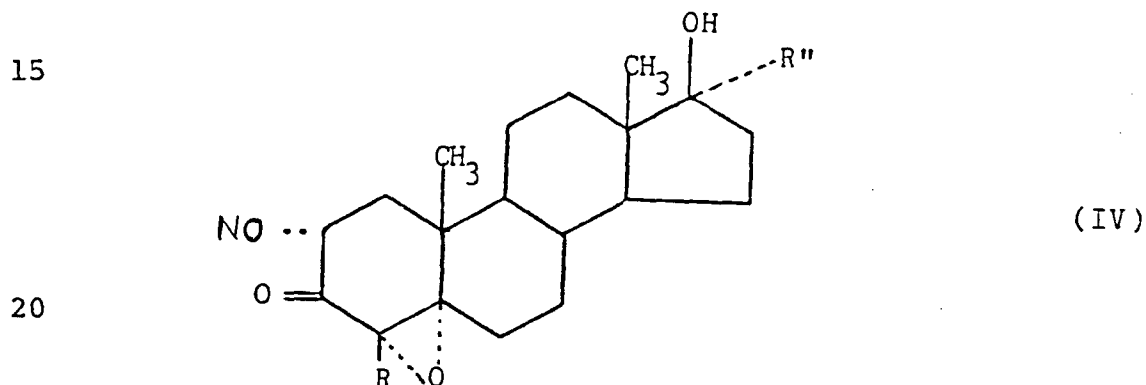
Vaihtoehtoisesti keksinnön erään toisen kohdan mukaisesti hiukkasmainen yhdiste voi olla yhdiste, jolla on edellä mainittu kaava II, jollainen on kuvattu GB-patentissa nro 2 010 278A, ts. 2 α -syaani-4 α ,5 α -epoksi-3-okso-steroidi, jolla on yleinen kaava



(III)

jossa R on vety tai metyyli;
 R' on hydroksi tai alempi alkanoyylioksi; R'' on vety,
 alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai alempi alkynyyli;
 tai R' tai R'' edustavat yhdessä oksoa tai etyleenidiok-
 5 sia; R''' on vety tai metyyli; tai sen 3-enoli-alempia
 alkanoaattiestereitä; sillä ehdolla, että kun R on vety;
 R''' on α -metyyli ja kun R on metyyli, R''' on vety tai β -
 metyyli, joiden yhdisteiden on esitetty olevan käyttökeli-
 poisia raskauden keskeytysaineina, kun niitä annetaan
 10 raskaana oleville naarasnisäkkäille.

Edullisesti keksinnön mukainen yhdiste on yhdiste,
 jolla on yleinen kaava:



25 jossa R on vety tai metyyli ja R'' on vety tai alempi
 alkyyli, erityisesti metyyli.

Edullisimmin keksinnön mukainen yhdiste on trilos-
 taani, ts. yhdiste, jolla on kaava (IV), jossa R ja R''
 kumpikin on vety; taikka (IV) yhdiste, jossa R ja
 30 R'' kumpikin on metyyli. Uskotaan, että keksintö on erityi-
 sen käyttökelpoinen näille kahdelle spesifisille yhdis-
 teelle ja erityisesti ensimmäiselle yhdistelle, trilosta-
 nille.

Edullisesti keksinnön mukainen hiukkasmainen yhdis-
 35 te käsittää osasia, joiden keskimääräinen ekvivalentti-
 pallotilavuusläpimitta on n. 12 μ m tai pienempi, edullisen

5 alemman rajan ollessa n. 4-5. Vielä edullisemmin osasten keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitan tulisi olla n. 10_{um} tai pienempi, esim. n. 5 - n. 10_{um} ja vielä edullisemmin yli 5_{um}, ainakin 95 %:n osasista läpimitta tulisi aina olla alle 50_{um}.

