

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningsskrift nr. 120379

Int. Cl. A 61 j 3/06 Kl. 30g-7/01

Patentsøknad nr. 170.410 Inngitt 6.XI 1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 12.X 1970

Prioritet begjært fra: 11.XI-66 Sverige,
nr. 15.491/66

Apotekarsocieteten,
Wallingatan 26 A, Stockholm, Sverige.

Oppfinnere: Gunnar Eriksson, Box 333, Solna 3 og
Arnold Mangel, Rosenborggatan 27,
Karlstad, Sverige.

Fullmektig: Mag. scient. Per Aubert.

Fremgangsmåte til fremstilling av doserings-
enheter av legemiddel i fast form.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte til fremstilling av doseringsenheter av legemiddel i fast form, hvorved en aktiv legemiddelkomponent blandes med et ved romtemperatur fast, men i varm tilstand flytende bærermedium, f.eks. et fett eller en fettblanding. Blandingen bestående av legemiddelkomponenten og bærermediet benyttes senere som utgangsmateriale for doseringsenhetenes fremstilling.

Det er tidligere kjent å benytte fettstoffer som hjelpemidler ved tablettfremstilling. Vanligvis har fett blitt blandet med øvrige bestanddeler og etter avdamping av samtidig benyttet oppløsningsmiddel eller nedkjøling av massen, er denne blitt overført i slik tilstand at den kan presses til tabletter ved anvendelse av konven-

120379

sjonelle tablettmaskiner. Ulempene med en slik fremgangsmåte er at man ikke oppnår homogene presselegemer og heller ikke på en betryggende måte oppnår en sikring av den i mange tilfelle ønskede midlertidige isolering av legemidlet ved hjelp av fett. Forholdsvis små mengder fett må nemlig av praktiske grunner benyttes for at en tabletteringssteknikk skal kunne anvendes. Store mengder fett gir presselegemer som ikke har tilstrekkelig mekanisk styrke eller som på grunn av friksjonsvarmen ved komprimeringen kleber seg til apparaturen og umuliggjør arbeidet. En ensartet fordeling av små mengder fett slik at legemiddelpartiklene i alt vesentlig blir homogent innleiret, medfører imidlertid vanskeligheter og man oppnår i mange tilfelle ikke homogene granulater og/eller pressede tabletter som er gjennomskåret av kanaler og hulrom i en utstrekning som gjør dem mer eller mindre uakseptable fra et farmasøytisk synspunkt. Ved fremstilling av tabletter hvor fett skal utgjøre et beskyttende belegg, kan det oppstå alvorlige ulemper som en følge av at tablettlegemets struktur ikke er fullt kontrollerbar, fordi legemidlet blottlegges for tidlig og eventuelt kan volde skade på pasientens slimhinner. Dette kan f.eks. være tilfelle med konvensjonelle tabletter bestående av fettovertrukket kaliumklorid.

En annen kjent fremgangsmåte består i at en masse av bærermediet og legemiddelkomponenten, som er oppvarmet til høy temperatur, bearbeides kraftig og deretter utspreddes i et tynt sjikt på et kjølebånd. Massen blir deretter malt før den komprimeres til tabletter. Malingen innebærer temmelig stor risiko for at den innledningsvis tilveiebragte innleiringen tilintetgjøres og resultatet blir svært likt det som ville blitt oppnådd ved blanding av pulverformig fett med øvrige tablettbestanddeler og deretter komprimering.

Ifølge en ytterligere kjent metode dryppes legemidlet som er fordelt i smeltet fett ned i en mottagervæske som har en slik temperatur og tetthet at dråpene under passasjen gjennom denne væske stilvner til piller. Denne metode har bare hatt begrenset anvendelse ved blant annet vitaminfremstilling, men har på grunn av sin følsomhet når det gjelder temperatur, munnstykkonstruksjon og væskestrømningsforstyrrelser ikke vunnet innpass i praksis i særlig stor utstrekning.

I tysk patent nr. 813 302 er det beskrevet et apparat for forming av tabletter, hvor tørrsubstans mates inn i hulrom mellom roterende formvalser som er anordnet inntil hverandre. Disse hulrom-

mene samvirker slik at tablettene gis den riktige form.

Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen unngås alle de ovenfor omtalte ulemper og ved hjelp av den nye metode tilveiebringes tablettlignende doseringsenheter hvis homogene struktur er fullt ut sikret, idet hver partikkel av den aktive legemiddelkomponent er omsluttet av bærermediet, og dette kan om ønskelig benyttes i meget stor prosentvis mengde (opp til nesten 100 %) uten at fremstillingen under praktisk-industrielle betingelser derved vanskeliggjøres. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er derfor meget egnet for innleiring av legemiddelstoffer, som ikke blottlegges for tidlig, spesielt innleiring av kaliumklorid i fett.

