



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146194 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 4541/76

(51) Int.Cl.³: A 61 K 31/48
A 61 K 9/00

(22) Indleveringsdag: 08 okt 1976

(41) Alm. tilgængelig: 18 apr 1977

(44) Fremlagt: 25 jul 1983

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: 17 okt 1975 DE 2546577

(71) Ansøger: *SANDOZ A.G.; CH-4002 Basel, CH.

(72) Opfinder: Lothar *Ehrhardt; DE, Volker *Hartmann; DE, Ludwig *Patt; DE, Karl-Heinz *Otto; DE.

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et fast stof indeholdende et eller flere hydrogenerede meldrøje-alkaloider

DK 146194 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af et fast stof indeholdende ét eller flere hydrogenerede melldrøjealkaloïder eller syntetiske derivater deraf valgt blandt dihydroergotamin, dihydroergocristin, dihydroergocryptin og dihydroergocornin eller salte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man opløser den hydrogenerede melldrøjealkaloïdkomponent sammen med en farmaceutisk tolerabel polymer og eventuelt tensider i et opløsningsmiddel, som fx består af en lavere alkohol, og damper opløsningsmidlet fra den vundne opløsning, eventuelt efter yderligere tilføjelse af polymeren, hvorhos polymeren er i det mindste svagt opløselig i et vandigt medium og består af en ikke-tværbundet poly(N-vinyl)pyrrolidon med en molekylvægt på 10.000 - 100.000, og hvorhos forholdet mellem den hydrogenerede melldrøjealkaloïdkomponent og polymeren og eventuelt yderligere tilstedeværende øvrige tilsætningsstoffer ligger på 0,1:99,9 - 50:50.

Som salte af de hydrogenerede melldrøjealkaloïder anvendes hensigtsmæssigt salte med tolerable organiske syrer, fx methansulfonater, maleinater og tartrater, eller uorganiske syrer, fx hydrochlorider.

Den ikke-tværbundne poly(N-vinyl)pyrrolidon-2 med en molekylvægt på mellem 10.000 og 100.000 har især en molekylvægt på 11.500-40.000, fortrinsvis 20.000-30.000.

Som de eventuelt tilstedeværende farmaceutisk tolerable tilsætningsstoffer kan nævnes tensider såsom natriumlaurylsulfat og polyethylenglycol-fedtsyreestere, især polyethylenglycolstearat, og stabilitetsforbedrende tilsætningsstoffer, fx syrer, især methansulfonsyre, maleinsyre og vinsyre, til opnåelse af en pH-værdi i lægemiddelformen på ca. 4-5, idet vægtforholdet mellem den hydrogenerede melldrøje-alkaloïdkomponent og polymeren og de eventuelt yderligere anvendte tilsætningsstoffer skal ligge på 0,1:99,9-50:50, fortrinsvis på 5:95-15:85. Vægtforholdet mellem tensiderne alene og den anvendte mængde aktivstof skal ligge på 1:45-10:1.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles et stof, der også kan betegnes som en fast opløsning, hvor polymeren anvendes i fast form. De således vundne faste opløsninger har den overraskende fordel, at de deri indlejrede salte af hydrogenerede ergotalkaloider, som i sig selv er vandopløselige, får en væsentlig forbedring af resorptionskvotienten.

Det er kendt af fremstille faste opløsninger af i vand uopløselige aktivstoffer, fx griseofulvin i polymerer, fx polyvinylpyrrolidon, men her er der tale om et forsøg på ved forbedring af vandopløseligheden at opnå en forbedret in vivo-absorption (jfr. fx E. Stupak og T. Bates "Enhanced Absorption of Digitoxin from Orally Administered Digitoxin-Polyvinylpyrrolidone Coprecipitates" i Journal of Pharmaceutical Sciences 62 (1973), 1806-1809). I denne artikel etableres en entydig sammenhæng mellem opløselighed og absorption af aktivstoffet. Det konstateres, at der ved god vandopløselighed sker hurtigere absorption og ved dårligere vandopløselighed langsommere absorption af aktivstoffet i kroppen.

I modsætning til den kendte teknik opnås der ved at gå frem ifølge opfindelsen en kraftig forbedring af absorptionen af vandopløselige forbindelser ved omdannelse til den faste opløsning. Denne overraskende virkning, der ikke kunne udledes af læren i den ovennævnte litteratur, er fundet ved undersøgelser, hvori resorptionen af vandopløseligt dihydroergotamin-methansulfonat som stof, som vandig opløsning (i ampul) og som fast stof (fast opløsning fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen) er sammenlignet ved at anvende jejunumslyngen fra rotter. De relevante data fremgår af nedenstående rapport med tabeller:

I jejunumslynger på anæstetiserede rotter indgives 0,25 mg dihydroergotamin-methansulfonat som henholdsvis rent stof, en vandig opløsning i ampul og i form af en fast opløsning. Den faste opløsning og det rene stof administreres i vandig kogsaltopløsning. Mesenterialblod opsamles, og mængden af dihydroergotamin-methansulfonat (i μ g) måles efter 15, 30, 45 og 60 minutter. Resultaterne fremgår af nedenstående tabel I.