10 (Hienoparannusprosessimenetelmiin perehtyneille on tietenkin selvää, että koon säätö raja-
ta tai sen yläpuolelle on lisärajoitus, joka on vielä tarpeen keksinnön hiukkasmaisten yhdisteiden erottamiseksi
niistä, joilla on suurempi kokojakauma, mikä johtuu laajas-
ta kokovaihtelusta, mitä tapahtuu kaikissa jauheissa,
joissa hiukkaskoko on pienennetty hienonnuksella tai
osaskoon pienennyksellä, esimerkiksi jauhamalla, käyttämäl-
lä erilaisia jauhatuslaitteita, joita nykyisin on saata-
15 vissa, esimerkiksi vasara-, puikko- tai neste-energiajau-
himia).

20 Keksintö koskee myös farmaseuttisia yhdistelmiä, jotka sisältävät keksinnön mukaista hiukkasmaista yhdis-
tettä ja yhtä tai useampia farmaseuttisesti hyväksyttäviä
apuaaineita tai kantajia.

25 Tällaiset apuaineet ja kantajat voivat olla kiin-
teitä, puolikiinteitä tai nestemäisiä valitun farmaseutti-
sen muodon mukaan, ja ne voivat käsittää suuren joukon
orgaanisia ja epäorgaanisia kiinteitä aineita, puoli-
kiinteitä aineita ja vesipitoisia ja vedettömiä nesteitä.
Tällaisista voidaan käyttää esimerkiksi talkkia, arabikumia,
tärkkelystä, laktoosia, magnesiumstearaattia tai eläin-
tai kasviperäisten aineiden rasva-aineita, kuten kaakaovoi-
ta, lanoliini johdannaisia, parafiini johdannaisia tai gly-
30 koleja. Nämä apuaineet tai kantajat voidaan sekoittaa
yhden tai useamman kostuttavan, dispergoivan tai emulgoi-
van aineen ja/tai yhden tai useamman säilöntäaineen kanssa.
Siten keksinnön mukaiset yhdistelmät voivat olla tablet-
teina, kapseleina, rakeina suspensioita varten, voiteina,
35 salvoina, peräpuikkoina tai suspensioina.

Edullisesti keksinnön mukainen yhdistelmä sisältää kiinteän apuaineen tai kantajan, jonka kanssa kaavan (II) osasmainen yhdiste sekoitetaan, esimerkiksi tärkkelystä, laktoosia ja/tai magnesiumstearaattia.

5 Vielä edullisemmin yhdistelmä on tablettina tai kapselina, jolloin kaavan (II) osasmainen yhdiste on täytetty yhdessä täyteaineen tai kantajan kanssa kuoreen tai kapseliin. Edullisesti kapseli sisältää aktiivista yhdistettä ja laimennusainetta suhteessa n. 1:3.

10 Tyypillisesti keksinnön mukainen yhdistelmä, kun se on yksikköannosmuodossa, sisältää yksikköannoksen n. 50 - n. 250 mg kaavan (II) mukaista yhdistettä, esim. n. 60 mg, n. 120 mg tai n. 240 mg, vielä edullisemmin n. 50 - n. 120 mg.

15 Edullisesti kaavan (II) osasmainen yhdiste on sellainen, jossa ominaispinta-ala on vähintään n. $2 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$, esim. $2-4 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$.

 Keksintö käsittää myös menetelmän steroidi-yhdisteen, jolla on edellä esitetyn yleisen kaavan (II) perusrengasrakenne, käsittelymiseksi, jossa menetelmässä raakastteroidi-yhdistettä käsitellään siten, että sen osaskoko pienennetään yhdisteen saamiseksi hiukkasmaisessa muodossa niin, että se käsittää osasia, joiden keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta on pienempi kuin n. $20 \mu\text{m}$,
 20 niin että ainakin 95 %:lla osasista hiukkaskoko on pienempi kuin n. $50 \mu\text{m}$.

