



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2185/87

(22) Indleveringsdag: 29 apr 1987

(41) Alm. tilgængelig: 31 okt 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 13 dec 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 apr 1986 JP 99901/86

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/70

A 61 K 9/14

/(A 61 K 47/34,

A 61 K 31/70)

(73) Patenthaver: *Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha; 5-1, 5-chome, Ukima; Kita-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Yoshimitsu *Iida; JP, Minoru *Machida; JP

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fast præparat indeholdende et aluminiumsalt af en saccharosesulfatester og polyethylenglycol, samt fremgangsmåde til fremstilling af præparatet

(56) Fremdragne publikationer

WO offentl. skr. nr. 8601406

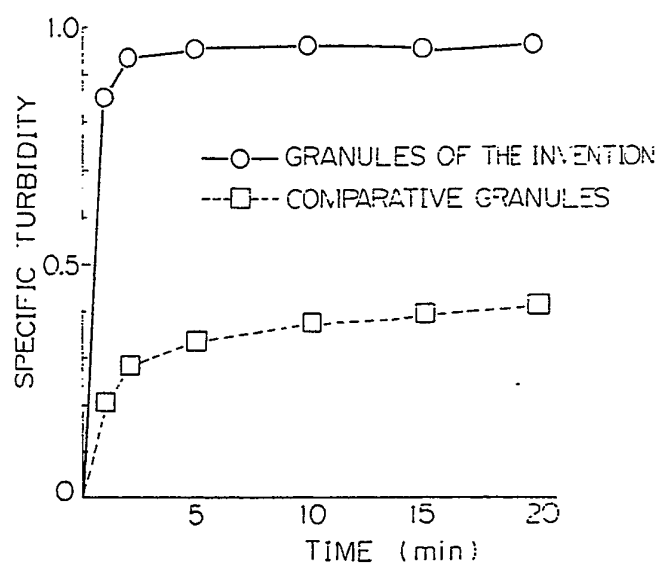
Andre publikationer: H.P. Fiedler: Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie,
Kosmetik und angrenzende Gebiete, vol. 2,
2. ed, s. 726-731

(57) Sammendrag:

2185-87

Et præparat indeholdende et aluminiumsalt af en saccharosesulfatester (sucralfat) og polyethylenglycol er særlig velegnet til behandling og forebyggelse af mavesår.

Fig. 1 2185-87



Opfindelsen angår et fast præparat indeholdende et aluminiumsalt af en saccharosesulfatester (almindelig kendt som sucralfat) og polyethylenglycol, samt en fremgangsmåde til fremstilling af et sådant sucralfatpræparat. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen blandes sucralfat med polyethylenglycol til opnåelse af forøget desintegrerbarhed og dispergerbarhed, hvilket gør sucralfat mere egnet som medicin.

Sucralfat anvendes i stor udstrækning til behandling af mavesår, da det kan beskytte substratproteinet (evne til at beskytte maveslimhinden) og undertrykke aktiviteten af pepsin i mavesaft samt neutralisere syre indholdet i mavesaften. Det er almindeligt kendt, at sucralfat bindes kraftigt til proteinbestanddelen af vævet under et mavesår til dannelselse af et lag, som kemisk beskytter det angrebne område mod mavevæskes kraftige fordøjelsesevne og derved fremmer helingsprocessen (Nakazawa, S. et al., Dig. Dis. Sci., 26, 297 (1981); og A. Ishimori et al., Igaku to Yakugaku, 9,25 (1983)).

På den anden side er sucralfat uopløseligt i vand, og præparater af det skal nemt kunne desintegreres og dispergeres, for at de effektivt kan bindes til et område, der er angrebet af mavesår.

Der er blevet udført forskellige undersøgelser for at udvikle et sucralfatpræparat med forbedret evne til at kunne desintegreres og dispergeres. Det har nu vist sig, at dette kan opnåes ved blanding af sucralfat med polyethylenglycol. Opfindelsen bygger på denne opdagelse.

Fra WO-A-8601406 (side 3, linie 8-14) kendes et præparat indeholdende sucralfat og polyethylenglycol. Der er imidlertid tale om et vandigt suspensionspræparat indeholdende flydende polyethylenglycol.

Fra H.P. Fielder: Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzenden Gebieten, vol. 2, 2. ed., side 726-731 (spec. side 729, 2. kolonne) er det kendt, at polyethylenglycol kan anvendes som hjælpemiddel i

tabletter indeholdende antacider, og vedrørende fremstillingen anføres det, at de antacide stoffer indføres i en smelte af polyethylenglycol (molvægt 3000-10000). Der er her tale om egentlige antacider, hvortil sucral-

5 fat ikke hører, idet det hører til de såkaldte mucosa-protektive midler med en anden virkningsmekanisme end antacider, jf. ovenfor.

