



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1807/84

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/40

(22) Indleveringsdag: 06 apr 1984

(41) Alm. tilgængelig: 24 jun 1985

(44) Fremlagt: 11 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 23 dec 1983 FR 8320635

(71) Ansøger: SOCIETE D'ETUDE SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE; 46, Boulevard de Latour-Maubourg;
75340 Paris Cedex 07, FR

(72) Opfinder: Guy *Pitel; FR

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Sulpiridpræparat på oralt indgivelig galenisk form og fremgangsmåde til fremstilling deraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammen drag:

1807-84

Sulpirid på oralt indgivelig galenisk form fremstilles som mikrogranulater af neutrale korn af saccharose, stivelse, lactose, talkum og/eller stearinsyre påført sulpiridet f.eks. i en alkoholisk polyvinylpyrrolidonopløsning, hvorpå der efter tørring og sigtning påføres et ydre lag af mikroporøse polymere af typen ethylcellulose, shellak, methacrylater, celluloseacetophthalat eller polyvinylpyrrolidin, fortrinsvis methacrylater af typen "Eudragit®", hvorved der opnås gunstige frigivelses-tidsforhold ved in vitro afprøvning i kunstige gastiske og intestinale medier.

Det færdige præparat giver bedre udnyttelse af den aktive bestanddel, hvorved mindre og færre doser kan anvendes i terapien.

Den foreliggende opfindelse angår et sulpiridpræparat på oralt indgivelig galenisk form og en fremgangsmåde til fremstilling deraf.

- 5 Præparatet ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved det i krav 1's kendetegnende del anførte, og fremgangsmåden er ejendommelig ved det i krav 3's kendetegnende del anførte.
- 10 Sulpirid, der også kaldes N-(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)-methyl-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid, er velkendt som værende et fremragende neuroleptikum, der som terapeutisk hovedindikation har behandlingen af akutte og kroniske psykoser, og dets karakteristika og egenskaber er nærmere
- 15 beskrevet især i fransk patentskrift nr. 1 472 025, 4879 M og 5916 M.

Lægemidler til anvendelse peroralt og indeholdende sulpirid foreligger for tiden i form af tabletter, kapsler eller drikkelige vandige opløsninger; men, som det ligeledes fremgår af det efterfølgende, kræver disse for tiden tilgængelige former et større antal daglige doser, og de udviser somme tider en reduceret procentvis absorption i organismen.

25 Man har som følge heraf forsøgt at modificere den galeniske form, således at man i væsentlig grad forøger patienternes accept deraf, medens man reducerer det nødvendige antal daglige doser.

30 Eftersom halveringstiden for den aktive bestanddel sulpirid i plasma er ca. 8 1/2 time, skulle det a priori synes muligt at fremstille produktet i en galenisk form, hvorved man kunne reducere den gennemsnitlige daglige dosis

35 til 2 kapsler eller tabletter pr. dag med et indhold af 100 mg sulpirid pr. kapsel eller pr. tablet, således at én skal tages om morgenen og den anden tages om aftenen,

eller endog kun én kapsel eller tablet pr. dag med et indhold af 200 mg sulpirid.

5 Med henblik herpå fremstillede man mikrogranulater i overensstemmelse med konventionelle fremgangsmåder, som især er beskrevet i fransk patentskrift nr. 2 313 915 (Corneille) eller fransk patentskrift nr. 2 453 642 (Labaz). Man anvendte konventionelle neutrale korn, hvis størrelse var ca. 0,50 mm i diameter, og som bestod af 25
10 vægt% stivelse og 75 vægt% saccharose, på hvilke man påførte sulpirid i en turbineproces under anvendelse af en alkoholisk opløsning af polyvinylpyrrolidon, hvorpå man påførte konventionelle overtræk baseret på en polymer af shellaktypen, methacrylattyphen eller ethylcellulose typen,
15 således at man opnåede en forud fastlagt standardkinetik for frigivelsen af den aktive bestanddel, sulpirid, in vitro i gastriske medier og intestinale medier i overensstemmelse med følgende specifikation:

- 20 - første time: frigivelse mindre end 40 vægt%
- fjerde time: frigivelse mindre end 75 vægt%
- ottende time: frigivelse mere end 75 vægt%.

25 Frigivelsen i den første time gennemførtes i en kunstig mavesaft med en pH-værdi på 1,3, og frigivelsen ved den fjerde time og ved den ottende time i kunstige intestinale safter med pH-værdier på henholdsvis 4,5 og 7. Forsøgsbetingelserne ved undersøgelsen af frigivelsen af den aktive bestanddel er velkendte og beskrevet i ovennævnte
30 patentskrifter.

Disse mikrogranulater blev derpå anvendt til fremstilling af kapsler og tabletter med en dosering på 100 mg, og absorptionen af sulpiridet blev undersøgt ved analyse af
35 plasmaindholdet af sulpirid ved anvendelse af radioimmunologi, hvorpå man sammenlignende de således opnåede resultater med resultater opnået ud fra en kommerciel til-

gængelig kapselform.

