



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1278/83

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/557

(22) Indleveringsdag: 21 mar 1983

(41) Alm. tilgængelig: 23 sep 1983

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 06 sep 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 mar 1982 GB 8208322

(73) Patenthaver: *UPJOHN LIMITED; P.O.Box 8, Fleming Way; Crawley; Sussex RH 10NJ, GB

(72) Opfinder: Brian Samuel *Johnson; GB

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

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af en stabil doseringsform af en PGE2-forbindelse (prostaglandin E2)

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3966962

Andre publikationer: Chemical Abstracts, vol. 94, 1981, nr. 30330a

Chemical Abstracts, vol. 83, 1975, nr. 183332r

(57) Sammendrag:

1278-83

En stabil dosisform af en PGE-forbindelse (prostaglandin E-forbindelse), der i det væsentlige består af en opløsning af PGE-forbindelsen i en farmaceutisk acceptabel, stabiliserende organisk væske, indeholder kolloidt siliciumdioxid (CSD) som et geldannende additiv i en koncentration, der er tilstrækkelig til frembringelse af en fritflydende gel.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af en stabil doseringsform af en PGE₂-forbindelse (prostaglandin E₂), der i det væsentlige består af en opløsning af PGE₂-forbindelsen i triacetin.

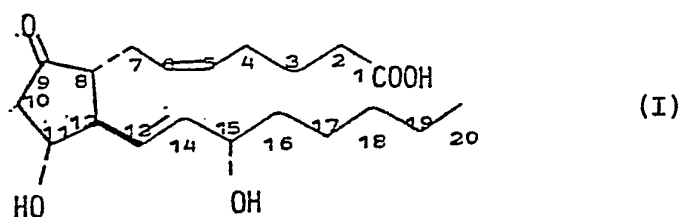
5 Prostaglandiner er en familie af cyclopentan-holdige fedtsyrer. Disse cyclopentan-derivater indeholder typisk to sidekæder knyttet til tilstødende stillinger i cyclopentanringen (C-8 og C-12) i en trans-konfiguration i forhold til hinanden. I de naturlige prostaglandiner er side-

10 kæden ved C-8 carboxyl-termineret, indeholder syv carbonatomer og er bundet i α -konfiguration, når denne sidekæde afbildes på den konventionelle måde. C-12-sidekæden er ω -alkyl-termineret, substitueret ved C-15 med en α -hydroxylgruppe og bundet i β -konfiguration. Carbonatomerne i cyclopentan-

15 ringen, der støder op til bindingsstederne for disse sidekæder, er substitueret med oxygenerede funktionelle grupper i PGE-forbindelserne. Specielt er i de naturligt forekommende PGE-forbindelser den carboxyl-terminerede sidekæde bundet til cyclopentanringen i en stilling stødende op til en oxo-

20 gruppe, medens stillingen stødende op til den anden sidekæde er substitueret med en hydroxylgruppe. Prostaglandin E₂ kan således repræsenteres ved den struktur, der er angivet i formelen (I)

25



30

i hvilken carbonatom-nummereringen er angivet. En mere fuldstændig beskrivelse af PGE-forbindelserne kan findes i definitionen af "prostaglandin-like compounds of the PGE-type" angivet i US patentskrift nr. 3.966.962. PGE-forbindelserne,

35 dvs. β -hydroxy-ketonerne, omfatter således sådanne forbindelser som PGE₂, PGE₁, 15-methyl-PGE₂, (15R)-15-methyl-PGE₂,

16,16-dimethyl-PGE₂, 17-phenyl-18,19-20-trinor-PGE₂, 16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGE₂, 15-cyclohexyl-16,17,18,19,20-pentano-PGE₂, (11S),20-dimethyl-PGE₂ og lignende forbindelser.

5 Anvendelsen af organiske opløsningsmidler, især tørre organiske opløsningsmidler, som et middel til stabilisering af PGE-forbindelser er kendt. I det ovennævnte US patentskrift nr. 3.966.962 beskrives således anvendelsen af glyceryl-triacetat eller triacetin som et stabiliserende opløsningsmiddel for PGE₂ og lignende PGE-forbindelser.

10 Dipolære aprotiske opløsningsmidler såsom N,N-dimethylacetamid (DMA) er også kendt som stabilisatorer for PGE-forbindelser, jfr. US patentskrift nr. 3.829.579. Foruden disse organiske opløsningsmidler har også andre
15 forbindelser såsom triethylcitrat vist en evne til stabilisering af PGE-forbindelser, jfr. US patentskrift nr.4.211.793.

