

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 154528 B



(21) Patentansøgning nr.: 3336/78

(22) Indleveringsdag: 26 jul 1978

(41) Alm. tilgængelig: 20 mar 1979

(44) Fremlagt: 21 nov 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 19 sep 1977 FR 7728193

(51) Int.Cl.⁴

F 26 B 5/06

A 61 K 9/00

(71) Ansøger: *LABORATOIRE L. LAFON; 1; Rue Georges-Mederic; 94701 Maisons-Alfort, FR

(72) Opfinder: Angelo *Erbeia; FR

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af farmaceutiske, kosmetiske eller diagnostiske præparater**

(56) Fremdragne publikationer

GB pat. nr. 1190319

FR pat. nr. 2036890, 2068447

US pat. nr. 2984992, 3673698

DK 154528 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af farmaceutiske, kosmetiske eller diagnostiske præparater ved frysetørring af et eller flere stoffer i opløsning eller i suspension i et opløsningsmiddel eller en blanding af opløsningsmidler, som kan muliggøre lyofilisering af sammenslutninger af produkter, som det tidligere var umuligt at fremstille, og som kan forbedre resultaterne af denne teknik.

Det er kendt, at mange naturlige stoffer og talrige syntetiske produkter er ustabile i flydende medium og må behandles ved frysetørring for at sikre, at de konserveres en passende tid.

Det er kendt, at frysetørring består i at bringe i opløsning i et passende opløsningsmiddel, i regelen vand, en eller flere aktive substanser, hvortil der eventuelt er sat hjælpestoffer eller additiver, fryse den fremkomne opløsning og fjerne opløsningsmidlet derfra ved sublimation, fortrinsvis under reduceret tryk, og ved en tilstrækkelig lav temperatur til at man undgår at bevirke skade på de produkter, der oprindeligt blev bragt i opløsning, idet hele operationen skal udføres med den faste tilstandsform efter et bestemt kredsløb i hvert enkelt tilfælde.

Lyofiliseringen har muliggjort at opnå dehydratiserede eller desolvatiserede produkter af god holdbarhed, og som kan rehydratiseres let, således at der i almindelighed muliggøres en meget hurtig opløsning eller bringen i suspension.

Til fremstilling af farmaceutiske, kosmetiske eller diagnostiske præparater må man på den anden side ofte forene to eller flere stoffer, men man støder på vanskeligheder eller umuligheder, når disse stoffer er fysisk eller kemisk uforenelige.

Formålet med den foreliggende opfindelse er at forøge mulighederne og anvendelsesområdet for lyofiliseringen, især ved at gøre det muligt at fremstille blandinger af stoffer, som normalt er uforenelige i op-

løsning, og at muliggøre fuldstændig blanding med lyofilisatet af pulverformede, krystallinske, granulerede, overtrukne eller uovertrukne stoffer uden tilsætning af andre stoffer end de, som normalt udgør produktet. Den muliggør blandt andet at forbedre fordelene ved lyofiliseringen, og især at opnå større opløsnings- eller dispersionshastigheder.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man lokalt og progressivt på reguleret måde afkøler opløsningen eller suspensionen under omrøring, således at der skabes mikrokry-

10 krystaller af opløsningsmiddel, som bringes i suspension i den resterende væske, indtil der fås et mikrokrySTALLINSK kompleks system med forhøjet viskositet sammensat i det væsentlige af isolerede mikrokrySTALLER af opløsningsmiddel i intim blanding med mellemrumsvæskefaser, der har en høj koncentration af de oprindeligt tilstedeværende stoffer, og at man hær-

15 der det mikrokrySTALLINSKE komplekse system ved afkøling til en temperatur mellem -50°C og -70°C og derefter lyofiliserer det.

20 Det mikrokrySTALLINSKE komplekse system kan især fås ved progressiv og lokaliseret afkøling på reguleret måde under omrøring i en beholder, hvori der indsprøjtes en kølevæske.

Man kan ligeledes fremstille det mikrokrySTALLINSKE system med

25 progressiv og lokaliseret afkøling på reguleret måde under omrøring i en beholder, hvis afkølede overflade skræbes. Kendte eksempler på sådanne apparater er frysekoncentrationsapparater.

Strukturen og de fysiske egenskaber af et afkølet mikrokry-

30 stallinsk kompleks system er en funktion af det anvendte opløsningsmiddel, karakteren og koncentrationen af det eller de opløste stoffer og af måden, hvorpå mikrokrySTALLERNE dannes.

Især er det muligt at forøge finheden af mikrokrySTALLERNE,

35 især ved at forøge omrøringshastigheden, ved at moderere afkølingshastigheden og ved at forøge hastigheden af skræbebladet, hvis et sådant apparatur anvendes.

