

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 145174 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

- (21) Ansøgning nr. 4255/76 (51) Int.Cl.³ A 61 K 47/00
(22) Indleveringsdag 21. sep. 1976
(24) Løbedag 4. dec. 1974
(41) Alm. tilgængelig 21. sep. 1976
(44) Fremlagt 27. sep. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. 6297/74
(30) Prioritet 17. dec. 1973, 425426, US 31. okt. 1974, 519323, US

(71) Ansøger MERCK & CO. INC., Rahway, US.

(72) Opfinder Edward Morton Cohen, US: Wayne Martin Grim, US: Ric=
hard James Harwood, US: Gunvant Nathubhai Mehta, IN.
(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

- (54) Fremgangsmåde til fremstilling
af et fast, blødt ophthalmisk
præparat.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af et fast, blødt ophthalmisk præparat indeholdende en eller flere farmaceutisk aktive forbindelser, som langsomt og kontinuert kan afgives til øjenvæsken.

Det er kendt at anvende ophthalmiske præparater i form af vandige suspensioner, opløsninger eller salver til behandling af forskellige øjensygdomme. Selv om sådanne præparater er tilfredsstillende, hvis kun en eller nogle behandlinger med det ophthalmiske præparat er nødvendigt, egner de sig ikke til behandling af øjensygdomme, som kræver hyppigere doser. Det er for nylig foreslået at indgive ophthalmisk aktive medicinske præparater i fast form i en inert matrice,

se f. eks. USA patent nr. 3 710 795. Denne metode har den ulempe, at den inerte matrice må fjernes efter at det aktive stof er fuldstændigt frigivet fra matricen. Det har senere vist sig, jfr. Loucas et al. J. of Pharm. Sci., Vol. 61, side 985 (Juni 1972), at albinsyresalt af pilocarpin ved indgift i fast form som et ophthalmisk præparat giver en større miotisk virkning end det er muligt at opnå ved indgift af de sædvanlige pilocarpinopløsninger i kaninøjne.

Fra dansk patentansøgning nr. 4370/72 er det kendt at fremstille ophthalmiske præparater ved indføring af lægemidlet i et bionedbrydeligt materiale, såsom med et tværbindingmiddel behandlet gelatine. Sådanne præparater kan udformes som faste indsatse, der afgiver lægemidlet, efterhånden som materialet nedbrydes biologisk. For at undgå biologisk nedbrydning forud for anvendelsen kan der være tilsat et konserveringsmiddel. Præparaterne er dog besværlige at fremstille.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig enkel måde til at fremstille faste, bløde ophthalmiske præparater, som ved indgift udøver en forlænget aktivitet og nedsætter hyppigheden for indgift af doser til behandling af forskellige øjensygdomme. Præparaterne muliggør en langsom men kontinuerlig overførsel af medikamentet i tårevæsken eller øjenvæsken, samtidig med at der er et minimalt tab af lægemidlet gennem næse-tårekanalerne. Præparaterne opløses fuldstændig i øjenvæsken, således at det ikke er nødvendigt at fjerne noget materiale efter afgivning af lægemidlet, og øjet hverken irriteres eller skades. Det ophthalmiske præparat kan fremstilles uden tilsætning af konserveringsmiddel.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte, anvendes til fremstilling af øjenindsatse ved udstøbning eller ved ekstrudering og opdeling af den ekstruderede blanding, eller præparatets bestanddele opløses i et opløsningsmiddel, såsom vand, hvorefter opløsningen tørres i tynde lag, som opdeles til opnåelse af ophthalmiske præparater i fast form, hvorefter det faste præparat, der består af den farmaceutisk aktive forbindelse fint fordelt i hydroxypropylcellulose og eventuelt et blødgøringsmiddel, om ønsket bringes i

forbindelse med normal atmosfærisk luft.

Ifølge en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvender man som blødgøringsmiddel propylenglycol og/eller vand, hvorved man opnår et særligt hensigtsmæssigt blødgjort øjenpræparat.