Tabel I

μ g i blod efter	15	30	45	60 minutter
Rent stof	0,92	2,72	4,28	5,76
Ampul	2,75	5,36	7,42	9,30
Fast stof	3,71	9,51	15,07	19,78

Det fremgår af tabel I, at resorptionen af dihydroergotamin-methansulfonat som fast stof er ca. 4 gange bedre end resorptionen af det rene stof, hvilket fremgår af resorptionen efter 15 minutter (3,71, henholdsvis 0,92 μ g i blodet). Dihydroergotamin-methansulfonat i opløst form (som ampul) resorberes ganske vist dobbelt så godt som det rene stof, men når dog aldrig resorptionen af stoffet i fast opløsning.

Der er endvidere udført en sammenligning af blodspejlsniveauerne efter oral administration af 5 mg/kg dihydroergotamin-methansulfonat som henholdsvis fast stof, stof per se og stof i ampul. 1/2, 1, 2 eller 4 timer efter den orale administration blev dyrene dræbt, og dihydroergotaminindholdet blev bestemt fluorimetrisk. Resultaterne (i ng/ml) fremgår af nedenstående tabel, hvor "n" angiver antallet af rotter.

Tabel II

	n	0,5	1	2	4 timer
Fast stof	12	66,5	127,3	52,8	22,3
Stof	9	14,7	49,0	36,0	8,7
Ampul	3	16,0	28,0	30,0	13,0

Ved sammenligning af blodspejlsmaksimumværdierne ses det, at der opnås mindst dobbelt så højt blodspejl ved anvendelse af stoffet i fast opløsning fremfor stoffet per se.

I britisk patentskrift nr. 1.175.430, USA-patentskrift nr. 3.557.287 og tysk offentliggørelsesskrift nr. 23 11 071 samt tysk offentliggørelsesskrift nr. 23 57 503 beskrives blandinger, som foruden aktivstoffet også indeholder de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af faste opløsninger anvendte polymerer. Her er der i hvert tilfælde tale om såkaldte fysiske blandinger, hvor aktivstoffet og polymeren forekommer ved siden af hinanden og ikke indgår i inderlig blanding, hvilket er tilfældet ved den faste opløsning.

De ovenfor nævnte bestanddele opløses i et egnet opløsningsmiddel, fx en lavere alkohol, fx ethanol eller methanol, under omrøring og opvarmning til temperaturer mellem 30 og 70°C, fortrinsvis mellem 40 og 60°C, hvorved der fås en klar opløsning. Derefter fjernes opløsningsmidlet i vakuum ved temperaturer mellem 30 og 70°C, fortrinsvis mellem 40 og 60°C. Det er også muligt, at der ved fremstillingen af opløsningen kun anvendes en del af polyvinylpyrrolidonen eller de øvrige tilsætningsstoffer, og tilsætning af den resterende mængde foretages under indampning af opløsningen. Den vundne klare væske lades størkne ved stuetemperatur (15-25°C). Det vundne produkt formales til et fint pulver og eftertørres i vakuum ved ca. 30°C for fuldstændigt at fjerne opløsningsmidlet.

Det på den ovenfor beskrevne måde vundne faste stof kan sammen med de sædvanlige tilsætningsstoffer på i og for sig kendt måde forarbejdes til galeniske præparater, fx tabletter, hård- og blødgelatinekapsler og dragéer.

Ved fremstilling af tabletter kan der som tilsætningsstoffer yderligere anvendes organiske eller uorganiske hjælpestoffer såsom bindemidler, glittemidler, fyldstoffer og befugtningsmidler. Desuden kan det farmaceutiske præparat også indeholde farvestoffer, aromastoffer og sødestoffer. Som hjælpestoffer ved fremstillingen af tabletter kan anvendes calciumcarbonat, natriumhydrogencarbonat lactose, stivelsesarter og talkum, som granuleringsmiddel og sprængemiddel stivelse og alginsyre, som bindemiddel stivelse og gelatine og som glittemiddel magnesiumstearat, stearinsyre og talkum samt som farmaceutisk anvendeligt retarderingsmiddel f.eks. vokser, fedtstoffer, cellulosederivater og andre polymere. Tabletterne kan være overtrukne eller uovertrukne, idet overtrukket påføres på i og for sig kendt måde.

Til fremstilling af kapsler af blødgelatine forarbejdes det ovenfor omtalte faste stof på i og for sig kendt måde med en blanding af f.eks. glycerol, sorbitol, vand og et konserveringsmiddel og eventuelt farvestof, og til fremstilling af kapsler af hårdgelatine oparbejdes det ovenfor omtalte faste stof på i og for sig kendt måde med farmaceutisk anvendelige hjælpestoffer.

