



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4382/86

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/415

(22) Indleveringsdag: 12 sep 1986

A 61 K 9/107

(41) Alm. tilgængelig: 17 mar 1987

A 61 K 31/55

A 61 K 47/00

(44) Fremlagt: 11 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 16 sep 1985 US 776306

(71) Ansøger: \*AMERICAN CYANAMID COMPANY; Wayne; New Jersey, US

(72) Opfinder: Narendra Raghunathji \*Desai; US, Madurai \*Ganesan; US, Eugene Albert \*Carpentier; US, Edward Charles \*Shinal; US

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Farmaceutisk præparat til afgivelse af hydrofobe lægemidler

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4382-86

En sammensætning til afgivelse af hydrofobe medikamenter omfatter: (a) et hydrofobt medikament, (b) et olieagtigt bærestof eller oliefase, (c) en surfactant eller en emulgator, (d) en co-surfactant eller hjælpeemulgator og (e) benzylalkohol som co-opløsningsmiddel, hvor det hydrofobe medikament kan være et i vand tungt opløseligt ioniserbart faststof eller en i vand uopløselig viskos olieagtig væske og kan være et basisk medikament, som har en ioniseringskonstant under eller i nærheden af det fysiologiske pH, eller et surt medikament, som har en ioniseringskonstant over eller i nærheden af det fysiologiske pH, og denne sammensætning kan fremstilles ved, at det hydrofobe medikament kombineres med et farmaceutisk acceptabelt olieagtigt bærestof eller olie, en surfactant eller emulgator, en co-surfactant eller hjælpeemulgator og tilstrækkelig benzylalkohol til, at den kan fungere som co-opløsningsmiddel for det pågældende medikament, idet det hydrofobe medikament kan være et tungt vandopløseligt ioniserbart faststof eller en vandopløselig viskos olieagtig væske og kan være et basisk medikament, som har en ioniseringskonstant under eller nær det fysiologiske pH, eller et surt medikament, som har en ioniseringskonstant over eller nær det fysiologiske pH.

Sammensætningen er således beskaffen, at man ved anvendelse deraf undgår uønsket lokal udfældning af medikament ved forskellige indgivelsesmetoder.

Den foreliggende opfindelse angår et farmaceutisk præparat til afgivelse af hydrofobe lægemidler.

Emulsionssystemer er blevet anvendt som doseringsformer, i reglen til oral indgift af olier, eller i form af  
5 topiske produkter eller kosmetika. For øjeblikket anvendes emulsioner også som parenterale medikamentafgivelsessystemer. L.D. Pelham, Am. J. Hosp. Pharm. 38, 198-208 (1981) rapporterer, at total parenteral ernæring (TPN) repræsenterer et af de vigtigste fremskridt inden for intensiv patientpleje  
10 i løbet af det sidste tiår. Den udgør et middel til at tilføje ernæring intravenøst til patienter, der er ude af stand til at absorbere næringsmidler via mave-tarmkanalen. Infuserede næringsmidler kan omfatte aminosyrer, dextrose, elektrolytter, mineraler, vitaminer, fedtsyrer og spormineraler.  
15 raler.

Som anført af L.D. Pelham i det ovenfor anførte litteratursted har intravenøse fedtemulsioner været tilgængelige på markedet i europæiske lande i mere end 20 år, omend deres anvendelse i USA indtil for nylig har været begrænset  
20 på grund af alvorlige og sjældne dødelige reaktioner, som anført i Br. J. Surg. 52, 795-800 (1965) og Drug Intell. Clin. Pharm. 6, 321-330 (1972). "Lipomul"<sup>®</sup>, den første intravenøse fedtemulsion, der blev introduceret i USA, blev trukket tilbage i 1965 efter flere rapporter om et "fedt-overfyldnings-syndrom" som beskrevet i Br. J. Surg. 52, 291-298  
25 (1965) og Metabolism 6, 815-821 (1957). "Intralipid"<sup>®</sup>, der forhandles af Cutter Laboratories, blev godkendt til anvendelse i USA i 1975, og det havde tidligere været anvendt i årevis i Europa. I 1979 blevet "Liposyn"<sup>®</sup>, en anden intravenøs fedtemulsion, sendt på markedet af Abbott Laboratories.  
30

"Intralipid"<sup>®</sup> og "Liposyn"<sup>®</sup> indeholder henholdsvis 10% (vægt/rumfang) eller 20% (vægt/rumfang) sojabønneolie og 10% (vægt/rumfang) safflorolie som kilde til polyumættede fedtsyrer. Hvert produkt indeholder 1,2% (vægt/rumfang)  
35 rensede æggephospholipider som emulgator, og der tilsættes vand, så at der fås en 10%'s eller 20%'s (vægt/rumfang)

emulsion. Indtil for nylig kunne man kun få 10%'s emulsioner i USA. I Europa udgør 20%'s emulsioner den overvejende del af anvendelsen som anført i Surg. Clin. North Am. 58, 1055-1070 (1978). Der tilsættes glycerol, et vandopløseligt stof, for at gøre fedtemulsioner isotoniske, med 2,25% (vægt/rumfang) i "Intralipid"<sup>®</sup> og 2,5% (vægt/rumfang) i "Liposyn"<sup>®</sup>. Eftersom fedt udøver et minimalt osmotisk tryk, bidrager glycerol med det dobbelte af den osmotiske belastning som lige store vægtd dele glucose, mannitol eller sorbitol ifølge N. Engl. J. Med. 297, 1444-1452 (1977). Både "Intralipid"<sup>®</sup> og "Liposyn"<sup>®</sup> har et pH-interval fra 5,5 til 8, og emulgerede fedtpartikler i "Intralipid"<sup>®</sup> og "Liposyn"<sup>®</sup> ligger fra 0,1 til 0,5  $\mu\text{m}$  i diameter, lidt mindre end endogene chylomikroner som anført i flere litteratursteder, herunder Metabolism 27, 1109-1127 (1978).

Siden tidligt i 1970'erne angår de fleste rapporter i litteraturen vedrørende negative reaktioner, der tilskrives fedtemulsioner, anvendelsen af "Intralipid"<sup>®</sup>, ganske enkelt fordi dette produkt har været den eneste fedtemulsion på markedet. På lignende måde kan der rapporteres om negative reaktioner med "Liposyn"<sup>®</sup>, efterhånden som tiden går. "Intralipid"<sup>®</sup> og "Liposyn"<sup>®</sup> synes at have betydelig færre og mildere negative reaktioner end "Lipomul"<sup>®</sup> som anført i Can. Med. Assoc. J. 111, 152-154 (1974) og "Liposyn"<sup>®</sup> Research Conference Proceedings, North Chicago, Abbott Laboratories (1979). De fleste alvorlige rapporter i dag har forbindelse med for store doser som anført i Arch. Surg. 111, 1391-1393 (1976).

Der optræder to typer negative reaktioner med fedtinfusioner. Den første type er i reglen akut eller mild og forekommer under infusionen. Den anden type optræder senere ved længere tids anvendelse af intravenøse fedtemulsioner. De mest almindeligt rapporterede reaktioner omfatter febril reaktion, kuldegysninger og rystelser og smerter i bryst eller ryg, beskrevet i J. Pediatr. 86, 2-16 (1975). Meget hurtige infusioner kan fremkalde hjertebanken, tachypnea,

pludselig stramhed i brystet, hiven efter vejret, cyanose, kvalme, smerter på injektionsstedet, olieagtig smag og hovedpine som anført i Br. J. Surg. 52, 291-298 (1965). I de senere år har intravenøse fedtemulsioner, som til at begynde med var forbeholdt tilvejebringelsen af essentielle fedtsyrer, vundet i popularitet som kaloriekilde som anført i US patentskrift nr. 3.169.094 og af M.T. Yeo et al. i Arch. Surg. 106, 792-796 (1973). Som anført af R. Jeppsson og S. Ljungberg i Acta Pharmacol. et Toxicol. 36, 312-320 (1975), har man undersøgt farmakodynamiske virkninger af at anvende emulsioner som bærestoffer for lipid-opløselige materialer i 1970, -72 og -73. Virkningerne er undersøgt efter parenteral indgift af sojabønneolie-emulsioner indeholdende forskellige medikamenter opløst i oliefasen. De undersøgte medikamenter er barbitursyrer, cyclandelat-nitroglycerol og diazepam. Resultaterne viser, at emulsionstilberedningerne vil være passende bærestoffer for lipid-opløselige medikamenter beregnet til intravaskulær indgift, eftersom de farmakologiske virkninger næsten svarer til dem, der findes efter en vandopløsning af natriumsaltene. Forlænget anæstesi iagttages for barbitursyrer, når de indgives i oliefasen af en sojabønneemulsion sammenlignet med en opløsning af de tilsvarende natriumsalte. Resultaterne forklares som en langsom frigivelse af medikamentet fra oliepartiklerne eller muligheden af en mere specifik afgivelse af medikamenterne til centralnervesystemet, når medikamentet indeholdes i oliesmådråber [R. Jeppsson, Acta Pharmaceutica Suecica 9, 81-90 (1972)]. O. Dardel et al., Anaesth. Scand. 20, 221-224 (1976) rapporterer, at der findes et diazepamprodukt på markedet. Dette lipidemulsionspræparat fremstilles af Vitrum AB, Sverige og har megen lighed med "Intralipid"<sup>®</sup>. Den nye lipidemulsionsform viser sig afgørende at reducere forekomsten af lokale bivirkninger, herunder på venesystemet, og ingen betydelig forskel med hensyn til terapeutisk virkning af de forskellige præparatformer af diazepam iagttages.