 Valmistettaessa kaavan (II) keksinnön mukaista yhdistettä hiukkasmaisessa muodossa, raakatilassaan, sen hiukkaskoko ensin krakterisoidaan laitteella, joka mittaa ekvivalentti-pallotilavuusläpimitan ts. Coulter Counter'illa.
 30 Tyypillisen edustavan näytteen kaavan (IV) (R ja $R'' = H$) mukaista yhdistettä odotettaisiin raakatilassaan koostuvan osasista, joiden keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta olisi n. $40 \mu\text{m}$ kokojakauman ollessa suuri.

35 Sen jälkeen kun raakayhdiste on raakatilassaan arvioitu kokonsa suhteen se jauhetaan, edullisesti käyttäen

5 neste-energia (ilma)-jauhinta, sopivissa olosuhteissa (esim. ilmanpaine- ja syöttöolosuhteet) osaskokoarvon saattamiseksi edellä mainittuihin keksinnön mukaisiin rajoihin. Jauhatuksen tehokkuus tarkistetaan ottamalla näyt-
 5 teitä käyttäen Coulter Counter- laitetta ja lopullinen osaskoko tarkistetaan samalla tavalla. Jos ensimmäinen läpikulku jauhimen läpi ei anna vaadittua kokokirjoa, näyte ajetaan yhden tai useamman kerran laitteen läpi.

10 Kaavan (II) mukainen yhdiste, hiukkasmaisessa muodossaan keksinnön edellä mainittujen rajoitusten mukaisesti, voidaan sitten sekoittaa apuaineen tai kantajan kanssa tarpeen mukaan ja esimerkiksi täyttää kapseluihin. Siten osasmainen yhdiste voidaan sekoittaa esimerkiksi maissitärkkelykseen ja laktoosiin, rakeistaa veden kanssa,
 15 kuivata, lopuksi sekoittaa magnesiumstearaattiin ja täyttää kapseleiksi.

Koska osaset, jotka on saatu jauhamalla tai muulla osaskokoa pienentävällä menetelmällä, ovat muodoltaan epä säännöllisiä, on tarpeen karakferisoida ne ei ainoas-
 20 taan mittaamalla todellinen koko kuten paksuus tai läpimitta, vaan mittaamalla osasten ominaisuus, joka on suhteessa samaan ominaisuuteen kuin niillä olisi teoreettisessa pallomaisessa osasmuodossa. Osasille annetaan täten "ekvivalentti-palloläpimitta".

25 Arvot, jotka on havaittu katektrisoimalla suurta joukkoa "tuntemattomia" osasia, voidaan merkitä lukuarvoina läpimittaa vastaan tai muilla menetelmillä läpimittaa vastaan koordinaatistoon tavallisesti omaksuen prosentuaalisia ylikoon arvoja lukumäärälle tai painolle. Tämä antaa
 30 ominaiskäyrän, joka edustaa näytteen kokojakaumaa, ts. kumulatiivista prosentuaalista ylikokojakautumakäyrää. Arvoja tästä voidaan lukea suoraan tai merkitä logaritmitodennäköisyyspaperille graafisesti antamaan suunnilleen suora viiva. Keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuuslä-
 35 pimitta on 50 %:n ylikokoarvo ja viivan kaltevuus vastaa jakautuman standardipoikkeamaa (s.d.). Mukavuuden takia

tämä voidaan laskea arvoista 84,1 %:ssa ja 15,9 %:ssa ylikokoa yhdessä keskimääräisen ekvivalenttisen pallo-tilavuusläpimitan kanssa näin:

$$5 \quad s.d. = \frac{\text{keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta} \\ (=50 \% \text{ ylikokoa})}{\text{läpimitta } 84,1 \% \text{ :lla ylikokoa}}$$

tai

$$10 \quad s.d. = \frac{\text{läpimitta } 15,9 \% \text{ :n ylikoolla}}{\text{keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta} \\ (=50 \% \text{ ylikokoa})}$$

Edellä esitetty tekee mahdolliseksi log-normaalisen jakauman, joka voidaan hyväksyttävästi edellyttää jauhe-
 15 tuille jauhenäytteille. Tyypillisesti keksinnön mukainen osasmainen yhdiste antaa standardipoikkeamana n. 2, μ m.

