

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 155173 B



(21) Patentansøgning nr.: 4552/74

(51) Int.Cl.⁴ A 61 K 31/34
A 61 K 9/24

(22) Indleveringsdag: 27 aug 1974

(41) Alm. tilgængelig: 01 mar 1975

(44) Fremlagt: 27 feb 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 28 aug 1973 DE 3 23 43 218

(71) Ansøger: *Hoechst Aktiengesellschaft; Brueningsstrasse 45; 6230 Frankfurt/Main 80, DE

(72) Opfinder: Gebhard *Dahlhausen; DE, Hans-Werner *Dibbern; DE, Werner *Fuehlberth; DE, Gerhard *Ross; DE

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af præparater af N-(2-furfuryl)-4-chlor-5-sulfamoyl-anthranilsyre med forsinket frigørelse

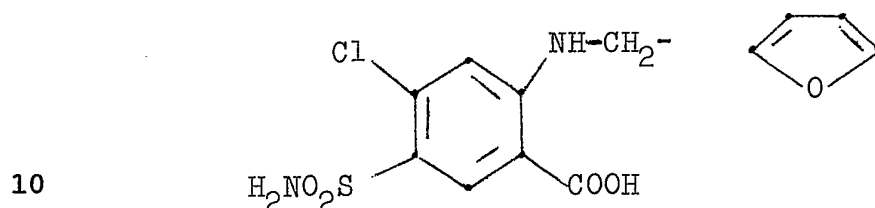
(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer. Pharmazeutische Zeitung 48 (1971) s 1848-53, Hans-Werner Dibbern und Ehrenfried Wirbitzki: Kritischer Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung der Auflösungs geschwindigkeit

DK 155173 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af præparater af N(2-furfuryl)-4-chlor-5-sulfamoyl-anthranilsyre med forsinket frigørelse.

Det salidiuretiske furosemid, N-(2-furfuryl)-4-chlor-5-sulfamoyl-anthranilsyre med formlen



bevirker ved oral indgivelse til mennesker en væsentlig forøgelse i diuresen allerede inden for den første time efter indgivelsen, idet virkningen fortsætter i nogle timer og derefter hurtigt forsvinder. Den diuretiske virknings hurtige indtræden viser, at disse diuretiske midler absorberes umiddelbart efter indgivelse i mavetarm-området.

Ved behandlingen af hypertoni anvendes diuretiske midler i kombination med andre hypotoniske midler, såsom reserpin, α -methyl-DOPA og andre. En behandling med disse kombinerede præparater skal ofte foretages over adskillige måneder. Det er en ulempe at en hurtig indtræden af furosemidets virkning umiddelbart efter indgivelse altid medfører en forøget diurese hos patienten. Det er derfor ønskeligt at modificere furosemidets aktivitet ved hjælp af et egnet præparat, der forhindrer en uønsket diurese-top ved behandlingen af hypertoni umiddelbart efter medikamentets indgivelse ved at udjævne dets virkning over et forlænget tidsrum.

En reproducerbar og sikker behandling af hypertoni kan ikke opnås ved at anvende kendte medicinske former, der er egnede til præparater med forsinket virkning og har en fortsat frigivelse af det aktive stof i indtil 12 timer.

Det er kendt at fremstille diuretiske midler med forsinket virkning ved hjælp af sædvanlige, galeniske metoder, såsom at overtrække dem med belægninger, der er opløselige ved forskellige pH-værdier men modstandsdygtige ved

sure pH-værdier. Ved anvendelse af sådanne furosemidpræparater varierer tidspunkterne, ved hvilke diuresen indtræder, imidlertid strækt over en periode på ca. 10 timer.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af præparater af N-(2-furfuryl)-4-chlor-5-sulfamoyl-anthranilsyre med forsinket frigørelse, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at formlegemer af det virksomme stof forsynes med et overtræk, der er valgt således, at det allerede begynder at sønderdeles i svagt surt medium hvorved de fremstillede præparaters frigørelse af virksomt stof målt i en gennemstrømningscelle ifølge Dibbern (jf. Pharmazeutische Zeitung, bind 116 nr. 48 (1971), side 1848-1853)

a) efter en time i en pufferopløsning med en pH-værdi på 1,5 ikke er mere end 5%,

b) efter yderligere en time i en pufferopløsning med en pH-værdi på 5,5 er ca. 10 til højst 25%, og

c) efter den tredje til fjerde time i en pufferopløsning med en pH-værdi på 7,5 er praktisk taget kvantitativ.

