

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 117756

Int. Cl. A 61 k 3/78 Kl. 30h-9/02

Patentsøknad nr. 159.699 Inngitt 15.IX 1965

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 22.IX 1969

Prioritet begjært fra: 18.IX-64 USA,
nr. 397.607

William Eric Gaunt,
Hackensack, New Jersey, USA.

Oppfinner: Søkeren.

Fullmektig: Ingeniør Tor Ivarson.

Fremgangsmåte til fremstilling av et terapeutisk preparat i en form som kan avgi en suksessiv dosering.

Den foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte til fremstilling av et terapeutisk preparat i en form som kan avgi en suksessiv dosering, og som inneholder en meget stor mengde eller konsentrasjon av et vann-uopløselig terapeutisk aktivt middel, mens det på samme tid oppnås et på forhånd valgt ønsket avgivningsmønster. -

Såkalte langtidsavgivningsprodukter er velkjente og har visse ønskelige egenskaper, idet der til å begynne med kan inngis en multippel dosering, hvilket vil fremkalle et effektivt blodnivå av det terapeutiske middel over en forlenget tidsperiode og med vesentlig ensartethet. Imidlertid har de hittil kjente metoder til fremstilling av terapeutiske preparater i en form som kan avgi en suksessiv dosering den ulempe at de for det meste kun tillater opptatt forholdsvis små mengder av en aktiv bestand-

117756

-del og derfor ikke er anvendelige for et stort antall viktige medikamenter. Det fins atskillige terapeutiske midler, som til oppnåelse av de beste resultater skal inngis i forholdsvis store mengder. Eksempler herpå er "Asperin" (acetylsalicylat), der det ønskes inngitt temmelig kraftige doser til behandling av reumatisk arthrititis, og liknende stoffer for tilsvarende formål. Et annet eksempel er meproamat, der den minste effektivt beroligende dosis er 400 mg per tablett, og en effektiv langtidsavgivende doseringsform (form som kan avgi en suksessiv dosering) skulle inneholde i det minste 800 mg meproamat. -

I et slikt tilfelle vil det innses at størrelsen av selve dosen setter visse grenser med hensyn til prosessen, som kan anvendes til kontroll av medikamentenes avgivning og at det er meget sannsynlig at doseringsformen vil være for stor til bekvemt å kunne synkes, og den vil derfor være upraktisk. Med høye doseringer av aktive terapeutiske midler av størrelsesorden atskillige hundre mg er der meget liten plass i doseringsformen til de materialer som anvendes til kontroll av medikamentenes avgivning. Dette problem forsterkes av uoppløseligheten av selve legemidlet, og i mange tilfelle vil fremstillingen bevirke at drogen vil være så snevert bundet eller beskyttet at den ikke vil være tilgjengelig i fordøyelseskanalen etter at den er inntatt og er således ikke effektiv da den ikke er istand til å frembringe det nødvendige terapeutisk effektive blodnivå hos pasienten. -

Ytterligere et problem man støter på ved fremstilling av passende langtidsavgivende doseringsformer av vannuoppløselige droger, som anvendes i store doser, idet det skal oppnås en balanse mellom mengden av den ikke-tilbakeholdte droge, som nyttes til frembringelse av et effektivt blodnivå, og mengden og avgivningshastigheten av langtids-drogen, som er nødvendig for å kompensere for den hastighet hvormed legemidlet metaboliseres og/eller utskilles. -

Et uventet aspekt, som man støter på ved fremstilling av langtidsavgivende doseringsformer av stør-dose-vannuoppløselige droger er at avgivningshastigheten av drogen fra doseringsformen, når den prøves ved den vanlige in vitro-metode, må gi seg hurtigere tilkjenne enn hva som vanligvis betraktes som passende blant fagfolk. Den alminnelige mening herom er at det for en effektiv in vivo-kontroll for langtidsavgivende doseringsformer, skal in vivo-vurderingen vise en kontinuerlig avgivning over åtte til tolv timer. Det har vist seg at dette ikke er tilfelle med