Todettu keskimääräinen ekvivalentti-pallotila-
 vuusläpimitta on siten tilastollinen edustaja teoreettisesta osasesta, jolla on sama ominaisuus kuin "tuntemattomilla" osasilla.
 20

Kuten edellä mainittiin, voidaan kaavan (II) mukaisen jauhetun yhdisteen osasten keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta arvioida käyttäen Coulter Counter-laskinta. Tällaista laitetta käyttäen voidaan
 25 saada arvoja kooltaan tuntemattomien osasten suspensiolle ja Counter voidaan kalibroida käyttäen latex-osasten standardisuspensiota, kooltaan tuntemattomien osasten odotetulta alueelta. Standardi-lateksiosasten tapauksessa standardi-poikkeaman arvot ovat äärimmäisen pieniä,
 30 mikä johtuu "seulaleikkaus"-luonteesta tai hyvin tasaisesta osaskoosta.

Seuraavassa on esimerkkien avulla selostettu keksinnön mukaisten yhdistelmien valmistuksesta. Jokaisessa esimerkissä trilostaani valmistettiin raakamuodosta
 35 käyttäen neste-energia-(ilma)jauhinta ja se käsitti osasia, joiden keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta

oli 10 μ m, jolloin ainakin 95 %:lla osasista osaskoko oli pienempi kuin n. 50 μ m. Pienennetyn trilostaanin osaskoko mitattiin seuraavasti:

Ensin pieni näyte tarkistettiin mikroskoopilla ja
 5 tehtiin visuaalinen määrittäminen sekä määrittäminen hiukkaskoosta standardikalibrointiastiekkoon vastaan, esim. vallitse-
 vasti n. 10 μ m, ja hiukkaskoon tasaisuudesta. Näiden
 silmämääräisten määrittämysten jälkeen, jotka osoittivat
 10 hyväksyttävät parametrit, ts. useimmat osaset ovat halutulla kokoalueella ja kokojakaumassa, saatettiin hienonnetun aineksen lisänäyte hiukkaskokomittaukseen käyttäen Coulter Counter TAIII seuraavassa esitetyn menetelmän mukaisesti. Vaihtoehtoisesti, jos pieni silmämääräinen tarkistus antoi kokojakauman halutun koon ulkopuolelta,
 15 jauhatusolosuhteet säädettiin uudelleen.

Osasten Coulter Counter-mittaus suoritettiin
 5 mg:n näytteellä hienonnettua ainetta, jolloin näyte oli suspendoitu n. 100 ml:aan elektrolyyttiä, esimerkiksi Isoton II -elektrolyyttiä. Ennen näytteen suspendoimista
 20 elektrolyytti kyllästettiin mikronoidulla aineella, syntyneen liuoksen pH säädettiin n. 3,5:nn ja liuos suodatettiin 0,22 μ m:n mikrohuokoisen membraanisuodattimen läpi, jolloin saatiin tarvittava osasista vapaa suspensioelektrolyytti.

25 Elektrolyyttiliuos sisälsi yhden pisaran Coulter-dispergoimisainetta ja dispergointi suoritettiin käyttäen ultraäänikylypykäsittelyä n. 1 minuutin ajan. Suspensio laimennettiin sitten n. 200 ml:ksi Isoton II:lla ja käsiteltiin uudelleen ultraäänikylyvyssä n. 1 minuutin ajan.
 30 Dispersioväkevyyden hyväksyttävyys tarkistettiin käyttäen 70 000 osasen esisäädettyä laskentaa apertuurilla 140 μ m 5-10 μ m:n keskimääräisille ekvivalenttipallotilavuusosasil-
 teikolla. (Jokaisessa kokoanalyysimenetelmässä, johtuen
 35 siitä, että osasten koko on erilainen, on tarpeen määrittää suuri lukumäärä tuloksen tilastollista tarkkuutta varten.

