

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) PATENTSKRIFT

(11) 166563 B1

(21) Patentansøgning nr.: 4938/87

(51) Int.Cl.5 A 61 K 9/20

(22) Indleveringsdag: 21 sep 1987

(24) Løbedag: 13 jan 1987

(41) Alm. tilgængelig: 21 sep 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 14 jun 1993

(86) International ansøgning nr.: PCT/US87/00031

(86) International indleveringsdag: 13 jan 1987

(85) Videreførelsesdag: 21 sep 1987

(30) Prioritet: 22 jan 1986 US 821358

(73) Patenthaver: *Key Pharmaceuticals, Inc.; 2000 Galloping Hill Road; Kenilworth; New Jersey 07033, US

(72) Opfinder: Chiin H. *Hsiao; US, Janice L. *Cacace; US, John Alexander *McCarty; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Buccal komposition

(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 95944

FR off.g.skrift nr. 2285896

US pat. nr. 3033754

Andre publikationer: Journal of Pharmaceutical Sciences,
vol. 62, 1973, s. 43-49

(57) Sammendrag:

4938-87

En buccalformulering til administrering af et lægemiddel indeholder ca. 1-20 vægt% af et opløseligt, farmaceutisk acceptabelt klæbemiddel, eventuelt op til ca. 10 vægt% af et farmaceutisk acceptabelt desintegreringsmiddel og et opløseligt, direkte komprimerbart tabletexcipients, samt lægemidlet.

DK 166563 B1

Opfindelsen angår en buccal komposition til administrering af en aktiv bestanddel. Buccal administrering (i kindhulen af individet) er især nyttig til aktive bestanddele som udviser dårlig biotilgængelighed ved administrering gennem andre ikke-parenterale måder. Denne dårlige tilgængelighed kan tillægges lav opløselighed, nedbrydning ved indvirkning af enzym eller ødelæggelse ved indvirkning af syre efter passage i leveren efter absorption fra mave-tarmkanalen. Eksempler på sådanne lægemidler omfatter: steroider såsom østrogener, f.eks. østradiol og derivater, såsom dets estere, f.eks. valerat, cypionat og propionat, progestiner, f.eks. progesteron og beslægtede forbindelser, androgener og anabolske steroider, propranolol, thyroide hormoner, pH-følsomme peptider og små proteiner såsom insulin og ACTH, physostigmin, scopolamin, verapamil, og gallopamil. Det er desuden muligt at administrere forbindelser med god oral biotilgængelighed buccalt, men normalt administreres sådanne lægemidler oralt for behagelighedens skyld.

Buccal administrering af østradiol giver et tidligt maksimum i blodkoncentrationen efterfulgt af aftagende koncentration. Dette følger den naturlige forekomst af østradiol i kroppen, og er således en forbedring i forhold til transdermal administrering, som giver en relativ konstant blodkoncentration. Oral administrering af østrogener, såsom østradiol er uanvendelig i praksis i betragtning af ødelæggelsen af den aktive bestanddel i leveren kort tid efter absorption fra mave-tarmkanalen.

Det er nødvendigt for en buccal formulering at forblive i kontakt med oral mucosa i tilstrækkelig lang tid til absorption af lægemidlet, som administreres. Hvis formuleringen falder fra hinanden for hurtigt, sluges den aktive bestanddel og der tilføres en utilstrækkelig mængde af lægemiddel. Hvis formuleringen ikke falder fra hinanden hurtigt nok, kan det resultere i vanskeligheder i patientføjelighed, eftersom

patienten ikke må spise eller drikke medens den buccale formulering anvendes. Formuleringen skal .

være lille for at undgå ubehag for patienten, og det er ønskeligt at så meget af formuleringen som muligt er opløselig i saliva, således at ubehag i
5 form af uopløselige grynede partikler i munden kan undgås.