117756

stor-doserte vann-uoppløselige droger. Effektive in vivo-blodnivåer, som strekker seg over en periode på tolv timer, oppnås når den langtidsdoseringsform, under in vitro-testing, avgir hele sitt terapeutiske materiale på ca. fem timer. Slike produkter, som har in vitro-avgivning, som strekker seg over en periode på åtte til tolv timer, sørger ikke for effektive blodnivåer, når de inngis, da deres avgivning av terapeutisk stoff til kroppen går for langsomt. -

Alt i alt er det ved fremstilling av effektive langtidsavgivende doseringsformer av stor-doserte, vann-uoppløselige legemidler mange vanskeligheter. Den dose som kreves er så stor at kun forholdsvis små mengder av det forsinkende materiale kan anvendes, hvis doseringsformen skal være praktisk og egnet til inntagning. Imidlertid skal det forsinkende materiale være således at den hindring av oppløseligheten det utøver skal være kontrollerbar og ikke må strekke seg in vitro utover fem timer. -

Det har nå vist seg at denne vanskelige balanse kan oppnås ved å utnytte visse uventede særegenheter ved aluminiumaspirin (aluminiumacetylsalicylat). -

Aluminiumaspirin er en velkjent forbindelse. Den har faktisk offisielt vært godkjent til opptagelse i "The National Formulary" (i U.S.A.) som et alminnelig terapeutisk stoff. Den 11. utgave av "The National Formulary" utgitt i 1960 inneholder en monografi om aluminiumacetylsalicylat. Under tittelen "Oppløselighet" angir monografien at "aluminiumacetylsalicylat er uoppløselig i vann og organiske oppløsningsmidler". -

Ved de innledende arbeider som førte til foreliggende fremgangsmåte var man derfor tilbøyelig til å godta en slik angivelse i et offisielt kompendium, og man ventet ikke å finne at aluminiumacetylsalicylat faktisk var oppløselig i enkelte organiske oppløsningsmidler, f.eks. metylenklorid og kloroform. Opp-løsningshastigheten er temmelig lav, og da noe sådant måtte være temmelig uventet, ville en dyktig observatør som ledet en slik prøve for påvisning av evt. oppløselighet, ha måttet trekke den konklusjon at aluminiumacetylsalicylat virkelig var uoppløselig i de nevnte oppløsningsmidler, og ville ikke ha oppdaget den gradvise oppløsning av aluminiumaspirin i kloroform eller metylenklorid inntil dannelsen av en klar, noe viskøs oppløsning. Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen har man oppløst inntil 60 g aluminiumaspirin i 100 ml metylenklorid. -

Når en oppløsning av et enkelt kjemisk stoff konsentreres, vil det kjemiske stoff normalt utkrystalliseres,

117756

etterhvert som oppløsningsmidlet forsvinner inn til et romfang under det som kan fastholde hele den angjeldende mengde av stoffet. Ved fordampning av kloroform- eller metylenkloridoppløsningen av aluminiumaspirin, utkrystalliseres aluminiumaspirinet imidlertid ikke. Det forblir i oppløsning under en slik fordampning og blir tilbake som en funklende, skinnende (glinsende), sammenhengende film på overflaten av den beholder hvori oppløsningen befant seg. Denne sammenhengende film er uoppløselig i vann, likesom det opprinnelig anvendte aluminiumaspirin hadde vært vannoppløselig. Aluminiumaspirinfilmene er temmelig skjøre. Den uventede oppløsningsmiddel-oppløselighet og den filmdannende evne hos aluminiumacetylsalicylat danner grunnlaget for den foreliggende oppfinnelse til fremstilling av vannoppløselige terapeutiske preparater i en form som kan avgi en suksessiv dosering. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er således karakterisert ved at en oppløsning av aluminiumacetylsalicylat i metylenklorid eller kloroform, settes til et pulverformet legemiddel, fortrinnsvis acetylsalicylsyre, under omrøring til en ensartet jevn blanding, fjernelse av oppløsningsmidlet ved fordampning, oppbrytning av den tørrede masse til granulat og pressing av granulatene til tabletter som inneholder minst 60% av legemidlet. -