Den foreliggende opfindelse angår præparater, der

omfatter hurtigopbrydende, in vivo, intravenøse, intramuskulære, intraartikulære og/eller orale præparater i form af fedtemulsioner, hvilke præparater omfatter anvendelsen af benzylalkohol som et co-overfladeaktivt middel og/eller et  
5 co-opløsningsmiddel kombineret med materialer såsom syntetiske overfladeaktive midler, f.eks. sorbitan-triisostearat, triglycerol-diisostearat eller triglycerol-pentaoleat, naturligt forekommende vegetabiliske olier, f.eks. sesamolie og sojabønneolie, naturlige lectithiner, såsom æggelecithin  
10 eller sojalecithin, mættede eller umættede aliphatiske syrer, f.eks. oleinsyre, hexansyre og linolensyre. Der kan eventuelt medtages andre ekscipienter, såsom glycerol, polyvinylpyrrolidon, "Pluronic"<sup>®</sup> F-68 og dl- $\alpha$ -tocopherol. Disse præparater er udformet til at opløseliggøre visse i vand tungt  
15 opløseligt hydrofobe, ioniserbare medikamenter og visse i vand uopløselige hydrofobe, viskose olieagtige væsker og/eller sådanne basiske medikamenter, der har ioniseringskonstanter under eller nær ved det fysiologiske pH eller, når det drejer sig om sure medikamenter, en ioniseringskonstant  
20 eller -konstanter over eller nær det fysiologiske pH.

Når der således er tale om sure medikamenter (med ioniseringskonstanter, der er lavere end eller nær det fysiologiske pH) eller basiske medikamenter (med ioniseringskonstanter, der er højere end eller nær det fysiologiske pH),  
25 omdannes de, når de indføres i et fysiologisk miljø (f.eks. ved intravenøs infusion), til molekulære former med betydelig formindskede opløseligheder. Som følge heraf udfældes medikamenterne, hvilket resulterer i lokal høj akkumulering af potentielt irriterende forbindelser.

30 Ioniseringskonstanter er iboende molekulære egenskaber, der ikke kan ændres uden at foretage covalente modifikationer af en forbindelses struktur. På et noget senere stade inden for forbindelsens prækliniske farmaceutiske udviklingshistorie betragtes kemikaliet, hvis der foretages  
35 covalente ændringer i strukturen, som en ny kemisk enhed, og således skal alle de farmaceutiske, farmakologiske, toksici-

kologiske, farmakokinetiske og andre biologiske data gentages. Ofte resulterer covalent strukturmodifikation i tab eller reduktion eller fuldstændig ændring af den farmakologiske aktivitet.

5 Med den foreliggende opfindelse, der angår et hurtigt opbrydende (eller hurtigt medikamentfrigørende) flydende medikamentafgivende emulsionssystem, undgås den lokale udfældning af medikamenter, uden at der foretages covalent modifikation af de pågældende medikamenters struktur.

10 Et anti-tumor-middel, nemlig bis-(2-imidazolin-2-ylhydrazon)-9,10-anthracendicarboxaldehyd (omtalt i US patentskrift nr. 4.258.181 og herefter omtalt som bisantrenbase), er et hydrofobt medikament, der kan opløseliggøres ved denne metode. Forbindelsen 3-[4,6-bis[(1,1,2,2-tetra-  
15 methylpropyl)-amino]-s-triazin-2-yl]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan, der anvendes som anti-arthritis-middel og omtales i US patentskrift nr. 4.261.892, er også et svagt vandopløseligt hydrofobt, ioniserbart medikament og kan med held tilberedes også med et fedtemulsionsbærestof. Dette opløseliggjorte  
20 medikament i et emulgeret præparat kan også indgives ad intravenøs vej uden skadelige bivirkninger.

Tegningens

fig. 1 viser bisantrens opløselighed i vand, og

fig. 2 viser bisantrens opløselighed i udvalgte medier  
25 og biologiske væsker som funktion af deres pH-værdi.

Som tidligere nævnt har benzylalkohol været anvendt med held som et co-opløsningsmiddel og/eller co-overfladeaktivt middel i præparaterne ifølge opfindelsen for at støtte opløseliggørelsen af visse i vand tungt opløselige hydrofobe  
30 ioniserbare medikamenter.

Benzylalkohol er et almindeligt konserveringsmiddel i fortyndingsmidlet til intravenøse medikamenter ved en koncentration på 0,9% (vægt/rumfang) og kan forekomme i varierende, noget højere mængder i andre kommercielle produkter; f.eks. har E.R. Squibb & Sons Inc., Princeton, N.J.,  
35 markedsført "Polixin Decanoat"<sup>®</sup>, et adfærdsmodificerende

middel, der findes til intramuskulær eller subcutan indgift, hvori der findes 25 mg fluphenazindecanoat pr. ml i sesamolie som bæremiddel med 1,2% (vægt/rumfang) benzylalkohol som konserveringsmiddel. Squibb markedsfører også "Vesprin"<sup>®</sup>-  
5 -injektion, et beroligende middel, der findes til parenteral brug i hætteglas med flere doser med 10 eller 20 mg tri-fluorpromazin-hydrochlorid pr. ml med 1,5% benzylalkohol som konserveringsmiddel. Organon Pharmaceuticals, West Orange, N.J., markedsfører "Deca Durabolin"<sup>®</sup>, et anabolisk middel  
10 (nandrolon-decanoatinjektion USP) opløst i steril sesamolieopløsning til intramuskulær injektion, der fås med 50 mg/ml med 10% benzylalkohol som konserveringsmiddel, 100 mg/ml med 10% benzylalkohol og 200 mg/ml med 5% benzylalkohol som konserveringsmiddel. Organon markedsfører også "Durabolin"<sup>®</sup>  
15 (nandrolon-phenpropionat-injektion USP) i steril sesamolieopløsning til intramuskulær injektion, der fås med 25 mg/ml med 5% benzylalkohol som konserveringsmiddel og med 50 mg/ml med 10% benzylalkohol som konserveringsmiddel.

Anvendelsen af forbindelser, såsom propylenglycol, benzylalkohol og ethylalkohol som opløsningsmidler til intra-  
20 venøse præparater af "Diazepam" er omtalt i Acta anaesth. scand. 20, 221-224 (1976). Det rapporteres, at disse opløsninger ikke blot kan give smerter efter intravenøs injektion, men også thrombophlebitis.

25 En artikel kaldet "The Tolerance and Safety of Intravenously Administered Benzyl Alcohol in Methylprednisolone Sodium Succinate Formulations in Normal Human Subjects" i Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 54-61 (1972) angiver, at to methylprednisolon-natriumsuccinat-præparater med forskellige  
30 konserveringsmidler (benzylalkohol og parabener) og et placebo-præparat indgives i enkelt-doser på 2,0 g til 24 personer. Præparaterne tåles godt, og der opstår ingen væsentlige bivirkninger på grund af konserveringsmidlet. Der bemærkes ingen klinisk signifikante ændringer i vitale data, elektro-  
35 cardiogrammer, elektroencefalogrammer eller laboratorieprøver. Alle forventede, af corticosteroid fremkaldte ændringer

er reversible. Benzylalkohols højere antibakterielle aktivitet, der viser sig i ekspositionsprøver, plus en tolerance, der kan sammenlignes med parabeners, taler til gunst for brug af benzylalkohol som konserveringsmiddel. En omtale af intravenøs benzylalkohols toksicitet i Drug Intelligence Clin. Pharm. 9(3), 154-155 (1975) er iøjnefaldende bevis på, at der ikke med 0,9% (vægt/rumfang) benzylalkohol opstår akut systemisk toksicitet. Muligheden for kronisk toksicitet hos patienter, som er under intravenøs langtidsterapi, der kræver gentagen indgift af medikamenter og fortyndingsmidler, omtales i Toxicol. Appl. Pharmacol. 18, 60 (1971). Benzylalkohol har en kort halveringslevetid på 1,5 time og et fordelingsvolumen, der tyder på udbredt vævsdisseminering. Eftersom benzylalkohol via et første ordens oxidativt system metaboliseres til benzoesyre, der kataboliseres i rækkefølge ved en anden første ordens proces via konjugering med glycin til hippursyre eller sekundært med glucuronid, skulle vævsakkumulering ikke udgøre et medvirkende problem med disse hurtige processer.

Den foreliggende opfindelse angår de præparater, der vil blive beskrevet nærmere nedenfor.

I mange tilfælde kan det ved behandling af mennesker eller dyr med medikamenter være nødvendigt at indgive disse ad intravenøs vej. Intravenøs indgift er den hurtigste og mest direkte måde til medikamentafgivelse. Imidlertid kan der opstå lokale negative reaktioner på stedet for den intravenøse injektion, hvilket kan skyldes (a) termodynamisk fremkaldt lokal udfældning af et potentielt irriterende medikament i store mængder, (b) en iboende egenskab ved medikamentet, så at det fortrinsvis bindes med vævet på injektionsstedet og derfor fremkalder høj lokal akkumulering af medikamentet, og (c) en af kanylen beskadiget vene, der fører til udsivning fra karret og derpå til, at medikamentet angriber det udsatte væv.