Afhængende af hver enkelt opgave kan det anvendte apparatur omfatte en eller flere krystallisatorer og virke på kontinuerlig eller diskontinuerlig måde med de enkelte partier.

- 5 Det mikrokrySTALLINSKE komplekse system med høj viskositet, der derved fås, kan opdeles i partikler ved hjælp af en dyse eller fordeles ved strømning, presning, formaling, ekstrusion i beholdere eller passende rumfang, der hver repræsenterer en terapeutisk enhed eller behandlingsenhed eller et reaktions-
- 10 element, og derefter afkøles igen til lav temperatur, -50 til 70°C, i overensstemmelse med et bestemt kredsløb, indtil mellemrumsvæskerne er hærdet helt.

- Der foretages så en lyofilisering efter et bestemt kredsløb i
- 15 hvert enkelt tilfælde af partiklerne eller de opdelte rumfang af det hærdede, frosne produkt.

- Det skal bemærkes, at i visse tilfælde kan man udføre opdelingen af det hærdede, frosne produkt eller af det tørre lyo-
- 20 filiserede produkt ved hjælp af passende mekaniske midler.

- Efter tørring får man således stabiliserede produkter med meget høj porøsitet, der kan anvendes som sådan, eller tjene som grundlag for senere operationer, eller igen bringes i opløsning eller i suspension
- 25 i passende bærestoffer. Deres store porøsitet og regelmæssigheden af deres sammensætning bibringer dem særlig bemærkelsesværdige egenskaber og blandt andre en meget stor opløsningshastighed.

- Det skal bemærkes, at ved at spille på den ene eller den anden af de
- 30 førnævnte faktorer, såsom størrelsen af mikrokrySTALLERNE, kan man indvirke på porøsiteten af de fremkomne materialer. En sådan regulering kan ikke udføres ved anvendelse af den kendte teknik til lyofilisering. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen gør det muligt at opnå en meget homogen struktur og især at undgå skorpedannelse og zonedan-
- 35 nelse.

En udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man under tryk inkorporerer en neutral luftart i det mikrokrySTALLINSKE komplekse system, således at der opnås en ekspansion af massen ved dennes efterfølgende op-
5 deling eller fordeling under et lavere tryk. Dette giver efter endt operation det tørre produkt en regelmæssig hulrumsfyldt struktur, der kan have mange anvendelser. Rumvægten af det fremkomne produkt er en funktion af trykket og karakteren af den luftart, der er lukket ind i beholderen.

10

I en anden udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen inkorporerer man i det mikrokrySTALLINSKE komplekse system under dets dannelse eller umiddelbart efter dets dannelse et eller flere faste stoffer, der er mere eller mindre findelte,

15

Man kan således til de oprindelige produkter sætte stoffer, der ikke er opløselige eller kemisk uforenelige med dem og/eller med hinanden, medens man sikrer fuldstændig dispersion af dem i massen. De følgende operationer udføres som før.

20

Man kan således i det mikrokrySTALLINSKE komplekse system inkorporere et afkølet pulver, der er kemisk uforeneligt med et eller flere stoffer indeholdt i massen, som skal lyofiliseres,
25 før dens afkøling.

Man kan ligeledes til massen af det mikrokrySTALLINSKE komplekse system sætte faste stoffer, krystaller eller andre faste elementer, så-
30 som overtrukne eller indkapslede korn.

Homogeniteten af den fremkomne blanding muliggør en nøjagtig dosering af de overtrukne eller ikke overtrukne tilsatte stoffer i resten af materialet, der således tjener som doseringsbærere for disse faste
35 stoffer.

I en anden udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen foretages en intim blanding af kemisk uforenelige stoffer, idet de frem-

stilles separat i form af mikrokrystallinske komplekse systemer, som beskrevet i det foregående, og idet de blandes i kulden. Opdelingen eller fordelingen af blandingen før eller efter hårdning ved lav temperatur følges af frysetørring. Under den senere anvendelse af de fremstillede produkter kan de reaktionsdygtige stoffer så gå i forbindelse med hinanden og fremkalde de ønskede virkninger.

10 Dette er tilfældet med kold blanding af et surt mikrokrystallinsk komplekst system og et alkalisk mikrokrystallinsk komplekst system med henblik på at fremstille lyofiliserede, porøse, faste stoffer, som viser brusende egenskaber, når de sættes til vand.

15 I en anden udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen blander man i kulden på den i det foregående beskrevne måde ellers ublandbare substanser i form af mikrokrystallinske komplekse systemer.