Ifølge en anden foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles præparaterne i form af 0,5 - 1,5 mm tykke indsatse ved ekstrudering af en varmsmelte indeholdende ca. 65 - ca. 99,9% hydroxypropylcellulose, ca. 0,1 - ca. 35% af den aktive bestanddel og op til ca. 30% af et blødgøringsmiddel.

Hydroxypropylcellulose er en ikke-ionisk vandopløselig celluloseether med egenskaber, som gør den særlig egnet til fremstilling af ophthalmiske præparater. Således er hydroxypropylcellulose vandopløselig og kan derfor let opløses i vandige øjenvæsker. Desuden er stoffet termoplastisk og kan derfor hensigtsmæssigt kombineres med det ophthalmiske lægemiddel ved de sædvanlige processer, der benyttes til forarbejdning af plastiske stoffer, såsom foliestøbning, kompressionsstøbning, sprøjtestøbning og ekstrudering, idet produktet kan opdeles i enhedsdoser. Hydroxypropylcellulose findes i flere polymere former, der alle er egnede til fremstilling af de omhandlede ophthalmiske præparater. Særlig velegnede er sådanne produkter, som forhandles af Hercules Incorporated of Wilmington, Delaware under varemærket "Klucel", såsom "Klucel" HF, HWF, MF, GF, JF, LF og EF, der er beregnet til næringsmidler eller farmaceutiske præparater.

Det omhandlede medicinske præparat kan fremstilles ved forskellige udførelsesformer. Således kan den aktive forbindelse og hydroxypropylcellulose opløses i et passende opløsningsmiddel, hvorefter opløsningen afdampes til dannelse af en tynd film, bestående af hydroxypropylcellulose og lægemidlet, hvorefter denne film opdeles til fremstilling af egnede præparater til indgift, indeholdende den ønskede mængde medikament. I stedet har det ifølge en foretrukken udførelsesform for opfindelsen vist sig, at præparatet kan fremstilles under udnyttelse af de termoplastiske egenskaber for hydroxypropylcellulose. F.eks. kan medikamentet og hydroxypropylcellulosen opvarmes sammen til temperaturer mellem 66° C og 205° C, hvorefter den dannede blanding udstøbes i form af en tynd film. Det foretrakkes sædvanligvis at fremstille præparatet ved støbning eller ekstru-

dering på i og for sig kendt måde. Det støbte eller ekstruderede produkt kan derefter opdeles i forskellige præparater til indgift af en passende størrelse i øjet. F.eks. kan støbte eller kompressionsstøbte plader eller folier med en tykkelse på 0,5 mm til 1,5 mm opdeles i egnede præparater i form af kvadrater, rektangler, cirkler, halvcirkler med den ønskede mængde aktiv bestanddel. Rektangulære segmenter af den støbte eller komprimerede plade med en tykkelse mellem 0,5 og 1,5 mm kan udskæres i sådanne former, at der opnås rektangulære plader med dimensioner på 4 x 5-15 mm eller ovaler af en passende størrelse. Tilsvarende kan fremstilles ekstruderede stænger med en diameter på 0,5 til 1,5 mm, som kan udskæres i passende sektioner til opnåelse af den ønskede dosis af medikamentet. F.eks. har stænger på 1,0 til 1,5 mm i diameter og en længde på ca. 10 mm vist sig tilfredsstillende. De indgivne præparater kan også dannes direkte ved sprøjtestøbning. Alle de ifølge opfindelsen fremstillede ophthalmiske præparater bør formes således, at de ikke har nogen skarpe kanter eller hjørner, som kan beskadige øjet.

Det ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede ophthalmiske præparat indeholder blødgøringsmidler, således at præparatet bliver mere fleksibelt. Blødgøringsmidler til dette formål må være fuldstændigt opløselige i øjenvæsken. Eksempler på egnede blødgøringsmidler er polyethylenglycol, propylenglycol, glycerin, trimethylolpropan, di- og tripropylenglycol og hydroxypropylsaccharose. Sådanne blødgøringsmidler kan f.eks. findes i det omhandlede præparat i en mængde mellem 0 og 30 vægt pct. Et særligt foretrukket blødgøringsmiddel er vand, der er indført i mængder på mindst 5 %, fortrinsvis 10 - 20 %, idet denne mængde let kan indføres og giver den ønskede blødhed og fleksibilitet af præparatet.