Fremstillingen af dragéer foretages på i og for sig kendt måde ved dragéring af f.eks. tabletkerner.

En egnet tabletsammensætning består af 16,3 mg af det på den ovenfor beskrevne måde vundne faste stof, 104,0 mg lactose, 15,0 mg majsstivelse og 12,0 mg talkum, 32,0 mg cellulosepulver og 0,7 mg siliciumdioxid.

En egnet blanding til fyldning i kapsler af blødgelatine fås ved blanding af 16,3 mg af det på den ovenfor beskrevne måde vundne faste stof, 9,0 mg glycerol og 74,7 mg polyethylenglycol 400.

En egnet blanding til fyldning i kapsler af hårdgelatine fås ved blanding af 16,3 mg af det på den ovenfor beskrevne måde vundne faste stof, 0,7 mg siliciumdioxid, 13,0 mg majsstivelse og 65,0 mg lactose.

Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler:

Eksempel 1.

I en kolbe med et rumindhold på 4 liter hældes 34,6 g dihydroergotamin-methansulfonat, 195,4 g polyvinylpyrrolidon (gennemsnitlig molekylvægt 25000) og 500 ml methanol. Kolben tilsluttes en rotationsfordamper. Ved en badtemperatur på 60°C opvarmes indholdet i den roterende kolbe til ca. 60°C. Der dannes derved en klar opløsning.

Fra opløsningen afdampes ved reduceret tryk (ca. 250 mm Hg) og en badtemperatur på 60°C så meget methanol, at remanensen antager en sirupsagtig konsistens. Denne masse anbringes i en afdampningsskål og holdes i ca. 2 timer ved stuetemperatur. Derefter foretages tørring (vakuomtørreskab, 30°C, ca. 1 mm Hg, ca. 12 timer), formaling og eftertørring.

Det fremstillede pulver forarbejdes sammen med sædvanlige farmaceutisk anvendte hjælpestoffer til en lægemiddelform.

Eksempel 2.

I en kolbe med et rumindhold på 4 liter hældes 34,6 g dihydroergotamin-methansulfonat, 193,165 g polyvinylpyrrolidon (gennemsnitlig molekylvægt 25000), 2,26 g polyethylenglycol-1800-stearat og 500 ml methanol. Kolben tilsluttes en rotationsfordamper. Ved en badtemperatur på 60°C opvarmes indholdet i den roterende kolbe til ca. 60°C. Derved dannes en klar opløsning.

Fra opløsningen afdampes ved reduceret tryk (ca. 250 mm Hg) og en badtemperatur på 60°C så meget methanol, at remanensen antager en sirupsagtig konsistens. Denne masse anbringes i en afdampningsskål og holdes i ca. 2 timer ved stuetemperatur. Derefter foretages tørring (vakuomtørreskab, 30°C, ca. 1 mm Hg, ca. 12 timer), formaling og eftertørring.

Det fremstillede pulver forarbejdes sammen med sædvanlige farmaceutisk anvendte hjælpestoffer til en lægemiddelform.

Eksempel 3.

Ved anvendelse af den i eksempel 1 og 2 beskrevne fremgangsmåde og ved at erstatte dihydroergotamin-methansulfonat med ækvivalente mængder dihydroergocristin-methansulfonat, dihydroergocryptin-methansulfonat og dihydroergocornin-methansulfonat eller blandinger deraf fås faste stoffer med de pågældende hydrogenerede ergotalkaloïder.

Patentkrav.

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et fast stof indeholdende ét eller flere hydrogenerede meldrøjealkaloïder eller syntetiske derivater deraf valgt blandt dihydroergotamin, dihydroergocristin, dihydroergocryptin og dihydroergocornin eller salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man opløser den hydrogenerede meldrøjealkaloïdkomponent sammen med en farmaceutisk tolerabel polymer og eventuelt tensider i et opløsningsmiddel, som f.eks. består af en lavere alkohol, og damper opløsningsmidlet fra den vandne opløsning, eventuelt efter yderligere tilsætning af polymeren, hvorhos polymeren er i det mindste svagt opløselig i et vandigt medium og består af en ikke-tværbundet poly(N-vinyl)pyrrolidon med en molekylvægt på 10.000 - 100.000, og hvorhos forholdet mellem den hydrogenerede meldrøjealkaloïdkomponent og polymeren og eventuelt yderligere tilstedeværende øvrige tilsætningsstoffer ligger på 0,1:99,9 - 50:50.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at der som tensider anvendes polyethylen-glycol-fedtsyreestere.

Fremdragne publikationer:

DE offentliggørelsesskrift nr. 2311071, 2357503

GB patent nr. 1175430

US patent nr. 3557287

Journal of Pharmaceutical Sciences, 62 (1973), Elliot I. Stupak & Theodore R. Bates: Enhanced Absorption of Digitoxin from Orally Administered Digitoxin-Polyvinylpyrrolidone Coprecipitates, s.1806-09.