Som anført i Acta Anesthesiologica Belgica, nr. 3, 230-240 (oktober 1973) er lokal thrombophlebitis, selv uden åbenbar bakteriel forurening, meget almindelig ved intravenøse infusioner eller injektioner. Ved 5 infusioner forekommer dette problem i ca. 30% af de undersøgte tilfælde, uanset om der anvendes en kanyle, et metal- eller et plastkateter. Andre serier viser en forekomst af post-infusions-thrombophlebitis på 25-30%, hvorimod disse komplikationssymptomer i 32% af tilfælde- 10 ne ikke fremkommer før efter en uges forløb. Ligeledes viser resultater, der rapporteres i Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 3, 266 (maj 1977), at 33% af alle intravenøst indgivne anti-cancer-medikamenter ledsages af udvikling af thrombophlebitis. Forelåede løsninger 15 på problemet er rettet mod (a) en afvejning af kanyle- eller kateterstørrelse og blodkarrets diameter, (b) at de infuserede opløsningers densitet tages i betragtning og (c) en ny opsplittet type kanyle eller kateter.

Som tidligere nævnt udgør den intravenøse vej 20 en direkte og hurtig metode til medikamentindgift, og som anført i en artikel for nylig om "Extravasation" i Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 17, 713 (oktober) 1983, er det ikke nogen enkel fremgangsmåde, men en metode, der kræver specialudstyr, erfarent personale og nøje overvåg- 25 ning. En af risikoerne ved denne vej er, at den intravenøse væske og medikamentering ved et uheld ledes fra venen ind i mellemvævet. Dette kan ske ved, at en intravenøs kanyle glider fra en vene ind i vævet, eller når den intravenøse væske lækker fra venen gennem en punktur i ve- 30 nen eller omkring kanylestedet. Denne artikel anfører, at det viser sig, at udtræden af blod finder sted i 11% af de undersøgte tilfælde af intravenøse behandlinger af børn, og i helt op til 22,8% af intravenøse behandlinger, der er undersøgt hos voksne. Heldigvis opdages de fleste af 35 disse uheld hurtigt, og der sker kun ringe skade. Selv om man konstaterede, at en lille procentdel af tilfældene resul-

terede i vævsbeskadigelse på grund af udtræden af blod, kan læsioner som følge af blodudtræden være alvorlige og kan føre til længere hospitalsophold end oprindelig beregnet. Hvorledes en blodudtrædningsbeskadigelse til at begynde med fremtræder, afhænger af arten af medikamenteringen og det volumen opløsning, som er trængt ind i mellemvævet. I sin simpleste form kan blodudtrædningsbeskadigelse forekomme som en smertefuld, erythematøs opsvulmning, der omgiver det intravenøse kanylested. Hvis kun en del af hudens tykkelse er beskadiget, kan området fremtræde bløret med skjolder og mørkfarvning af huden. Når huden i sin fulde tykkelse er beskadiget, kan overfladen syne meget hvid og kan senere udvikle sig til en masse af dødt væv.

En gennemgang af de problemer, der er forbundet med forebyggelse og behandling af lokale forgiftninger forårsaget af udtræden af cancer-kemoterapeutiske præparater, findes i Cancer Treatment Reviews 7, 17-27 (1980). Som beskrevet i Seminars in Oncology 9, nr. 1, 14-22 (marts) 1982, løber de fleste af de vener, der anvendes til indgift af kemoterapi, mellem huden og subcutant fedt. Udtrædning af karrene af toksiske medikamenter kan bewirke tab af huden i dens fulde tykkelse over det ramte område. I områder med kun lidt subcutant fedt, såsom på håndens overside og omkring leddene, kan der også forekomme alvorlig beskadigelse af nerver, sener og muskler. Nogle af de metoder, der foreslås for at reducere risikoen for udtrædning af venen (ekstravasation), er (a) at anvende en frit strømmende intravenøs slange, idet der injiceres normal saltvandsopløsning før og efter venepunkturinjektion, (b) at undgå den antecubitale fossa og hånden, (c) at anvende den rigtige strømningshastighed og (d) kun at anvende den venøse side af en arterio-venøs fistula. Imidlertid rapporteres det, at mange cancerpatienter har så dårlige vener, at ekstravasation nu og da ikke kan undgås.

De negative reaktioner på injektionsstedet, der nedenfor er beskrevet for "Adriamycin" (doxorubicin), er generelle for mange medikamenter med fysiologisk uegnede ioniseringsdata, der fører til udfældning i og/eller binding af medikamenter med det lokale væv, når de indgives ad parenteral vej. Når der herudover ved et uheld sker ekstravasation, bliver problemerne meget alvorlige.

Et problem, der opstår ved intravenøs indgift af "Adriamycin" ved cancerterapi, anføres i Plastic and Reconstructive Surgery 61, 86-92 (1978). Når medikamentet trænger fra karret ind i det bløde væv, bevirker dette massiv vævsnecrose omkring det sted, hvor der er forsøgt intravenøs indgift. Denne necrose udvikler sig langsomt, sværhedsgraden tager til i flere uger, og necrosen heler ikke på sædvanlig måde. De opståede sår er indolente og kan være en kilde til stadige voldsomme smerter og funktionel forringelse i mange måneder uden heling. Fjernelse af det necrotiske område og det omgivende væv, der indeholder det fra venen udtrængte medikament, må anbefales. Hudtransplantationer modtages dårligt, hvis der er blot små mængder medikament tilbage i vævet på det modtagende sted.

Når en vandig opløsning af bisantren-dihydrochlorid injiceres intravenøst i pattedyr, vil der sandsynligvis forekomme kemisk phlebitis [Cancer Research 43, 925-929 (februar 1983)]. På basis af tilgængelige oplysninger synes det, som om phlebitis skyldes udfældning af medikamentet fra den intravenøse opløsning, når denne blandes med venøst blod. Forekomsten af medikamentpartikler på venens overflade resulterer i lokalt høje koncentrationer i længere tid og fremkalder irritation.

Opløselighedsdataene for medikamentet, som igen påvirker fældning, er meget følsomme over for temperaturændringer, pH og forskellige opløste produkter. Således viser fig. 1 på tegningen bisantrenopløselighedens følsomhed

i vand ved pH 4,5 inden for et temperaturinterval mellem 6 og 30°C, medens tabel IB viser det brede opløselighedsinterval i udvalgte medier og biologiske væsker, og værdierne heraf er afsat i fig. 2 på tegningen som funktion af disses pH-værdier.

Tabel IB

Bisantrens opløselighed i udvalgte medier

Medium	pH	Opløselighed (µg/ml)
5%'s dekstrose opløsn.	4,6	10.000
10 Normal saltvandsopl.	5,5	2.000
Helblod	7,9	400
Plasma	7,7-8,2	90
Serum	7,8	27

15 Det fremgår af tabellen, at medikamentet er ret opløseligt i medier, der kan anvendes til intravenøs infusion, såsom normal saltvandsopløsning og 5%'s dekstrose. I serum og plasma derimod - på grund af stigning af pH - falder opløseligheden betydeligt, og dette kan være

20 grunden til, at medikamentet udfældes på infusionstidspunktet. Det ses også, at opløseligheden i helblod er meget større end i plasma og serum. Af medikamentets opløselighedsdata og andre oplysninger fremgår det, at medikamentet til sidst opdeles i erythrocytterne,

25 som derpå fungerer som bærere med langsom frigivelse. Hvis medikamentet derfor kan holdes i opløsning længe nok til, at der kan foregå en fuldstændig fortynding i hele blodvoluminet, kan opdelingen finde sted uden den mellemliggende udfældning.

30 Med hensyn til den anti-arthritiske forbindelse 3-[4,6-bis-[(1,1,2,2-tetramethylpropyl)-amino]-s-triazin-2-yl]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan (triazin) viser samlede data, at denne forbindelse har ubetydelig opløselighed i vand og derfor ikke kan anbefales til brug i traditionelle orale doseringsformer såsom tabletter.

35

0

Opløseligheder bestemmes i parenteralt acceptable opløsningsmidler og er anført nedenfor i tabel II. Resultaterne viser, at opløseligheden ligger i intervallet 0,5-1,5 mg/ml for parenterale opløsningsmidler. Oralt og parenteralt acceptable opløsninger af overfladeaktive midler og polymere, såsom "Tween" 40, 60 eller 80, polyethylenglycol 300 eller polyvinylpyrrolidon, forøger ikke opløseligheden med mere end 0,5-1,0 mg/ml.

Tabel II

10 Den antiarthritiske triazinformbindelses opløselighed i parenteralt acceptable opløsningsmidler

Opløsningsmiddel	mg/ml
Benzylbenzoat	1,3
Propylenglycolisostearat	1,5
15 Benzylalkohol	0,8
Dimethylacetamid	0,7
Ethanol USP	< 0,1
Propylenglycol	< 0,1
1,3-Butylenglycol	0,3
20 Triacetin	0,1
"Cremophor" <sup>®</sup> EL	0,2
"Emulphor" <sup>®</sup> EL-620P	< 0,1
Propylenglycolisostearat	0,3
"Brij" <sup>®</sup> 35 2%'s opløsning	0,05

25

Eftersom den antiarthritiske triazinformbindelse er en base, er organiske syrer undersøgt som mod-ioner for at forbedre medikamentets opløselighed. Der fremstilles succinat- og cinnamat-salte, der forøger medikamentets opløselighed i ethanol. Der fremstilles yderligere medikamentkomplekser med forskellige organiske og uorganiske syrer. Nogle syrer, såsom hippursyre, suberinsyre og phosphorsyre, giver mindre forbedringer med hensyn til medikamentets opløselighed i vand. Foreløbige resultater med hensyn til mulige doseringsformer viser: (a) parenteral absorption af medikamentet er ubetydelig, og (b) oral absorption er lidt bedre, men ca.