Indføringen af vand kan ifølge opfindelsen ske ved, at præparatet bringes i forbindelse med en atmosfære med en relativ fugtighed på mindst 40 %, indtil præparatet har optaget mindst 5 % vand, fortrinsvis 10 - 20 % vand. Behandlingen kan udføres i atmosfærisk luft med en fugtighed på 60 - 99 %, indtil præparatet har optaget 10 - 20 % vand.

Egnede lægemidler, der kan indgives ved hjælp af det ifølge opfindelsen fremstillede præparat, er antibakterielle stoffer, såsom β -lactam-

antibiotica, tetracycliner, chloramphenicol, neomycin, gramicidin, bacitracin, sulfonamider, gentamycin, kanomycin og nitrofurazoner; antihistaminica og decongestanter, såsom pyrilamin, chlorpheniramin, tetrahydrazolin og antazolin; antiinflammatorier, såsom cortison, hydrocortison, beta-methason, dexamethason, fluocortolon, prednison, tri-amcinolon og indomethacin; miotica og anticholinesteraser, såsom echothiophat, pilocarpin, physostigmin-salicylat og diisopropylfluorophosphat, mydriatica, såsom atropin, homatropin, scopolamin og hydroxyamphetamin og andre medikamenter til behandling af øjenssygdomme.

Disse lægemidler eller derivater deraf, såsom salte, kovalente derivater, f.eks. estere eller amider, eller andre terapeutisk aktive former kan blandes med hydroxypropylcellulosen i form af en vandig opløsning af lægemidlet som ovenfor beskrevet for behandling af forskellige øjenssygdomme. Disse former er særlig hensigtsmæssige til behandling af lidelser, hvortil der skal benyttes medicinske præparater med forlænget virkning, f.eks. sådanne øjenssygdomme eller lidelser som uveitis, glaucoma, sygdomme i cornea, såsom purulent keratitis, herpes simplex keratitis, herpes zoster, acne rosacea og interstitial keratitis, sygdomme i orbita, såsom exophthalmos og periostitis, sygdomme i conjunctiva, såsom mucopurulent conjunctivitis og phthalia. Den omhandlede indgiftsmetode for ophthalmisk aktive lægemidler kan anvendes, når en postoperativ behandling kræves efter retinal eller catara-kirurgi.

Indgivelsen af lægemidler i form af det omhandlede vandopløselige faste præparat er særligt velegnet ved indgift af pilocarpin til behandling af glaucoma, som ledsages af en forøgelse af intraoculært tryk. Hidtil har man behandlet en sådan sygdom ved hjælp af opløsninger af pilocarpinsyresalte, som indgives i øjet i form af dråber med hyppige mellemrum. Ved indføring af det omhandlede ophthalmiske præparat kan der opnås en miotisk reaktion i op til 9 - 10 timer på kaniner i sammenligning med den korte reaktionstid på 2 - 4 timer, som opnås ved indgift af dråber. Pilocarpinet kan fortrinsvis indgives i form af syresalte heraf, såsom hydrochlorid, alginat eller pamoat. Det ophthalmiske præparat kan indeholde op til 35 vægt pct. pilocarpin til opnåelse af doser på 1 - 6 mg pilocarpin pr. indgift.

Sædvanligvis indeholder det omhandlede ophthalmiske præparat 0,1 til 35 % aktiv forbindelse, 65 til 99,9 % hydroxypropylcellulose og op til 30 % blødgøringsmiddel, fortrinsvis vand. I særlige tilfælde kan mængder dog varieres til højere eller lavere koncentration for at opnå den ønskede konsistens.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det efterfølgende illustreres nærmere ved hjælp af nogle eksempler.