Man har også utnyttet den kjennsgjerning at aluminiumaspirinfilmens egenskaper kan endres ved at oppløsningen av aluminiumacetylsalicylat som tilsettes det pulverformede legemiddel, også inneholder en filmdannende polymer, fortrinnsvis polyvinylpyrrolidon. Andre polymerer som kan nyttes er f.eks. polyvinylalkohol, carboxypolyetylen, etylcellulose, metylcellulose, hydroxyetylcellulose, polyvinylacetat o.s.v. Bruken av slike polymerer ved dannelsen av aluminiumacetylsalicylatfilmen endres dens vannoppløselighet og gjør filmen mere sammenhengende og mindre skjøre. -

Det har også vist seg mulig å endre aluminiumaspirinfilmens egenskaper ved å inkorporere i den små mengder av overflateaktive midler, f.eks. polyoxyetylen-sorbitalmono-oleat og dioctyl-natrium-sulfosuccinat o.s.v. -

Avsetningen av en film av aluminiumaspirin på overflaten av et terapeutisk stoff ved oppløsning av aluminiumaspirin i et passende oppløsningsmiddel, tilsetning av det terapeutiske stoff til denne oppløsning og fordampning av oppløsningsmidlet endrer merkbart den hastighet hvormed det terapeutiske stoff går i vandig oppløsning. Denne innflytelse av aluminiumaspirinfilmene kan endres temmelig enkelt ved å oppløse-

117756

en å inkorporere enten et i oppløsningsmiddel oppløselig overflateaktivt middel eller en i oppløsningsmiddel oppløselig filmdannende polymer eller begge deler. -

Den beskrevne fremgangsmåte har f.eks. vist seg anvendelig ved tilberedning av terapeutiske stoffer, så som aspirin, meprobamat, nicotin-syre, fenacetin, acetaminofenol, sulfapreparater, aluminiumhydroksyd og andre vannuoppløselige antacider, tetracyclin og vannuoppløselige penicillinsalter, som alle er droger, som kreves i store mengder. Den er også anvendelig til kombinasjon av droger, f.eks. kombinasjon av meprobamat med pentaerytritoltetranitrat. -

Langtidsavgivende tabletter, som inneholder så meget som 800 mg av et perapeutisk middel, men som dog er lette å synke, er blitt fremstilt, og andre, som inneholder over 90% terapeutisk stoff, som er tilgjengelig for legemet ved en kontrollert hastighet, er også blitt fremstilt. -

Den etterfølgende beskrivelse vil vise at aluminiumaspirin kan oppløses og har filmdannende egenskaper. -

10 g aluminiumacetylsalicylat (aluminiumaspirin) settes til 100 ml metylenklorid. En hvit, ugjennomsiktig oppslemming dannes. Etter atskillige minutter, og med leilighetsvis omrøring, begynner ugjennomsiktigheten av væsken å minske, og etter ca. 15 min. er all aluminiumaspirin i oppløsning. -

Oppløsningen helles i en flat skål, og oppløsningsmidlet tillates å fordampe. Aluminiumaspirinet blir tilbake i bunnen av skålen som en glatt, funklende film, som imidlertid lett brytes istykker. -

Oppfinnelsen skal ytterligere illustreres ved følgende eksempler: -

Eksempel 1:

15 g aluminiumaspirin oppløses i 150 ml metylenklorid. Denne oppløsning settes til 415 g acetylsalicylsyre og det hele blandes til en jevn krem. Oppløsningsmidlet fjernes ved lufttørring, og den gjenværende drogemasse siles gjennom en 20 mesh sikt til dannelsen av et ensartet granulat. Etter tilsetning av 2% pulveriserende hydrerte vegetabiliske oljer som smøremiddel komprimeres granulatet til en tablett, som har langtidsavgivende egenskaper, men som inneholder 98% av den terapeutisk aktive komponent. -