Denne aktive legemiddelkomponent kan bestå av ett eller flere aktive stoffer.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt en fremgangsmåte til fremstilling av doseringsenheter av legemiddel i fast form, hvorved en aktiv legemiddelkomponent bestående av ett eller flere aktive stoffer, blandes med ett ved romtemperatur fast, men i varm tilstand flytende bærermedium, hvorefter de nevnte doseringsenheter dannes fra denne blanding, som oppvarmes eller holdes oppvarmet til dannelse av en smelte av bærermediet i hvilket den aktive komponent foreligger i dispergert og/eller oppløst form, kjennetegnet ved at smelten mates inn i et i og for seg kjent formeapparat bestående av et par inntil hverandre anordnede roterende formvalser, som i sin omkretsflate er forsynt med uttagninger eller hulrom med dimensjoner tilsvarende de ønskede doseringsenheters dimensjoner, hvorved smelten renner inn i hulrommene og utfyller disse og hvorved valseoverflatene avkjøles til en tilstrekkelig lav temperatur for således å forårsake stivning av bærermediet i hulrommene, og ved at de således tildannede doseringsenheter utmates eller fjernes fra hulrommene og eventuelt utsettes for en ferdigbehandling, slik som dragering.

En utføringsform av oppfinnelsen illustreres på tegningen, som skjematisk viser et tverrsnitt gjennom en anordning med hvilken fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan foretas. Den legemiddelholdige smelten 7 mates gjennom et munnstykke 1 inn i gapet mellom et par mot hverandre roterende valser 2,3, som på sin omkretsflate er forsynt med uttagninger 4, som er anordnet i rader i valsenes lengderetning. Langs valsenes kontaktlinje dannes i hvert øyeblikk under rotasjonen en rad former 4', idet hver og en av disse former er dannet av en uttagning på hver av valsene. Smelten renner inn i disse formene og stivner når

valsene avkjøles, og ved den fortsatte rotasjon når begge "formhalvdelenene" automatisk føres fra hverandre, utmates den stivnede massen i form av tablettlignende doseringsenheter 6. Disse faller ned på en skråttstilt plate 5 og således adskilles de enkelte doseringsenheterne i den utstrekning de fremdeles henger sammen når de når platen; i mange tilfelle foregår separeringen spontant allerede tidligere, dvs. i større avstand fra platen når forbindelsesstedene mellom dem er tynne og utgjør respektive bruddanvisninger så snart materialet har stivnet eller begynt å stivne. Valsene avkjøles i nødvendig grad ved hjelp av vann eller et annet kjølemedium og doseringsenheterne forlater valsene i slik tilstand at de, eventuelt under ytterligere avkjøling, kan viderebehandles (dragering) eller helt enkelt direkte forpakkes for distribusjon.

Bærermediet, f.eks. fett, fettblanding og andre fete stoffer eller fettbestanddeler bør helst ha en smeltetemperatur over 37°C , fortrinnsvis over 40°C når det ikke er ønskelig at doseringsenheterne skal smelte ved kroppstemperatur. Aller helst bør smeltetemperaturen ikke ligge under 43°C . Blandingen oppvarmes fortrinnsvis bare til en såpass høy temperatur som kreves for oppnåelse av en smelte og ikke til adskillig høyere temperatur. Istedenfor eller sammen med ett eller flere fete stoffer eller stoffer av fett-typen, kan bærermediet inneholde andre stoffer som ved oppvarming går over i flytende tilstand, slik som vokser og/eller termoplaste; et eksempel på dette er vannoppløselige materialer av typen "Carbowax". Som eksempler på termoplastiske materialer kan nevnes polyvinylklorid, polyetylen, polypropylen, polyamider, polystyren, polyvinylidenklorid, akrylnitril-butadien-styren, akrylnitril-styren. Også andre organiske forbindelser kan benyttes, f.eks. karbamid, uretan, parafin. Eksempler på fettstoffer som kan benyttes ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, er herdede vegetabiliske fettstoffer slik som herdet rapsolje. Eksempler på andre fettforbindelser eller fettbestanddeler er stearinsyre, palmitinsyre og andre fettsyrer; også cetylalkohol, cetylacetat og/eller stearylalkohol kan benyttes. For samtlige bærermedier gjelder det naturligvis at de bør være farmasøytisk godtagbare produkter.