De omhandlede furosemidpræparater som har den angivne frigørelse af det aktive stof fra præparatet in vitro målt i en gennemstrømningscelle ifølge Dibbern, fremstilles ved anvendelse af i og for sig kendte, galeniske fremstillingsmetoder [se f.eks. tidsskriftet "Pharma International" (1971) side 18 ff].

Den lave frigørelse for præparatet fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse er overordentlig overraskende. Som vist på tegningen overgår sædvanlige medicinske former, f.eks. hurtigt smuldrende tabletter, der frigør 40-50% ved en pH-værdi på 5,5, langt denne værdi på 25% indenfor den anden time efter indgivelsen, hvorved der således hurtigt nås en diurese-top. Det har ved prøver in vivo vist sig, at kun præparater, hvis frigørelse af aktivt stof finder sted in vitro indenfor det omtalte frigørelsesområde, udviser den optimale forsinkede furosemid-virkning. Farmaceutiske præparater, der har en mere hurtig frigørelse af aktivt

stof in vitro medfører den ovenfor beskrevne, uønskede diurese-top. Præparater med langsommere frigørelse af det aktive stof in vitro, frembringer imidlertid en for lille diurese og formindsker derfor furosemidets virkning væsentligt.

5 Medicinske former, f.eks. præparater, der er ekstremt opløselige i tyndtarmen, eller præparater, der frigør det aktive stof meget langsomt, udviser frigørelsesværdier på mindre end 10% ved en pH-værdi på 5,5 indenfor den anden time af undersøgelsen og formindsker således den totale
10 absorberede mængde af medikamentets aktive stof væsentligt. De her omhandlede præparater frigør det aktive stof næsten fuldstændigt i løbet af 3-4 timer.

Egnede som medicinske former, der indeholder furosemid, der er særlig egnet til behandlingen af hypertoni, er
15 ethvert oralt indgiveligt medikament med en præcist kontrolleret frigørelse.

Ved den her omhandlede fremgangsmåde anbringes der specielle belægninger, der allerede begynder at gå i opløsning i et svagt surt medium, på det aktive stof i medicinsk
20 form for at modificere frigivelsen af den aktive bestanddel. Påføringen af sådanne, særlige belægninger udføres ved anvendelse af mange i og for sig kendte og faktisk lige gode, galeniske metoder.

Eksempler på sådanne stoffer, der kan anvendes som
25 forsinkede belægninger, er lakker, der er opløselige i tyndtarmen, såsom celluloseacetatphthalat, hydroxypropylmethylcellulosephthalat, acrylater, shellak eller cellulosederivater, såsom methylcellulose, ethylcellulosefedtstoffer, fedtsyrederivater, voksarter, polyvinylpyrrolidon, kvældemidler
30 osv.

Belægningen kan anbringes på de medicinske former af furosemid som et enkelt lag og fortrinsvis som et flerlags lag.

Når belægningen anbringes som et flerlags lag, af-
35 hænger det optimale antal lag af belægningernes sammensætninger, og i tilfældet med belægningen, der er beskrevet i

eksempel 1, er det optimale område 15-25 lag.

Opfindelsen illustreres ved det følgende eksempel.

Eksempel

5 Overtrukne piller

1 kg homøopatiske sukkerpiller med en gennemsnitlig diameter på 1 mm befugtes ensartet i en overtrækningsbeholder med en 10% alkoholisk opløsning af polyvinylpyrrolidon med viskositetsværdien K 25 (Fikentscher) som klæbestof.

10 Derefter tilsættes der 20 g fint dispergeret furosemid som pudder, pillerne dækkes med 10 g talkum og tørres med blæseluft.

Den ovenfor beskrevne arbejdsmåde gentages 10 gange, hvorved der påføres ca. 200 g furosemid-stof.