En under hensyn til det ovenstående fortrinlig buccal formulering eller komposition til administrering af en aktiv bestanddel opnås med den buccale komposition
10 ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved, at den som væsentlige bestanddele indeholder:

- (a) ca. 1 til ca. 20 vægt% af et opløseligt, farmaceutisk acceptabelt polyacrylsyreklæbemiddel,
- (b) et opløseligt, direkte komprimerbart tabletexci-
15 piens,
- (c) en terapeutisk nyttig mængde af en aktiv bestanddel, og
- (d) op til ca. 10 vægt% af et farmaceutisk acceptabelt tablet-desintegreringsmiddel.

20 Fra FR offentliggørelsesskrift nr. 2.285.896 kendes ganske vist et farmaceutisk præparat til buccal administrering, hvilket præparat består af natriumpolyacrylat, en farmaceutisk bærer og en farmakologisk aktiv bestanddel. Det angives, at natriumpolyacrylat
25 inkorporeres i grundlaget for præparatet, og at det opnåede præparat klæber til applikationsstedet. Det i offentliggørelsesskriftet omhandlede er begrænset til anvendelse af natriumpolyacrylat, og det angives ikke, hvorvidt andre materialer kan anvendes i stedet for
30 natriumpolyacrylat. Det fremgår eller antydes således på ingen måde, at polyacrylsyre kan anvendes som klæbemiddel som i kompositionen ifølge den foreliggende opfindelse, ligesom der heller ikke i det kendte præparat anvendes et desintegreringsmiddel i samme for-
35 stand som i kompositionen ifølge den foreliggende opfindelse, hvorfor man med det kendte præparat selvsagt ikke kan opnå den samme ønskelige balance mellem til-

strækkelig kontakttid og passende desintegreringstid som med kompositionen ifølge den foreliggende opfindelse.

US patentskrift nr. 3.033.754 omhandler en farmaceutisk tablettekomposition indeholdende en hydrazinforbindelse som det terapeutiske middel, mannitol og en polymer af acrylsyre. Der er tale om fremstilling af en stabil tablet til hydraziner, som er kemisk særdeles reaktive og dårligt kompatible med sædvanlige tabletbestanddele. Acrylsyrepolymeren benyttes som et bindemiddel ved fremstillingen af tabletterne. Der omtales ikke kompositioner, der er nyttige som buccale doseringsformer, eller anføres, at polymerer af acrylsyre kan benyttes som et klæbemiddel i buccale kompositioner.

Der kan benyttes forskellige hensigtsmæssige udførelsesformer for kompositionen ifølge opfindelsen som angivet i krav 2-10.

Den buccale formulering ifølge opfindelsen, der almindeligvis er i enhedsdosisform, kan desuden indeholde diverse bestanddele, f.eks. smøremidler, farvestoffer og smagsstoffer.

Det opløselige farmaceutisk acceptable polyacrylsyreklæbemiddel benyttes til at gøre den buccale formulering klæbrig således, at den bliver holdt på plads efter administrering. Mængden af klæbemiddel i formuleringen er som nævnt ca. 1-20 vægt%, fortrinsvis 2-10 vægt%. Anvendelse af mængder under 1 vægt% kan resultere i utilstrækkelige klæbeegenskaber, eller at formuleringen falder fra hinanden for hurtigt, hvorimod for store mængder kan resultere i at formuleringen holder i en længere periode end ønskeligt. Klæbemidlerne er hensigtsmæssigt klæbrige, når de er fugtige, men ikke når de er tørre, af bekvemmelighedsgrunde ved berøring. Mængden af klæbemiddel, som kan benyttes, stiger sædvanligvis med opløseligheden af den aktive bestanddel.

En særlig ønskelig gruppe af polyacrylsyreklæ-
bemidler er højmolekylære polymere af acrylsyre beteg-
net som carbomerer. Molekylvægte på 450.000 til
4.000.000 er særlig anvendelige, især ca. 3.000.000,
5 (f.eks. som for carbomer 934 P). Disse stoffer sælges af

B.F. Goodrich under handelsnavnet Carbopol. Det har
vist sig at man kan anvende meget små mængder
af disse klæbemidler til opnåelse af de ønskede klæbe-
egenskaber til formuleringen, hvilket er fordelagtigt
10 da store mængder af klæbemiddel kan vanskeliggøre
opløsningen af den aktive bestanddel.

