



**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT**

87992

**C (45) Patentti myönnetty
Patent mellelat 05 00 1988**

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

A 61K 31/445, 9/48

SUOMI-FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	853275
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	27.08.85
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	27.08.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.03.86
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.12.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
30.08.84 US 646179 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., 2110 Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45215, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Withington, Roger, 58 Abbots Ride, Farnham, Surrey GU9 8HZ, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä terfenadiinia sisältävän, kuumana sulan farmaseuttisen koostumuksen
valmistamiseksi
Förfrande för framställning av en i värme smältbar farmaceutisk komposition innehållande
terfenadin**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

**EP A 86468 (A 61K 31/64), EP A 107085 (A 61K 9/66), GB B 1572226 (A 61K 9/48),
US A 3878217 (C 07d 29/28)**

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Kuvataan kuumana sula antihistamiinikoostumus, joka on sopiva
käytettäväksi kova- tai pehmeäkuoristen kapsleiden neste-
täytössä ja jolla aikaansaadaan antihistamiinin hidastunut
vapautuminen. Koostumus sisältää 8-28 paino-osaa terfenadiinia
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, 0-5 paino-
osaa parafiinivahaa ja 68-92 paino-osaa polyetyleeniglykolia.

Uppfinningen beskriver en i värme smältbar antihistaminkomposition,
vilken lämpar sig för vätskefyllning av kapslar med hårt eller mjukt
skal och med vilken åstadkoms fördröjd utlösning av antihistamin.
Kompositionen innehåller 8-28 viktdelar terfenadin eller ett farma-
ceutiskt godtagbart salt därav, 0-5 viktdelar paraffinvax och 68-92
viktdelar polyetyleniglykol.

Menetelmä terfenadiinia sisältävän, kuumana sulan farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi

5 Terfenadiini, α -(p-tert-butyylifenyyl)-4-(α -hydroksi- α -fenyylibentsyyli)-1-piperidiinibutanoli, on tunnettu antihistamiini ja antiallerginen aine. Tämä yhdiste ja sen ominaisuudet on kuvattu täydellisesti US-patentissa 3 878 217 ja se on kaupallisesti saatavissa tablettimuodossa.

10 Olisi erittäin toivottavaa saada terfenadiinivalmiste, joka olisi sopiva käytettäväksi joko kovissa tai pehmeissä kuorimaisissa gelatiinikapseleissa. Ei ainoastaan ole potilaita, joille on edullisempaa ottaa lääke kapselin muodossa, vaan kapselivalmisteilla voidaan lääke-
15 aine antaa konsentroidummalla tavalla ja harvempien lisäaineiden kanssa. Lisäksi kapselit ovat mauttomia, helposti annosteltavissa eikä kapselinvalmisteissa ole erilaisia lisäaineita kuten liukastimia, sitojia, dispergointiaineita, päällysteitä ja makuaineita, joita tavallisesti
20 tarvitaan tablettivalmisteissa.

Sekä kovat että pehmeät gelatiinikapselit voidaan täyttää nestemäisellä, puolinestemäisellä, pastamaisella tai kiinteällä valmisteella. Pyörivän puristusmenetelmän kehittyminen pehmeiden gelatiinikapseleiden valmistuksessa
25 noin 50 vuotta sitten on johtanut yleensä pehmeiden gelatiinikapseleiden valintaan nestemäisissä tai puolinestemäisissä valmisteissa, ja kovien kapseleiden valintaan kuivissa tai rakeisissa valmisteissa.

Kuitenkin kovilla gelatiinikapseleilla, joissa on nestemäinen täyte, on taipumusta vuotaa. Kannen ja alustan välillä on aina pieni ilmatila, joka päästää tuotteita, joilla on alhainen viskositeetti tai alhainen pintajännitys, vuotamaan kapillaarisesti. Jos halutaan välttää vuoto ja suojata kapselin sisältää, kovat gelatiinikapselit voidaan sulkea hermeettisesti kostuttamalla reunat,
35

joissa kansi ja alusta menevät päällekkäin. Vaihtoehtoisesti kapselit voidaan sulkea sitomalla tai sulattamalla reunat kuumentamalla vuotamisen ehkäisemiseksi.