35

90% af forbindelsen udsondres i fæces. Medikamentets naturlige iboende uopløselighed synes i en vis udstrækning at være ansvarlig for de ovenstående resultater. For at løse problemet med medikamentets uopløselighed var en af de løsninger, der blev overvejet, at udfinde en doseringsform, der kunne forbedre medikamentabsorptionen, når der anvendes intravenøs, intramuskulær eller intra-articular injektion.

Et olie-i-vand-emulsionsafgivelsessystem udgør en fordelagtig løsning på formulerings- og afgivelsesproblemerne, fordi:

1. Lokal høj koncentrationskontakt mellem medikament og blodkomponent og vævsmateriale kan nedsættes til et minimum.

2. Når medikamentet indeholdes i oliefasen i en olie-i-vand-emulsion med reguleret hurtig frigørelse, kan medikamentet føres bort fra injektionsstedet uden at udfældes.

3. Den tilsyneladende begrænsede medikamentopløselighed in vivo (blod) kan forøges i det rigtige emulsionspræparat.

4. Den lokale immobilisering af medikamentet på injektionsstedet på grund af dets naturlige, iboende egenskab med hensyn til fældning i eller binding med vævet reducerer det potentielt toksiske medikaments tilgængelighed. Når der findes en bionedbrydelig barrierevirkning hos emulsionsmedikamentet, elimineres immobilisering, og forøget biotilgængelighed vil således reducere den minimumsdosis, der er effektiv, og forøge det terapeutiske indeks.

5. En betydelig reduktion af hjertets optagelse af medikamentet kan blive en følge heraf.

Det er anerkendt, at de følgende emulsionsdata er væsentlige faktorer, der må tages i betragtning, når det ønskede produkt skal formuleres:

(i) Alle ingredienser skal være ikke-toksiske og acceptable til parenteral indgift.

(ii) Alle emulsionspartikler skal være 5  $\mu\text{m}$  eller derunder (fortrinsvis inden for submikronområdet) i diameter;

eller vil de kunne tilstoppe lungekapillærene.

(iii) Emulsionen må ikke klumpe sammen ved henstand.

(iv) (a) Emulsionen skal være stabil i det omfang, det er nødvendigt, for at medikamentet kan føres et godt stykke bort fra in vivo-injektionsstedet, og for således at 5 reducere lokale reaktioner.

(b) Emulsionen som partikel bør imidlertid ikke forblive intakt i så lang tid, at den selektivt afsættes i leveren eller andre organer i det retikuloendoteliale system. 10 Selektiv optagelse i disse organer sker ved andre partikelformede afgivelsessystemer, såsom mikrokugler, liposomer og rutinemæssige emulsioner.

(v) Fedtemulsionen skal kunne modstå strålingssterilisation, og det er desuden ønskeligt, at den kan tåle store 15 temperatursvingninger nær stuetemperatur.

(vi) Fedtemulsionen skal kunne tåle langtidsopbevaring uden at nedbrydes, skumme eller flokkulere.

(vii) Endelig må det kræves, at fedtemulsionerne er sådan sammensat, at de ikke har nogen negativ farmakologisk 20 virkning på blodtryk og kredsløb og andre fysiologiske funktioner.

Det har nu vist sig, at ved et passende valg af en præparatform, fedtstoffer, emulgatorer, overfladeaktive midler, co-overfladeaktive midler, bakteriostatisk midler, 25 konserveringsmidler, anti-oxidanter og opløsningsmidler kan der tilvejebringes emulsionssystemer som bærere for lipidopløselige medikamenter, som kan gives til pattedyr uden bivirkninger.

Opfindelsen angår således et farmaceutisk præparat 30 til afgivelse af hydrofobe lægemidler, og dette præparat er ejendommeligt ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

De karakteristiske træk ved de nye sammensatte emulsionspræparatsystemer ifølge opfindelsen fremkommer ud fra de forskellige bestanddele og kombinationer af bestanddele 35 deri, nemlig sådanne, der omfattes af og indgår i følgende kategorier: (1) et olieagtigt bærestof eller oliefase, (2)

det aktive stof, (3) et overfladeaktivt middel eller en emulgator, (4) et co-overfladeaktivt middel eller en hjælpeemulgator, (5) et co-opløsningsmiddel, (6) et bakteriostatisk middel eller et konserveringsmiddel, (7) en tonicitetsmodifikator eller et kryoprotektivt middel, (8) en antioxidant, (9) en emulsionsstabilisator og skumningshindrende middel og (10) vand.

Et foretrukket præparat ifølge opfindelsen (emulsionssystem) er sammensat som angivet i krav 2's kendetegnende del.

Oliefasen (1) kan omfatte fra ca. 5 til ca. 50% af præparatet, i det væsentlige bestående af (a) naturligt forekommende vegetabiliske olier, valgt blandt godt raffineret eller superraffineret sesamolie, jordnøddeolie, olievenolie, safflorolie, sojabønneolie og lignende eller et olieagtigt bærestof, såsom benzylbenzoat; eller (b) semisyntetiske mono-, di- eller triglycerider anvendt hver for sig eller i blandinger, f.eks. rac-glyceryl-1-monopalmitin, rac-glyceryl-1-monoolein, 1,2-dipalmitin, 1,3-dipalmitin, trimyristin, tripalmitin, tristearin, triclein, trielaidin, trilinolein, triheptadecanoin og lignende eller fraktionerede eller syntetiske olier, som kan eksemplificeres ved "Miglyol"<sup>®</sup> hhv. 810 og 812, en blanding af capryl- og caprin-triglycerider fremstillet ud fra fraktioneret kokosnøddeolie af Dynamit Nobel Chemicals, Sverige, og "Neobee"<sup>®</sup> M5, et fraktioneret triglycerid af kokosnøddeolieoprindelse, som er blevet rekonstitueret, så at der fås en alkoholopløselig olie, fremstillet af Drew Chemical Corp., Boonton, N.J.

(2) Det aktive stof er det hydrofobe lægemiddel bis-(2-imidazolin-2-yl-hydrazon)-9,10-anthracendicarboxaldehyd eller 3-[4,6-bis-(1,1,2,2-tetramethyl-propyl)-amino]-s-triazin-2-yl]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan.

De overfladeaktive midler (3) kan i det væsentlige bestå af både vandopløselige og vanduopløselige typer, nemlig (a) naturlige lecithiner eller phospholipider afledt af ægge- eller sojakilder og kaldet ægge- eller sojaphos-

phatider, f.eks. æggelecithin, æggephosphatidyl-ethanolamin, phosphatidinsyre, plante-monogalactosyldiglycerid (hydrogeneret) eller plante-digalactosyldiglycerid (hydrogeneret); (b) syntetiske lecithiner i form af dihexanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, 5 dioctanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, didecanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, didodecanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, ditetradecanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, dihexadecanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, dioctadecanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, dioleoyl-L- $\alpha$ -lecithin, dilinoleoyl-L- $\alpha$ -lecithin,  $\alpha$ -palmito,  $\beta$ -oleoyl-L- $\alpha$ -lecithin eller L- $\alpha$ -glycerophosphorylcholin; (c) syntetiske overfladeaktive midler baseret på glycerol eller 10 sorbitol, f.eks. sorbitan-triisostearat, triglycerol-diisostearat eller triglycerol-pentaoleat, eller sådanne, der er baseret på polyoxyethylerede carbonhydrider eller vegetabiliske olier, f.eks. "Cremaphor"<sup>®</sup> EL eller RH 40 og lignende, 15 "Emulphor"<sup>®</sup> EL-620P eller EL-719 og lignende eller "Arlacel"<sup>®</sup> 186 og lignende. De co-overfladeaktive midler (4) er valgt blandt de mættede og umættede aliphatiske syrer capronsyre,  $\omega$ nanthsyre, caprylsyre, caprinsyre, laurinsyre, palmitinsyre, stearinsyre, arachidonsyre, arachidinsyre, oleinsyre, linoleinsyre og linolensyre. Et andet aspekt af opfindelsen er anvendelse af benzylalkohol som et co-opløsningsmiddel (5) for at støtte opløseliggørelsen af lægemidlet eller medikamentet i oliefasen. Den således anvendte benzylalkohol kan også fungere som bakteriostatisk middel eller konserverings- 25 middel (6). Et kryoprotektivt middel eller en tonicitetsmodifikator (7), såsom glycerol, lactose, mannitol og lignende er valgfri og kan anvendes for at opnå beskyttelse mod frost og kan også fungere som et middel til at etablere og opretholde et passende osmotisk tryk i den vandige fase. Anvendelsen af en antioxidant (8) er ligeledes valgfri, og der 30 kan medtages et materiale, såsom dl- $\alpha$ -tocopherol, i præparatet som antioxidant. En emulsionsstabilisator (9), f.eks. "Emulphor"<sup>®</sup> EL-620P, "Emulphor"<sup>®</sup> EL-719 og lignende, kan anvendes for at hindre skumning af medikamentemulsionen. I 35 alle tilfælde skal det endelige præparat være sterilt og stabilt under fremstillings- og opbevaringsbetingelser og

skal være beskyttet mod forurenende indvirkning af mikroorganismer, såsom bakterier og svampe.