Udtrykket "opløseligt" benyttes i denne beskrivelse
som en angivelse af, at materialet er opløseligt i
vand eller saliva.

15 Ved administrering af formuleringen danner klæbe-
midlet deri en gellignende substans som gradvist op-
løses. Anvendelsen af det nævnte, farmaceutisk acceptab-
le desintegreringsmiddel, som svulmer op ved administre-
ring, hvorved mere af formuleringen udsættes for saliva,
20 fremmer denne opløsning og får formuleringen til at
opløses gradvist. Mængden af desintegreringsmiddel i for-
muleringen er som nævnt op til 10 vægt%, f.eks. 3-6
vægt%. For store mængder af desintegreringsmiddel kan
imidlertid ligefrem forsinke desintegrering urimeligt,
25 som ved dannelse af en uopløselig gel, istedet for at
fremme opløsning af formuleringen ved ekspansion. Nogle
formuleringer af denne type udviser ganske vist hurti-
gere desintegrering hvis der anvendes mindre end 3%
f.eks. 2,5% eller endog kun 1% eller mindre desintegre-
30 ringsmiddel, især hvor desintegreringsmidlet i det
væsentlige er ikke-befugteligt med vand eller tungt op-
løseligt i vand; et sådant desintegreringsmiddel
kan virkelig forsinke dens desintegrering og opløsning
urimeligt ved at hæmme vandtilførslen til komposi-
35 tionen. Valg af den rigtige mængde af desintegre-
ringsmiddel kan ikke desto mindre findes ved at prøve
sig frem. Nogle formuleringer kan fuldstændig mangle
desintegreringsmiddel eller kun indeholde meget små

procentmængder, f.eks. 0,05% eller 0,1% til 0,9%.

Et nyttigt desintegreringsmiddel er materialet crospovidon, som er et tværbundet polyvinylpyrrolidonprodukt. Dette materiale sælges under handelsnavnet

- 5 Polyplasdane XL af GAF. Andre nyttige desintegreringsmidler omfatter Ac-di-sol (FMC's handelsnavn for croscarmellose, et tværbundet carboxymethylcellulose), alginsyre og natriumcarboxymethylstivelse, såsom det der sælges som Explotab af Edward Mendell Co., Inc.

- 10 Formuleringen indeholder desuden et opløseligt, direkte komprimerbart tabletexcipiens, såsom et sukker. Et sådant nyttigt tabletexcipiens er en kokrystallisation af 97% sucrose og 3% stærkt modificerede dextriner solgt under handelsnavnet Di-Pac

- 15 af Amstar. Andre excipienser, der kendtes af fagmanden, såsom lactose kan også anvendes. Mængden af anvendt excipiens er således, at den opnåede formulering er tilstrækkelig stor til en hensigtsmæssig håndtering, men tilstrækkelig lille til passende opløsning.

- 20 Andre bestanddele, som kan anvendes, omfatter smøremidler, farvestoffer og smagsstoffer. Smøremidlet kan være uopløseligt i vand, f.eks. magnesiumstearat eller -oleat, hensigtsmæssigt i en mængde på op til 3,0 vægtprocent, fortrinsvis 0,3 til 1,5 vægtprocent. Et
25 foretrukket smøremiddel er imidlertid opløseligt i vand, f.eks. natriumlaurylsulfat, hensigtsmæssigt i en mængde på op til 3,0 vægtprocent, fortrinsvis 0,3 til 1,5 vægtprocent. En blanding af smøremidler der er opløselige i vand og smøremidler der ikke er
30 opløselige i vand kan anvendes. Et opløseligt smøremiddel kan medvirke til at afkorte desintegrerings- og opløsningstider, især for et lægemiddel der er uopløseligt i vand, hvorimod et uopløseligt smøremiddel kan være med til at forlænge dem.