EKSEMPEL 1

Der fremstilledes følgende vandige opløsninger:

Opløsning A

Pilocarpin-base	2,08 g
Algininsyre	2,42 g
Hydroxypropylcellulose ("KLUCEL" GF)	0,45 g
Vand	30 ml

Opløsning B

Pilocarpin-base	2,08 g
Algininsyre	2,42 g
Hydroxypropylcellulose ("KLUCEL" HF)	0,45 g
Vand	30 ml

Opløsning C

Pilocarpin-base	2,08 g
Algininsyre	2,42 g
Hydroxypropylcellulose ("KLUCEL" JF)	0,45 g
Vand	30 ml

Disse opløsninger udstøbtes hver for sig under indtørring til dannelse af folier. Tørringen udførtes på en sådan måde, at folien indeholdt fugtighed i en mængde svarende til ligevægten med en normal atmosfære. Folierne blev derefter udskåret i rektangulære stykker på 3 x 10 mm. Opløsningstiden in vivo og den totale miotiske virkning af

disse ophthalmiske præparater blev bestemt på følgende måde. Tilfældige serier af seks han- og hunkaniner af racen New Zealand albino med vægt på 3 - 3,5 kg. 4 - 5 måneder gamle, anvendtes. Dyrene blev holdt i bure i et rum med vedvarende lys af lav intensitet. Dyrene blev vænnet til forsøgsbetingelserne (laboratoriet, burene etc.) inden prøvetidspunktet. De samme kaniner blev anvendt igen med en hvileperiode på mindst 14 dage mellem to forsøg. Efter 5 forsøg blev de til slut kasseret. Dyrene blev vænnet til omgivelserne i 1 time og efter begyndelsesmålingerne blev forsøgspræparatet indgivet (opløsninger, stænger, skiver, salver etc.) i den konjungtivale sak af øjet, og det andet ubehandlede øje benyttedes som kontrol. Pupilmålinger blev udført 5, 30, 90, 210 og 360 minutter efter behandlingen. Middelpupildiameteren og sandsynlighedsgrænserne for $P \leq 0,05$ for hver serie (6 kaniner) blev bestemt. Pupildiameteren blev målt med et Luneau og Coffignon pupillometer, hvis måleprincip består i et projicere et virkeligt billede af en rød lysstråle med variabel diameter på irisplanet. Ved hjælp af et indstilleligt diafragma kan man indstille diameteren af lysbuntet af røde stråler til at svare til pupildiameteren. Diameteren af diafragmaet målt direkte i mm. Resultaterne af disse prøver er vist i følgende tabel:

Præparation nr.	Opløsningstid (minutter)	Mg Pilocarpin pr.indgift	Total miotisk aktivitet* af et præparat/Total miotisk ak- tivitet* af en opløsning	
A	10 < t < 30	4,01	$\frac{23}{20,7}$	= 1,11
B	120 < t < 240	4,56	$\frac{26,3}{16,8}$	= 1,56 [±]
C	240 < t < 300	5,77	$\frac{34,1}{16,4}$	= 2,08 [±]

* Total miotisk aktivitet er et ækvivalent udtryk for total biologisk respons og udtrykkes som arealet under den kurve, der repræsenterer pupilstørrelsesforandringen for tidspunktet for dosisindgivelsen til det tidspunkt, hvor pupilstørrelsen vender tilbage til samme diameter som kontrollen. Arealet af responskurven opnås ved afsætning af pupilstørrelsen i forhold til tiden af det behandlede øje i forhold til kontroløjet.

~~xx~~ Effekten er tydeligt bedre ved anvendelsen af præparatet end ved anvendelse af en opløsning efter 210 minutter.

