



C (45) Patentti myönnetty
Patent mottolat 03 00 1992
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61K 31/135, 31/41

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning 863079
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 28.07.86
(24) Alkuperä - Löpdag 28.07.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 30.01.87
(44) Nähtävöksenpanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 13.03.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet
29.07.85 US 759702 P

(71) Hakija - Sökande

1. American Cyanamid Company, One Cyanamid Plaza, Wayne, N.J. 07470, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Fishbein, Richard, 18 Meadow Run Road, Skillman, N.J. 08558, USA, (US)

2. Cady, Susan Mancini, 1501 Revere Road, Yardley, Pa. 19067, USA, (US)

3. Chaudhuri, Ajit Kumar, 7 North Cadillac Drive, Sommerville, N.J. 08876, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

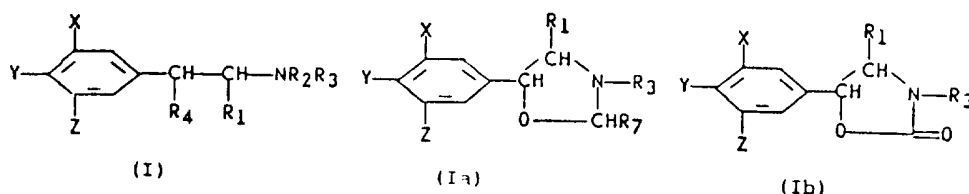
Menetelmä fenyylitietyyliamiinin jatkuvasti vapauttavan istutteen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ett implantat som frigör kontinuerligt fenyletylamin

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

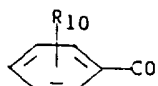
EP C 49728 (A 23K 1/16)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

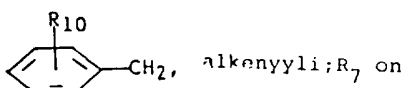
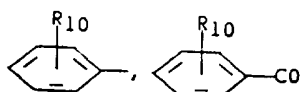
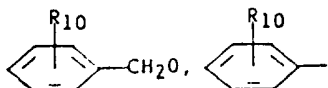
Keksintö koskee (esim. ihonalaisesti annettavan) implantaatin valmistusta, jolla annetaan parenteraalisesti oleellisesti yhdenmukainen ja yhtäjaksoinen määrä terapeuttisesti vaikuttavaa fenyylitietyyliamiini- johdannaista, jolla on rakenne



jossa X on vety, halogeeni tai -CN; Y on vety, NR₈R₉ tai NHCOR₅; Z on vety, halogeeni, OH, CN, CF₃, COOR₁, CONH₂, alkyyl, alkoksi, NO₂, dialkyyliaiminometyyli tai hydroksimetyyli; R₁ on vety tai alkyyl; R₂ on vety, alkyyl, alkenyyl, alkanoyyli tai



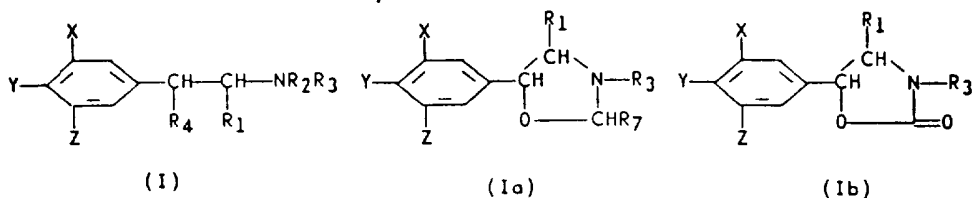
R₃ on vety, alkyyl, sykloalkyyl, metoksiopropyyli, alkenyyl, fenyyli, 2-hydroksietyyli, α, α-dimetyylifenetyyli, bentsyyli, 3-fenyyliopropyyli tai 3-(4-karbometoksisifenyyli)opropyyli; tai R₂ ja R₃ yhdessä typen kanssa, johon ne ovat liittyneet, esittävät morfoliinia tai N'-C₁-C₄-alkyyli-piperatsiinia; R₄ on vety, OH, OR₆ tai SR₁₁; R₅ on vety, alkyyl, alkoksi, tai N(R₁)₂; R₆ on alkyyl, alkoksi



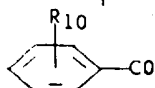
85944

vety, alkyyli tai fenyyli; R_8 on vety, alkyyli tai alkenyyli; R_9 on vety, alkyyli, sykloalkyyli, alkenyyli, tai bentsyyli; R_8 ja R_9 yhdessä typen kanssa, johon ne ovat liittyneet, esittävät pyrrolidinoa; R_{10} on kloori, dikloori, metyyli, dimetyyli, metoksi, dimetoksi tai nitro; ja R_{11} on alkyyli, fenyyli tai bentsyyli.

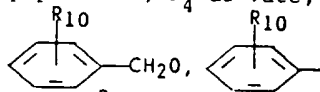
Uppfinningen avser framställningen av ett (t.ex. under huden placerbart) implantat för parenteral administration av en väsentligen enhetlig och kontinuerligt mängd av ett terapeutiskt aktivt fenyletanolaminderivat med strukturen I, Ia och Ib,



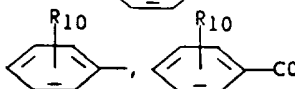
vari X är väte, halogen eller -CN; Y är väte, NR_8R_9 eller $NHCOR_5$; Z är väte, halogen, OH, CN, CF_3 , $COOR_1$, $CONH_2$, alkyl, alkoxi, NO_2 , dialkylaminometyl eller hydroximetyl; R_1 är väte eller alkyl; R_2 är väte, alkyl, alkenyl, alkanoyl eller



R_3 är väte, alkyl, cykloalkyl, metoxipropyl, alkenyl, fenyl, 2-hydroxyetyl, α, α -dimetylfenetyl, bensyl, 3-fenylpropyl eller 3-(4-karbometoxifenyl)propyl; eller R_2 och R_3 tillsammans med kvävet, vid vilket de är bundna, bildar morfolino eller N'-C₁₋₄-alkylpiperazino; R_4 är väte, OH, OR_6 eller SR_{11} ; R_5 är väte, alkyl, alkoxi,



eller $N(R_1)_2$; R_6 är alkyl, alkanoyl,



eller CH_2 ,

alkenyl; R_7 är väte, alkyl eller fenyl; R_8 är väte,

alkyl eller alkenyl; R_9 är väte, alkyl, cykloalkyl, alkenyl eller bensyl; eller R_8 och R_9 tillsammans med kvävet, vid vilket de är bundna, bildar pyrrolidino; R_{10} är klor, diklor, etyl, dimetyl, metoxi, dimetoxi eller nitro; och R_{11} är alkyl, fenyl eller bensyl.

Menetelmä fenyylietyyliamiinin jatkuvasti vapauttavan istutteen valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää parenteraalisesti annettavan, fenyylietyyliamiinia sisältävän istutteen valmistamiseksi, joka jatkuvasti vapauttaa mainittua fenyylietyyliamiinia.