Arvoksi on valittu 70 000 tässä tapauksessa.

Putken aukko Coulter Counter-laskimessa valitaan riippuen odotetuista osaskokoarvoista. Suurin tulostarkkuus saavutetaan, kun osaskokoläpimitat ovat väliltä
 5 4-40 % aukon koosta väärrien laskelmien ja häiriöiden välttämiseksi. 10 %:n kalibrointiasteikko ei ole Coulter Electronics-suosituksen mukaan koolle merkityksellinen).

Dispersion valmistamisen jälkeen suoritettiin
 10 10 minuutissa kaksoislaskennat. Kaksoislaskennat suoritetaan vähimmäistarkistuksena a) luotettavimpien mittaus-

15 ten saamiseksi ja b) sen tarkistamiseksi, että suspendoidun aineksen näytteen otto laitteessa on ollut jatkuvasti toistettavissa, ts. suspensio ei ole päässyt laskeutumaan. Tarkistettut tulokset merkittiin automaattisesti
 20 muistiin ja esitettiin graafisesti, jolloin saatiin kumulatiivinen prosentuaalinen ylikoko näytteen luonteenomaista kokokäyrää vastaan. Tästä johdettiin keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta-arvo (50 % yliarvoa) yhdessä edellä mainitun lasketun jakautuman standardipoikkeaman kanssa.

Standardi-poikkeama oli odotetun arvon n. 2, 0_{um} mukainen, rajan ollessa n. 1,8-2,5_{um} kymmenellä panoksella.

Coulter Counter kalibroitiin seuraavasti:

Standardi-Coulter Electronics latex-osasten, joilla
 25 oli todettu keskimääräinen 13,7_{um}:n läpimitta, suspensiosta käsiteltiin kuten edellä käyttäen edellä kuvattua apertuuria ja laitteiston säätöä. Määritelty keskiarvo oli väliltä 12,5-14,5_{um}, kun Counter oli oikein kalibroitu.

Sitten valmistettiin yhdistelmiä seuraavasti:

Esimerkki 1

Kapselit:

5	<u>Yhdistelmät</u>	<u>60 mg</u>	<u>120 mg</u>
	trilostaani	60 mg	120 mg
	laktoosi	86 mg	172 mg
	maissitärkkelys	86,65 mg	173,3 mg
10	magnesiumstea- raatti	<u>2,35 mg</u>	<u>4,7 mg</u>
		<u>235 mg</u>	<u>470 mg</u>

Valmistus

- 15 Nämä yhdistelmävalmisteet valmistetaan joko tavanomaisesti kuivasekoitusmenetelmin tai vielä edullisemmin tavanomaisin märkärakeistusmenetelmin. Kapselointi suoritetaan tavanomaisen laitteiston avulla.

Esimerkki 220 Tabletit

	<u>Valmistemuodot</u>	<u>60 mg</u>	<u>120 mg</u>	<u>240 mg</u>
	trilostaani	60 mg	120 mg	240 mg
25	laktoosi	80 mg	160 mg	320 mg
	maissitärkkelys	85 mg	170 mg	340 mg
	magnesiumstea- raatti	<u>2 mg</u>	<u>4 mg</u>	<u>8 mg</u>
30		<u>227 mg</u>	<u>454 mg</u>	<u>908 mg</u>

Valmistus

- 35 Jauheet rakeistetaan tavanomaisten märkärakeistusmenetelmien mukaisesti. Tabletit puristetaan käyttäen tavanomaista tabletipuristamislaitteistoa, tabletin tai pienen kapselin muotoon.

Esimerkki 3

Peräpuikot:

	Valmistemuodot	<u>60 mg</u>	<u>120 mg</u>	<u>240 mg</u>
5	trilostaani	60 mg	120 mg	240 mg
	peräpuikko-			
	perusaine	qs	qs	qs

Valmistus

10 Peräpuikot valmistetaan sopivasta peräpuikkoperus-
aineesta (esim. Suppocire, Witepsol, Novata jne.) käyttäen
tavanomaista kaatosulamenetelmää tai kylmäpuristusta.