5 De opnåede resultater er anført i efterfølgende tabel A og viser, at tabet ved de to anvendte formuleringer af mikrogranulater (form I og form II) i mængden af den aktive bestanddel er for stort i sammenligning med tabene ved den normale form for kapsler (form IV) til, at det er muligt at tilvejebringe et effektivt lægemiddel med forlænget virkning.

10

Form I og II blev fremstillet ifølge ovennævnte franske patentskrifter ved overtrækning af neutrale korn med et lag bestående af aktiv bestanddel efterfulgt af et lag bestående af en blanding af polymere som defineret i 15 fransk patentskrift nr. 2 313 915 og nr. 2 453 642. Forholdene mellem de forskellige lag er valgt efter FR 2 453 642. Form I og II er således sammensat af neutrale korn af 25 vægt% stivelse og 75 vægt% saccharose udgørende 47,5 vægt% af præparatet, og et lag af 85 % sulpirid og 20 15 vægt% polyvinylpyrrolidon udgørende 51,5 vægt% af præparatet, mens det ydre overtræk udgør 1 vægt% af præparatet og for form I's vedkommende består af shellak og ethylcellulose og for form II's vedkommende af en blanding af methacrylpolymere som defineret i FR 2 453 642.

25

30

35

TABEL A

Kinetiske parametere	Gennemsnitlig maximum- koncentration (Cmax) i ng/ml	Tiden svarende til gen. Cmax gen. (Tmax) i timer	Areal under den iagt- tagne kurve (AUC) 0-8 timer i ng/ml-1 h 0-24 timer i ng/ml-1 h
Form I	75 ± 40	4 ± 1,50	330 ± 75 720 ± 190
Form II	80 ± 45	3,90 ± 1,40	365 ± 80 780 ± 200
Form III	315 ± 65	3,30 ± 1,30	1280 ± 230 2970 ± 400
Form IV	150 ± 60	3,20 ± 1,30	715 ± 320 1565 ± 430

De anvendte former I og II havde følgende kinetiske egenskaber med hensyn til frigivelsen in vitro i kunstige medier:

	Form I	Form II
5		
Frigivelse i den første time		
i et medium med pH-værdien 1,3	20,0 vægt%	29,2 vægt%
Frigivelse ved den fjerde		
10 time i et medium med pH-		
værdien 4,5	68,6 vægt%	58,4 vægt%
Frigivelse ved den ottende		
time i et medium med pH-		
15 værdien 7	90,8 vægt%	98,2 vægt%

Man fik efter at have undersøgt en serie af formuleringer med forlænget virkning, der alle førte til resultater, der ikke var forenelige med fremstillingen af en god, passende absorberbar oralt indgivelig form, den ide, at 20 man skulle bevare mikrogranulatformen (stort set kugleformede korn med en diameter på mellem 0,2 og 2 mm), hvilket i praksis skulle føre til en bedre absorption af den aktive bestanddel end af et konventionelt pulver i en 25 kapsel eller i tabletten, medens den skulle have kinetiske egenskaber med hensyn til frigivelsen in vitro, som var meget nærmere ved egenskaberne for de umiddelbart absorberbare former, dvs., som frigav stort set 90 vægt% af den aktive bestanddel efter 1 time i et kunstigt gastrisk 30 medium med en pH-værdi på 1,3.

Nu viste det sig overraskende ud fra resultaterne af mikrogranulaterne under anvendelse af denne in vitro kinetik, at i afhængighed af de sammenlignelige plasmamængdeforhold gjorde formen III, som blev fremstillet af mikrogranulater bragt på kapselform med et indhold på 100 mg, 35 det muligt at opnå en dobbelt så stor absorption, som

den, der opnås med konventionelle kapsler indeholdende sulpirid (form IV), samtidig med at man bibeholder en virkningsperiode, som er lidt længere, og samtidig med at man i stor udstrækning reducerer forskellene i absorption
5 fra én patient til en anden. Den ovenfor angivne forbedring i absorptionen af sulpirid såvel i kvantitativ henseende som i henseende til regelmæssighed gør det muligt at foretage en reduktion både af de doser, der skal anvendes, og af antallet af daglige doser.

10

Disse resultater er vist i tabel A og ligeledes på figuren, hvor der vises variationen i mængdeforholdene i plasma udtrykt som ng/ml sulpirid til tidspunkterne mellem 0 og 32 timer i sammenligning mellem formen III og
15 formen IV.

Det var muligt ud fra kompletterende eksperimenter, under hvilke de ydre overtræk for mikrogranulaterne i sulpiridpræparatet ifølge opfindelsen blev varieret, at fastlægge, at den foretrukne form med forbedret absorption af sulpiridet stort set skulle svare til følgende analytiske forhold med hensyn til frigivelsen in vitro:

- 25 - 15 minutter: frigivelse mellem 35 og 50 vægt% i et kunstigt gastrisk medium med pH-værdien 1,3,
- 30 minutter: frigivelse mellem 60 og 75 vægt% i et kunstigt gastrisk medium med pH-værdien 1,3,
- 60 minutter: frigivelse mellem 80 og 95 vægt% i et kunstigt intestinally medium med pH-værdien
30 4,5.