EKSEMPEL 2

En blanding af 25 g 60 mesh pilocarpinamoat og 75 g 60 mesh hydroxypropylcellulose ("KLUCEL" HF) blandes omhyggeligt på kendt måde for blanding af tørt pulver, såsom ved hjælp af en morter, en to-armsblander eller en planetblander. Blandingen føres derefter gennem en 30 mesh sigte og blandes igen. Et lille rumfang (2 - 5 g) af blandingen anbringes derefter midt på en ren tør aluminiumplade med en tykkelse på 7 mm, hvis overflade er overtrukket med et smøremiddel, såsom aerosoliseret lecithin, og en tykkelsesregulator (et mellemlag) på ca. 1 mm anbringes på hver af de fire hjørner af aluminiumpladen. En anden med smøremiddel forsynet 7 mm tyk aluminiumplade anbringes over den første plade og overføres til en hydraulisk presse, såsom en model B Carver Press mellem to 16 x 16 cm plader, der er indrettet til opvarmning og afkøling, idet overplade og underplade er forvarmet til 93°C . Pressen lukkes, og materialet underkastes et tryk på 700 kg/cm^2 , medens pladerne holdes ved samme temperatur. Efter 1 minut cirkuleres koldt vand i pladerne til afkøling af produktet, medens trykket opretholdes. Efter ca. 2 minutter aflastes trykket, og produktet i form af en vaffeltynd plade udtages. Den skæres derefter i små rektangulære stykker på omkring 10 x 4 mm med en tykkelse på ca. 0,8 mm og indeholdende 2 - 4 mg pilocarpin pr. enhedsdosis.

Det således dannede ophthalmiske præparat blev afprøvet for miotisk aktivitet på kaniner ved den i eksempel 1 beskrevne procedure. Samtidig blev en almindelig opløsning af pilocarpin omfattende en ækvivalent dosis af pilocarpin indgivet på en gruppe kaniner. Resultaterne af disse prøver fremgår af følgende tabel:

Middel-pupildiameter - mm			
Tid (timer)	Kontrol	Konventionel pilocarpinopløsning	Rektangulære pilo- carpin-pamoat-indgift
0	7,5		
1/2	7,3	5,2	5,2
1 1/2	7,3	5,6	4,8
3 1/2	7,4	6,7	5,0
6	7,5	7,4	5,5
7	7,4	- -	5,7
8	7,4	- -	5,6
9	7,4	- -	6,3
10	7,4	- -	6,8

Ovennævnte tabel viser den forlængede miotiske effekt, som opnås når pilocarpinet indgives i form af det rektangulære præparat, som er dannet med hydroxypropylcellulose.

Ovennævnte ophthalmiske præparater indføres i et kabinet og behandles i 2 dage med luft af stuetemperatur og en relativ fugtighed på 88 %. De ophthalmiske præparater har en begyndelsesvægt på 18 mg, der forøges til 20 mg i løbet af de to dage, hvilket viser en vandoptagning på 2 mg eller ca. 11 % baseret på den totale vægt af præparatet. Den blødgørende effekt af vandet gør præparatet mere blødt og fleksibelt.

EKSEMPEL 3

Blandingen af pilocarpin-pamoat og hydroxypropylcellulose, der er fremstillet ifølge eksempel 2, anvendes til fremstilling af et ekstruderet filament ved hjælp af en konventionel ekstruder og på følgende måde: En termostat af typen Custon Scientific Instrument Mini-Mac Molder (model CS-183) indstilles på 200° C. Efter at apparatet er tilstrækkeligt opvarmet tilsluttes kontakten for rotoren, og ca. 0,5 g af den pulveriserede blanding indføres i tragten. Der fås et filament med den ønskede diameter (1 - 2 mm) ved udtrækning af ekstrudatet under en stadig kraftpåvirkning, idet kraftvirkningen på det varme ekstrudat bestemmer diameteren af filamentet. Filamenter i form af stave, der er fremstillet på denne måde, afskæres i længder på ca. 10 mm med et pilocarpinindhold på 1,9 mg. Disse

stykker afprøves for miotisk respons over for kaninøjne ved hjælp af den i eksempel 1 beskrevne prøvemethode, og resultaterne heraf fremgår af følgende tabel:

<u>Tid (timer)</u>	<u>Middel-pupildiameter - mm</u>	
	<u>Kontrol</u>	<u>Ekstruderet filament</u>
0	7,5	
1/2	7,4	5,3
1 1/2	7,3	5,3
3 1/2	7,4	5,9
6	7,4	5,5
7	7,5	5,7
8	7,5	6,0
9	7,6	6,2

Ovennævnte ophthalmiske præparater indføres i et kabinet og behandles 2 dage med luft ved stuetemperatur med en relativ fugtighed på 88 %. De ophthalmiske præparater havde en begyndelsesvægt på ca. 18 mg, der steg til 20 mg i løbet af de 2 dage, hvilket viser en vandoptagelse på 2 mg eller ca. 11 % baseret på den totale vægt af præparatet. Den blødgørende effekt af vandet gør præparatet mere blødt og fleksibelt.

