(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **162372 B**

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: **3860/83**

(51) Int.Cl.[5] **A 61 K 9/02**

(22) Indleveringsdag: **23 aug 1983**

(41) Alm. tilgængelig: **25 feb 1984**

(44) Fremlagt: **21 okt 1991**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **24 aug 1982 US 411123**

(71) Ansøger: ***Cilag AG; Hochstrasse 201/9; CH- 8201 Schaffhausen, CH**

(72) Opfinder: **Roland Rudolf *Niederer; CH, Hans Walter *Zulliger; CH**

(74) Fuldmægtig: **Th. Ostenfeld Patentbureau A/S**

(54) **Suppositorium indeholdende geldannende middel, samt basis til fremstilling heraf**

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4070494
Andre publikationer: V. Gaunø Jensen: " Kommentarer til Galenikamonografier", København, 1970, s. 460-462

(57) Sammendrag: 3860-83

Medicinsk præpareret suppositorium til anvendelse i vaginal- eller rektalhulheden og omfattende et medikament, en blanding af triglycerider af fedtsyrer, et geldannende middel og et geldispergeringsmiddel. Suppositoriebasis omfattende en blanding af triglycerider af fedtsyrer, et geldannende middel og et geldispergeringsmiddel.

DK 162372 B

Den foreliggende opfindelse angår et medicinsk suppositorium til vaginal eller rektal applikation samt en suppositoriebasis til fremstilling heraf og specielt et medicinsk suppositorium, som er i stand til at frigøre det indeholdte medikament ensartet over væggene i vaginal- eller rektalhulheden. Opfindelsen tilvejebringer et triglyceridbaseret suppositorium, som desuden indeholder et medikament, et geldannende middel og et geldispergeringsmiddel.

Suppositoriet ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved, at det omfatter 60-87 vægt% af en blanding af triglycerider af fedtsyrerne $C_{10}H_{20}O_2$ til $C_{18}H_{30}O_2$, 5-25 vægt% af et geldannende middel udvalgt blandt polygum, guargummi, alkalimetal- og jordalkalimetalsalte af alginsyre, polygel og xanthangummi, 4-8 vægt% af et geldispergeringsmiddel udvalgt blandt stearylheptanoat, purcellineolie, partielle fedtsyreglycerolestere og polyoxyethylensorbitanfedtsyreestere, og 4-15 vægt% af et medikament.

Suppositoriebasen ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at den omfatter 60-87 vægt% af en blanding af triglycerider af fedtsyrerne $C_{10}H_{20}O_2$ til $C_{18}H_{30}O_2$, 5-25 vægt% af et geldannende middel udvalgt blandt polygum, guargummi, alkalimetal- og jordalkalimetalsalte af alginsyre, polygel og xanthangummi, og 4-8 vægt% af et geldispergeringsmiddel udvalgt blandt stearylheptanoat, purcellineolie, partielle fedtsyreglycerolestere og polyoxyethylensorbitanfedtsyreestere.

Det er kendt at administrere medikamenter i form af suppositorier. Ved almindelig anvendelse har det imidlertid vist sig, at der efter at suppositoriet er gjort flydende, flyder noget af fluidet, som indeholder medikamentet, ud af vaginal- eller rektalhulheden, således at mindre af medikamentet lades tilbage til den påtænkte terapeutiske anvendelse. For at modvirke dette medikamenttab anvendes der af og til højere koncentrationer af medikamentet. Som følge heraf, udsættes patienten for højere doser af medikamentet, end hvad der egentlig kræves for en vellykket behandling. Desuden er prisen for behandlingen nødvendigvis højere på grund af anvendelsen af medikamentoverskud.

Suppositoriet ifølge opfindelsen, er opbygget af et triglycerid som bærer, et geldannende middel og et geldispergeringsmiddel i kombination med et medikament. Den ønskede terapeutiske virkning opnås ved en diffusion af medikamentet gennem hele vaginal- eller rektalhulheden ved hjælp af dispergeringsmidlet og det geldannende middels klæbeegenskaber, som samvirker om at hindre det flydendegjorte suppositorium i at flyde ud af

vaginal- eller rektalhulheden. Tilgængeligheden af medikamentet øges således ved den resulterende forøgelse af absorptionsoverfladen og forlængelsen af det tidsrum, hvor medikamentet forbliver i vaginal- eller rektalhulheden.