Fig. 1 og 2 viser desintegrerings- og dispergeringsprofilerne af sucralfatpræparater ifølge op-

10 findelsen og af sammenligningspræparater.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan et sucralfat blandes med 0,1 vægt% eller mere polyethylenglycol. Skønt den øvre grænse for mængden af polyethylenglycol ikke er kritisk, anvendes det sædvanligvis i en

15 mængde på mindre end 50 vægt%. Molekylvægten af den polyethylenglycol, som skal blandes med sucralfatet, er ikke begrænset til nogen speciel værdi. Ved peroral administrering-tillader sucralfatpræparatet ifølge opfindelsen sucralfatet at

20 blive effektivt bundet til det af mavesår angrebne område. Sucralfatpræparatet ifølge opfindelsen kan formuleres i forskellige doseringsformer, såsom pulvere, fint granulat, granulat, tabletter og kapsler. Til dette formål kan anvendes forskellige tilsætningsstoffer,

25 såsom bindemidler, desintegreringsmidler, smøremidler, fortyndingsmidler og farvestoffer.

Opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de følgende eksempler.

30

EKSEMPEL 1

Et aluminiumsalt af saccharosesulfatester (sucralfat: 3920 g) blev omhyggeligt blandet med 2000 g af en vandig opløsning af 4% polyethylenglycol

35 (molvægt 1500) i et blandeapparat. Blandingen blev granuleret i en cylindrisk granulator forsynet med et net med maskestørrelse på 0,7 mm ϕ . Granulatet blev tørret ved

60°C i 3 timer i et tørreskab med bakker. Det tørrede granulat blev sigtet gennem en 16-mesh sigte til opnåelse af små korn. Små korn til sammenligning blev fremstillet ved samme fremgangsmåde som ovenfor,
 5 bortset fra at den vandige opløsning af 4% polyethylen-glycol blev erstattet med vand.

Evnen til at kunne desintegreres og dispergeres for de 2 prøver af små korn er vist i fig. 1 udtrykt som den ændring i uklarhed som optrådte, når værdien af en
 10 kontrolsuspension blev sat til 1. Kontrolsuspensionen blev fremstillet ved grundig dispergering af 1 g sucralfat i 1000 ml vand med ultralyd, og uklarheden af denne kontrolsuspension blev målt ved 540 nm med en lagtykkelse i detektorcellen på 1 cm. Måling af uklar-
 15 hed er beskrevet nærmere nedenfor:
 suspensioner hver indeholdende 200 mg sucralfat blev anbragt i 5 rør i et apparat til afprøvning af desintegration (testvæske: 1000 ml vand ved $37 \pm 2^\circ\text{C}$) og uklarhederne af væskeprøver udtaget ca. 5 cm under
 20 overfladen af testvæskerne blev målt. På grundlag af de opnåede resultater blev de specifikke uklarheder af de enkelte prøver derefter beregnet.

De to prøver af små korn blev underkastet en accelereret prøvning ved 40°C og 75% relativ fugtighed
 25 i 6 måneder, og deres dispersionsgrad blev bedømt ved hjælp af specifik uklarhed, som blev beregnet som beskrevet ovenfor. Resultaterne er vist i tabel 1.

Tabel 1

30 Ændring i specifik uklarhed p.g.a. accelerering ved 40°C og 75% relativ fugtighed i 6 måneder

Prøve		tid:	2 min.	5 min.	20 min.
35	Små korn ifølge eksempel 1	før acc.	0,93	0,95	0,96
		efter acc.	0,85	0,92	0,95
	Små korn til sammenligning	før acc.	0,28	0,33	0,41
		efter acc.	0,16	0,18	0,19

Tallene viser den betydelig bedre desintegrerbarhed og dispergerbarhed, som udvises af kornene i det faste præparat ifølge opfindelsen.

EKSEMPEL 2

4.000 g sucralfat blev omhyggeligt blandet med 2.000 g af en vandig opløsning af 10% polyethylenglycol (mol vægt 6.000) i et blandeapparat. Blandingen blev sigtet gennem en 16-mesh sigte til fremstilling af et granulat, som blev tørret ved 60°C i 3 timer i tørreskab med bakker og klasificeret ved passage gennem en 10-mesh sigte.

De resulterende små korn (4.000 g) blev blandet med 1.376 g krystallinsk cellulose og 24 g magnesiumstearat, og der blev blandet i 5 minutter i et blandeapparat af V-type.

Det resulterende pulver blev anbragt i en roterende tabletmaskine forsynet med forme og stempler (12 mm^Ø) og presset under et totalt tryk på ca. 2,5 ton til opnåelse af tabletter hver af en vægt på 700 mg.

Tabletter til sammenligning blev fremstillet på samme måde som beskrevet ovenfor, bortset fra at den vandige opløsning af 10% polyethylenglycol blev erstattet med en vandig opløsning af 10% hydroxypropyl cellulose (Nisso HPC-L fra Nippon Soda Co., Ltd.)