Esimerkki 4

Voide:

15	Valmistemuodot	<u>1 %</u>	<u>2,5 %</u>	<u>5 %</u>
	trilostaani	1 %	2,5 %	5 %
	voiteen perusaine	100 %:ksi	100%:ksi	100 %:ksi

Valmistus

20 Voiteet valmistetaan yhdistämällä trilostaani sopi-
vasti esivalmistettuun voideperusaineeseen (esim. valkoi-
seen pehmeään parafiiniin).

Esimerkki 5

Voide:

25	Valmistemuoto	<u>1 %</u>	<u>2,5 %</u>	<u>5 %</u>
	trilostaani	1 %	2,5 %	5 %
	voiteen perusaine	100 %:ksi	100 %:ksi	100 %:ksi

Valmistus

30 Voiteet valmistetaan yhdistämällä trilostaani sopi-
vasti esivalmistettuun voideperusaineeseen (esim. vesipi-
toiseen voiteeseen B.P.).

Esimerkki 6

Suspensio:

5	<u>Valmistemuodot</u>	<u>1,2%</u>	<u>2,4%</u>	<u>4,8%</u>
	trilostaani	1,2%	2,4%	4,8%
10	sitruunahappo (vedetön) BP sorbitoli	0,237%	0,237%	0,237%
	BPC-liuos	20%	20%	20%
	Cetemacrogol			
15	1000 BPC	0,09%	0,09%	0,09%
	natriumfos- faatti BP	0,63%	0,63%	0,63%
	natriumkarboksi-			
20	metyyliisellu- loosa	0,20%	0,20%	0,20%
	Veegum K	1,00%	1,00%	1,00%
	mauste	qs	qs	qs
	säilöntäaine	qs	qs	qs
25	puhdistettua vettä	100%:ksi	100%:ksi	100%:ksi

Valmistus

Suspensiot valmistetaan tavanomaisin menetelmin, joita aineosien ominaisuuksien käsittelyyn käytetään. Lo-
 30 puksi jokainen suspensio viedään homogenisaattorin läpi.

Biokäyttökelpoisuustesti:

Valmistettiin 60 mg:n kapseleita kuten esimerkissä 1 kuvattiin märkärakeistusmenetelmin käyttäen trilostaanin panoksia, jotka sisälsivät (i) osasia, joiden keskimääräinen
 35 ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta oli n. 10_{um} (jolloin ainakin n. 95 %:lla osasista oli osaskoko alle n. 50_{um}),

(ii) osasia, joilla on yhtä suuri keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta n. 45_{um}, ja (iii) osasia, joiden keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta on suurempi kuin 100_{um}.

5 Kolmiosaisessa kaksois-sokeakoetarkistuksessa kahdeksalla vapaaehtoinen sai 120 mg:n annoksen trilostaania (2 x 60 mg:n kapsелеita) tyhjään vatsaan 50 ml:n kanssa vesijohtovettä. Ennen lääkitystä otettiin verinäytteitä (8 ml) ja 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 10 8,0, 10,0 ja 24,0 tunnin jälkeen ja analysoitiin trilostaanin ja trilostaanimetaboliitin plasmatasojen suhteen. Plasma-pitoisuudet käsiteltiin tietokoneohjelmalla, joka antaa maksimikonsentraation plasmassa (C_{max}) ja aika tämän maksimin saavuttamiseen (T_{max}) tarkistettiin. Pinta-ala-arvot aika-väkevyyskäyrän alapuolella ajanjaksona 15 0-t (AUC_0^{24} - jossa t on aika) laskettiin sitten käyttäen trapetsoidisääntöä ja tilastollinen analyysi suoritettiin käyttäen Students paired t-testiä.