Ved valg af det olieagtige bærestof eller oliefase, overfladeaktivt middel og co-overfladeaktivt middel eller emulgator og hjælpe-emulgator må man sørge for at undgå valg af komponenter, der vil ødelægge eller reagere kemisk med det hydrofobe lægemiddel. Således indeholdes visse konserveringsmidler, såsom BHT og BHA, i reglen i olieprodukter, og sådanne konserveringsmidler kan reagere med hydrofobe lægemidler såsom bisantrenbase. Følgelig bør anvendelse af olier eller en hvilken som helst anden komponent i emulsionspræparatet ifølge opfindelsen med sådanne additiver eller urenheder undgås.

Opfindelsen illustreres i de følgende eksempler.

15

Eksempel 1

Fremstilling af et lægemiddelafgivelses-emulsionssystem indeholdende 0,5 mg/ml bisantrenbase

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
20	Bisantrenbase	0,05
	Sorbitan-triisostearat	10,0
	Benzylalkohol	2,0
	Sesamolie (superraffineret)	3,0
	"Pluronic" <sup>®</sup> F-68	0,75
25	Vand til injektion op til	100 ml

52,0 mg bisantrenbase (96,15%) blandes og omrøres ved stuetemperatur med 10,0 g sorbitan-triisostearat, 2,0 g benzylalkohol, 3,0 g sesamolie og 750 mg "Pluronic"<sup>®</sup> F-58, indtil opløsningen er fuldstændig. Blandingsens volumen justeres til 100 ml med vand til injektion. Blandingen rystes godt og lydbølgebehandles i 20 sekunder med en "Branson Sonifier Driver" (Branson Instruments Inc., Stamford, CT) med en jævnstrømsindstilling på 6-7 A, så at der fås en emulsion, hvor 95% af emulsionspartiklerne har en partikelstørrelse på 2-5  $\mu\text{m}$ .

35

0

Eksempel 2Fremstilling af et lægemiddelafgivelses-emulsionssystem  
indeholdende 0,5 mg/ml bisantrenbase

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
5	Bisantrenbase	0,05
	Triglycerol-diisostearat	10,0
	Benzylalkohol	3,0
	Sesamolie (superraffineret)	5,0
	"Pluronic" <sup>®</sup> F-68	0,5
10	Vand til injektion op til	100 ml

208,0 mg bisantrenbase (96,15%) blandes og omrøres ved stuetemperatur med 40,0 g triglycerol-diisostearat, 12,0 g benzylalkohol, 20,0 g sesamolie og 2,0 g "Pluronic"<sup>®</sup> F-68, indtil der fås en fuldstændig opløsning. Blandingens volumen justeres til 400 ml med vand til injektion. Blandingen rystes godt og lydbølgebehandles i 20 sekunder, hvilket giver en emulsion, hvori 93% af partiklerne har en størrelse på 2-5,um.

20

Eksempel 3Fremstilling af et lægemiddelafgivelses-emulsionssystem  
indeholdende 0,5 mg/ml bisantrenbase

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
25	Bisantrenbase	0,05
	Triglycerolpentaoleat	10,0
	Benzylalkohol	2,0
	Sesamolie (superraffineret)	5,0
	Sojalecithin 95% P.C.	0,8
30	Glycerol USP	2,25
	Vand til injektion op til	100 ml

260 mg bisantrenbase (96,15%) opløses ved omrøring ved stuetemperatur i en blanding af 50,0 g triglycerol-pentaoleat, 10,0 g benzylalkohol, 25,0 g sesamolie, 4,0 g sojalecithin og 11,25 g glycerol. Hele blandingen bringes op på et volumen på 500 ml med vand til in-

35

0

jektion og rystes godt. Blandingen lydbølgebehandles i 15 sekunder i portioner på 80 ml. Hele portionen lydbølgebehandles igen i yderligere 30 sekunder, hvilket giver en emulsion, hvori 98% af partiklerne har en størrelse i intervallet 2-5,um.

5

#### Eksempel 4

Fremstilling af et lægemiddelafgivelses-emulsionssystem indeholdende 1,0 mg/ml bisantrenbase

10	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
	Bisantrenbase	0,1
	Triglycerol-pentaoleat	10,0
	Benzylalkohol	2,0
	Sesamolie (superraffineret)	5,0
15	Sojalecithin 95% P.C.	0,8
	Glycerol USP	2,25
	Vand til injektion op til	100 ml

50,0 mg bisantrenbase (100%) kombineres, blandes og omrøres ved stuetemperatur med 5,0 g triglycerol-pentaoleat, 1,0 g benzylalkohol, 2,5 g sesamolie, 400 mg sojalecithin og 1,125 g glycerol, hvilket giver en klar opløsning. Vand til injektion tilsættes for at justere voluminet til nøjagtig 50,0 ml. Blandingen rystes og lydbølgebehandles derpå som i eksempel 1.

25

#### Eksempel 5

Fremstilling af et lægemiddelafgivelses-emulsionssystem indeholdende 1,0 mg/ml bisantrenbase og dl- $\alpha$ -tocopherol som antioxidant

30

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
	Bisantrenbase	0,1
	Triglycerol-pentaoleat	10,0
	Benzylalkohol	2,0
35	Sesamolie (superraffineret)	5,0
	Sojalecithin 95% P.C.	0,8

0

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
	dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,002
	Oliesyre	0,75
	Glycerol USP	2,25
5	Vand til injektion op til	100 ml

1,000 g bisantrenbase (100%) kombineres, blandes og omrøres ved stuetemperatur i 16 timer med 100,0 g triglycerol-pentaoleat, 20,0 g benzylalkohol, 50,0 g sesamolie, 8,00 g sojalecithin og 20,0 mg dl- $\alpha$ -tocopherol i en Erlenmeyerkolbe med slebet glasprop. Hele blandingens vægt er 179,03 g. Til 170,07 g af denne blanding tilsættes under omhvirvling 7,125 g oliesyre og 21,375 g glycerol i 300 ml vand til injektion. Blandingen bringes op på et slutvolumen på 950 ml med vand til injektion og blandes i 3 timer ved stuetemperatur. Blandingen homogeniseres ved 551 bar (560 kg/cm<sup>2</sup>) fire gange efter hinanden i en "Gaulin"-homogenisator (Gaulin Corp., Everett, MA), hvilket giver en gul emulsion.

20

Eksempel 6

Fremstilling af et lægemiddelafrigivelses-emulsionssystem indeholdende 1,0 mg/ml bisantrenbase og fremstillet med æggelecithin

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
25	Bisantrenbase	0,1
	Triglycerol-pentaoleat	10,0
	Benzylalkohol	2,0
	Sesamolie (superraffineret)	5,0
30	Æggelecithin (60%)	0,8
	dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,002
	Oliesyre	0,75
	Glycerol USP	2,25
	Vand til injektion op til	100 ml

35

0

(1) En blanding af 8,00 g æggelecithin (60%) i 50,00 g sesamolie blandes natten over ved stuetemperatur ved magnetisk omrøring.

(2) 1,000 g bisantrenbase sættes til 20,00 g benzylalkohol i en 250 ml Erlenmeyerkolbe med slebet glasprop. Blandingen blandes ved magnetisk omrøring i ca. 20 minutter ved stuetemperatur og giver en orange-farvet suspension, derpå sættes 100 g triglycerol-pentaoleat til denne suspension, og materialet blandes i 3 timer ved stuetemperatur.

(3) 20 mg dl- $\alpha$ -tocopherol i 60 mg triglycerol-pentaoleat sættes til ovenstående blanding, hvorpå blandingen fra trin (1) sættes til ovenstående, og hele blandingen omrøres magnetisk i én time. Blandingen opvarmes i en 56°C varm ovn i 45 minutter og henstår derpå ved stuetemperatur i 16 timer. Denne blandings samlede vægt er 179,080 g. Til 170,126 g af ovenstående blanding til-sættes under omhvirvling 7,125 g oliesyre og 21,375 g glycerol i 300 ml vand til injektion. Blandingen bringes op på et volumen på 950 ml med vand til injektion og blandes i 19 timer ved stuetemperatur, hvorpå den opvarmes ved 40-45°C i vandbad i 15 minutter, så at opløsningen er fuldstændig. Dette materiale homogeniseres som beskrevet i eksempel 5.

25

#### Eksempel 7

Fremstilling af et lægemiddelaflgivelser-emulsionssystem indeholdende 2 mg/ml bisantrenbase

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
30	Bisantrenbase	0,2
	Oliesyre	0,7
	Hexansyre	0,1
	Sojabønneolie (superraffineret)	5,0 el. 7,0
	Sojalecithin 95% P.C.	1,2
35	dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,01
	Benzylalkohol	0,9

0

<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
Glycerol USP	2,25
Vand til injektion op til	100 ml

5 (1) 2,46 g bisantrenbase afvejet fra 93,86% materiale, som det er, (herunder et overskud på 5%) og 7,7 g oliesyre USP opløses i 48,34 g chloroform under omrøring ved stuetemperatur i ca. 40 minutter. Chloroformen fjernes i vakuum på en roterende fordamper. Derpå tilsættes  
10 9,900 g benzylalkohol og 1,100 g hexansyre til den foregående blanding under omrøring ved stuetemperatur.

(2) 6,000 g sojalecithin opløses i 35,000 g sojabønneolie, hvorpå der tilsættes 50,0 mg dl- $\alpha$ -tocopherol, som opløses under omrøring.

15 (3) 11,25 g glycerol USP opløses i ca. 100-150 ml vand til injektion.

(4) Følgende materialer anbringes i en 42°C varm "walk-in"-inkubator og får lov at komme i ligevægt ved denne temperatur: oliefaseblandingen fra trin (1) indeholdende bisantrenbase, oliesyre, benzylalkohol og hexansyre, sojalecithin, sojabønneolie, tocopherolblandingen fra trin (2), glycerol- og WFI-opløsningen fra trin (3),  
20 ca. 800 ml vand til injektion og 2 x 500 ml 5 graderede cylindre.