10 Vaikeudet, jotka liittyvät menetelmien ja koostumusten kehittämiseen, jotka jatkuvasti vapauttavat farmaseuttisia valmisteita yhdenmukaisella tavalla pitempänä ajanjaksoina, ovat hyvin tunnettuja.

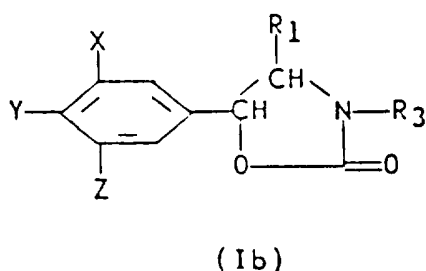
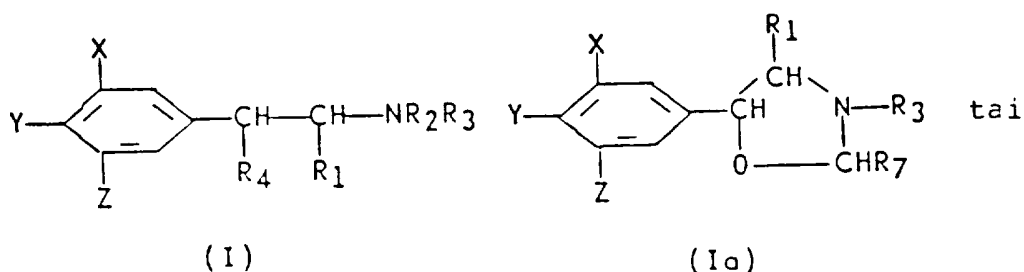
15 Viimeaikoina on esitetty menetelmiä lääkkeiden vapautumisen kontrolloimiseksi käyttämällä mikrokapselointia ja sisällyttämällä lääkeaine biologisesti hajoavaan matriisiin.

20 1-(amino-dihalogeenifenyyli)-2-aminoetaanien substituuotiotuotteet ja niiden happoadditiosuolat ovat tunnettuja aineita, jotka ovat käyttökelpoisia verenkiertoa lisäävinä aineina, keuhkoputken laajentajina, kipulääkkeinä, rauhoittavina lääkkeinä, kuumelääkkeinä, tulehduksenvastaisina aineina ja yskänlääkkeinä lämminverisillä eläimillä. Muiden vastaavien 1-(amino-dihalogeenifenyyli)-2-aminoetanolien ja niiden johdannaisten valmistus on alalla tunnettua. Niillä on ilmoitettu olevan analgeettinen keuhkoputkia laajentava, tulehduksenvastainen, kohdun kouristuksia laukaiseva, β -jäljittelleviä ja/tai β -salpaavia vaikutuksia. Lisäksi niillä on laukaiseva vaikutus ristijuvaisen lihaksen rakenteeseen ja niitä voidaan käyttää to-
25 kologiassa sekä alentamaan verenpainetta ulommaisia verisuonia laajentamalla ja kehon rasvaa liikkeelle panemalla
30 ja allergioiden hoitoon.

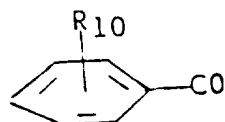
35 Tietyt fenyylietyyliamiinijohdannaiset ja niiden käyttö vähentämään rasvakertymiä lämminverisissä eläimissä esitetään US-patentissa 4 407 819. US-patentti 4 404 222 esittää tietyt fenyylietyyliamiinijohdannaiset ja nii-

den käytön nostamaan kasvunopeutta lihantuottoeläimissä ja parantamaan ruoan hyväksikäytön tehokkuutta näin hoide-
tuissa eläimissä. DE-hakemusjulkaisussa 3 306 159 kuvataan
substituoituja fenyylietyyliamiinijohdannaisia, joiden
ilmoitetaan edistävän porsaiden, lehmien, siipikarjan,
kissojen, koirien, kanien, turkiseläimien, kalojen ja ma-
telijoiden kasvua.

Keksintö koskee menetelmää parenteraalisesti an-
nettavan istutteen valmistamiseksi, joka sisältää fenyyli-
etyyliamiinijohdannaista, jonka kaava on

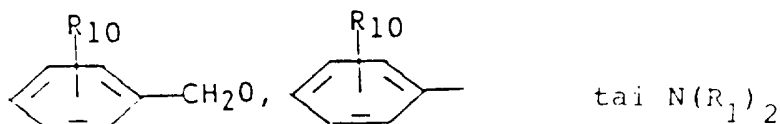


joissa X on vety, halogeeni tai -CN; Y on vety, NR_8R_9 tai NHCOR_5 ; Z on vety, halogeeni, OH, CN, CF_3 , COOR_1 , CONH_2 , C_1 - C_4 -alkyyli, C_1 - C_4 -alkoksi, NO_2 , C_1 - C_4 -dialkyyliaminome-
tyyli tai hydroksimetyyli; R_1 on vety tai C_1 - C_4 -alkyyli;
 R_2 on vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_3 - C_4 -alkenylyli, C_2 - C_5 -alkanoyyli
tai



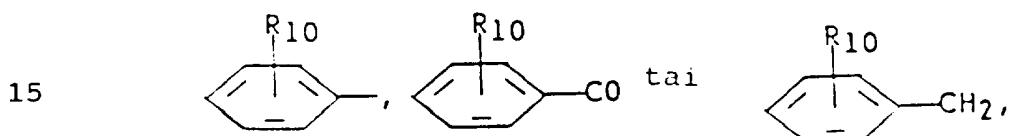
R_3 on vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_3 - C_6 -sykloalkyyli, metoksiopro-
pyyli, C_3 - C_4 -alkenylyli, fenyyli, 2-hydroksietyyli, α, α -dime-

tyylifenetyyli, bentsyyli, 3-fenyylipropyli, tai 3-(4-karbometoksifenyyli)propyyli; tai R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä typen kanssa, johon ne ovat liittyneet, morfolino- tai N' - C_1 - C_4 -alkyyli-piperatsinoryhmän; R_4 on vety, OH, OR_6 tai SR_{11} ; R_5 on vety, C_1 - C_4 -alkyyli, C_1 - C_4 -alkoksi,



10

R_6 on C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_5 -alkanoyyli,



15

C_3 - C_4 -alkenyyli R_7 on vety, C_1 - C_4 -alkyyli tai fenyyli, R_8 on vety, C_1 - C_4 -alkyyli tai C_3 - C_4 -alkenyyli; R_9 on vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_4 - C_6 -sykloalkyyli, C_3 - C_5 -alkenyyli tai bentsyyli; tai R_8 ja R_9 muodostavat yhdessä typen kanssa, johon ne ovat liittyneet, pyrrolidinoryhmän; R_{10} on kloori, dikloori, metyyli, dimetyyli, metoksi, dimetoksi tai nitro; ja R_{11} on C_1 - C_6 -alkyyli, fenyyli tai bentsyyli; ja/tai sen C_{10} - C_{20} -rasvahapposuolaa, jolloin istute vapauttaa mainittua fenyylietyyliamiinijohdannaisista oleellisesti tasaisesti ja jatkuvasti pitkän ajanjakson kuluessa. Menetelmälle on tunnusomaista, että fenyylietyyliamiinijohdannainen, jolla on jonkin asteinen liukoisuus vesipitoiseen, fysiologiseen ympäristöön, yhdistetään vahan, selluloosan tai niiden seoksen kanssa niin, että muodostuu homogeeninen seos; homogeeninen seos puristetaan istutteen muotoon; istute päällystetään biohajoavalla tai ei-biohajoavalla päällystämateriaalilla ja osa päällystämateriaalista poistetaan päällystetystä istutteen fenyylietyyliamiinijohdannaisten vapauttamiseksi.