Useimmissa tapauksissa plasma-tasoja ei voitu 20 havaita 24 tunnissa ja siten AUC_0^{24} ei voitu käyttää määrittämään absorptio määrää. Seuraavassa taulukossa I esitetään AUC_0^{24} arvot trilastonaanille ja 17-keto-metaboliitille.

Taulukko I

25	Osaskoko	10 _{um}	45 _{um}	100 _{um}
	trilostaani AUC_0^{24}	1,6	0,6	0,2
	metaboliitti AUC_0^{24}	5,0	2,7	1,3

30

Kuten edellä esitettyistä tuloksista voidaan nähdä, on trilostaani- ja metaboliittipitoisuus riippuvainen käytetyn trilostaanin osaskoosta, jolloin pienin osaskoko, ts. keksinnön mukainen, antaa suurimmat plasmapitoisuudet. 35 Plasmametaboliitti-pitoisuudet seurasivat trilostaani-

pitoisuuksien ajankulkua hyvin läheisesti, mutta 2-3 kertaa korkeammalla tasolla. Lisäksi metaboliitin AUC_0^{24} suhde trilostaani AUC_0^{24} :iin on 10,um:n, 45,um:n ja 100,um:n aineille vastaavasti 3,1, 4,5 ja 6,5.

5 Siten alemmat AUC_0^{24} -arvot suuremman osaskoon kapsелеille osoittivat, että absorption määrä näistä kapselista oli alentunut. Lisäksi pienimmän osaskoon aineella on suuresti edullisempi trilostaani-aktiivisen aineen suhde trilostaani-metaboliittiin.

10 Siten edellä annetut tulokset osoittavat selvästi, että yhdistelmissä käytetyn trilostaanin osaskoolla oli erittäin korostunut vaikutus trilostaanin saatavuuteen plasmaan. 10,um sisältävät kapselit antoivat sekä korkean plasma-trilostaani- ja metaboliitti-pitoisuuden, sekä
15 edullisen trilostaani/metaboliitti-suhteen. Kuitenkin lisäksi yksistä trilostaanin osaskoossa n. 45,um:ksi ja sitten yli 100,um:ksi oli seurauksena peräkkäisiä alentumisia plasma-pitoisuustasoissa sekä myös merkittävä lisäys metaboliitin suhteessa aktiiviseen aineeseen.

20 Hakijan käsittelynalaisessa GB-patenttihakemuksessa nro on esitetty ja vaadittu menetelmä esimerkiksi edellä mainitun kaavan III mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa erityisesti, R on metyyli, R' on hydroksi ja R'' on metyyli, ja jolla on mm.edellä määritetty pienennetty osaskoko, menetelmällä, joka käsittää
25 yhdisteen liuottamisen orgaaniseen liuottimeen, edullisesti dimetyyliformamidiin ja yhdisteen saostamisen sekoittamalla yhdisteen ei-liuotinta, edullisesti vettä, tähän liuokseen, ja säätämällä sekoitusolosuhteet sellaisiksi,
30 joissa saadaan halutun pienennetyn osaskoon omaava sakka.

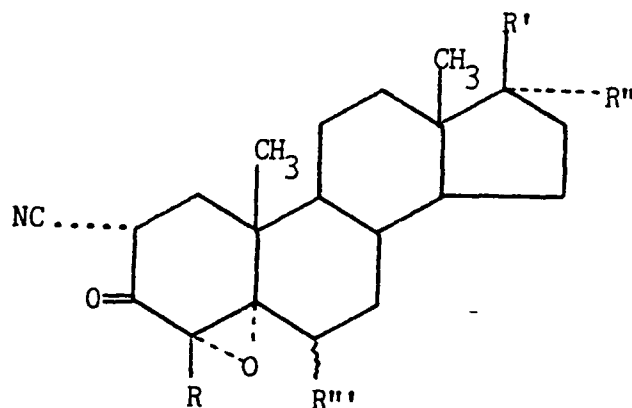
 On ymmärrettävä, että valmistettaessa kaavan III mukaista yhdistettä tämän keksinnön mukaisesti, jossa erityisesti R on metyyli, R' on hydroksi ja R'' on metyyli, on edullista käyttää hakijan käsittelynalaisen hakemuksen
35 menetelmää.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan (III) mukaisten 2 α -syaani-4 α ,5 α -epoksi-3-oksosteroidi-yhdisteiden