- 35 Aktive bestanddele, der er nyttige ifølge opfindelsen, omfatter de der er nævnt i denne patentbeskrivelses første afsnit. Mængden vil selvfølgelig variere afhængig af den ønskede dosis for en given

behandling. Når østradiol anvendes som den aktive bestanddel, findes den hensigtsmæssigt i en mængde på ca. 50 µg til ca. 2 mg.

Formuleringerne ifølge opfindelsen kan fremstilles ved simpel sammenblanding af bestanddelene og komprimering af ønskede mængder af blandingen til tabletform. De endelige formuleringer har ønskeligt en diameter på ca. 0,635 cm og en tykkelse på ca. 0,127 cm, og desintegreres ved administrering på 2-20 minutter, fortrinsvis ca. 4-12 minutter.

Opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende ikke-begrænsende eksempler.

Eksempel 1

15

De efterfølgende bestanddele fyldes i en blander og blandes i 10 minutter.

	Vægt%	Bestanddel	Mængde
20	0,2	Østradiol, USP (Microniseret)	2,0 g
	89,3	Di-Pac (Komprimerbart sukker, NF)	893,0 g
25	5,0	Carbomer 934P, NF (Carbopol 934 P)	50,0 g
	5,0	Crospovidon, NF (Polyplasdon, XL)	50,0 g
	0,5	Magnesiumstearat, NF	5,0 g
30	100,0		1.000,0 g

Tabletter med en vægt på hver ca. 0,05 g formes under anvendelse af et kompressionstryk på ca. 6.900 kPa. Denne portion giver ca. 20.000 tabletter som desintegreres ved administrering på ca. 10-15 minutter. Tabletterne har en diameter på ca. 0,635 cm.

Eksempel 2

Idet fremgangsmåden fra eksempel 1 følges,
blandes de efterfølgende bestanddele og formes til
5 tabletter:

	Vægt%	Bestanddel	Mængde
	0,4	Østradiol, USP (Microniseret)	4,0 g
10	89,0	Di-Pac (Komprimerbart sukker, NF)	890,0 g
	5,0	Carbomer 934P, NF (Carbopol 934P)	50,0 g
	5,0	Crospovidon, NF (Polyplasdon XL)	50,0 g
15	0,5	Magnesiumstearat, NF	5,0 g
	0,1	"FDC Yellow No. 6 Lake"	1,0 g
	<u>100,0</u>		<u>1.000,0 g</u>

20 Der opnås resultater svarende til de fra
eksempel 1.

Eksempel 3

Idet fremgangsmåden fra Eksempel 1 følges,
25 blandes de efterfølgende bestanddele og formes til
tabletter:

	Vægt%	Bestanddel	Mængde
	0,2	Østradiol, USP (Microniseret)	2,0 g
30	96,3	Di-Pac (Komprimerbart sukker, NF)	963,0 g
	2,5	Carbomer 934P, NF (Carbopol 934P)	25,0 g
	1,0	Natriumlaurylsulfat, NF	10,0 g
35	<u>100,0</u>		<u>1.000,0 g</u>

Disse tabletter desintegrerer i løbet af
3-3 1/2 minutter, men opløsningen er først fuld-
stændig efter ca. 45 minutter.