Den enestående kombination af ingredienser resulterer i en homogen sammensætning, som er i stand til at fordele medikamentet over vaginal- eller rektalhulheden. Dette resulterer i, at der administreres mindre doser af medikamentet end, hvad der kræves i konventionelle suppositorier.

Ifølge opfindelsen anvendes der som bærer i suppositoriet et triglycerid. Triglyceridet forefindes i en mængde på ca. 60-87 vægt%. Der kan anvendes blandinger af mono-, di- og triglycerider af fedtsyrerne $C_{10}H_{20}O_2$ til $C_{18}H_{30}O_2$ (hårdt fedt, der er almindeligt kendt inden for området som Adeps solidus). Materialerne sælges under varemærkerne Witepsol® H19, Wecobee, Novata® 299, Witepsol® H12 og Witepsol® S55 og er syntetiske triglyceridblandinger, som fremstilles ud fra forskellige vegetabilske olier såsom kokosnødde- og palmekerneolie, ved forestring, hydrogenering og fraktionering til opnåelse af produkter af varierende sammensætning. Estrenes fedtsyredel varierer i carbonkædelængde fra $C_{10}$ til $C_{18}$ og indeholder en høj procentdel af laurinsyre ($C_{12}$).

De hårde fedtstoffers kemiske og fysiske egenskaber fastlægges ved styring af procentdelen af en given fedtsyrefraktion i molekylet og mængden af monoglycerider og diglycerider. Sammensætningerne karakteriseres i almindelighed ved smelteinterval og hydroxylværdi (dvs. mono- og diglyceridindhold). For eksempel har Witepsol® H19 en hydroxylværdi mellem 20 og 30 og et smelteinterval på 33,5 til 35,5°C, Wecobee FS har en maksimal hydroxylværdi på 10 og et smelteinterval på 38 til 42°C, Novata® 299 har en maksimal hydroxylværdi på 5,0 og et smelteinterval på 33,5 til 35,5°C, Witepsol® H12 har en maksimal hydroxylværdi på 15,0 og et smelteinterval på 32 til 33,5°C og Witepsol® S55 har en hydroxylværdi på 50 til 65 og et smelteinterval på 33,5 til 35,5°C. Egenskaberne af de hårde fedtstoffer (Adeps solidus) varierer alt efter procentdelen af tilstedeværende laurinsyre og mængden af tilstedeværende tri-, di- og monoglycerider.

Som det geldannende middel kan der anvendes sådanne materialer som polygum (et geldannende middel indeholdende guargummi), guargummi, alkalimetal- og jordalkalimetalsalte af alginsyre, polygel (et hydrokolloidt polysaccharid bestående af 2/3 galactomannan og 1/3 xanthangummi) og

xanthangummi. Det geldannende middel forefindes i en mængde på ca. 5-25 vægt%.

Som geldispergeringsmiddel kan der anvendes sådanne materialer som stearylheptanoat, purcellineolie (cetearyloctanoat), partielle fedtsyreglycerolestere og overfladeaktive midler såsom "Tween®" (polyoxyethylensorbitanfedtsyreestere). Geldispergeringsmidlet forefindes i en mængde på ca. 4-8 vægt%.

Formuleringen kan anvendes i forbindelse med et eller flere af en række kendte medikamenter, herunder antibiotica såsom tetracyclin hydrochlorid , erythromycin, neosporin, achromycin og chloromycetin; antinmycotica såsom econazolnitrat, miconazolnitrat og clotrimazol; anti-inflammatoriske midler såsom aspirin, clocortolonpivalat, hydrocortison, tolmetin-natrium og indomethacin; østrogener; trichomonacider og desinfektionsmidler. Den mængde medikament, der forefindes i suppositoriet, vil afhænge af hvilket medikament der anvendes, imidlertid kan der anvendes mængder på ca. 4-15 vægt% af et givet medikament.