Ved å utsette dette preparat for kunstig magesaft i en time og deretter for kunstig tarmsaft, under anvend-

117756

-else av U.S.P. tablett-desintegreringsutstyr, fikk man følgende avgivningsdata: -

<u>Art av påvirkning</u>	<u>Total Tid</u>	<u>Kumulativ % avgivning</u>
Gastrisk i 1 time	1	22
Intestinal i 1 time	2	55
Intestinal i 2 timer	3	73
Intestinal i 3 timer	4	82
Intestinal i 4 timer	5	95

Eksempel 2:

30 g aluminiumaspirin og 30 g polyvinylpyrrolidon oppløses i 300 ml metylklorid. Denne oppløsning settes til 300 g pulverisert aspirin, og det hele blandes til en jevn kremliknende konsistens. Oppløsningsmidlet fjernes så ved fordampning, og den tørrede masse oppbrytes til granulater, hvortil settes magnesiumstearat og talkum til smøring under den etterfølgende pressing av granulatene til tabletter, som hver inneholder 97,5% av terapeutisk stoff, som oppløstes langsomt ved innvirkning fra kunstige gastriske og intestinale safter, slik som følger: -

<u>Art av påvirkning</u>	<u>Totaltid</u>	<u>Kumulativ % avgivning</u>
1 time (kunstig magesaft)	1	21,8
2 timer (kunstig tarmsaft)	3	50,0
4 timer (kunstig tarmsaft)	5	69,2

Eksempel 3:

Ved anvendelse av 40 g aluminiumaspirin og 20 g polyvinylpyrrolidon som i foregående eksempel, ble oppløsningshastigheten redusert. -

Eksempel 4:

Når 20 g aluminiumaspirin og 40 g polyvinylpyrrolidon ble anvendt som i eksempel 1, økte oppløsningshastigheten. -

Innflytelsen av variasjonen av de relative mengder illustreres som følger: -

Påvirkningstiden

	<u>Kumulativ % avgivning</u>	
	<u>Tablett-sammensetning nr. 1</u>	<u>nr. 2</u>
Aspirin	300 mg	300 mg
Aluminiumaspirin	40 mg	20 mg
Polyvinylpyrrolidon	20 mg	40 mg

117756

1 time (kunstig magesaft)	13,5%	17,5%
2 timer (kunstig tarmsaft)	49,6%	64,7%
4 timer (kunstig tarmsaft)	64,4%	77,6%

Eksempel 5:

En oppløsning av 20 g polyvinylpyrrolidon og 15 g aluminiumaspirin som er oppløst i 150 ml metylenklorid, settes til 415 g pulverisert aspirin under omrøring, inntil der oppnås en ensartet jevn blanding, og denne blanding ble omrørt konstant mens oppløsningsmidlet fordampet derfra i en luftstrøm. Dette ble fortsatt inntil produktet ble brutt istykker klumpvis. Gjenstående oppløsningsmiddel ble fjernet ved oppvarming til 40°C og den tørrede masse ble så underkastet oppbrytning til granulater. Magniumstearit og talkum tilsettes som smøremidler, hvorefter massen ble presset til tabletter, som inneholdt 90% av den aktive bestanddel. -

Oppløsningshastigheten av denne sammensetning er som følger: -

<u>Art av påvirkning</u>	<u>Totaltid</u>	<u>Kumulativ % avgivning</u>
1 time (kunstig magesaft)	1	17,5
2 timer (kunstig tarmsaft)	3	58,5
4 timer (kunstig tarmsaft)	5	90,3

Eksempel 6:

Når den foregående fremgangsmåte ble gjentatt, idet det ble brukt 300 g aluminiumaspirin, 400 g polyvinylpyrrolidon og 8,3 kg pulverisert aspirin, og pressing til tabletter under anvendelse av vanlige smøremidler, ble følgende resultater oppnådd: -