35

Yllättäen on havaittu, että yhteenpuristetuista, vapaan emäksen muodossa olevista kaavan (I) yhdisteistä ja niiden C_{10} - C_{20} -rasvahapposuoloista koostuvasta, osittain päällystetystä istutteen vapautuu paremmin vakiona pysyviä määriä yhdistettä, kun taas vapaan emäksen muodossa olevista kaavan (I) yhdisteistä ja niiden C_{10} - C_{20} -rasvahapposuoloista koostuvista, päällystämättömästä istutteen ei vapaudu vakiomäärää yhdistettä.

Edullinen yhdisteryhmä käytettäväksi tässä keksinnössä on rakenteeltaan edellä olevan kaavan (I) mukainen, jossa X on vety tai halogeeni; Y on vety, NR_8R_9 tai $NHCOR_5$; Z on halogeeni, OH, CN, CF_3 , $COOR_1$, $CONH_2$, metyyli, metoksi, NO_2 , C_1 - C_4 -dialkyyliaminometyyli, tai hydroksimetyyli; ja muut ryhmät ovat kuten edellä on määritelty.

Koostumukset voivat sisältää aina noin 50 %:iin asti painosta laimennusainetta tai laimennusaineiden seosta ja aina noin 5 %:iin asti painosta liukastusainetta tai liukastusaineiden seosta. Sopivia laimennusaineita ovat etyyliiselluloosa ja risiinivaha. Sopiva liukastusaine on magnesiumstearaatti.

Termi "vesipitoinen fysiologinen ympäristö" tarkoittaa lämminverisen eläimen elimistöä sekä sellaista in vitro-ympäristöä, jota voidaan jäljitellä vesipitoisilla nesteillä, kuten fosfaattipuskuroiduilla liuoksilla lämpötilassa $35^{\circ}C - 40^{\circ}C$.

Istute fenyylietyyliamiinijohdannaisten antamiseen voidaan valmistaa sekoittamalla kaavan (I) yhdiste orgaaniseen liuottimeen kuten metanoliin, valinnaisesti rasvahapon kanssa, jos suolaa halutaan, ja lisäämällä siihen etyyliiselluloosa ja risiinivaha. Saatu aine eristetään poistamalla liuotin ja kuivaamalla. Eristetty aine jauheetaan hienoksi jauheeksi ja puristetaan tiivistämällä tai suulakepuristamalla istutteeneksi, edullisesti sylinterinmuotoiseksi istutteeneksi. Puristettu aine päällystetään biologisesti hajoavalla tai ei-biologisesti hajoavalla

päällysteellä tavanomaisilla menetelmillä.

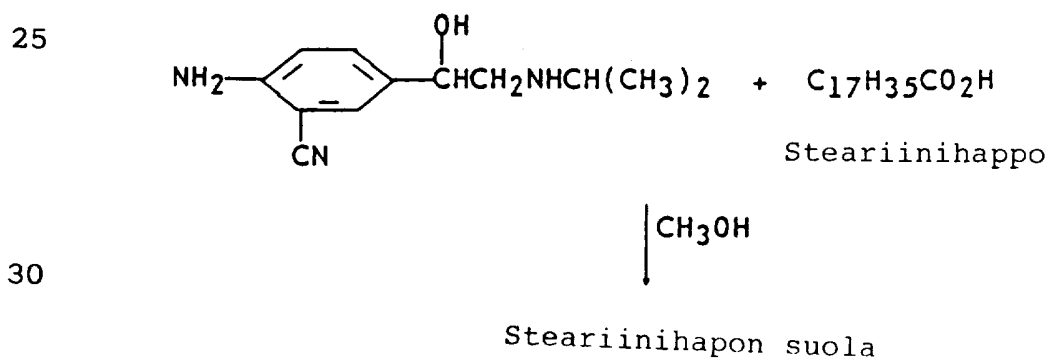
Ennen istutusta tietty ala päällysteestä poistetaan puristetun lääkkeen paljastamiseksi. Esimerkiksi voidaan päällyste leikata pois toisesta tai molemmista päistä
5 sylinterinmuotoista istutetta.

In vivo-lammaskokeissa on osoitettu, että koostumuksen toivotut liukoisuusominaisuudet säilyvät ja että vapautumisprofiilit in vivo-vapautumiselle ja in vitro-liukenemiselle ovat vertailukelpoisia, osoittaen näiden
10 koostumuksen tehokkuuden kaavan (I) fenyylietyyliamiini-johdannaisten parenteraaliseen antamiseen. Kontrolloidussa kokeessa puristettu 1/8'' (n. 0,3 cm) sylinterinmuotoinen istute, joka sisälsi 50 % painosta kaavan (I) fenyylietyyliamiiniyhdistettä, joka edellä on kuvattu, 45% painosta risiinivahaa ja 5% painosta etyyliiselluloosaa, ja
15 joka oli päällystetty ei-biologisesti hajoavalla päällysteellä, vapautti 0,11 mg/päivä - 1,28 mg/päivä mainittua fenyylietyyliamiiniyhdistettä istutuksesta in vivo verrattuna määriin 0,13 mg/päivä - 0,82 mg/päivä in vitro.

20 Keksintöä valaistaan edelleen seuraavilla ei-rajoittavilla esimerkeillä.

Esimerkit 1-10

Fenyylietyyliamiinijohdannaisten suolojen valmistus



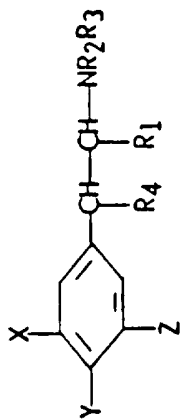
5-[1-hydroksi-2-(isopropyyliamino)etyyli]antranilonitriiliä (0,7458 g, 0,00262 mol) ja steariinihappoa (1,04 mooliekvivalenttia) lisätään kuumaan metyylialkoholiin (6 g)
35

ja saatua liuosta sekoitetaan palautusjäähdytyksessä tunnin ajan. Saatua seos jäähdytetään ja metyylialkoholi poistetaan alipaineessa. Saatua sula aine, joka kiinteytyi seistessään, jauhetaan hienoksi jauheeksi, ja kuivataan vakuumissa, ja kuivataan edelleen vakuumiuunissa 55 °C:ssa. Saatua kiinteä aine pestään useilla erillä vedetöntä dietyylieetteriä ylimääräisen steariinihapon poistamiseksi, ja kuivataan, jolloin saadaan 1,016 g, 88,5 %:n saanto haluttua suolaa.