20 Man kan således få en fuldstændig blanding af en vandig opløsning og en organisk opløsning eller af to organiske opløsninger i forskellige opløsningsmidler, der er individuelt lyofiliserbare, ved intimt at blande deres mikrokrystallinske komplekser, idet resten af fremgangsmåden er som beskrevet i det foregående.

25

Man kan ligeledes kombinere de foregående muligheder ved at foretage en intim blanding af forskellige forenelige opløsninger og derefter omdanne dem på den beskrevne måde til et mikrokrystallinsk kompleks system og derefter blande to eller flere således fremstillede mikrokrystallinske komplekse systemer, hvortil der eventuelt er sat faste stoffer af forskellig karakter og kornstørrelse, således at der fås et homogent hele, som derpå hærdes ved afkøling og derefter lyofiliseres.

35 Opfindelsen anskueliggøres nærmere af følgende eksempler.

Eksempel 1.

Der fremstilles følgende opløsning:

	Vincamine	20 g
5	Lactose	300 g
	Polyvinylpyrrolidon	50 g
	Vand til	1000 g

10 Man indfører denne opløsning i en beholder af rustfrit stål forsynet med en omrører med variabel hastighed og en dyse anbragt i bunden af beholderen, som muliggør kontrolleret tilførsel af en meget fin strøm af flydende carbondioxid.

15 Ved kontakt med kulden frigjort af den fordråbede gas fremkommer lokalt mikrokrystaller af opløsningsmidlet, som kontinuerligt bringes i suspension i den resterende væske. Sidstnævnte koncentrerer progressivt, og man får til sidst en intim blanding af mikrokrystaller af is og højkoncentreret mellemrumsvæske, som danner et mikrokrySTALLINSK kompleks system, der er viskøst ved en temperatur af størrelsesordenen -15°C .

Dette kompleks fordeles i kolde forme, som straks bibringes en lav temperatur på ca. -50°C i 10 minutter.

25 De hærdede formstykker bringes så til lyofilisatoren.

Efter tørring fås præparater af et let, fast produkt, som er forholdsvis tørt, og som nedbrydes i vand på 5 sekunder.

30 Eksempel 2.

Der arbejdes med samme opløsning og samme betingelser som i eksempel 1, men beholderen lukkes hermetisk, og med en ventil reguleres undvigelsen af carbondioxidgas, som er overgået fra flydende tilstand
35 til luftformig tilstand. Før den ønskede viskositet af det mikrokrySTALLINSKE komplekse system er nået, lukkes denne ventil, hvilket

bevirker en stigning i gastrykket til ca. 1 bar inde i beholderen.

Når den nedre ventil i beholderen åbnes til opsamling af mikrokry-
stallinsk kompleks, løber dette ud, men den iblandede gas frembrin-
ger, idet den undviger, en ekspansion, som efter tørring giver en
hulrumsfyldt struktur, som giver det tørre produkt en yderligere
forøget opløsningshastighed.

Eksempel 3.

Man fremstiller en opløsning af 500 g citronsyre i 500 g vand. Man
anbringer denne opløsning i en beholder forsynet med omrører og i
den nedre del med en dyse til tilførsel af fordråbet kølegas.

Under omrøring tilføres på reguleret måde flydende nitrogen. På denne
måde bevirkes fremkomst af mikrokrystaller af is, som kontinuerligt
bringes i suspension i den øvrige væske ved omrøring.

Når det mikrokrySTALLINSKE komplekse system har fået den ønskede
viskositet, tilsættes under omrøring 300 g natriumbicarbonat, der
er fint pulveriseret og afkølet til -25°C .

Efter endt blanding fordeles i afkølede forme, som derefter bibrin-
ges en temperatur på ca. -50°C i 10 minutter.

De hærdede formede stykker anbringes derefter i en lyofilisator.

De fremkomne lyofiliserede præparater er lette, har gode mekaniske
egenskaber og opløses i vand under brusning næsten øjeblikkeligt.

Eksempel 4.

Man fremstiller følgende tre opløsninger:

A - citronsyre	500 g
vand	500 g
B - natriumbicarbonat	300 g
vand	300 g
C - acetylsalicylsyre	500 g
dioxan	500 g.

Hver af disse opløsninger anbringes i en beholder svarende den anvendt i eksempel 3 og afkøles ved kontrolleret indsprøjtning af flydende nitrogen, indtil hver opløsning giver et mikrokrySTALLINSK kompleks ved en temperatur af størrelsesordenen -15°C .

5

De tre komplekser blandes så til homogenitet.

Den endelige blanding fordeles i kolde forme, som derpå afkøles til -50°C i 10 minutter.

10

De formede hærdede stykker bliver derefter lyofiliseret.