De ophthalmiske præparater kan også sprøjtestøbes i samme apparat ved hjælp af en form med et eller flere hulrum.

EKSEMPEL 4

En blanding af 16,25 vægtdele af 60 mesh pilocarpinnitrat og 83,38 vægtdele hydroxypropylcellulose blandes omhyggeligt, og til denne blanding sættes 8,38 dele propylenglycol i en kraftig blander. En lille mængde af den dannede blanding komprimeres derefter ved fremgangsmåden ifølge eksempel 2 til dannelse af en tynd fast plade af blandingen, som afskæres i rektangulære stykker på 10 x 4 mm og med en tykkelse på ca. 0,8 mm. De således dannede ophthalmiske præparater indeholdende 3,4 mg pilocarpin blev afprøvet på kaninøjne for miotisk respons med følgende resultater:

<u>Tid (timer)</u>	<u>Middel-pupildiameter - mm</u>	
	<u>Kontrol</u>	<u>Rektangulær indgift</u>
0	7,3	
1/2	7,2	4,7
1 1/2	7,2	4,6
3 1/2	7,3	4,6
6	7,3	5,9
7	7,3	5,9
8	7,3	6,2
9	7,3	6,4
10	7,3	6,9

EKSEMPEL 5

En blanding af 17,5 vægtdele pilocarpinalginat, 74,25 vægtdele hydroxypropylcellulose ("KLUCEL" HF) blandes omhyggeligt på kendt måde ved proceduren ifølge eksempel 4. Den dannede blanding komprimeres ved fremgangsmåden ifølge eksempel 2 til opnåelse af en tynd plade, som afskæres i form af rektangulære stykker på 10 x 4 mm og med en tykkelse på 0,8 mm. Disse stykker indeholdende ca. 2,2 mg pilocarpin afprøves på kaninøjne ved den i eksempel 1 beskrevne prøvemethode med følgende resultater:

<u>Tid (timer)</u>	<u>Middel-pupildiameter - mm</u>	
	<u>Kontrol</u>	<u>Rektangulær indgift</u>
0	7,3	
1/2	7,3	4,3
1 1/2	7,3	4,5
3 1/2	7,3	4,8
6	7,3	5,3
7	7,5	6,2
8	7,7	6,9
9	7,5	6,9

P a t e n t k r a v:

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et fast, blødt ophthalmisk præparat indeholdende en eller flere farmaceutisk aktive forbindelser, som kan afgives til øjenvæsken, k e n d e t e g n e t ved, at den eller de farmaceutisk aktive forbindelser fordeles homogent i hydroxypropylcellulose, hvori der eventuelt indarbejdes et blødgøringsmiddel til opnåelse af den ønskede blødgjorte konsistens, at det medicinske præparat formes ved udstøbning eller ved ekstrudering og opdeling af den ekstruderede blanding, eller at præparatets bestanddele opløses i et opløsningsmiddel, hvorefter opløsningen tørres i tynde lag, som opdeles til opnåelse af ophthalmiske præparater i fast form, hvorefter det faste præparat, såfremt intet blødgøringsmiddel er indarbejdet, eventuelt bringes i kontakt med normal atmosfærisk luft.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at blødgøringsmidlet er propylenglycol og/eller vand.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2 til fremstilling af et fast, blødt ophthalmisk medicinsk præparat beregnet til indsætning i øjets øjesæk med en tykkelse på 0,5 - 1,5 mm og fuldstændig opløselig i øjenvæsken, k e n d e t e g n e t ved, at præparatet indeholdende ca. 0,1 - ca. 35% af det ophthalmisk medicinske middel, ca. 65 - ca. 99,9% hydroxypropylcellulose og op til ca. 30% af et blødgøringsmiddel ekstruderes fra en varmsmelte.

Fremdragne publikationer:

DK ans.nr. 4370/72, (fremlæggelsesskrift nr. 134465)
(patent nr. 134465)
GB patent nr. 1090492.