Evnen til at kunne desintegreres og dispergeres af de to tabletprøver er vist i fig. 2 som den ændring i uklarhed som optrådte, når værdien af en kontrolsuspension blev sat til 1. Kontrolsuspensionen blev fremstillet ved grundig dispergering af 1.000 mg sucralfat, 344 mg krystallinsk cellulose og 6 mg magnesiumstearat i 1.000 ml vand med ultralyd, og uklarheden af denne kontrolsuspension blev målt ved 540 nm i en detektorcelle med en lagtykkelse på 1 cm. Målinger af uklarheder er beskrevet mere specielt nedenfor: 2 tabletter fra hver prøve blev anbragt i et apparat til afprøvning af desintegration (testvæske: 1.000 ml

vand ved $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$), og uklarhederne af væskeportioner udtaget ca. 5 cm under overfladen af testvæskerne blev målt. På grundlag af de opnåede resultater blev de specifikke uklarheder af de individuelle prøver beregnet.

De to prøver af tabletter blev underkastet accelereret prøvning ved 40°C og 75% relativ fugtighed i 6 måneder, og tilstanden af deres dispersioner blev vurderet som specifik uklarhed beregnet som beskrevet ovenfor. Resultaterne er vist i tabel 2.

10

Tabel 2

Ændring i specifik uklarhed p.g.a. acceleration ved 40°C og 75% relativ fugtighed i 6 måneder

15 Prøve	tid:	2 min.	5 min.	20 min.
Tabletter	før acc.	0,79	0,85	0,95
ifølge eksempel 2	efter acc.	0,63	0,80	0,92
Tabletter til	før acc.	0,20	0,25	0,30
20 sammenligning	efter acc.	0,09	0,13	0,16

Tallene viser den betydelig bedre desintegrerbarhed og dispergerbarhed, som udvises af tabletterne i det faste præparat ifølge opfindelsen.

25

P A T E N T K R A V

1. Fast præparat indeholdende et aluminiumsalt af en saccharosesulfatester (sucralfat) og polyethylenglycol.

30 2. Fremgangsmåde til fremstilling af et sucralfatpræparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man blander et aluminiumsalt af en saccharosesulfatester med polyethylenglycol.

Fig. 1

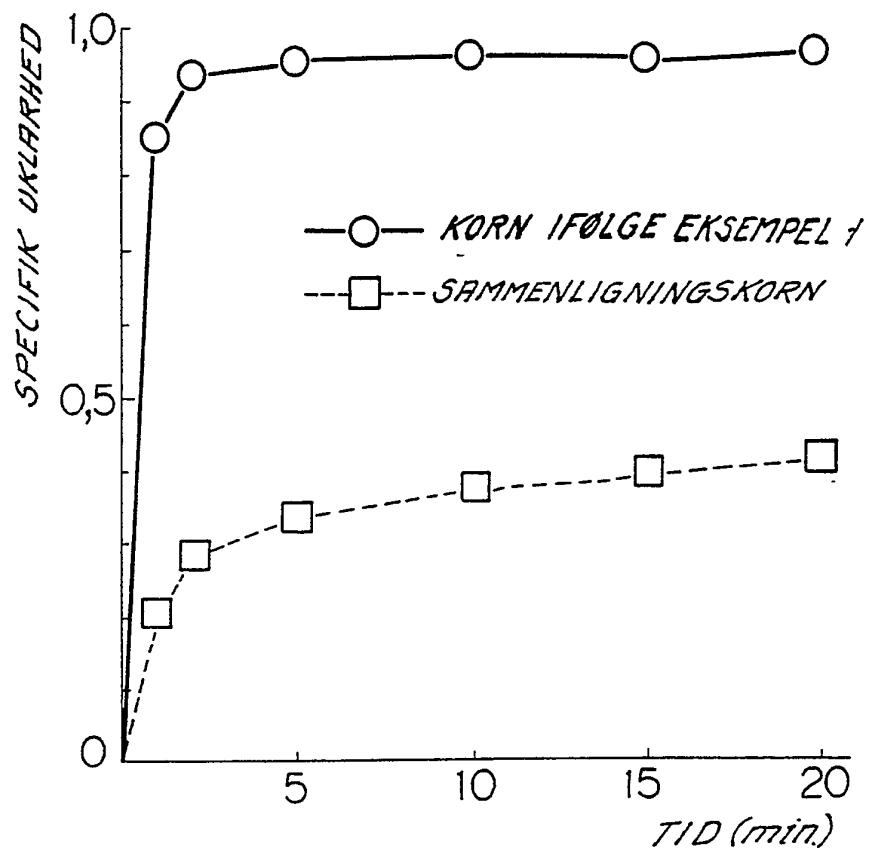


Fig. 2