I visse formuleringer kan der opnåes bedre homogenitet ved anvendelse af et stabiliseringsmiddel for den kolloide suspension. Kolloid siliciumdioxid og urinstof kan anvendes som stabiliseringsmiddel. I de tilfælde hvor medikamentet kun er moderat opløseligt i suppositorieformuleringen, kan der anvendes et opløsende middel, såsom sorbitanmonostearat eller polyethylenglycol. Ved visse medikamenter kan det være nødvendigt at anvende et præserveringsmiddel, såsom benzoesyre eller et anti-oxidationsmiddel, såsom butyleret hydroxytoluen i formuleringen.

Suppositoriet ifølge opfindelsen fremstilles i almindelighed ved først at blande det geldannende middel og medikamentet i en passende beholder og mikronisere blandingen. Medikamentet tilsættes portionsvis; efter hver tilsætning presses granulatet gennem en sigte, og blandingen forsættes i nogle minutter. I en separat beholder smeltes fedtsyretriglyceridet og geldispergeringsmidlet sammen ved en temperatur på ca. 50-60°C. Smelten køles til ca. 40°C. De to blandinger kombineres under omrøring, og den kombinerede blanding homogeniseres derefter i ca. 10 minutter ved en temperatur mellem 38 og 40°C. Derefter køles blandingen til ca. 36-39°C og anbringes i en suppositorieform. Hvis der i suppositoriet skal anvendes et stabiliseringsmiddel, sættes det i almindelighed til blandingen af fedtsyretriglyceridet og geldispergeringsmidlet, efter at smelten er afkølet. De opløsende midler og præserveringsmidlerne kan, når de anvendes, tilsættes på forskellige trin under proceduren.

Selv om suppositoriet ifølge opfindelsen kan fremstilles i forskellige former, er den foretrukne form et ægformet ovulum. Suppositoriet har en vægt på mellem 1 og 3 g. Den foretrukne vægt er ca. 2,2-2,7 g.

En mere detaljeret beskrivelse af fremgangsmåden til fremstilling af suppositorier ifølge opfindelsen gives under procedure 1.

PROCEDURE 1

A. Polygel (24 kg) anbringes i en blandebeholder. Econazolnitrat (8 kg) tilsættes i portioner, og blandingen mikroniseres og blandes i 5 minutter. Efter hver tilsætning af econazolnitrat presses granulatet gennem en 0,4 mm sigte, og blandes derefter i 10 minutter.

B. Til en separat beholder sættes adeps solidus ("Witepsol® H19", 64,72 kg) , adeps solidus ("Wecobee FS", 269,18 kg) og stearylheptanoat (21,82 kg), og blandingen smeltes ved 50-60°C. Smelten køles til 40°C, kolloid siliciumdioxid (4,32 kg) tilsættes, og blandingen homogeniseres i 5 minutter. Denne blanding kombineres derefter med den under A ovenfor fremstillede blanding under omrøring, og den resulterende blanding homogeniseres i 10 minutter ved 38-40°C under vakuum. Derefter køles homogenatet til 36-39°C i vakuum og anbringes i en multiplastbeholder.

Det følgende er eksempler på suppositorier ifølge opfindelsen.

EKSEMPEL 1

| | mg/suppositorium |
|---|---|
| Econazolnitrat | 150,0 |
| Polygel | 300,0 |
| Kolloid siliciumdioxid | 27,0 |
| Adeps solidus ("Witepsol® H 19") | 404,2 |
| Adeps solidus ("Wecobee FS") | 1682,4 |
| Stearylheptanoat | 136,4 |

EKSEMPEL 2

| | mg/suppositorium |
|---|---|
| Metronidazol | 350,0 |
| Alginat | 350,0 |
| Kolloid siliciumdioxid | 27,0 |
| Adeps solidus ("Novata® 299") | 413,0 |
| Adeps solidus ("Wecobee FS") | 1410,0 |
| "Softigen 701" | 150,0 |