Fenyylietyyliamiinijohdannaisten suolat valmistetaan käyttäen ylläolevaa menetelmää ja sopivia fenyylietyyliamiineja ja orgaanisia happoja. Taulukko I sisältää kymmenen fenyylietyyliamiinijohdannaisen alkuaineanalyysit.

TAULUKKO I

Erilaisten fenyylietyyliamiinisuolojen alkuaineanalyysi



Esimerkki

Nro	R1		R2	R3	R4	X	Y	Z	Suolatyyppi	Saatu			Laskettu		
										% C	% H	% N	% C	% H	% N
1	H		H	i-C ₃ H ₇	OH	H	NH ₂	CN	stearaatti	71,46	10,47	8,41	71,57	10,54	8,35
2	H		H	i-C ₃ H ₇	OH	H	NH ₂	CN	kaproaatti	64,52	8,29	12,26	64,40	8,64	12,52
3	H		H	i-C ₃ H ₇	OH	H	NH ₂	CN	bentsaatti	64,14	6,42	11,98	66,78	6,74	12,30
4	H		H	i-C ₃ H ₇	OH	H	NH ₂	CN	pampoaatti	64,66	5,92	9,07	68,20	6,05	10,16
5	H		H	i-C ₃ H ₇	OH	H	NH ₂	CN	myristaatti	69,95	9,81	9,06	69,69	10,05	9,38
6	H		H	i-C ₃ H ₇	OH	H	NH ₂	CN	furmaatti	59,31	6,70	14,53	60,58	6,85	15,14
7	H		H	t-C ₄ H ₉	OH	Cl	NH ₂	Cl	myristaatti	61,12	8,40	5,53	61,79	9,11	5,55
8	H		H	t-C ₄ H ₉	OH	Cl	NH ₂	Cl	stearaatti	64,80	7,87	4,99	64,18	9,63	4,99
9	H		H	t-C ₄ H ₉	OH	F	H	CN	myristaatti	70,11	9,28	6,03	69,83	9,70	6,03
10	H		H	t-C ₄ H ₉	OH	F	H	CN	stearaatti	72,03	10,25	5,44	71,54	10,19	5,38

Esimerkki 11Fenyylietyyliamiini johdannaisten osittain päällystettyjen, puristettujen istutteen valmistus

Istutteen valmistetaan punnitsemalla riittävä määrä jauhettua homogeenista seosta halutusta suolasta tai puhtaasta fenyylietyyliamiinista ja halutuista laimennusaineista. Seos puristetaan sitten Carver-puristimella 1000 - 5000 psi:n (n. 7000 - 35000 kPa) ylipaineessa 3/16'' :n (n. 0,5 cm) tai 1/8'' :n (n. 0,3 cm) läpimittaisessa sylinterinmuotoisessa muotissa. Pienemmät istutteen valmistetaan puristamalla sopiva määrä yhdistettä tai happosuo-
laa pyörivässä tablettipuristimessa käyttäen 1/8'' :n (n. 0,3 cm) läpimittaista lävistintä ja muottia, jolloin saadaan sylinterin muotoisia istutteen.

Edellä valmistetut istutteen päällystetään sekä biologisesti hajoavilla että ei-biologisesti hajoavilla päällysteillä alla olevilla menetelmillä A ja B.

Menetelmä AEi-biologisesti hajoava silikonipolymeeri

Tasaisen laatuista silikonielastomeriaa (10 osaa) sekoitetaan kovetusaineen kanssa (yksi osa) kellonlasilla spaattelilla. Tämä seos pidetään ilmalta suojattuna eksikkaattorissa 30 minuuttia. Istutteen tartutetaan päistä pinseteillä, kierretään silikonipolymeeriin, pannaan lopuksi alumiinikelmuun ja kovetetaan 40 °C:ssa yön yli. Toinen tai molemmat päistä poistetaan partakoneen terällä, jolloin sylinterin "varsi" jää päällystetyksi.

Vaihtoehtoisesti voidaan istutteen päällystää kastamalla 20 % - 40 %:lla lääkelimalla, jota myydään kauppanimellä SILASTIC^R Dow Corningilla, joka on dispergoitu heksaaniin, ja kuivataan ja kovetetaan 40 °C -50 °C:ssa yön yli ennen päällysteen poistamista toisesta tai molemmista päistä.

Menetelmä BBiologisesti hajoavat päällysteet

- Polymeeri tai kopolymeeri (yksi osa) liuotetaan kloroformiin (3 - 8 osaa). Jokaiseen istutteeeseen tartutaan päistä pinseteillä, kastetaan polymeeriliuokseen, ja sitten kloroformi haihdutetaan huoneenlämmössä. Kun päällyste on kuivunut yön yli huoneenlämmössä, polymeeripäät poistetaan partakoneen terällä, jolloin pitkä sylinterin "varsi" jää päällystetyksi.
- 10 Taulukko II jäljessä sisältää yhteenvedon näin valmistettujen päällystettyjen istutteen fysiikkatiedoista.

TAULUKKO II

§

Fenyylietyyli-
amiinia

Istute nro	Esimerkki nro	vapaana emäksenä	Magnesium- steaaraattia %	Etyylisel-		Paino (mg)	Pituus (mm)	Vapautumis-	
				luloosaa %	Risiini- vahaa %			Päällyste	pinta (päitä auki)
1	1	vapaa emäs 80	-	5,0	15	58,5	6,6	Ei-biologises- ti hajoaava	1
2	1	vapaa emäs 70	-	5,0	25	57,5	6,6	Ei-biologises- ti hajoaava	1
3	1	vapaa emäs 60	-	5,0	35	56,9	6,4	Ei-biologises- ti hajoaava	1
4	1	vapaa emäs 50	-	5,0	45	56,9	6,4	Ei-biologises- ti hajoaava	1
5	1	vapaa emäs 96	0,5	3,5	-	52,0	~6,0	Biologisesti hajoaava	2
6	1	vapaa emäs 96	0,5	3,5	-	54,0	~6,0	Ei-biologises- ti hajoaava	1
7	1	vapaa emäs 96	0,5	3,5	-	54,0	~6,0	Biologisesti hajoaava	1
8	1	vapaa emäs 96	0,5	3,5	-	52,0	~6,0	Ei-biologises- ti hajoaava	2