15 1 g af disse piller, der har en belægning med et indhold af aktivt stof, overtrækkes med 20 lag af en forseglende belægning, der fremstilles ud fra

	shellak	33,0 g
	stearinsyre	67,0 g
20	ethylalkohol	700,0 ml
	methylenchlorid	300,0 mg

idet hvert enkelt påført lag tørres ved hjælp af blæseluft.

25 De belagte piller fyldes i kapsler af hård gelatine, der hver har et indhold af aktivt stof på 60 mg furosemid. Frigørelse in vitro i en gennemstrømningscelle ifølge Dibbern:

Efter den første time ved en pH-værdi på 1,2: 1%

Efter den anden time ved en pH-værdi på 5,5: 9-10%

Efter den fjerde time ved en pH-værdi på 7,5: praktisk taget

30 kvantitativ.

I den følgende forsøgsrapport sammenlignes de teoretisk forventede mængder af ikke-dissocieret furosemid i de tre trin, som er anført i patentkravet, med de faktisk resorberede mængder henholdsvis den med urinen udskilte mængde.

0

Det fremgår tydeligt, at der selv ved anvendelse af de mængder i de teoretiske beregninger, der skal føre til den højeste mulige andel af ikke-dissocieret furosemid, kun foreligger i alt 5,3% af dosen i ikke-dissocieret form, altså i resorberbar form, men at der i modsætning til denne forventede højeste mængde faktisk resorberes 21% af den anvendte dosis henholdsvis genfindes 13,8% af den indgivne mængde i urinen.

Med andre ord resorberes ved anvendelse af det her omhandlede præparat det 4-dobbelte af den forventede mængde. Der foreligger altså en tydelig diskrepans mellem det, som en gennemsnitsfagmand skulle forvente, og måleresultaterne efter indgivelse af det her omhandlede præparat. Gennemsnitsfagmanden kunne ikke forvente, at den omhandlede frigørelsesprofil ville medføre en så god virkning af furosemidet.

15

2. Beregnings- og forsøgsrapport.

1. Teoretisk resorberbar mængde furosemid.

20

- Ifølge de i patentkravet angivne særlige træk
- frigøres der i den første time ved en pH-værdi på 1,5 (mave) ikke mere end 5%,
 - efter en yderligere time ved en pH-værdi på 5,5 (duodenum og den øverste del af jejunum) er frigørelsen i alt 10 til 25%,
 - den tilbageblivende andel af virksomt stof frigøres kvantitativt i den tredje til fjerde time ved en pH-værdi på 7,5 (den midterste del af jejunum til colon).

25

Tabel I viser pH-værdiprofilen i mave-tarm-området og dissociationsgraden af furosemid ($pK_a = 3,6$) ved de tilsvarende pH-værdier.

30

35

0

Tabel I

pH-værdi-profil i mave-tarm-området og dissociationsgraden (*) af furosemid ($pK_a = 3,6$).

5	pH-værdi	dissocieret	ikke-dissocieret
		(%)	(%)
mave	ca. 1,5	0,7881	99,2119
duodenum og øvre			
del af jejunum	ca. 5,5	98,7567	1,2433
10 midterste del af			
jejunum til rectum	ca. 7,5	99,9874	0,0126

* Procentandelen af det dissocierede furosemid afhængigt af pH-værdien beregnes ved hjælp af følgende formel:

15

$$F_{\text{dissoc.}} = \frac{100}{1 + 10^{pK_a - pH}}$$

20

I denne beregning anvendes de nøjagtige pH-værdier (1,5, 5,5, 7,5), og dissociationsgraden angives med 4 decimaler, da ændringer i den første decimal af pH-værdien kun delvis gør sig bemærket i den tredje og fjerde decimal af dissociationsgraden.