De fremkomne tørre produkter fremkommer i stykker på 1,3 g, der er forholdsvis skøre og øjeblikkeligt opløselige under frigørelse af

15 500 mg acetylsalicylsyre i yderst fine partikler.

Eksempel 5.

Der fremstilles følgende opløsning:

20

Vincamin	5 g
Glycocol	300 g
Polyvinylpyrrolidon	30 g
Vand til	1000 g.

25

Denne opløsning anbringes i en beholder med en skrabet afkølet overflade. Opløsningen afkøles under omrøring og skrabning, indtil der fås et mikrokrySTALLINSK kompleks ved en temperatur på ca. -15°C .

30 I dette kompleks indføres 15 g vincamin i form af mikrokapsler med forhalet frigørelse indeholdende 50 vægt% vincamin, dvs. i alt 30 g.

Blandingen af mikrokapslerne med en diameter i gennemsnit på 1 mm med det mikrokrySTALLINSKE kompleks homogeniseres og fordeles derefter i

35 forme, som er afkølet, i en mængde af 2 g pr. form.

De formede stykker bibringes derefter en temperatur på ca. -60°C og lyofiliseres så.

De fremkomne lyofilisater svarer til 40 mg vincaminchlorhydrat pr. enhed. En fjerdedel af den aktive substans frigøres i det øjeblik, hvor lyofilisatet opløses, og er således straks disponibel. De resterende tre fjerdedele, nemlig 30 mg, findes i form af mikrokapsler, som frigøres i væsken i det øjeblik, hvor lyofilisatet opløses. Disse mikrokapsler absorberes samtidig med opløsningen, men frigør kun progressivt den aktive substans, som de indeholder.

Undersøgelser af lyofilisaterne har vist en meget god fordeling af mikrokapslerne i resten af præparatet. Dette viser, at man således kan få en fuldstændig fordeling af stoffer, der findes i præparatet, der tjener som doseringsbærer.

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til fremstilling af farmaceutiske, kosmetiske eller diagnostiske præparater ved frysetørring af et eller flere stoffer i opløsning eller i suspension i et opløsningsmiddel eller en blanding af opløsningsmidler, k e n d e t e g n e t ved, at man lokalt og progressivt på reguleret måde afkøler opløsningen eller suspensionen under omrøring, således at der skabes mikrokrystaller af opløsningsmiddel, som bringes i suspension i den resterende væske, indtil der fås et mikrokrySTALLINSK komplekst system med forhøjet viskositet sammensat i det væsentlige af isolerede mikrokrystaller af opløsningsmiddel i intim blanding med mellemrumsvæskefaser, der har en høj koncentration af de oprindeligt tilstedeværende stoffer, og at man hærder det mikrokrySTALLINSKE komplekse system ved afkøling til en temperatur mellem -50°C og -70°C og derefter lyofiliserer det.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller det mikrokrySTALLINSKE komplekse system ved progressiv og lokaliseret afkøling på reguleret måde under omrøring i en beholder, hvori der indsprøjtes en kølevæske.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller det mikrokrySTALLINSKE komplekse system ved progressiv og lokaliseret afkøling på reguleret måde under omrøring i en beholder, hvis afkølede overflade skræbes.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til 3, k e n d e t e g n e t ved, at man under tryk inkorporerer en neutral luftart i det mikrokrySTALLINSKE komplekse system, således at der opnås en ekspansion af massen ved dennes efterfølgende opdeling eller fordeling under et lavere tryk.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til 3, k e n d e t e g n e t ved, at man i det mikrokrySTALLINSKE komplekse system under dets dannelse eller umiddelbart efter inkorporerer et eller flere faste stoffer, som er mere eller mindre findelte.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at det findelte stof er et afkølet pulver, som er kemisk uforenelig med et eller flere stoffer indeholdt i massen, som skal lyofiliseres, før dens afkøling.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at det findelte stof udgøres af faste partikler, krystaller eller overtrukne korn, idet resten af præparatet tjener som doseringsbærer for disse stoffer.

8. Fremgangsmåde ifølge et af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at man i kulden blander det kolde mikrokrySTALLINSKE komplekse system med et andet mikrokrySTALLINSK komplekst system fremstillet ved samme teknik.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at de kolde mikrokrySTALLINSKE komplekse systemer er fremkommet af opløsninger eller suspensioner, som skal lyofiliseres, og som er kemisk uforenelige før afkølingen.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at de kolde mikrokrySTALLINSKE komplekse systemer er fremkom-

met af opløsninger eller suspensioner, som skal lyofiliseres,
og som er ikke blandbare under normale forhold.

5

10

15

20

25

30

35