Derudover iagttog man en total frigivelsesandel på over 90 vægt% i et kunstigt intestinally medium med pH-værdien 6,9.

35

Som et eksempel skal her anføres produktion af 2500 kapsler med en dosis på 100 mg af formen III samt fremgangs-

måden til fremstilling deraf.

Ved fremgangsmåden anvendtes 50 g neutrale korn bestående af ca. 25 vægt% stivelse og 75 vægt% saccharose i en
5 kornstørrelse, som stort set svarer til 0,50 mm i diameter, hvortil man ved en turbineproces påførte 250 g sulpirid inkorporeret i en 20 vægt%'s ethanolisk opløsning af polyvinylpyrrolidon.

10 Derpå påførte man efter tørring og sigtning ydre lag bestående af 20 g af en blanding af methacrylpolymere, som markedsføres af firmaet Rohm og Haas under navnet "Eudragit®". Blandingen består af 80 vægt% polymer "Eudragit®" type L og af 20 vægt% polymer "Eudragit®"
15 type RL og anvendes i form af en alkoholisk opløsning.

Derefter gennemførte man en tørring med talkum i små mængder, indtil der blev dannet mikrogranulater, som frigiver stort set 100 % sulpirid i løbet af 1 time ved de
20 analytiske betingelser, som er defineret ovenfor.

Dernæst gennemførte man en tørring i en tørringsovn ved 37 °C i ca. 2 dage, hvorpå det ydre lag blev afsluttet med et overtræk bestående af 5,4 g polymer "Eudragit®"
25 type RL påført ved påsprøjtning af 40 g af en 13,5 %'s ethanolisk opløsning af denne polymere. Analyseresultatet viste nu ca. 730 mg aktiv bestanddel pr. g mikrogranulat.

De mikrogranulater, der blev fremstillet på denne måde,
30 er i overensstemmelse med de standarder med hensyn til frigivelsen in vitro, der er beskrevet ovenfor, og de er repræsentative for de hidtil ukendte galeniske former for sulpirid ifølge den foreliggende opfindelse.

35 Man fandt såvel deres accelererede som naturlige stabilisatorer som værende fremragende uden forekomsten af potentialiseret toxicitet.

Produkterne kan anvendes i form af kapsler, tabletter eller suspension i neutrale medier.

5 Det er klart, at man kan foretage variationer især med hensyn til de indbyrdes forhold mellem excipiensterne og den aktive bestanddel og til sammensætningen af de neutrale korn samt med hensyn til arten af de polymere, som udgør de ydre lag.

10

15

20

25

30

35

P a t e n t k r a v:

1. Sulpiridpræparat på oralt indgivelig galenisk form,
5 k e n d e t e g n e t ved, at det er sammensat af mikro-
granuler dannet af neutrale korn sammensat af 75 vægt%
saccharose og 25 vægt% stivelse udgørende 14-20 vægt% af
præparatet, af et mellemlag indeholdende 90-95 vægt% sul-
10 pirid og 0,5-5 vægt% polyvinylpyrrolidon udgørende 75-80
vægt% af præparatet og et yderlag indeholdende en blan-
ding af 4 vægtdele af en copolymer af methacrylsyre og af
methylemethacrylat pr. vægtdel af en copolymer af ethyl-
acrylat, af methylemethacrylat og af dimethylaminoethyl-
methacrylat-methylchlorid udgørende 2-6 vægt% af præpara-
15 tet, overtrukket med et lag sammensat af en copolymer af
ethylacrylat, af methylemethacrylat og af dimethylamino-
ethylmethacrylat-methylchlorid udgørende 1-2 vægt% af
præparatet.
- 20 2. Sulpiridpræparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at mellemlaget ud over sulpirid og polyvinylpyrroli-
don også indeholder små mængder talkum.
3. Fremgangsmåde til fremstilling af et sulpiridpræparat
25 ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at man
i en turbineproces påfører neutrale korn en passende
mængde sulpirid under anvendelse af en alkoholisk polyvi-
nylpyrrolidonopløsning, tørrer og sigter de opnåede mi-
krogranuler, påfører mikrogranulerne en alkoholisk opløs-
30 ning af 4 vægtdele af en copolymer af methacrylsyre og af
methylemethacrylat og 1 vægtdel af en copolymer af ethyl-
acrylat, af methylemethacrylat og af dimethylaminoethyl-
methacrylat-methylchlorid, at man eventuelt tørrer med
talkum og dernæst tørrer i en ovn ved 37 °C i tilstrække-
35 lig lang tid, før man fuldender yderlaget ved overtræk-
ning med en alkoholisk opløsning af en copolymer af
ethylacrylat, af methylemethacrylat og af dimethylamino-
ethylmethacrylat-methylchlorid.