11

Istute nro	Esimerkki nro	Fenyylietyyli- aminia vapaana emäksenä	Magnesium- stearaattia %	Etyylisel- luloosaa %	Risiini- vahaa %	Paino (mg)	Pituus (mm)	Vapautumis- pinta (päättä Päällyste auki)
9	1	Stearaatti 96	-	4,0	-	54	6,2	Ei-biologi- sesti hajoava 1
10	1	Stearaatti 96	-	4,0	-	54,0	6,2	Ei-biologises- ti hajoava 2
11	2	Kaproaatti 95	1,0	3,5	-	~59,5	~6,0	Ei-biologises- ti hajoava 1
12	3	Bentsoaatti 95	1,0	3,5	-	60,4	~6,0	Ei-biologises- ti hajoava 1
13	4	Pamoaatti 95	1,0	3,5	-	49,4	~6,0	Ei-biologises- ti hajoava 1
14	5	Myristaatti 95	1,0	3,5	-	~61,4	~6,0	Ei-biologises- ti hajoava 1
15	6	Fumaraatti 95	1,0	3,5	-	57,5	~6,0	Ei-biologises- ti hajoava 1

TAULUKKO II (jatkoa)

Istute nro	Esimerkki nro	Fenyylietyyli- amiinia vapaana emäksenä	Magnesium- steaaraattia %	Etyylisel-		Risiini vahaa %	Paino (mg)	Pituus (mm)	Vapautumis-	
				luloosaa %	ti hajoava				pinta Päällyste (pääitä auki)	
16	7	Myristaatti	50	-	5,0	45,0	62,5	7,0	Ei-biologises- ti hajoava	1
17	8	Stearaatti	50	-	5,0	45,0	64,0	7,5	Ei-biologises- ti hajoava	1
18	7	Vapaa emäs	50	-	5,0	45,0	63,0	-	Ei-biologises- ti hajoava	1
19	9	Myristaatti	50	-	5,0	45,0	62,8	7,2	Ei-biologises- ti hajoava	1
20	10	Stearaatti	50	-	5,0	45,0	63,4	7,4	Ei-biologises- ti hajoava	1
21	9	Vapaa emäs	50	-	5,0	45,0	58,0	-	Ei-biologises- ti hajoava	1
22	7	Myristaatti	95	1,0	4,0	-	63,2	7,0	Ei-biologises- ti hajoava	1

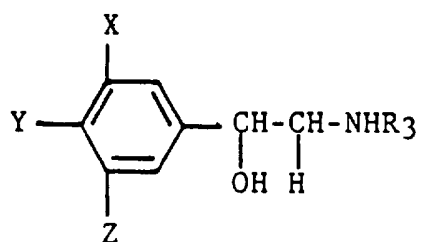
Esimerkki 12Liuotuskokeet

5 Liuotuskokeet suoritetaan 39 °C:ssa käyttäen ravistettujen pullojen menetelmää. Fosfaattipuskuroitu suolaliuos (PBS) säädettynä pH-arvoon -7,1, on liuotusväliaine ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 3,45 g, Na_2HPO_4 3,55 g, NaCl 9,50 g liuotettuna tislattuun veteen 1000 ml:ksi).

10 Istute pannaan kertakäyttöiseen polypropyleeniseen litteään perusputkeen (Sarstedt nro 58 537, jossa on nro 67 790 korkki) ja lisätään 30 ml PBS. Putket pannaan 39 °C:seen Fisherin ravistavaan vesihauteeseen (malli 129-ravistuksen säädin 2 3/4). PBS vaihdetaan päivittäin, jokaisen mittauksen yhteydessä ja näytteet tutkitaan optisella tiheysmittauksella 321 nm:llä tai 287 nm:llä liukenemisprofiilien saamiseksi.

15 Näiden kokeiden tuloksista on yhteenveto taulukoissa III, IV ja V jäljessä. Taulukko III esittää puhtaista Kaavan I yhdisteistä puristettujen, päällystämättömien istutteen liukenemisen vesipitoisessa fysiologisessa ympäristössä 39 °C:ssa 11 - 17 päivässä. Liukenemisen kinetiikkaa ja nopeutta vaihdellaan päällystämällä sylinterinmuotoinen istute ja vapauttamalla toinen tai molemmat päistä. Taulukko IV valaisee parannusta liukenemisprofiileissa istutteilla, jotka on saatu biologisesti hajoavilla ja ei-biologisesti hajoavilla päällysteillä. Vapaiden emästen ja erilaisten C_{10} - C_{20} -rasvahapposuolojen käyttö yhdessä laimennusaineiden ja erilaisten päällysteiden kanssa puristetuissa istutteissa tarjoaa keinon säädellä yhdisteiden vapautumisnopeutta pitempina ajanjaksoina. Taulukko V esittää muutokset vapautumisprofiileissa jotka on saatu erilaisilla kaavan I yhdisteiden suoloilla, joilla on rakenne

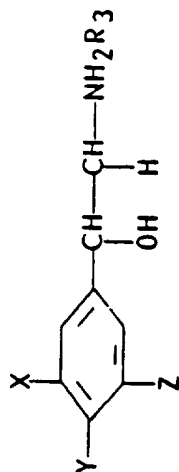
5



10

jossa R₃ on i-C₃H₇ tai t-C₄H₉; X on vety tai halogeeni; Y on vety tai NH₂; Z on halogeeni tai CN, saatuna ei-biologisen päällysteaineen kanssa.

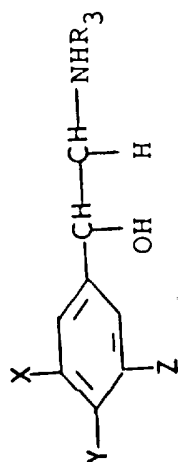
Kaavan I yhdisteiden päällystämättömien puristettujen istutteen liuotus



R ₃	Yhdiste		Risiini- vahaa	Etyyli- selluloosaa	Vapautumis- alue		Päiviä ennen loppuunkulumista
	X	Y	Z	%	%	mg/päivä	
<u>i-C₃H₇</u>	H	NH ₂	CN	80	15	1,53 - 14,52	11
<u>i-C₃H₇</u>	H	NH ₂	CN	70	25	1,79 - 13,1	11
<u>i-C₃H₇</u>	H	NH ₂	CN	60	35	0,22 - 11,21	12
<u>i-C₃H₇</u>	H	NH ₂	CN	50	45	0,56 - 9,49	14
<u>t-C₄H₉</u>	Cl	NH ₂	Cl	50	45	0,38 - 8,71	17

TAULUKKO IV

Kaavan I yhdisteistä olevien, osittain päällystettyjen, puristettujen istutteen liukeneminen



R ₃	Yhdiste			Magnesium- Stearaatti		Riisi- vaha		Etyyli- selluloosa		Päällyste		Vapautumis- pinta		Vapautumis- alue		Päiviä ennen loppuun- kulumista	
	X	Y	Z	%		%		%				(päitä auki)		mg/päivä			16
i-C ₃ H ₇	H	NH ₂	CN	80	-	15	5,0	5,0	Ei-biologises- ti hajoava	1	1	1	4,24 - 5,15	43			
i-C ₃ H ₇	H	NH ₂	CN	70	-	25	5,0	5,0	Ei-biologises- ti hajoava	1	1	1	,6 - 1,73	39			
i-C ₃ H ₇	H	NH ₂	CN	60	-	35	5,0	5,0	Ei-biologises- ti hajoava	1	1	1	0,3 - 2,72	46			
i-C ₃ H ₇	H	NH ₂	CN	50	-	45	5,0	5,0	Ei-biologises- ti hajoava	1	1	1	0,13 - 0,82	67			
i-C ₃ H ₇	H	NH ₂	CN	96	0,5	-	3,5	3,5	Biologises- ti hajoava	2	2	2	1,9 - 3,41	22			85944