Viime aikoina on herännyt jälleen kiinnostusta
5 käyttää kuumana sulia nestemäisiä tai pastamaisia valmisteita. Tällaisia valmisteita käytettäessä kapselin alusta täytetään kuumalla valmisteella. Jäähdytettäessä nämä valmisteet muodostavat kiinteän täytteen, joka on pysyvä eikä
10 vuoda. Vaihtoehtoisesti voidaan huoneen lämpötilassa käyttää tiksotrooppisia valmisteita. Tiksotrooppiset valmisteet käyttäytyvät nesteinä ja pysyvät nestemäisinä, kun niihin kohdistuu leikkausvoimia. Tässä tilassa kapselit voidaan helposti täyttää nesteellä. Seisoessaan valmisteet kuitenkin nopeasti muuttuvat puolikiinteiksi tai geelimäisiksi
15 aineiksi kapselin sisällä, näin ehkäisten vuotamisen.

Nyt on keksitty uusia, kuumana sulia terfenadiini-
valmisteita, jotka ovat sopivia käytettäväksi joko kovissa tai pehmeissä gelatiinikapseleissa. Nämä valmisteet ovat
20 nestemäisiä kuumina, joten niitä on helppo käyttää nesteellä täytettävissä kapseleissa. Jäähdytettäessä nämä valmisteet kuitenkin muodostavat kapselin sisälle kiinteän massan, joka on erittäin pysyvä eikä vuoda. Lisäksi näitä valmisteita on helppo valmistaa, niitä voidaan helposti
25 varastoida bulkkimuodossa, ja niillä saadaan ainutlaatuisia ja tähän saakka tuntemattomia hitaan vapautumisen ominaisuuksia terfenadiinille.

Keksinnön kohteena on menetelmä terfenadiinia sisältävän, kuumana sulan farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, joka sopii kapseleiden täytteeksi ja joka
30 jäähtyessään muodostaa erittäin pysyvän kiinteän massan, josta terfenadiini vapautuu hidastetusti.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että lämpötilassa noin 60 - 80 °C sulatetaan 68 - 92 paino-
35 osaa polyetyleeniglykolia, jonka keskimääräinen molekyylis

paino on 2000 - 6000, ja kuumaan sulaan lisätään 8 - 28 paino-osaa terfenadiinia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja 1 - 5 paino-osaa parafiinivahaa samalla sekoittaen.

5 Keksinnön mukaiset valmisteet ovat käyttökelpoisia kovien tai pehmeiden (kaksiosaisten) kuorimaisten kapsleiden kuumasulatäytössä. Tämän keksinnön mukaiset valmisteet sisältävät 8 - 28 paino-osaa terfenadiinia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, 0 - 5 paino-osaa parafiinivahaa, ja 68 - 92 paino-osaa polyetyleeniglykolia. Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetaan erityisesti terfenadiinin yksikköannosmuotoja, jotka sisältävät 60 - 180 mg terfenadiinia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, 0 - 33 mg parafiinivahaa ja 450 - 15 610 mg polyetyleeniglykolia.

Termillä kuumana sula tarkoitetaan valmistetta, jolla on sellaiset lämpöpehmenemisominaisuudet, että se sulaa ja virtaa nesteenä kohotetuissa lämpötiloissa ilman terfenadiinin termistä hajoamista. Jäähdytettäessä alle 20 60 °C:n lämpötiloihin tämän keksinnön mukaiset valmisteet kiinteytyvät nopeasti ja pysyvät kiinteässä tilassa, kunnes ne uudelleen lämmitetään yli 60 °C:n lämpötiloihin.

Tämän keksinnön mukaiset valmisteet sisältävät kolmea erilaista komponenttia: terfenadiinia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, hydrofobista ainetta, kuten parafiinivahaa, ja hydrofiilistä ainetta, kuten polyetyleeniglykolia. Kun halutaan saada sopivat lämpöpehmenemis- ja lämpökovettumisominaisuudet tässä kuvatuille kuumana sulille valmisteille, ja kun samalla halutaan saada 30 terfenadiinille hitaan vapautumisen ominaisuudet, käytettävien hydrofobisten ja hydrofiilisten komponenttien määrät, valinta ja suhteet näyttävät olevan kriittisiä.

