



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2379057 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.10.21
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.07.17
(86)	Europeisk søknadsnr	09795623.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.12.11
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.10.26
(30)	Prioritet	2008.12.19, US, 139391 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Oppfinner	DUNGAN, Timothy, Novartis Consumer Health10401 Highway 6, Lincoln, Nebraska 68517, USA WARRINGTON, Brian, Novartis Consumer Health10401 Highway 6, Lincoln, Nebraska 68517, USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fenylefrinformuleringer med forbedrer stabilitet
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2002 022 057 US-A1- 2006 127 473 WO-A1-2006/135254 WO-A1-2007/113536 WO-A2-2009/023434

FENYLEFRINFORMULERINGER MED FORBEDRER STABILITET**Oppfinnelsens bakgrunn**

- 5 Denne søknaden angår fenylefrinhydroklorid-inneholdende formuleringer med forbedret stabilitet og følgelig økt holdbarhet.

10 Fenylefrinhydroklorid (PHL) er nesenspray som ofte brukes i reseptfrie (OTC) hoste- og forkjølelsespreparater. PHL er et reaktivt molekyl som gjennomgår reaksjoner med mange eksipienser som er vanlig brukt i OTC-preparater og danner andre forbindelser, med en samtidig reduksjon i mengden aktivt PHL i produktet. Dette kan føre til at det er nødvendig å sette en tidligere utløpsdato enn det som er vurdert å være optimalt for OTC-produkter.

- 15 US2002/0022057 beskriver et oralt avleveringssystem for farmasøytiske produkter og beskriver blant annet innkapsling av PHL via ekstrudering, ved bruk av 36.0% sakkarose, 36.0% maltodekstrin, 0.13% PHL og 4.2% vann, som kan sammenpresses til tabletter som gir 10 mg PHL.

- 20 US2006/0127473 beskriver stabile farmasøytiske sammensetninger omfattende ustabile aktive farmasøytiske ingredienser og silisifisert mikrokrySTALLinsk cellulose i en stabiliserende effektiv mengde. Fenylefrin er nevnt som en oksygensensitiv API.

- 25 Mens mange av reaksjonene til PHL foregår ved romtemperatur og vanlige innendørs fuktighetsbetingelser, er reaksjonshastighetene høyere ved økt temperatur og fuktighet. OTC-preparater tilsiktet salg i klimasoner med høy omgivelsestemperatur og -fuktighet (Klimasone 3 (30°C/35% relativ luftfuktighet) og 4 (30°C/70% eller høyere relativ luftfuktighet) har derfor
30 betydelig kortere holdbarhet hvilket gjør produktet lite markedsføringsvennlig i disse regionene.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse frembringer en PHL-formulering, fortrinnsvis er enhetsdoseform, som gir tilstrekkelig stabilitet til en holdbarhet på 24 måneder, selv under høy temperatur og høy luftfuktighet. Ifølge oppfinnelsen, omfatter formuleringen fenylefrinhydroklorid og maltodekstrin i et vektforhold på minst 1:30, og fortrinnsvis minst 1:40. Formuleringen omfatter også ytterligere aktive farmasøytisk ingredienser (API) mot hoste, forkjølelse, og/eller nesetetthet, slik som difenhydraminhydroklorid, acetaminofen, dekstrometorfanhydrobromid, feniraminmaleat, og klorfeniraminmaleat i normale mengder i forhold til mengden fenylefrinhydroklorid, så vel som ytterligere eksipienser.

En fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk granulering er beskrevet, utført ved å kombinere et farmasøytisk polysakkarid med PHL og prosessering for å danne en farmasøytisk granulering. Mengden polysakkarid må være tilstrekkelig til å fortynne PHL slik at PHL er stabil ved høy temperatur og fuktighet. Vektforholdet mellom fenylefrinhydroklorid og maltodekstrin er minst 1:30, og fortrinnsvis minst 1:40. I tillegg kan prosesseringen utføres ved å bruke et rullerende sammenpressingsutstyr med kvern og sikt ("roller compactor-mill-sieve equipment train").