25

Svarende til denne pH-værdi-profil i mave-tarm-området og pK_a -værdien af furosemid fås der følgende resorberbare mængder (fordi de ikke er dissocieret):

mave:

- der frigøres maksimalt 5% af dosis
- deraf er tilnærmelsesvis 100% ikke-dissocieret
- resorberbart: 5% af dosis

30

duodenum til øvre jejunum:

- der frigøres 20% af dosis
- deraf er 1,2433% ikke-dissocieret
- resorberbart: $(0,2 \cdot 0,012433) \cdot 100\% = 0,2487\%$ af dosis

35

0

midterste del af jejunum til colon:

- der frigøres 75% af dosis
- deraf er 0,0126% ikke-dissocieret
- maksimalt resorberbart; $(0,75 \cdot 0,000126) \cdot 100\% = \underline{0,0095\% \text{ af dosis}}$

5

mave til colon:

5,2582% af dosis

Der henvises til, at der hver gang antages de frigjorte mængder og pH-værdier henholdsvis dissociationsgrader, der fører til den største værdi af den resorberbare andel.

10

I alt kan der maksimalt resorberes ca. 5,3% af dosis.

15

2. Faktisk genfindelse i urinen efter oral indgivelse af det her omhandlede præparat.

20

Ved intravenøs indgivelse af furosemid sikres det, at den samlede dosis når det centrale kredsløb (blodet). Den andel af dosis, der efter intravenøs indgivelse viser sig i urinen, er i gennemsnit 65,5%, hvorved angivelsen 65,5% refererer til en tilstrækkelig lang urinopsamling, da furosemid efter intravenøs indgivelse kan påvises i urinen 24 timer efter indgivelse og længere.

25

Det er en anerkendt metode at afpasse den resorberede mængde efter oral indgivelse til den mængde, der totalt viser sig i urinen, da al forbindelse, som viser sig i urinen, nødvendigvis først må være resorberet, hvorved den i urinen forekomne mængde i det foreliggende tilfælde skal ganges med faktoren ca. 1,5 til opnåelse af den resorberede mængde, da kun 65,5% af den i blodet forekommende mængde udskilles med urinen.

30

Tabel II viser furosemid-udskillelsen med urinen efter indgivelse af 60 mg furosemid i form af det her omhandlede præparat ifølge eksemplet.

35

0

Tabel II

Furosemid-udskillelse

5 Tidsinterval Med urinen udskilt mængde efter indgivelse af 60 mg i form af det her omhandlede præparat

	<u>timer</u>	<u>mg</u>
10	0 - 3	0,43 $\pm$ 0,20
	0 - 6	2,09 $\pm$ 1,02
	0 - 9	3,52 $\pm$ 1,10
	0 - 12	4,78 $\pm$ 1,12
	0 - 24	6,60 $\pm$ 1,16
15	0 - 48	8,33 $\pm$ 1,13

Resultaterne stammer fra en undersøgelse med 8 forsøgspersoner, til hvilke der indgives det her omhandlede præparat.

20 Efter indgivelse af 60 mg furosemid i form af det her omhandlede præparat (eksemplet) udskilles 8,33 mg med urinen (tabel II), og derfor må den resorberede mængde være ca. 12,49 mg, hvilket er ca. 21% af den indgivne dosis.

25 Konklusion

Der resorberes således ca. 4 gange mere (12,49 mg = 21%), end der skulles forventes ifølge den under punkt 1 anførte teoretiske beregning (3,18 mg = 5,3%).

30 Selv om man kun går ud fra de faktisk genfundne 8,33 mg, er dette imidlertid stadig 2,62 gange den mængde, der skulle forventes på baggrund af den teoretiske beregning.