Termillä "farmaseuttisesti hyväksyttävä suola" tarkoitetaan terfenadiinin ja sen optisten isomeerien sopivia epäorgaanisia tai orgaanisia happoadditiosuoloja, jotka 35

ovat sekä myrkyttämiä että farmaseuttisesti hyväksyttäviä ihmisellä. Sopivia epäorgaanisia happoja ovat esimerkiksi kloorivety-, bromivety-, rikki- ja fosforihapot. Sopivia orgaanisia happoja ovat esimerkiksi karboksyylihapot, kuten etikka-, propioni-, glykoli-, maito-, palorypäle-, maloni-, sukkiini-, fumaari-, maliini-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, hydroksimaleiini- ja dihydroksimaleiinihapot; aromaattiset hapot kuten bentsoe-, fenyylietikka-, 4-aminobentsoe-, 4-hydroksi-bentsoe-, antraniliili, kaneli-, salisyyli-, 4-aminosalisyyli-, 2-fenoksi-bentsoe-, 2-asetoksibentsoe- ja mantelihapot; ja sulfonihapot kuten metaanisulfony-, etaanisulfony-, ja β -hydroksietaanisulfonyhapot. Tämän keksinnön mukaisissa valmisteissa käytettävä terfenadiiniemäksen määrä vaihtelee välillä noin 8 - 28 osaa koko valmisteen painosta, tai noin 60 mg - 180 mg yksikköannosta kohti. Edullisesti käytetään 15 - 20 paino-osaa ja 100 - 140 mg terfenadiinia yksikköannosta kohti. Luonnollisesti, jos käytetään suolaa, käytetyn suolaryhmän molekyylipaino täytyy ottaa huomioon laskelmissa.

Hydrofobisen aineen täytyy täyttää ainakin kaksi erityisvaatimusta. Ensiksi sen täytyy ehkäistä tai hidastaa terfenadiinin vapautumista valmisteesta, jolloin se mahdollistaa potilaalle antiallergeenisen lievityksen saamisen huomattavan pitkän ajan. Toiseksi hydrofobisen aineen täytyy olla yhteensopiva sekä terfenadiinin että käytettävän hydrofiilisen komponentin kanssa, samalla kun se ei kuitenkaan saa huomattavasti muuttaa lopullisen valmisteen haluttuja kuumasulaominaisuuksia.

Erilaisia hydrofobisia aineita on käytetty. Kuitenkin farmaseuttista laatua oleva parafiinivaha, jonka sulamispiste on 52 - 56 °C, on havaittu erittäin käyttökelpoiseksi tämän keksinnön yhteydessä. Riippuen käytettävästä hydrofiilisesta komponentista, parafiinivahan määrä vaihtelee välillä 0 - 5 osaa koko valmisteen painosta, tai

0 - 33 mg yksikköannosta kohti. Edullisesti käytetään 1 paino-osa tai 5 - 10 mg yksikköannosta kohti parafiinivahaa.

Pääasiassa hydrofiillisella komponentilla saadaan
5 kiinteä matriisi, josta terfenadiini liukenee, kun gelatiinikapseli on rikkoutunut. Tämän väliaineen valinta on osoittautunut kriittiseksi. Jos hydrofiilinen komponentti on liian alhaisessa lämpötilassa sulavaa ja/tai on liian vesiliukoista, terfenadiini vapautuu liian nopeasti veren-
10 kiertoon, josta seurauksena on yksikköannoksen lyhyt vaikutusaika. Täten potilas tarvitsisi useamman annoksen käyttöä, jotta saataisiin tehokas lievitys kohtuulliseksi ajaksi.

Toisaalta, jos hydrofiilinen komponentti sulaa
15 liian korkeassa lämpötilassa ja/tai on liian vesiliukoista, terfenadiinin absorptio viivästyy kohtuuttomasti, jolloin saadaan vähän, jos ollenkaan, tehokasta lievitystä potilaalle. Lisäksi hydrofiilisen komponentin lämpösulamisominaisuuksien täytyy olla luonteeltaan sellaiset, että
20 valmiste sulaa ja juoksee kohotetuissa lämpötiloissa ilman että terfenadiinissa tapahtuu termistä hajoamista. Lopuksi hydrofiillisella komponentilla täytyy olla sellaiset lämpökovettumisominaisuudet, että lopullinen valmiste voidaan uudelleen kiinteyttää ja se säilyy kiinteänä alle 60 °C:n
25 lämpötiloissa.

Tässä suhteessa polyetyleeniglykolien on havaittu olevan erityisen käyttökelpoisia tyydyttämään kaikki nämä hydrofiiliselle komponentille asetetut vaatimukset. Eri-
tyisen käyttökelpoisia ovat polyetyleeniglykolit, joiden
30 keskimääräinen molekyylipaino vaihtelee välillä noin 2000 - 6000, käytettäväksi tässä keksinnössä. Erittäin edullisia hydrofiillisinä komponentteina ovat polyetyleeniglykolit, joiden keskimääräinen molekyylipaino on noin 3350, käytettäväksi tässä keksinnössä.