<u>Art av påvirkning</u>	<u>Totaltid</u>	<u>Kumulativ % avgivning</u>
1 time (kunstig magesaft)	1	18
2 timer (kunstig tarmsaft)	3	66
4 timer (kunstig tarmsaft)	5	94

Eksempel 7:

En porsjon av det ovennevnte granulat ble presset til en tolagstablett, det det anvendes en vekt av granulatet som inneholder 430 mg aspirin som det ene lag og en vekt av

117756

vanlig 10%-stivelse-aspiringranulat inneholdende 216 mg aspirin som det annet lag. Tabletten inneholdt tilnærmelsesvis 90% terapeutisk stoff og hadde følgende avgivning: -

<u>Art av påvirkning</u>	<u>Totaltid</u>	<u>Kumulativ % avgivning</u>
15 min. (kunstig magesaft)	15 min.	35,5
1 time (kunstig magesaft)	1 time	50,5
2 timer (kunstig tarmsaft)	3 timer	79,8
3 timer (kunstig tarmsaft)	5 timer	95,8

Eksempel 8:

(A) 500 g meprobamat og 15 g aluminium-aspirin ble blandet grundig. 30 g polyvinylpyrrolidon og 5 g "aerosol OT" (natriumdioctylsufosuccinat) ble oppløst i 400 ml metylenklorid. Denne oppløsning ble satt til blandingen av meprobamat og aluminium-aspirin, og blandingen ble omrørt til dannelsen av en homogen krem og til aluminiumaspirinet var oppløst. Oppløsningsmidlet ble deretter fjernet ved fordampning, og den tørrede blanding findeltes til 20 mesh granulat. Granulatet ble smurt med 2% silikagel, 1% magnesiumstearat og 2% stearinsyre. -

(B) 300 g meprobamat og 300 g maisstivelse ble blandet og granulert ved vanlige granuleringsmetoder med en blanding av 12% stivelses pasta og 4% gelatin i vann. Granulatet ble tørret, siktet til 20 mesh og smurt med 1% magnesiumstearat, 1% stearinsyre og 2% silikagel. -

Deretter ble det fremstilt to-lagstabletter ved pressing, idet det ble anvendt 580 mg av granulat (A) og 360 mg av granulat (B). Den totale tablettvekt var 940 mg, hvorav meprobamat utgjorde 800 mg eller ca. 84%. -

Ved innvirkning fra kunstige magesafter i 1 time og kunstige tarmsafter i ytterligere 4 timer, oppnådde man følgende avgivningsdata for de fremstilte langtidsavgivende meprobamat-tabletter: -

<u>Art av påvirkning</u>	<u>Totaltid</u>	<u>Kumulativ % avgivning</u>
gastrisk i 1 time	1	47,5
intestinal i 1 time	2	63,5
intestinal i 2 timer	3	75,0
intestinal i 3 timer	4	87,0
intestinal i 4 timer	5	100,0

Eksempel 9:

330 g nikotinsyre, 30 g aluminiumaspirin,

117756

60 g polyvinylpyrrolidon ble grundig sammenblandet. 300 ml metylenklorid ble deretter satt til den pulverformige blanding, og det hele ble blandet til en homogen, jevn krem. Oppløsningsmidlet ble deretter fjernet ved fordampning og den tørrede masse findelt til 20 mesh granulat. Granulatene ble smurt med 4% silikagel og 1% magnesiumstearat, hvorefter de ble presset til tabletter, som hver inneholdt 330 mg nikotinsyre. -

Tablettene ble utsatt for kunstige magesafter i 1 time og deretter for kunstige tarmsafter i ytterligere 6 timer. Man oppnådde følgende avgivningsdata: -

<u>Art av påvirkning</u>	<u>Totaltid</u>	<u>Kumulativ % avgivning</u>
1 time gastrisk	1	33
2 timer intestinal	3	62
4 timer intestinal	5	73
6 timer intestinal	7	89