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse frembringer en måte å forbedre stabiliteten til fenylefrinhydroklorid (PHL), for eksempel, i reseptfrie hoste- og forkjølellespreparater. Slik det anvendes her i beskrivelsen betyr "stabil" at en sammensetning inneholdende PHL har en analysert verdi på høyere enn 95.0% av innholdet angitt på etiketten etter 24 måneder i klimasone 3 (30°C/35% relativ luftfuktighet).

For å utøve oppfinnelsen anvendes maltodekstrin i tilstrekkelige mengder for å fortynne PHL til et vektforhold på minst 1:30, og fortrinnsvis minst 1:40.

Vanlige fremstillingsprosedyrer krever fremstilling av en sammensetning, som er en pulverisert eller granulert blanding av tablettens aktive ingredienser, bindemiddel og eksipienser. Uten å være bundet av en bestemt mekanisme, antas det at maltodekstrin fungerer som et tørt bindemiddel og

fortynningsmiddel i formuleringen, og øker avstanden mellom PHL og reaktive eksipienser eller aktive forbindelser.

For å komme frem til sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse, testet oppfinneren flere tilberedninger. Tilberedningene ble utsatt for høy varme og fuktighet (40°C/75% luftfuktighet) og stabilitetsdata ble innsamlet over seks måneder. Disse akselererte stabilitetsdata er en indikator på 24-måneders virkelige data, basert på Arrhenius-ligningen, som korrelerer temperatur og reaksjonshastighet. Tilberedningene benyttet ifølge foreliggende oppfinnelse viste PHL-stabilitet i seks måneder tilstrekkelig til å angi stabilitet i klimasone 3 og 4 med en holdbarhet på 24 måneder eller lenger.

I tillegg beskrives en fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk sammensetning. For å fremstille en farmasøytisk sammensetning kombineres et farmasøytisk polysakkarid og PHL, som deretter blandes for å gi en farmasøytisk sammensetning. Mengden polysakkarid må være tilstrekkelig for å fortynne fenylefrin slik at den er stabil ved høy temperatur og fuktighet. Sammensetningen bør blandes tilstrekkelig slik at den er "makroskopisk homogen," hvilket betyr at de aktive ingredienser i hovedsak er jevnt fordelt slik at tilfeldige prøver av sammensetningen vil inneholde proporsjonale mengder av hver komponent. Den farmasøytiske sammensetningen kan senere prosesseres til enhetsdoseformer.

Eksempler

Eksempel 1

En sammensetning ble tilberedt inneholdende 650 mg acetaminofen, 25 mg difenhydraminhydroklorid, 10 mg fenylefrinhydroklorid, 312 mg maltodekstrin, og andre eksipienser per dose. De andre eksipiensene inkluderte 0.7 mg fargestoff av farmasøytisk kvalitet, 11.9 mg silikondioksid, 938 mg naturlig aroma, 450 mg sitronsyre, 81 mg natriumcitrat, 35 mg tribasisk kalsiumfosfat, and 46 mg søtningsstoff med høy intensitet. 7500 mg sukrose ble tilsatt under innpakning. Blanding ble passert flere ganger gjennom et rullerende sammenpressingsutstyr med kvern og sikt ("roller compactor-mill-sieve

equipment train”) for å oppnå paretiker med optimal størrelse for videre prosessering. Blandingen ble videre prosessert til enhetsdoseformer.

Når denne sammensetningen ble utsatt for høy varme og fuktighet (40°C/75% relativ fuktighet), var total fenylefrinhydrokloriddegradering (beregnet som % reagert fenylefrinhydroklorid av mengden angitt på etiketten) 0.43 ved 3 måneder og 0.81 ved 6 måneder, fra en initial degradering på 0.10. I tillegg, etter 24 måneders lagring ved 25°C/60% relativ fuktighet, ble den totale fenylefrinhydrokloriddegraderingen beregnet å være 0.31. Disse verdiene er i samsvar med en analyseverdi som ikke skal være mindre enn 95% av innholdet angitt på etiketten når det gjelder mengde PHL ved den laveste ønskede holdbarhetstid på 24 måneder i klimasone 3 og 4.