35 Riippuen käytettävästä laitteistosta kapseleiden kuumasulatäytössä, voi olla toivottavaa käyttää valmistet-

ta, joka on luonteeltaan tiksotrooppista. Termi tikso-
trooppinen tässä käytettynä viittaa valmisteiden ominaisuus-
teen, että se käyttäytyy vapaasti virtaavana nesteenä
leikkausvoimien vaikuttaessa, esimerkiksi sekoitettaessa
tai pumpattaessa. Kuitenkin seisottamisen jälkeen tällai-
set valmisteet nopeasti muuttuvat puolikiinteiksi tai gee-
limäisiksi. Tietyt aineet, kuten hienoksi jauhettu piidi-
oksidi (Aerosil), mehiläisvaha tai pienet määrät korkea-
molekyyllipainoista polyetyleeniglykolia, antavat esillä
olevan keksinnön mukaisille valmisteille tiksotrooppisia
ominaisuuksia.

Eräs tämän keksinnön suurimmista eduista on, että
sillä saadaan terfenadiinista käytännöllinen yksikköannos,
jota tarvitsee annostella vain kerran päivässä. Tällä het-
kellä terfenadiinia täytyy annostella tablettimuodossa
kaksi tai kolme kertaa päivässä sen tarpeessa oleville
potilaille, jotta saataisiin tehokas lievitys. On erittäin
toivottavaa, että tällaisille potilaille saataisiin terfe-
nadiini helposti annosteltavassa kapselimuodossa, jota
tarvitsisi ottaa vain kerran 24 tunnissa.

Tässä kuvatut kuumana sulat valmisteet ovat eri-
tyisen hyödyllisiä tässä tarkoituksessa, koska niillä saa-
daan terfenadiini liukenemaan tasaisesti ja hitaasti pi-
temmän ajan. Niinpä potilaat, jotka ottavat näitä valmis-
teita sisältäviä kapseleita, tarvitsevat vain yhden täl-
laisen kapselin päivässä, jotta saadaan nopea, tehokas ja
pitkään kestävä lievitys, tulos, joka tähän asti ei ole
ollut mahdollinen.

Toinen etu esillä olevassa keksinnössä on se, että
tässä kuvattuja kuumana sulia valmisteita on helppo ja
nopea valmistaa. Yleensä nämä valmisteet valmistetaan su-
lattamalla ensin hydrofiilinen aine, polyetyleeniglykoli,
lämpötilassa välillä noin 60 - 80 °C. Edullisesti käyte-
tään lämpötilaa 70 °C. Aktiivinen aine, terfenadiini ja
hydrofobinen aine, tässä tapauksessa parafiinivaha, lisä-

tään sulaan polyetyleeniglykoliin jatkuvasti mekaanisesti sekoittaen. Tässä vaiheessa valmiste voidaan joko suoraan johtaa kapselin täyttökoneeseen ja käyttää ilman lisätoimenpiteitä, tai se voidaan homogenisoida pitämällä noin 30 minuuttia 70 °C:ssa, jolloin saadaan tasaisemmin dispergoitunut kuuma sula valmiste. Jos kuumaa sulaa valmistetta ei välittömästi käytetä, se voidaan kaataa astioihin ja jäähdyttää myöhempää käyttöä varten. Jäähdytynyt tuote voidaan varastoida sellaisenaan tai särkeä, seuloa ja sen jälkeen käyttää nestemäisenä täytteenä kapselien täyttölaitteissa, joissa on kuumennetut syöttösuppilot.

Vielä eräs etu esillä olevassa keksinnössä on se, että mitään tiettyjä tai erikoisia laitteita ei tarvita täytettäessä kaupallisesti saatavia tyhjiä kapseleita. Mitä tahansa kaupallisesti saatavissa olevaa kapselinkuoren täyttölaitetta, joka on varustettu kuumasulatäyttöä varten, voidaan käyttää. Yleensä tämän tyyppiset laitteet on varustettu termostaattisesti säädettävillä kuumennettavilla syöttösuppiloilla, mittaavilla pumpuilla ja suuttimilla, jotta valmisteet pysyisivät juoksevina kunnes kapselit on täytetty. Täytön jälkeen kapselit jäähdytetään nopeasti, jotta täyte kiinteytyisi niin nopeasti kuin mahdollista.