En av de mange fordeler ved fremgangsmåten er at den med hell kan gjennomføres uten hensyn til i hvilke innbyrdes mengdeforhold den aktive komponent og bærermediet anvendes, slik at man uten noen som helst hensyntagen til de fremstillings-tekniske vanskeligheter, som forekommer ved tidligere kjente metoder, kan inkorporere den aktive komponent nøyaktig i den konsentrasjon som er ønskelig i hvert enkelt

tilfelle. Som nevnt ovenfor forekommer ingen tekniske vanskeligheter selv når bærermediet utgjør nærmere 100%, men som regel ønsker man å innblande legemidlet i konsentrasjoner på minst 0.5%, fortrinnsvis minst 2%, slik at bærermediets andel i den ferdige doseringsenheten da utgjør høyst 99.5%, fortrinnsvis høyst 98%. På den annen side kan man også fremstille doseringsenheter med høy konsentrasjon av den aktive komponent, gjerne opp til 80% beregnet på doseringsenhetens vekt, under bibeholdelse av en effektiv beskyttende virkning ved hjelp av bærermediet. I visse tilfelle kan enda høyere konsentrasjoner av legemidlet anvendes, nemlig opp til 90%. Beskyttelsen blir effektiv også ved stort mengdeforhold mellom legemiddel og bærer (70-90% legemiddel) på grunn av at den aktive komponent er særlig jevnt fordelt i bæreren, hvilket igjen beror på at blandingen er smeltet slik at partiklene hver er forsynt med et overtrekk av det beskyttende bærermediet, for såvidt som de ikke er helt oppløst i dette, og videre på grunn av at overtrekket ikke forstyrres av noen etterfølgende maling. Høykonsentrerte preparater er i mange tilfelle ønskelig fordi de letter medisingivningen.

Bærermediet og den aktive legemiddelkomponent blandes i de innbyrdes mengdeforhold som skal foreligge i den ferdige doseringsenhet. Konsentrasjonen kan derved nøye forutsies på forhånd. Dessuten kan doseringsenhetenes størrelse ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen bestemmes på forhånd uten å ty til drypp-doseringsmunnstykker og uten at doseringsenhetene blir beheftet med de ulemper som altfor ofte kan forekomme ved dannelse av granulater og tabletter ifølge de innledningsvis beskrevne kjente metoder.

Ved den ovenfor omtalte blanding bør den aktive komponent fortrinnsvis foreligge i finpulverisert form; den kan f.eks. bestå av et pulver med en partikkelstørrelse på 15 - 100 μ , fortrinnsvis 20 - 50 μ , eller foreligge i form av en mikrokrySTALLinsk masse, som er oppnådd ved utfelling. Meget gode resultater er oppnådd ved anvendelse av KCl i form av et slikt mikrokrySTALLinsk produkt eller i form av et pulver med nevnte partikkelstørrelse 15 - 100 μ .

Inerte fyllstoffer kan eventuelt også inkorporeres i blandingen. For å lette den aktive legemiddelkomponents ensartede fordeling er det ofte, spesielt når bare små mengder legemiddelkomponent skal inkorporeres i doseringsenhetene, hensiktsmessig først å blande legemidlet respektivt hvert legemiddel med fyllstoff, hvorefter den således tilveiebragte primærblanding sammenblandes med bærermediet.

120379**P a t e n t k r a v**

Fremgangsmåte til fremstilling av doseringsenheter av legemiddel i fast form, hvorved en aktiv legemiddelkomponent bestående av ett eller flere aktive stoffer, blandes med ett ved romtemperatur fast, men i varm tilstand flytende bærermedium, hvorefter de nevnte doseringsenheter dannes fra denne blanding, som oppvarmes eller holdes oppvarmet til dannelsen av en smelte av bærermediet i hvilket den aktive komponent foreligger i dispergert og/eller oppløst form, k a r a k t e r i s e r t v e d at smelten mates inn i et i og for seg kjent formeapparat bestående av et par inntil hverandre anordnede roterende formvalser, som i sin omkretsflate er forsynt med uttagninger eller hulrom med dimensjoner tilsvarende de ønskede doseringsenheters dimensjoner, hvorved smelten renner inn i hulrommene og utfyller disse og hvorved valseoverflatene avkjøles til en tilstrekkelig lav temperatur for således å forårsake stivning av bærermediet i hulrommene, og ved at de således tildannede doseringsenheter utmates eller fjernes fra hulrommene og eventuelt utsettes for en ferdigbehandling, slik som dragering.

Anførte publikasjoner:
Tysk patent nr. 813.302

120379