Eksempel 10:

(A) 400 g meprobamat, 300 g av en 1:5 for-
tynning av pentaerythritoltetranitrat i laktose og 30 g aluminium-
aspirin ble grundig blandet. 30 g polyvinylpyrrolidon og 5 g "Aero-
sol OT" ble oppløst i 400 ml metylenklorid. Oppløsningen ble så
satt til blandingen og det hele ble blandet til en jevn, homogen
krem. Oppløsningsmidlet ble deretter fjernet ved lufttørring, og
den tørrede masse siktet til 20 mesh granulat, som ble smurt med
2% talkum og 1% magnesiumstearat. -

(B) Ved en vanlig fremgangsmåte ble frem-
stilt et granulat ved blanding av blanding av 200 g meprobamat med
100 g av en 1:5 fortynning av pentaerythritoltetranitrat i laktose
og ved granulering med en blanding av 12% stivelsespasta og 4%
gelatin i vann. Det oppnådde granulat ble tørret og siktet til
20 mesh, smurtes med 2% silikagel og 1% magnesiumstearat, idet det
ble tilsatt 5% maisstivelse som desintegreringsmiddel. -

To-lagstabletter ble fremstilt ved pres-
sing, idet man nyttet 757 mg av granulat (A) og 325 mg av granulat
(B). Den totale tablettvekt var 1082 mg, hvorav 680 mg var aktiv
ingrediens. -

Eksempel 11:

(A) Det ble fremstilt en blanding av 400 g
meprobamat, 15 g aluminiumaspirin og 60 g pentaerythritoltetranit-
rat. 30 g polyvinylpyrrolidon og 5 g "Aerosol OT" ble oppløst i
400 ml metylenklorid. Oppløsningen ble så satt til blandingen, og
det hele ble blandet til en jevn, homogen krem. Oppløsningsmidlet

117756

ble deretter fjernet, og den tørrede masse findelt til 20 mesh granulat, som ble smurt med 2% silikagel og 1% magnesiumstearat. -

(B) En blanding av 200 g meprobamat og 100 g av en 1:5 fortynning av pentaerythritoltetranitrat i laktose ble granulert med en blanding av 12% stivelsespasta og 4% gelatin i vann. Granulatet ble tørret, siktet til 20 mesh, smurt med 1% stearinsyre, og 1% magnesiumstearat og 3% guar-gummi ble tilsatt som desintegreringsmiddel. -

To-lagstabletter ble så fremstilt ved pressing, idet man benyttet 525 mg av granulat (A) og 350 g av granulat (B), hvilket ga en total tablettvekt på 875 mg, hvorav 680 mg (over 75%) var aktive ingredienser. -

Ved innvirkning fra kunstige fordøyelses-safter hadde tablettene følgende avgivningsdata: -

<u>Art av påvirkning</u>	<u>Totaltid</u>	<u>Meprobamat</u>	<u>Pentaerythritol-tetranitrat</u>
1 time gastrisk	1	46	40
1 time intestinal	2	63	48
2 timer intestinal	3	70	66
3 timer intestinal	4	86	84
4 timer intestinal	5	100	100

P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåte til fremstilling av et terapeutisk preparat i en form som kan avgi en suksessiv dosering, k a r a k t e r i s e r t v e d at en oppløsning av aluminiumacetylsalicylat i metylenklorid eller kloroform, settes til et pulverformet legemiddel, fortrinnsvis acetylsalicylsyre, under omrøring til en ensartet jevn blanding, fjernelse av oppløsningsmidlet ved fordampning, oppbrytning av den tørrede masse til granulater og pressing av granulatene til tabletter som inneholder minst 60% av legemidlet. -

2. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at oppløsningen av aluminiumacetylsalicylat som tilsettes det pulverformede legemiddel, også inneholder en filmdannende polymer, fortrinnsvis polyvinylpyrrolidon. -