5

10



(III)

15

jossa R on vety tai metyyli;

R' on hydroksi tai alempi alkanoyylioksi;

R'' on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai alempi alkynyyli;

20

tai R' tai R'' yhdessä merkitsevät oksoa tai etyleenidiok-

sia;

R''' on vety tai metyyli;

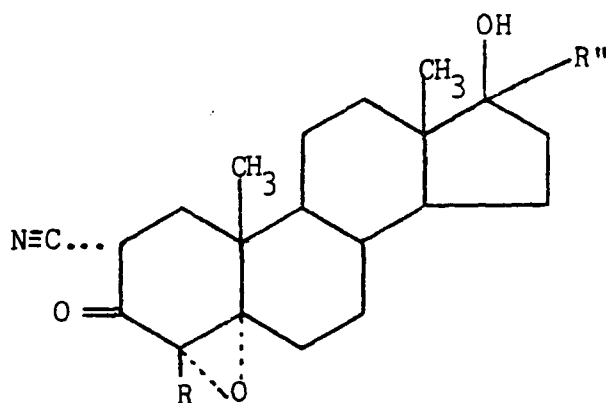
tai niiden 3-enoli-alempi-alkanoaatti-estereiden;

edellyttäen, että kun R on vety, R''' on α -metyyli, ja kunR on metyyli, R''' on vety tai β -metyyli;

25

tai kaavan (IV) mukaisten 2 α -syaani-4 α ,5 α -epoksi-3-okso-steroidi-yhdisteiden

30



(IV)

35

jossa R on vety tai metyyli ja R'' on vety tai alempi alkyyli, käsittelemiseksi; t u n n e t t u siitä, että raakayhdistettä käsitellään pienentämällä sen osaskokoa ja käsittely suoritetaan, esimerkiksi, riittävän pitkän ajan
 5 jatkettuna ja/tai toistettuna, jolloin saadaan yhdisteet osasmaisessa muodossa, joka koostuu osasista, joiden keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta on alle n. 20 μm , jolloin ainakin 95 %:lla osasista osaskoko on pienempi kuin n. 50 μm .

10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R ja R'' ovat kumpikin joko vety tai kumpikin metyyli.

3. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että osaset pienennetään keskimääräiseen ekvivalentti-pallotilavuusläpimittaan
 15 n. 12 μm tai pienemmäksi, edullisesti n. 10 μm , tai pienemmäksi.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta, johon osaset pienennetään, on väliltä n. 5 - n. 10 μm , ja edullisesti yli 5 μm .
 20

5. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että keskimääräinen ekvivalentti-pallotilavuusläpimitta mitataan käyttäen
 25 Coulter-Counter-laitetta.

6. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että raakayhdistettä käsitellään käyttäen neste-energia-(ilma)jauhinta.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ilmanpainetta ja/tai syöttönopeutta säädetään osaskokoalueen säätämiseksi määritel-
 30 lyllle alueelle.

8. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää yhden
 35 tai useamman lisävaiheen, jossa steroidi, jonka osaskoko



Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansöknir

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US (P) 4381 755 (07 7 3/00)
(P) 4186 188 (A 61 K 3/48)

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

CA 96 ref. 28 862 (1982) (Congr.
Eur. Biopharm. Pharmacocinet 1. St.,
1981 1, 212-221).

valtuosaston päätös 192/P/1988

~~La~~

Lääkkeiden valmistuksen perusteet,
Osa 1 (1981), Farmasian opiskelijayh-
distys.

18.6.1990

Jukka Järvelä
Allekirjoitus