TAULUKKO IV (jatkoa)

Yhdiste				Magnesium- stearaattia %	Risiini- vahaa %	Etyyli- selluloosaa %	Päällyste	Vapautumis- pinta (päitä auki)	Vapautumis- alue mg/päivä	Päiviä ennen loppuunkulumista
R ₃	X	Y	Z							
i-C ₃ H ₇	H	NH ₂	CN	0,5	-	3,5	Ei-biologisesti hajoava	1	0,57 - 1,69	50
i-C ₃ H ₇	H	NH ₂	CN	0,5	-	3,5	Biologisesti hajoava	1	0,17 - 4,98	27
i-C ₃ H ₇	H	NH ₂	CN	0,5	-	3,5	Ei-biologisesti hajoava	2	0,48 - 8,17	22
t-C ₄ H ₉	Cl	NH ₂	Cl	-	45	5,0	Ei-biologisesti hajoava	1	0,22 - 0,99	52
t-C ₄ H ₉	F	H	CN	-	45	5,0	Ei-biologisesti hajoava	1	0,2 - 4,43	17

85944

17

TAULUKKO V (jatkoa)

Suola	Yhdiste			%	Magnesium- stearaattia %	Etyyli- selluloosaa %	Risiini- vahaa %	Vapautumis- pinta (päitä auki)	Vapautumis- alue mg/päivä
	R ₃	X	Y	vapaata emästä					
Myristaatti	<u>t</u> -C ₄ H ₉	F	H	CN	50	-	45,0	1	0,056-0,068
Stearaatti	<u>t</u> -C ₄ H ₉	F	H	CN	50	-	45,0	1	0,012-0,057
Myristaatti	<u>t</u> -C ₄ H ₉	Cl	NH ₂	Cl	95	1,0	-	1	0,17-0,57

Esimerkki 14

Hiili-14:llä merkitystä 5-[1-hydroksi-2-(isopropyliamino)etyyli]-antranilonitriilistä olevan, osittain päällystetyn, puristetun istutteen liukoisuusominaisuudet

5 I. Hiili-14:llä merkityn aineen valmistaminen istutteen valmistusta varten

Hiili-14:llä merkityt ja kylmät näytteet otsikon fenyylietyyliamiiniyhdisteestä suunnilleen painosuhteessa 1:9 liuotetaan metanoliin ja liuotin poistetaan alipaineessa, jolloin saadaan homogeeninen näyte. Tarpeelliset
10 määrät C¹⁴-merkittyä yhdistettä, risiinivahaa ja etyyliiselluloosaa liuotetaan metanoliin lämmittäen ja sitten metanoli haihdutetaan pois, jolloin saadaan kaksi erilaista koostumusta vastaten istutetta nro 2 (s.o. 70 % lääketä,
15 25 % risiinivahaa, 5 % etyyliiselluloosaa) ja istutetta nro 4 (s.o. 50 % lääketä, 45 % risiinivahaa, 5 % etyyliiselluloosaa). Jäännös jauhetaan hienoksi jauheeksi.

II. Istutteen valmistus

Käytetään Carver-puristinta (malli M) ja halkaisijaltaan 1/8'' (n. 0,3 cm) olevaa muottia, jotta 71,4 mg
20 (istutetta nro 4) tai 91,8 mg (istutetta nro 2) edellisen kohdan I valmistuksesta saadaan puristettua 3000 psi:n (n. 21000 kPa) ylipaineessa kymmenen minuuttia 1/8'' :n (n. 0,3 cm) läpimittaisen sylinterinmuotoisen istutteen saamiseksi. Vaihtoehtoisesti istutteen suulakepuristetaan käyttäen laboratorioissa käytettävää Mini Max Molder-laitetta (Custom Scientific Instruments) suoraan mittojen mukaan tehtyyn 1/8 tuumaa (n. 0,3 cm) halkaisijaltaan olevaan
25 muottiin.

30 III. Istutteen päällystys

Käytetään ei-biologisesti hajoavaa päällystettä tarttuen jokaista istutetta pinseteillä ja kastamalla homogeeniseen päällysteliuokseen, joka koostuu kymmenestä paino-osasta silikonielastomeriaa ja yhdestä paino-osasta
35 kovetusainetta 20 paino-osassa heksaania. Päällystetyt

istutteen kuivataan sitten huoneenlämmössä kaksi tuntia ja kovetetaan sitten 50 - 55 °C:ssa 12 tuntia. Polymeeripäällyste poistetaan toisesta päästä leikkaamalla, jolloin jää sylinteri, josta toisen pään pinta on vapaana.

5 IV. Istutteen antaminen ja vapauttaminen in vivo

Kahta valkokasvoista, risteytettyä lammasta, jotka painavat kumpikin 35 - 40 kg ja jotka on ajettu aineenvaihduntahäkkeihin, joissa niille annetaan mielin määrin lampaantuottajien ruokaa nro 619 ja heinää, ja vettä mielin määrin, sopeutetaan häkkeihin neljän päivän ajan ennen istutteen sijoittamista paikalleen. Kumpaankin lampaaseen pannaan yksi istute käyttäen istuteasetta.

	<u>Lammas</u>	<u>Istute nro</u>
15	1A	2
	1B	4

Kummankin lampaan virtsan kokonaismäärä kerätään päivittäin ja näytteet analysoidaan radioaktiivisuuden suhteen standardikäytössä olevalla AQUASOL-2-tuikenesteellä käyttäen Beckmanin tuikelaskuria. Kokeen lopussa lampaat tapetaan, istutteen poistetaan ja tutkitaan fysikaalinen eheys ja uutetaan 100 ml:lla metanolia istutteen jäännösradioaktiivisuuden määrittämiseksi.

25 Näiden kokeiden tulokset, joista on yhteenveto jäljessä taulukossa VI, osoittavat fenyylietyyliamiinin johdannaista olevan, osittain päällystetyn istutekoostumuksen tehokkuuden näiden yhdisteiden antamiseen in vivo. Näiden kokeiden tulokset osoittavat myös lääkkeen yhdenmukaisen vapautumisen 30 päivän aikana.