25 (5) 4,809 g oliefase fra trin 1 sættes til hele blandingen fra trin 2 og blandes under omrøring. Derpå tilsættes glycerol/vand-til-injektion-opløsningen fra trin (3) langsomt under omhvirvling. Den kombinerede blanding overføres til en 500 ml 5 graderet cylinder,  
30 og der fyldes vand til injektion på op til mærket, der tilproppes og blandes omhyggeligt. Den opnåede emulsion, der indeholder 7,0% (vægt/rumfang) sojabønneolie, ledes gennem en "Gaulin"-homogenisator fire gange efter hinanden ved et tryk på 551 bar (ca. 560 kg/cm<sup>2</sup>).

35 Der fremstilles også en emulsion, der indeholder 5,0% (vægt/rumfang) sojabønneolie, som beskrevet i trin 1, 2,

0

3, 4 og 5 ovenfor, idet en mængde på 25,000 g sojabønneolie anvendes i stedet for mængden på 35,000 g anvendt i trin (2) ovenfor.

5 Eksempel 8

Fremstilling af et lægemiddelafgivelses-emulsionssystem indeholdende 2 mg/ml bisantrenbase

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
	Bisantrenbase	0,2
10	Oliesyre	0,4
	Hexansyre	0,1
	Linolensyre	0,3
	Sojabønneolie (superraffineret)	7,0
	Sojalecithin 95% P.C.	1,0
15	dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,01
	Benzylalkohol	0,9
	Glycerol USP	2,25
	Vand til injektion indtil	100 ml

20

Præparatet ovenfor fremstilles ved anvendelse af de anførte procentmængder bestanddele og ved at følge fremgangsmåden i eksempel 7. Linolensyren tilsættes sammen med hexansyren og benzylalkohol som i trin (1) i eksempel 7.

25

Eksempel 9

Fremstilling af et lægemiddelafgivelses-emulsionssystem indeholdende 2 mg/ml bisantrenbase

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
30	Bisantrenbase	0,2
	Oliesyre	0,4
	Hexansyre	0,1
	Linolensyre	0,3
	Sojabønneolie (superraffineret)	7,0
35	Sojalecithin 95% P.C.	1,0
	dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,01

0

<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
Benzylalkohol	0,9
Polyvinylpyrrolidon type N.P. K-90	0,04
Glycerol USP	2,25
5 Vand til injektion indtil	100 ml

Præparatet ovenfor sammenblandes ved hjælp af de nødvendige mængder bestanddele og ved at følge fremgangsmåden i eksemplerne 7 og 8. Der fremstilles en vandig opløsning af polyvinylpyrrolidon type N.P. K-90 med vand til injektion, og den tilsættes umiddelbart inden tilsætning af glycerol/vand-til-injektion i trin (5) i eksempel 7.

15

Eksempel 10

Fremstilling af et placebopræparat for et lægemiddelafgivelsesemulsionssystem ifølge eksemplerne 3 og 4

<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
Triglycerol-pentaoleat	10,0
20 Benzylalkohol	2,0
Sesamolie	5,0
Sojalecithin 95% P.C.	0,8
Glycerol USP	2,25
25 Vand til injektion indtil	100 ml

25

45,0 g triglycerol-pentaoleat omrøres og blandes ved stuetemperatur med 9,0 g benzylalkohol, 22,5 g sesamolie, 3,6 g sojalecithin og 10,125 g glycerol, hvilket giver en klar viskos opløsning. Der tilsættes vand til injektion for at justere voluminet til nøjagtig 450 ml. Materialet blandes, omrystes og lydbølgebehandles i portioner på 80 ml i 20 sekunder hver. Materialet samles igen og lydbølgebehandles igen i yderligere 15 sekunder, hvilket giver det ønskede produkt som en mælkeagtig hvid emulsion.

35

0  
 De følgende eksempler 11-15 på lægemiddelaflgivel-  
 velsesemulsionssystemer er sammensat og foreslås til o-  
 oral anvendelse af det antiarthritiske lægemiddel 3-[4,6-  
 -bis-[(1,1,2,2-tetramethylpropyl)-amino]-s-triazin-2-yl]-  
 5 -3-azabicyclo[3,2,2]nonan. Det skal bemærkes, at de  
 samme emulsionssystemer også kan indgives intravenøst,  
 intramuskulært eller intra-articulært. Da emulsionerne  
 er effektive lægemiddeltransportører, kan den samlede do-  
 sis, der er nødvendig til parenteral brug, dog være me-  
 10 get mindre. De systemer, der er beskrevet i eksemplerne  
 11-15, er ikke nødvendigvis endelige doseringsformer.

#### Eksempel 11

Fremstilling af et oralt lægemiddelaflgivel-  
 15 sesemulsionssystem indeholdende 0,5 mg/ml antiarthritisk lægemiddel

<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
3-[4,6-Bis[(1,1,2,2-tetramethyl- propyl)amino]-s-triazin-2-yl]-3- azabicyclo[3,2,2]nonan	0,05
20 Triglycerol-pentaoleat	10,0
Benzylalkohol	2,0
Sesamolie	5,0
Sojalecithin 95% P.C.	0,8
Glycerol USP	2,25
25 Vand til injektion indtil	100 ml

25,0 g 3-[4,6-bis[(1,1,2,2-tetramethylpropyl)-  
 amino]-s-triazin-2-yl]-3-azabicyclo[3,2,2]-nonan opløses  
 ved omrøring i en blanding af 5,0 g triglycerol-pentaole-  
 30 at, 1,0 g benzylalkohol, 2,5 g sesamolie, 0,4 g sojaleci-  
 thin og 1,125 g glycerol ved stuetemperatur. Blandingen  
 fortyndes til nøjagtig 50,0 ml med vand til injektion,  
 blandes derpå og lydbølgebehandles i 20 sekunder ved hjælp  
 af en "Branson Sonifier"-motor med en jævnstrømsindstil-  
 35 ling på 6-7 A.

0

Eksempel 12Fremstilling af et oralt lægemiddelafgivelsesemulsions-  
system indeholdende 1 mg/ml antiarthritisk lægemiddel

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
5	3-[4,6-Bis[(1,1,2,2-tetramethyl- propyl)amino]-s-triazin-2-yl]- -3-azabicyclo[3,2,2]nonan	0,1
	Triglycerol-pentaoleat	10,0
	Benzylalkohol	2,0
10	Sesamolie	5,0
	Sojalecithin 95% P.C.	0,8
	Glycerol USP	2,25
	Vand til injektion indtil	100 ml

15

50,0 mg 3-[4,6-bis[(1,1,2,2-tetramethylpropyl)-  
amino]-s-triazin-2-yl]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan opløses  
ved omrøring i en blanding af 5,0 g triglycerol-pentaole-  
at, 1,0 g benzylalkohol, 2,5 g sesamolie, 0,4 g sojale-  
cithin og 1,125 g glycerol ved stuetemperatur. Blandin-  
20 gen fortyndes til nøjagtig 50,0 ml med vand til injek-  
tion, blandes derpå og lydbølgebehandles i 20 sekunder  
ved hjælp af en "Branson Sonifier"-motor ved en jævnstrøms-  
indtilling på 6-7 A.

25

Eksempel 13Fremstilling af et oralt lægemiddelafgivelsesemulsions-  
system indeholdende 4 mg/ml antiarthritisk lægemiddel

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
30	3-[4,6-Bis[(1,1,2,2-tetramethyl- propyl)amino]-s-triazin-2-yl]- -3-azabicyclo[3,2,2]nonan	0,4
	Triglycerol-pentaoleat	10,0
	Benzylalkohol	2,0
	Sesamolie	5,0
35	Sojalecithin 95% P.C.	0,8
	Glycerol USP	2,25
	Vand til injektion indtil	100 ml

0

100,0 mg 3-[4,6-bis[(1,1,2,2-tetramethylpropyl)-amino]-s-triazin-2-yl]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan opløses ved omhvirvling i en blanding af 2,5 g triglycerol-pentaoleat, 500 mg benzylalkohol, 1,25 g sesamolie, 200 mg sojalecithin og 563 mg glycerol ved stuetemperatur. Blandingen fortyndes til nøjagtig 25,0 ml med vand til injektion, blandes derpå og lydbølgebehandles som i eksempel 11.

10

Eksempel 14

Fremstilling af et oralt lægemiddelafgivelsesemulsions-system indeholdende 8 mg/ml antiarthritisk lægemiddel

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
15	3-[4,6-Bis[(1,1,2,2-tetramethylpropyl)amino]-s-triazin-2-yl]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan	0,8
	Triglycerol-pentaoleat	20,0
	Benzylalkohol	4,0
	Sesamolie	10,0
20	Sojalecithin 95% P.C.	1,6
	Glycerol USP	2,25
	Vand til injektion indtil	100 ml

400 mg 3-[4,6-bis[(1,1,2,2-tetramethylpropyl)-amino]-s-triazin-2-yl]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan opløses ved omrøring i en blanding af 10,0 g triglycerol-pentaoleat, 2,0 g benzylalkohol, 5,0 g sesamolie, 800 mg sojalecithin og 2,25 g glycerol ved stuetemperatur. Blandingen fortyndes til nøjagtig 50,0 ml med vand til injektion, blandes derpå og lydbølgebehandles som i eksempel 11.