Eksempel 4

Idet fremgangsmåden fra Eksempel 1 følges, blandes de efterfølgende bestanddele og formes til tabletter:

5	Vægt%	Bestanddel	Mængde
	0,2	Østradiol, USP (Microniseret)	2,0 g
	96,2	Di-Pac (Komprimerbart sukker, NF)	962,0 g
10	2,5	Carbomer 934P, NF (Carbopol 934P)	25,0 g
	0,1	Crospovidon, NF (Polyplasdon -, XL)	1,0 g
	1,0	Natriumlaurylsulfat, NF	10,0 g
15	100,0		1.000,0 g

Eksempel 5

Idet fremgangsmåden fra Eksempel 1 følges, blandes de efterfølgende bestanddele og formes til tabletter:

20	Vægt%	Bestanddel	Mængde
	0,2	Østradiol, USP (Microniseret)	2,0 g
25	95,4	Di-Pac (Komprimerbart sukker, NF)	954,0 g
	2,5	Carbomer 934P, NF (Carbopol 934P)	25,0 g
	0,9	Crospovidon, NF (Polyplasdon, XL)	9,0 g
30	1,0	Natriumlaurylsulfat, NF	10,0 g
	100,0		1.000,0 g

Østradiolet anvendt i ovenstående eksempler kan erstattes med passende mængder af andre aktive bestanddele, f.eks. de der er nævnt i beskrivelsens første afsnit, med hensigtsmæssig tilpasning af mængden af andre bestanddele, især det komprimerbare sukker.

P A T E N T K R A V

1. Buccal komposition til administrering af en aktiv bestanddel, k e n d e t e g n e t ved, at den som væsentlige bestanddele indeholder:

- (a) ca. 1 til ca. 20 vægt% af et opløseligt, farmaceutisk acceptabelt polyacrylsyreklæbemiddel,
- (b) et opløseligt, direkte komprimerbart tablet-excipiens,
- (c) en terapeutisk nyttig mængde af en aktiv bestanddel, og
- 10 (d) op til ca. 10 vægt% af et farmaceutisk acceptabelt tablet-desintegreringsmiddel.

2. Komposition ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at klæbemidlet, som fortrinsvis er til stede i en mængde på ca. 2 til ca. 10 vægt%, er en carbomer, 15 især carbomer 934P.

3. Komposition ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at excipienset er et komprimerbart sukker.

4. Komposition ifølge et vilkårligt af 20 kravene 1 til 3, k e n d e t e g n e t ved, at den aktive bestanddel er et progestin, et androgen, et anabolisk steroid, propranolol, insulin, ACTH, physostigmine, scopolamin, verapamil, eller gallopamil, eller specielt et østrogen, især østradiol 25 eller et farmaceutisk acceptabelt derivat deraf, som fortrinsvis er til stede i en mængde på ca. 50 µg til ca. 2 mg.

5. Komposition ifølge et vilkårligt af kravene 1 til 4, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder 30 ca. 3 til 6 vægt% af et farmaceutisk acceptabelt tablet-desintegreringsmiddel.

6. Komposition ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at desintegreringsmidlet er et tværbundet polyvinylpyrrolidon, tværbundet carboxymethylcellulose, 35 lose, alginsyre eller natriumcarboxymethylstivelse, især crospovidon.

7. Komposition ifølge krav 5 eller 6,
k e n d e t e g n e t ved, at mængden af desintegre-
ringsmiddel er mindre end 1 vægt%.

8. Buccal komposition ifølge krav 1 til admini-
5 strering af enhedsdosis af et østrogen, k e n d e -
t e g n e t ved, at den indeholder:

- (a) ca. 2 til ca. 10 vægt% af carbomer 934P,
- (b) komprimerbart sukker,
- (c) en terapeutisk nyttig mængde af et østrogen, og
- 10 (d) ca. 3 til ca. 6 vægt% crospovidon.

9. Buccal komposition ifølge krav 1 til admini-
strering af enhedsdosis af et østrogen, k e n d e t e g n e t
ved, at den indeholder:

- (a) ca. 2 til ca. 10 vægt% af carbomer 934P,
- 15 (b) komprimerbart sukker,
- (c) en terapeutisk nyttig mængde af et østrogen, og
- (d) mindre end 1 vægt% crospovidon.

10. Komposition ifølge krav 8 eller 9,
k e n d e t e g n e t ved, at østrogenet er østradiol
20 i en mængde på ca. 50 µg til ca. 2 mg pr. enhedsdosis.