TAULUKKO VI

C¹⁴-merkittyjen fenyylietyyliamiini-istutteen in vivo-vapautuminen lampaissa

Istute nro 2			Istute nro 4				
Määrä virtsassa			Määrä virtsassa		Määrä virtsassa		Määrä
Päivä	(mg)	Päivä	(mg)	Päivä	(mg)	Päivä	virtsassa (mg)
1	1,46	21	1,29	1	0,54	21	0,65
2	1,61	22	1,43	2	0,94	22	0,73
3	2,00	23	1,44	3	1,28	23	0,59
4	2,01	24	1,37	4	1,17	24	0,54
5	1,78	25	1,58	5	1,18	25	0,57
6	1,36	26	1,19	6	1,15	26	0,46
7	0,35	27	1,11	7	1,08	27	0,34
8	1,92	28	1,04	8	1,20	28	0,31
9	1,76	29	1,03	9	1,10	29	0,28
10	1,62	30	0,78	10	0,96	30	0,28
11	1,82	31	0,82	11	1,12	31	0,29
12	1,45	32	0,65	12	0,91	32	0,27
13	1,60	33	0,37	13	0,94	33	0,17
14	1,37	34	0,26	14	0,82	34	0,13
15	1,55	35	0,10	15	0,87	35	0,11
16	1,92	36	0,09	16	0,99	36	0,04
17	1,47	37	0,05	17	0,77	37	0,03
18	1,53	38	0,05	18	0,82	38	0,03
19	1,47	39	0,04	19	0,78	39	0,03
20	1,62	40	0,03	20	0,83	40	0,02

Esimerkki 15Fenyylietyyliamiini-istutteen tehokkuus

Suoritetaan kuuden viikon ruokinnan ja kasvun hyötysuhdetutkimukset käyttäen toisesta päästä auki olevaa, ei-biologisesti hajoavalla aineella päällystettyä fenyylietyyliamiini-istutetta nro 4, joista kukin sisältää 26,5 mg lääkettä. Kokeen hoitoryhminä ovat vertailuistute (istutteen ilman lääkettä) ja lampaat, joihin on istutettu yksi ja kaksi istutetta. Jokaisessa ryhmässä on 5 - 33 lammasta, jotka painavat 30 - 35 kg kukin. Istutteen sijoitetaan ihon alle oikean korvantauksen keskihalkaisulla käyttäen istuteasetta. Lampaat saavat lampaantuottajien annosta nro 619 plus heinää ja vettä mielin määrin. Lampaat punnitaan jaksottaisesti ja ruoan käyttö merkitään muistiin ja istutteen poistetaan ja analysoidaan jäljellä olevan lääkemäärän määrittämiseksi.

Näistä kokeista on yhteenveto taulukossa VII, joka osoittaa keksinnön istutteilla saadun fenyylietyyliamiinin kontrolloidun vapautumisen, ja taulukossa VIII, joka osoittaa painonnousussa ja ruoan hyväksikäytössä saadut parannukset käyttämällä keksinnön fenyylietyyliamiini-istutteita.

TAULUKKO VII

Fenyylietyyliamiinin vapautuminen istutteista in vivo

		Läkettä vapautunut keskimäärin
<u>Aika (päivää)</u>		<u>mg/päivä/istute</u>
30	0 - 20	0,87
	20 - 26	0,54
	26 - 33	0,477
	33 - 41	0,26
35	41 - 47	0,076

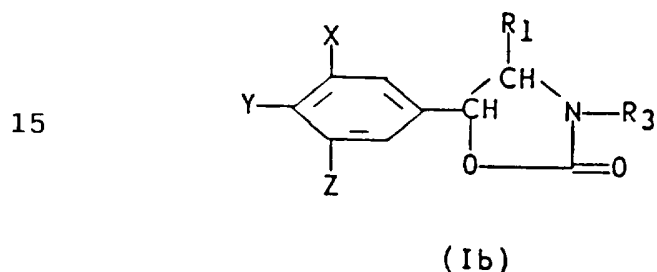
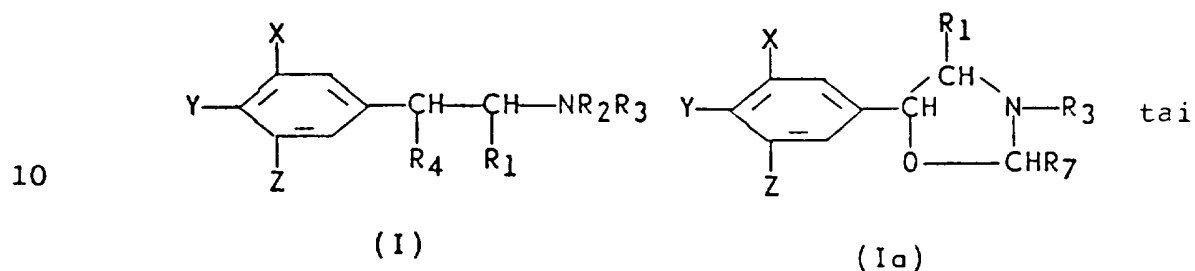
TAULUKKO VIII

Istutehoidon vaikutus painonnousuun ja ruoan hyväksikäyttöön

5		Vertailu	Yksi	Kaksi
		<u>(ei lääkettä)</u>	<u>istute</u>	<u>istutetta</u>
	Keskimääräinen päivittäinen painonnousu grammoissa	178,0	204,0	231,0
	Keskimääräinen päivittäinen ruoankäyttö kiloissa	1,35	1,31	1,37
10	Ruoan käyttö nousu-yksikköä kohti	7,64	6,49	5,96

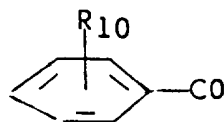
Patenttivaatimus

Menetelmä parenteraalisesti annettavan istutteen valmistamiseksi, joka sisältää fenyylietyyliamiinijohdannaista, jonka kaava on



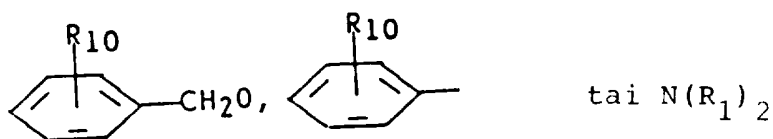
joissa X on vety, halogeeni tai -CN; Y on vety, NR₆R₉ tai NHCOR₅; Z on vety, halogeeni, OH, CN, CF₃, COOR₁, CONH₂, C₁-C₄-alkyyli, C₁-C₄-alkoksi, NO₂, C₁-C₄-dialkyyliaminometyyli tai hydroksimetyyli; R₁ on vety tai C₁-C₄-alkyyli; R₂ on vety, C₁-C₆-alkyyli, C₃-C₄-alkenyyli, C₂-C₅-alkanoyyli tai

25



30 R₃ on vety, C₁-C₆-alkyyli, C₃-C₆-sykloalkyyli, metoksipropyyli, C₃-C₄-alkenyyli, fenyyli, 2-hydroksietyyli, α,α-dimetyylifenetyyli, bentsyyli, 3-fenyylipropyyli, tai 3-(4-karbometoksifenyyli)propyyli; tai R₂ ja R₃ muodostavat yhdessä typen kanssa, johon ne ovat liittyneet, morfolino- tai N'-C₁-C₄-alkyyli-piperatsinoryhmän; R₄ on vety, OH, OR₆ tai SR₁₁; R₅ on vety, C₁-C₄-alkyyli, C₁-C₄-alkoksi,