35

0

Eksempel 15

Fremstilling af et oralt lægemiddelafgivelsesemulsions-  
system indeholdende 8 mg/ml antiarthritisk lægemiddel  
og dl- $\alpha$ -tocopherol som antioxidant

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mængde % (vægt/rumfang)</u>
5	3-[4,6-Bis[(1,1,2,2-tetramethylpropyl)amino]-s-triazin-2-yl]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan	0,8
	Triglycerol-pentaoleat	20,0
10	Benzylalkohol	4,0
	Sesamolie	10,0
	Sojalecithin 95% P.C.	1,6
	dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,1
	Glycerol	4,5
15	Vand til injektion indtil	100 ml

400 mg 3-[4,6-bis[(1,1,2,2-tetramethylpropyl)amino]-s-triazin-2-yl]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan opløses ved omrøring i en blanding af 10,0 mg triglycerol-pentaoleat, 2,0 g benzylalkohol, 5,0 g sesamolie, 800 mg sojalecithin, 50,0 mg dl- $\alpha$ -tocopherol og 2,25 g glycerol ved stuetemperatur. Blandingen fortyndes til nøjagtig 50,0 ml med vand til injektion, blandes derpå og lydølgebehandles som i eksempel 11.

25 En sammenligning mellem repræsentative sammensætninger af lægemiddelafgivelsesemulsionssystemerne ifølge den foreliggende opfindelse til bisantrenbase med kendte, på markedet værende intravenøse fedtemulsionsprodukter er anført i tabel III. Det forventes, at emulsionssystemerne ifølge opfindelsen som beskrevet i tabel III vil  
30 kunne finde anvendelse sammen med andre kendte vandopløselige hydrofobe ioniserbare lægemidler, såsom "Adriamycin", "Amphotericin B", "Indomethacin", "Terfenadin", "Promethazin", "Chlorpromazin", "Hydroxyzin" og lignende  
35 de som beskrevet ovenfor i tabel IA.



Tabel III (forts.)

Bestandsdel	Emulsioner									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
% vægt/- "Intra- rumfang Lipid"® Triglyce- rol-diiso- stearat Triglyce- rol-penta- oleat 3G 4,50 Sojabønne- phosphati- der soja- lecithin Æggephospha- tid æggele- cithiner	"Lipo- mul"® syn"®	"Lipo- mul"®	(Eks. 2)	(Eks. 3)	(Eks. 4)	(Eks. 5)	(Eks. 6)	(Eks. 7)	(Eks. 8)	(Eks. 9)
		10								
			1,0	10	10	10				
	2,5		0,8	0,8	0,8		1,2	1,0	1,0	
		1,2	1,2			0,8				



Tabel III (forts.)

Bestandsdel	Emulsioner									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
% vægt/- rumfang	"Lipo- lipid"® mul"®	"Lipo- syn"®	(Eks. 2)	(Eks. 3)	(Eks. 4)	(Eks. 5)	(Eks. 6)	(Eks. 7)	(Eks. 8)	(Eks. 9)
Hexan-										
syre							0,1	0,1	0,1	
Linolen-										
syre									0,3	0,3
Polyvi-										
nylpyrro-										
lidon										
NP-K90										0,04
Bisan-										
trenbase	0,05	0,05	0,05	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
Vand til	indtil	indtil	indtil	indtil	indtil	indtil	indtil	indtil	indtil	indtil
injekt.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Præparatet af emulsionslægemiddelafgivelsessystemet med emulsion 3 og 4 i tabel III afprøves på 2 dyrearter for perifer veneirritation for at bestemme forekomst af lokale negative reaktioner på injektionsstedet. Der afprøves også  
5 en 1,0 mg/ml opløsning af bisantren-hydrochlorid i 5% dekstrose/vand og et præparat af emulsions 3's bærestof uden bisantrenbase. De to dyrearter, der anvendes, er kaniner og hunde. Præparaterne gives intravenøst i en perifer vene ved hjælp af et "Butterfly"-infusionssæt (Becton, Dickinson  
10 Co., Inc., Rutherford, N.J.). Den marginale ørevene anvendes på kaninen, og den saphenøse eller cefalvenen i benet på hunden.

Præparaterne indgives ved langsom intravenøs infusion ved hjælp af en "Sage"-sprøjtepumpe (Sage Instruments, Orion  
15 Research Inc., Cambridge, MA) i løbet af et tidsrum på 2 timer. Dyrene fastholdes, men er ikke anæstetiserede under infusionen. Efter infusionen returneres dyrene til deres bure og tilbydes foder. Dyrene aflives én dag efter infusionen.

20 Ved aflivningen åbnes den infuserede vene fra infusionsstedet og mod hjertet over flere centimeter. Venens tilstand, dens indre og dens omgivende parenkymvæv samt forekomst eller mangel på orangegult materiale og/eller klumper i venen er anført i tabellerne IV og V.

25 Resultaterne i tabellerne IV og V viser, at når der forekommer bisantrenbase i et lægemiddelafgivelsese-mulsions-system som beskrevet i eksempel 3 (emulsion nr. 3) og eksempel 4 (emulsion nr. 4), der infuseres i den marginale ørevene på kaniner og den perifere vene på hunde, reduceres forekomsten af gule eller gul-orange afsætninger på det vaskulære  
30 lumen stærkt sammenlignet med de resultater, der opnås, når der infuseres bisantren-hydrochlorid i 5% dekstrose/vand til injektion på samme måde.

Tabel IV

Sammenlignende toksicitetsdata for intravenøs infusion af et emulsionspræparat med bisantrenbase, emulsionsbærestof uden bisantrenbase og bisantrenhydrochlorid i 5% dekstrose/vand i kaniners marginale ørevene

Post-mortem-resultater som helhed

Bærestof	Køn	Rødme	Hævelse	Eksternt			Subcutant			Vaskulært hulrum			
				Gul af-	Gul af-	Gul af-	Blødning	Ødem	sætning	koag.	Blod-	Gul af-	Gul af-
				sætning	sætning	sætning							
Bisantren HCl. i 5% dekstrose/vand	F	+	++	+	-	++	++	++	++	++	++	++	+
Emulsion nr. 4 bærestof u. bisantrenbase (eks. 10)	M	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+
Emulsion nr. 4 med bisantrenbase (eks. 4)	F	++	+	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
	M	++	+	-	-	++	++	++	++	++	++	++	+

+ = positiv el. forekommer

- = negativ el. mangler

Tabel V

Sammenlignende akut- og lokal-toksicitetsdata for intravenøs infusion af et emulsionspræparat med bisantrenbase, emulsionsbærestof uden bisantrenbase og bisantren-hydrochlorid i 5% dekstrose/vand i den perifere vene på hunde

Post mortem-resultater som helhed

Bærestof	Eksternt			Vaskulært lumen		
	Rød el. grå misfaryvning	Gullig misfaryvning	Blod-koag.	Gul-Orange afsætning	Gul farve af det indre	
Bisantren-HCl i 5% dekstrose/vand	+	-	++	+++	-	
Emulsion nr. 3 bærestof uden bisantrenbase (eks. 10)	-	-	+++	+++	+	
Emulsion nr. 3 med bisantrenbase (eks. 3)	-	-	+	-	-	
	+	-	++	-	+	

P A T E N T K R A V.

1. Farmaceutisk præparat til afgivelse af hydrofobe lægemidler, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter

(a) det hydrofobe lægemiddel bis-(2-imidazolin-2-yl-hydrason)-9,10-anthracendicarboxaldehyd eller 3-[4,6-bis-(1,1,2,2-tetramethyl-propyl)-amino]-s-triazin-2-yl]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan,

(b) et farmaceutisk acceptabelt olieagtigt bærestof valgt blandt sesamolie, jordnøddeolie, olivenolie, safflorolie, sojabønneolie, benzylbenzoat, mono-, di- og triglycerider,

(c) et overfladeaktivt middel valgt blandt ægge- og sojalecithiner, ægge- og sojaphospholipider, æggephosphatidylethanolamin, phosphatidinsyre, plante-monogalactosyldiglycerid (hydrogeneret), plante-digalactosyldiglycerid, dihexanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, dioctanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, didecanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, didodecanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, ditetradecanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, dihexadecanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, dioctadecanoyl-L- $\alpha$ -lecithin, dioleoyl-L- $\alpha$ -lecithin, dilinoleoyl-L- $\alpha$ -lecithin,  $\alpha$ -palmito,  $\beta$ -oleoyl-L- $\alpha$ -lecithin, L- $\alpha$ -glycerolphosphorylcholin, sorbitantriisostearat, triglyceroldiisostearat, triglycerol og overfladeaktive midler på basis af polyoxyethylerede carbonhydrider eller vegetabiliske olier,

(d) eventuelt et co-overfladeaktivt middel valgt blandt følgende mættede og umættede aliphatiske syrer; capronsyre,  $\omega$ nanthsyre, caprylsyre, caprinsyre, laurinsyre, palmitinsyre, stearinsyre, arachidonsyre, arachidinsyre, oleinsyre, linoleinsyre og linolensyre,

(e) benzylalkohol som co-opløsningsmiddel,

(f) eventuelt et kryoprotektivt middel eller et tonicitetsmodificerende middel valgt blandt glycerol, lactose og mannitol, eller en antioxidant, såsom d,l- $\alpha$ -tocopherol, eller en emulsionsstabilisator, samt

(g) vand.