EKSEMPEL 3

| | mg/suppositorium |
|---|---|
| Østriol | 0,5 |
| Benzoesyre | 0,8 |
| Butyleret hydroxytoluen | 0,5 |
| Polygel | 300,0 |
| Polyethylenglycol 400 | 60,0 |
| Polyethylenglycol 1000 | 300,0 |
| Sorbitanmonostearat ("Span 60") | 215,0 |
| Adeps solidus ("Witepsol® S 55") | 1823,2 |

EKSEMPEL 4

| | mg/suppositorium |
|---|---|
| Sulfathiazol | 170,0 |
| Sulfacetamid | 145,0 |
| Sulfabenzamid | 180,0 |
| Urinstof | 32,0 |
| Polygel | 300,0 |
| Adeps solidus ("Witepsol® H 12") | 1873,0 |

EKSEMPEL 5

| | mg/suppositorium |
|---|---|
| Chlorquinaldol | 200,0 |
| Oxychinolinsulfat | 10,0 |
| Polygum (Guargummi) | 350,0 |
| Kolloid siliciumdioxid | 25,8 |
| Adeps solidus ("Witepsol® H 19") | 429,7 |
| Adeps solidus ("Wecobee FS") | 1547,0 |
| Stearylheptanoat | 137,5 |

De i henhold til ovenstående eksempler fremstillede suppositorier bliver flydende i legemsfluider på mindre end 30 minutter ved ca. 37°C.

**PATENTKRAV**

1. Medicinsk suppositorium, **KENDETEGNET** ved, at det omfatter 60-87 vægt% af en blanding af triglycerider af fedtsyrerne $C_{10}H_{20}O_2$ til $C_{18}H_{30}O_2$, 5-25 vægt% af et geldannende middel udvalgt blandt polygum, guargummi, alkalimetal- og jordalkalimetalsalte af alginsyre, polygel og xanthangummi, 4-8 vægt% af et geldispergeringsmiddel udvalgt blandt stearylheptanoat, purcellineolie, partielle fedtsyreglycerolestere og polyoxyethylensorbitanfedtsyreestere, og 4-15 vægt% af et medikament.

2. Medicinsk suppositorium ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at medikamentet er udvalgt blandt econazolnitrat, miconazolnitrat og clotrimazol.

3. Medicinsk suppositorium ifølge krav 1 eller 2, **KENDETEGNET** ved, at det yderligere omfatter et stabiliseringsmiddel.

4. Medicinsk suppositorium ifølge krav 3, **KENDETEGNET** ved, at stabiliseringsmidlet er kolloid siliciumdioxid.

5. Medicinsk suppositorium ifølge krav 1, **KENDETEGNET** ved, at det omfatter 5,56 vægt% econazolnitrat, 11,11 vægt% polygel, 1,0 vægt% kolloid siliciumdioxid, 14,97 vægt% adeps solidus ("Witepsol® H 19"), 62,31 vægt% adeps solidus ("Wecobee F5") og 5,05 vægt% stearylheptanoat.

6. Suppositoriebasis, **KENDETEGNET** ved, at den omfatter 60-87 vægt% af en blanding af triglycerider af fedtsyrerne $C_{10}H_{20}O_2$ til $C_{18}H_{30}O_2$, 5-25 vægt% af et geldannende middel udvalgt blandt polygum, guargummi, alkalimetal- og jordalkalimetalsalte af alginsyre, polygel og xanthangummi, og 4-8 vægt% af et geldispergeringsmiddel udvalgt blandt stearylheptanoat, purcellineolie, partielle fedtsyreglycerolestere og polyoxyethylensorbitanfedtsyreestere.

7. Suppositoriebasis ifølge krav 6, **KENDETEGNET** ved, at den yderligere omfatter et stabiliseringsmiddel.

8. Suppositoriebasis ifølge krav 7, **KENDETEGNET** ved, at stabiliseringsmidlet er kolloid siliciumdioxid.