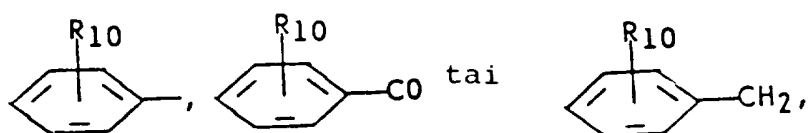
35



5

R_6 on C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_5 -alkanoyyli, C_3 - C_4 -alkenylyli,

10



15

20

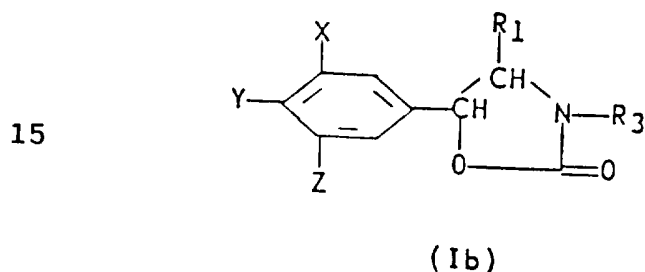
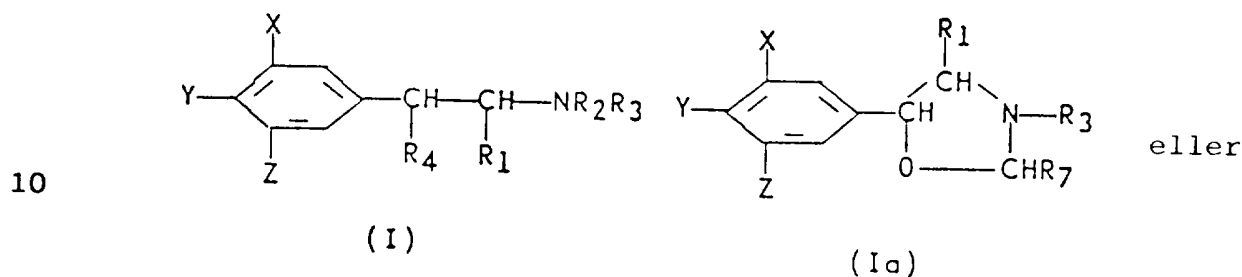
25

30

R_7 on vety, C_1 - C_4 -alkyyli tai fenyyli, R_8 on vety, C_1 - C_4 -alkyyli tai C_3 - C_4 -alkenylyli; R_9 on vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_4 - C_6 -sykloalkyyli, C_3 - C_5 -alkenylyli tai bentsyyli; tai R_8 ja R_9 muodostavat yhdessä typen kanssa, johon ne ovat liittyneet, pyrrolidinoryhmän; R_{10} on kloori, dikloori, metyyli, dimetyyli, metoksi, dimetoksi tai nitro; ja R_{11} on C_1 - C_6 -alkyyli, fenyyli tai bentsyyli; ja/tai sen C_{10} - C_{20} -rasvahapposuolaa, jolloin istute vapauttaa mainittua fenyylietyyliamiinijohdannaista oleellisesti tasaisesti ja jatkuvasti pitkän ajanjakson kuluessa, tunnettua siitä, että fenyylietyyliamiinijohdannainen, jolla on jonkin asteinen liukoisuus vesipitoiseen, fysiologiseen ympäristöön, yhdistetään vahan, selluloosan tai niiden seoksen kanssa niin, että muodostuu homogeeninen seos; homogeeninen seos puristetaan istutteen muotoon; istute päällystetään biohajoavalla tai ei-biohajoavalla päällystämateriaalilla ja osa päällystämateriaalista poistetaan päällystetystä istutteen fenyylietyyliamiinijohdannaisten vapauttamiseksi.

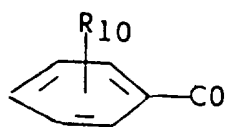
Patentkrav

Förfarande för framställning av ett implantat för
parenteral administrering och innehållande ett fenyletyl-
aminderivat med formeln



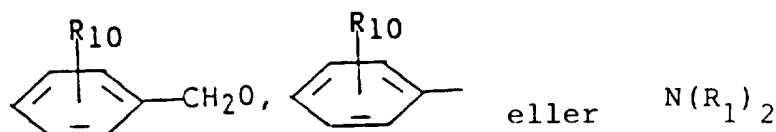
20 där X är väte, halogen eller -CN; Y är väte, NR₈R₉ eller NHCOR₅; Z är väte, halogen, OH, CN, CF₃, COOR₁, CONH₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxi, NO₂, C₁-C₄-dialkylaminometyl eller hydroximetyl; R₁ är väte eller C₁-C₄-alkyl; R₂ är väte, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₄-alkenyl, C₂-C₅-alkanoyl eller

25



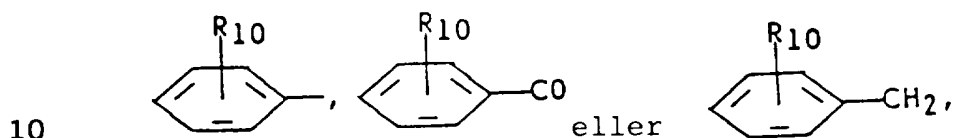
30 R₃ är väte, C₁₋₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, metoxipropyl, C₃-C₄-alkenyl, fenyl, 2-hydroxietyl, α,α-dimetylphenetyl, bensyl, 3-fenylpropyl eller 3-(4-karbometoxifenyl)propyl; eller R₂ och R₃ bildar tillsammans med kväveatomen, till vilken de är bundna, en morfolino- eller N'-C₁-C₄-alkyl-piperazinogrupp; R₄ är väte, OH, OR₆ eller SR₁₁; R₅ är väte, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxi,

35



5

R_6 är C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_5 -alkanoyl, C_3 - C_4 -alkenyl,



10

R_7 är väte, C_1 - C_4 -alkyl eller fenyl; R_8 är väte, C_1 - C_4 -alkyl eller C_3 - C_4 -alkenyl; R_9 är väte, C_1 - C_6 -alkyl, C_4 - C_6 -cykloalkyl, C_3 - C_4 -alkenyl eller bensyl; eller R_8 och R_9 bildar tillsammans med kväveatomen, till vilken de är bundna, en pyrrolidinogrupp; R_{10} är klor, diklor, metyl, dimetyl, metoxi, dimetoxi eller nitro; och R_{11} är C_1 - C_6 -alkyl, fenyl eller bensyl; och/eller ett C_{10} - C_{20} -fettsyra-salt därav, varvid implantatet frigör nämnda fenyletylaminderivat väsentligen jämnt och kontinuerligt under en lång tidsperiod, k ä n n e t e c k n a t därav, att fenyletylaminderivatet, som i viss grad är lösligt i en vattenhaltig, fysiologisk omgivning, kombineras med ett vax, en cellulosa eller en blandning av dessa så, att en homogen blandning bildas; den homogena blandningen pressas till formen av ett implantat; implantatet beläggs med bionedbrytbart eller icke-bionedbrytbart beläggingsmaterial och en del av beläggingsmaterialet avlägsnas från det belagda implantatet för frigörande av fenyletylaminderivatet.

30