2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter

	Bestanddel	% (område) efter vægt/rumfang
5	Bis-(2-imidazolin-2-ylhydrazon)- -9,10-anthracendicarboxaldehyd	0,05
	Sorbitan-triisostearat eller triglycerol-diisostearat	10,0
	Benzylalkohol	2,0 - 3,0
10	Sesamolie (superraffineret)	3,0 - 5,0
	"Pluronic" <sup>®</sup> F-68	0,5 - 0,75
	Vand til injektion indtil	100 ml opløsning.
	3. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter:	
15	Bestanddel	% (område) efter vægt/rumfang
20	Bis-(2-imidazolin-2-ylhydrazon)- -9,10-anthracendicarboxaldehyd	0,05 - 0,10
	Triglycerol-pentaoleat	10,0
	Benzylalkohol	2,0
	Sesamolie (superraffineret)	5,0
25	Sojalecithin 95% P.C.	0,8
	Glycerol USP	2,25
	Vand til injektion indtil	100 ml opløsning.
	4. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter	
30	Bestanddel	% (område) efter vægt/rumfang
35	Bis-(2-imidazolin-2-ylhydrazon)- -9,10-anthracendicarboxaldehyd	0,1
	Triglycerol-pentaoleat	10,0
	Benzylalkohol	2,0
	Sesamolie (superraffineret)	5,0
	Sojalecithin 95% P.C.	0,8
40	dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,002
	Oleinsyre	0,75
	Glycerol USP	2,25
	Vand til injektion indtil	100 ml opløsning.

5. Præparat ifølge krav 1, kendetegnet ved, at det omfatter:

	Bestanddel	% (område) efter vægt/rumfang
5	Bis-(2-imidazolin-2-ylhydrazon)- -9,10-anthracendicarboxaldehyd	0,2
	Oleinsyre	0,7
10	Hexansyre	0,1
	Sojabønneolie (superraffineret)	5,0 eller 7,0
	Sojalecithin 95% P.C.	1,2
	dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,01
	Benzylalkohol	0,9
15	Glycerol USP	2,25
	Vand til injektion indtil	100 ml opløsning.

6. Præparat ifølge krav 1, kendetegnet ved, at det omfatter:

	Bestanddel	% (område) efter vægt/rumfang
20	Bis-(2-imidazolin-2-ylhydrazon)- -9,10-anthracendicarboxaldehyd	0,2
25	Oleinsyre	0,4
	Hexansyre	0,1
	Linolensyre	0,3
	Sojabønneolie (superraffineret)	7,0
	Sojalecithin 95% P.C.	1,0
30	dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,01
	Benzylalkohol	0,9
	Polyvinylpyrrolidon Type N.P.K-90	0,04 eller intet
	Glycerol USP	2,25
	Vand til injektion indtil	100 ml opløsning.

35 7. Farmaceutisk præparat ifølge krav 1, kendetegnet ved, at det omfatter:

Bestanddel	% (område) efter vægt/rumfang
5 3-[4,6-Bis-[(1,1,2,2-tetramethyl-propyl)-amino]-s-triazin-2-yl]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan	0,05 eller 0,4
Triglycerol-pentaoleat	10,0
10 Benzylalkohol	2,0
Sesamolie	5,0
Sojalecithin 95% P.C.	0,8
Glycerol USP	2,25
dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,05 eller intet
15 Vand til injektion indtil	100 ml opløsning.

FØLSOMHED AF OPLØSELIGHEDEN AF BISANTREN  
OVERFOR TEMPERATUREN (I VAND VED pH = 4,5)

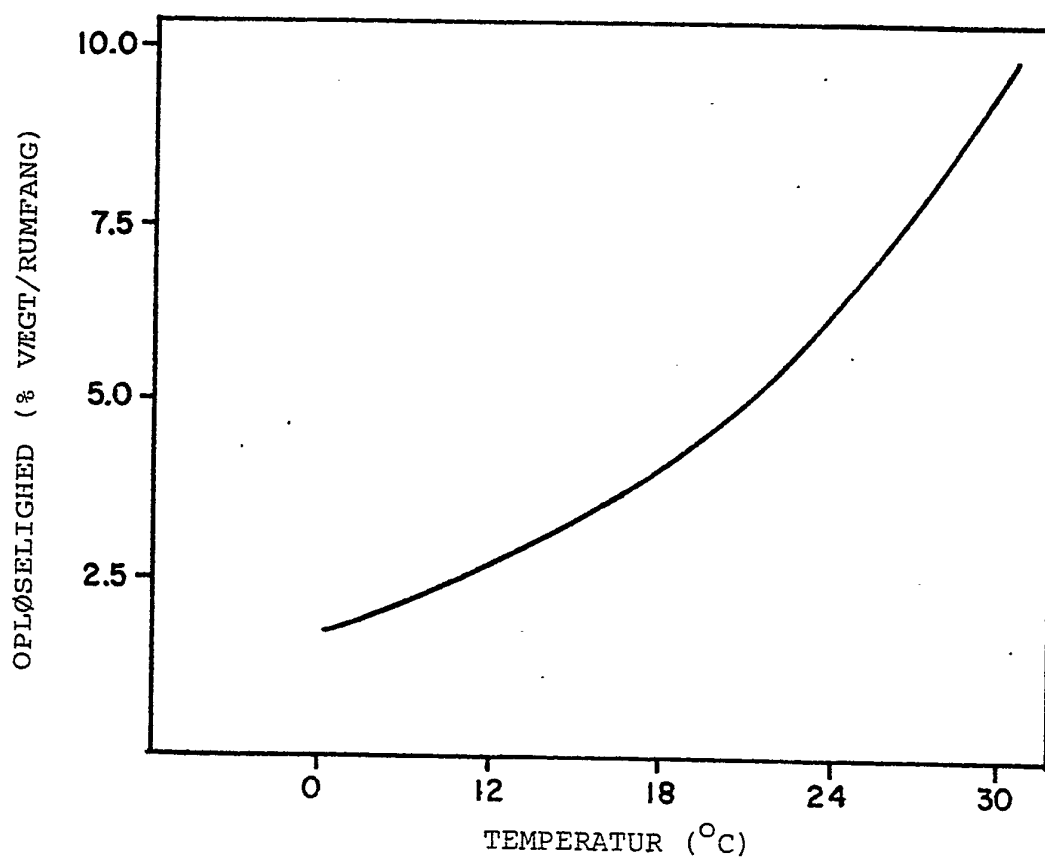


FIG 1

OPLØSELIGHED AF BISANTREN  
I UDVALGTE MEDIER

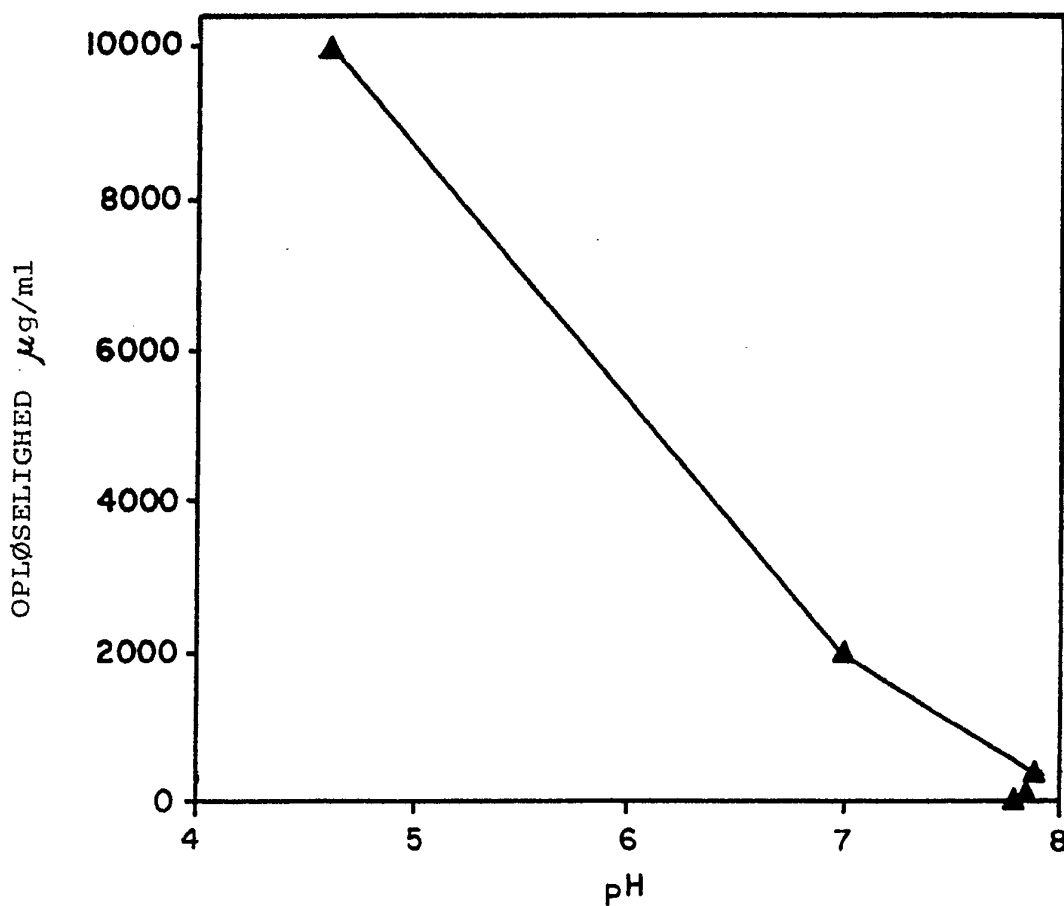


FIG 2