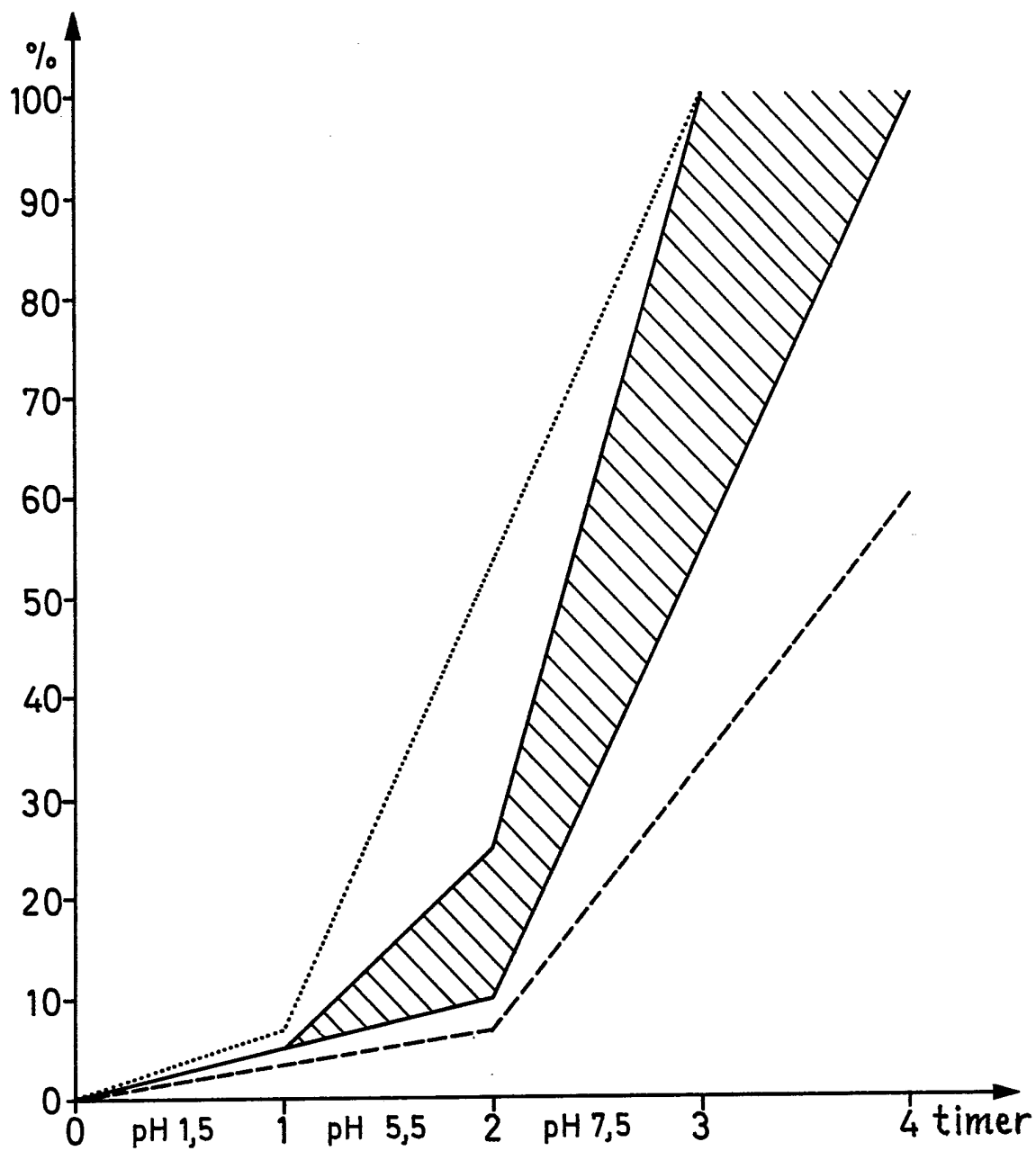
Det her omhandlede præparat med den omhandlede frigørelsesprofil har således en for gennemsnitsfagmanden fuldstændig uventet og overraskende virkning.

35

P a t e n t k r a v .

- Fremgangsmåde til fremstilling af præparater af N-(2-furfuryl)-4-chlor-5-sulfamoyl-anthranilsyre med forsinket frigørelse, k e n d e t e g n e t ved, at formlegemer af
- 5 det virksomme stof forsynes med et overtræk, der er valgt således, at det allerede begynder at sønderdeles i svagt surt medium, hvorved de fremstillede præparaters frigørelse af virksomt stof målt i en gennemstrømningscelle ifølge Dibbern
- 10 a) efter en time i en pufferopløsning med en pH-værdi på 1,5 ikke er mere end 5%,
- b) efter yderligere en time i en pufferopløsning med en pH-værdi på 5,5 er ca. 10 til højst 25%, og
- c) efter den tredje til fjerde time i en pufferopløsning
- 15 med en pH-værdi på 7,5 er praktisk taget kvantitativ.

frigørelse af den
aktive bestanddel



..... tabletter

— farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen

----- sædvanlige depotpræparater