Eksempel 2

En sammensetning ble tilberedt inneholdende 650 mg acetaminofen, 20 mg dekstometorfanhydrobromid, 10 mg fenylefrinhydroklorid, 456 mg maltodekstrin, og andre eksipienser per dose. De andre eksipiensene inkluderte 0.7 mg fargestoff av farmasøytisk kvalitet, 11.9 mg silikondioksid, 638 mg naturlig aroma, 705 mg sitronsyre, 81 mg natriumcitrat, 35 mg tribasisk kalsiumfosfat, og 50 mg søtningsstoff med høy intensitet. 7500 mg sukrose ble tilsatt under innpakning. Blanding ble passert flere ganger gjennom et rullerende sammenspressingsutstyr med kvern og sikt (”roller compactor-mill-sieve equipment train”) for å oppnå partikler med optimal størrelse for videre prosessering. Blandingen ble videre prosessert til enhetsdoseformer.

Når denne sammensetningen ble utsatt for høy varme og fuktighet (40°C/75% relativ fuktighet), var total fenylefrinhydroklorid degradering (beregnet som % reagert fenylefrinhydroklorid av mengden angitt på etiketten) 0.44 ved 3 måneder og 0.61 ved 6 måneder, fra en initial degradering på 0.21. I tillegg, etter 24 måneders lagring ved 25°C/60% relativ fuktighet, ble den totale fenylefrinhydrokloriddegraderingen beregnet å være 0.41. Disse verdiene er i samsvar med en analyseverdi som ikke skal være mindre enn 95% av innholdet angitt på etiketten når det gjelder mengde PHL ved den laveste ønskede holdbarhetstid på 24 måneder i klimasone 3 og 4.

Eksempel 3

En sammensetning ble tilberedt inneholdende 650 mg acetaminofen, 20 mg feniraminmaleat, 10 mg fenylefrinhydroklorid, 400-600 mg maltodekstrin, 50 mg askorbinsyre og andre eksipienser per dose. De andre eksipiensene inkluderte 0.6-1.58 mg fargestoff av farmasøytisk kvalitet, 18 mg silikondioksid, 210-473 mg naturlig aroma, 650-1000 mg sitronsyre, 115-180 mg natirumcitrat, 35 mg tribasisk kalsiumfosfat, 8-50 mg søtningsstoff med høy intensitet. Ytterligere 14 g sukrose ble tilsatt under innpakning. Feniraminmaleatet og fenylefrinhydroklorid ble sammenpresset hver for seg. Blandingen ble passert flere ganger gjennom et rullerende sammenpressingsutstyr med kvern og sikt ("roller compactor-mill-sieve equipment train") for å oppnå paretiker med optimal størrelse for videre prosessering. Blandingen ble videre prosessert til enhetsdoseformer.

Patentkrav

- 5 **1.** Sammensetning omfattende et farmasøytisk polysakkarid og fenylefrinhydroklorid og ytterligere aktive farmasøytiske ingrediensen mot hoste, forkjølelse og/eller nesetetthet, utvalgt fra difenhydraminhydroklorid, acetaminofen, deksameterfanhydrobromid, feniraminmaleat, og klorfeniraminmaleat; der forholdet mellom polysakkaridet og fenylefrinhydroklorid er tilstrekkelig til å fortynne sammensetningen slik at fenylefrinhydroklorid er stabilt ved høy temperatur og fuktighet; der polysakkaridet er maltodekstrin og der vektforholdet mellom 10 fenylefrinhydroklorid og maltodekstrin er minst 1:30.
- 15 **2.** Sammensetning ifølge krav 1 omfattende 650 mg acetaminofen, 25 mg difenhydraminhydroklorid, 10 mg fenylefrinhydroklorid og 312 mg maltodekstrin per dose.
- 3.** Sammensetning ifølge krav 1 omfattende 650 mg acetaminofen, 20 mg deksameterfanhydrobromid, 10 mg fenylefrinhydroklorid og 456 mg maltodekstrin per dose.
- 20 **4.** Sammensetning ifølge krav 1 omfattende 650 mg acetaminofen, 20 mg feniraminmaleat, 10 mg fenylefrinhydroklorid, 400-600 mg maltodekstrin og 50 mg askorbinsyre per dose.