Niinpä voidaan nähdä, että esillä olevia valmisteita on helppoa ja yksinkertaista valmistaa. Ne eivät vaadi erityisiä lisäaineita kuten liukastimia, sitoja, takertumisenestoaineita tai juoksevuutta parantavia aineita. Pölyä ei kehity kapseleita täytettäessä. Edelleen saadaan tarkempia annoksia, kun täytössä käytetään nykyaikaisia nesteellä täytettävien kapseleiden täyttökoneita tavanomaisten rakeilla täytettävien kapseleiden täyttölaitteiden sijasta.

Seuraavat esimerkit on tarkoitettu edelleen valaisemaan keksintöä, mutta niitä ei ole tarkoitettu rajoittamaan keksintöä millään tavalla.

Esimerkki 1Ainekset

	Terfenadiini	0,60 kg
	Polyetyleeniglykoli 3350 USP	2,72 kg
5	Parafiinivaha (sul.piste 52-6 °C)	0,034 kg

Polyetyleeniglykoli sulatetaan sopivassa astiassa ja pidetään 70 °C:ssa. Terfenadiini ja parafiinivaha lisätään kuumaan sulaan jatkuvasti mekaanisesti sekoittaen. Saatua seosta homogenisoidaan 30 minuuttia 70 °C:ssa, kaadetaan pieniin vateihin ja annetaan jäähtyä. Jäähtynyt tuote rikotaan kappaleiksi ja johdetaan värähtelevän rakeistajan läpi käyttäen 1,6 mm:n seulaa. Saatua valmistetta voidaan käyttää missä tahansa tavanomaisessa kuumasulatuskoneessa täytettäessä kovia tai pehmeitä kuorimaisia kapsелеita, kuten laitteessa Hofliger ja Karg, KGF 120L.

Esimerkki 2

Käyttäen esimerkin 1 valmistetta ja injektoimalla 670 mg standardoituihin Size O-kapseleihin saadaan valmistettua noin 5000 kapselia, joissa kapselia kohti on annoksena 120 mg terfenadiinia. Yksi tällainen kapseli annetaan päivittäin sitä tarvitsevalle potilaalle, ja näin saadaan lievitettyä oireita histamiinin välittämiä allergioita ja muita vastaavia tiloja kohtaan.

On ilmeistä, että terfenadiinin määrää yksikköannosta kohti voidaan joko nostaa tai vähentää lisäämällä tai vähentämällä joko terfenadiinin määrää kuumana sulassa valmisteessa esitettyjen rajojen puitteissa, tai lisäämällä tai vähentämällä kapselin kokonaistäyttömäärää. Kuitenkin tällaisten ilmeisten muunnelmien täytyy olla täysin ekvivalenttisia ja suunniteltuja ollen vaatimuksissa esitetyn keksinnön rajoissa.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terfenadiinia sisältävän, kuumana sulan farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, joka sopii kapselien täytteeksi ja joka jäähtyessään muodostaa erittäin pysyvän kiinteän massan, josta terfenadiini vapautuu hidastetusti, t u n n e t t u siitä, että lämpötilassa noin 60 - 80 °C sulatetaan 68 - 92 paino-osaa polyetyleeniglykolia, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 2000 - 6000, ja kuumaan sulaan lisätään 8 - 28 paino-osaa terfenadiinia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja 1 - 5 paino-osaa parafiinivahaa samalla sekoittaen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään 75 - 85 paino-osaa polyetyleeniglykolia, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 3350, 15 - 20 paino-osaa terfenadiinia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja 1 paino-osa parafiinivahaa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en i värme
smältbar farmaceutisk komposition innehållande terfenadin,
5 som är lämplig för fyllning av kapslar och som vid avkyl-
ning bildar en ytterst stabil fast massa, från vilken ter-
fenadin frigörs på ett fördröjt sätt, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att vid en temperatur av cirka 60 - 80 °C
smälts 68 - 92 viktdelar av en polyetylenglykol, som har
10 en medelmolekylvikt av 2000 - 6000, och till den varma
smältan sätts 8 - 28 viktdelar terfenadin eller ett farma-
ceutiskt godtagbart salt därav och 1 - 5 viktdelar paraf-
finvax under omröring.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
15 t e c k n a t därav, att man använder 75 - 85 viktdelar
av en polyetylenglykol, som har en medelmolekylvikt av
3350, 15 - 20 viktdelar terfenadin eller ett farmaceutiskt
godtagbart salt därav och 1 viktdel paraffinvax.