 Protiske organiske opløsningsmidler er også kendte stabilisatorer for PGE-forbindelser. I denne forbindelse er alkoholer og glycoler kendt som værende anvendelige stabiliserende opløsningsmidler, jfr. US patentskrift nr. 3.749.800.
20 Der kan også henvises til US patentskrift nr. 3.927.197, hvori der er beskrevet stabilisering af PGE-forbindelser med tertiære alkoholer.

 Ud over anvendelsen af organiske opløsningsmidler
25 til stabilisering af prostaglandiner kendes der desuden i teknikken hydrofile geler, især stivelsesagtige geler, der stabiliserer PGE-forbindelser, der er indlejret deri. I denne forbindelse er cyclodextrin-clathrater, navnlig β -cyclodextrin-clathrater, kendt som stabilisatorer for PGE-forbindelser,
30 jfr. US patentskrift nr. 3.816.393.

 Der kan endvidere henvises til A.A. Calder et al, "Ripening of a Cervix with Extra Amniotic Prostaglandin E₂ in Viscous Gel Before Induction of Labor", British Journal of Obstetrics and Gynecology 84, 264-268 (1977), hvor der
35 er beskrevet anvendelsen af hydroxyethylmethylcellulose som et geleringsmiddel for PGE₂. Endvidere er anvendelsen af geleret cellulose som et stabiliseringsmiddel for PGE₂ beskrevet i Derwent Farmdoc CPI No. 91634 B/51, der indeholder

en abstract af JP Kokai nr. 143.516, offentliggjort den 8. november 1979.

Foruden stivelsesagtige materialer er også polymere materialer blevet rapporteret at være effektive faste eller
5 gelerede stabiliseringsmidler til f.eks. anvendelsen af polyvinylpyrrolidon (PVP) til stabilisering af prostaglandin E-forbindelser, jfr. US patentskrift nr. 3.826.823. Der kan også henvises til anvendelsen af polyethylenoxid tværbundet med urethangrupper til prostaglandin-formulering som beskrevet
10 i de offentliggjorte EP patentansøgninger nr. 16.652. og nr. 16.654. Endelig skal der henvises til de carbonhydrat-polymere eller tværbundne carbonhydrat-polymere, der er beskrevet i Derwent Farmdoc No. 43291 C/25, der indeholder en abstract af BE patentskrift nr. 881.351.

15 Anvendelsen af kolloidt siliciumdioxid som et geleringsmiddel for organiske opløsningsmidler er også kendt, jfr. I.Eros et al, "Applications of Colloidal Silicon Dioxide in Pharmaceutical Technology, II, Gel-forming Properties of Aerosil", Gyógyszereszet 19(8), 290-295 (1975), og Chemical
20 Abstracts 83, 183331q (1975). Specielt er også anvendelsen af kolloidt siliciumdioxid sammen med organiske opløsningsmidler til fremstilling af geler indeholdende farmaceutisk aktive materialer kendt, jfr. M.Sherriff og R.P.Enever, "Rheological and Drug Release Properties of Oil Gels Containing Colloidal
25 Silicon Dioxide", J.Pharm.Sci. 68 (7), 842-845 (1979).

En stabil doseringsform af en PGE-forbindelse i en farmaceutisk acceptabel organisk væske er kendt, jfr. US patentskrift nr. 3.966.962, der beskriver stabiliseringen af forskellige PGE-forbindelser i en opløsning af triacetin.
30 Anvendelsen af geler, især hydrofile geler, ved stabiliseringen af PGE-forbindelser er ligeledes kendt, jfr. den ovenstående henvisning. Endelig er anvendelsen af kolloidt siliciumdioxid som et geldannende additiv til farmaceutisk acceptable, stabiliserende organiske væsker kendt. Fremdeles er
35 anvendelsen af sådanne geler til tilvejebringelse af lægemidler kendt.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er ejendommelig ved, at man tilsætter kolloidt siliciumdioxid (CSD) som et geldannende additiv i en koncentration på mindst 8 og højst 15 vægtprocent af doseringsformlen til frembrin-
5 gelse af en fritflydende gel.

Den stabiliserede, fritflydende gel indeholdende PGE₂-forbindelsen er acceptabel til farmaceutiske formål og har en høj grad af renhed og generelt et rent udseende, idet det kolloide siliciumdioxid giver en klar gel. Andre
10 stoffer, der har været forsøgt anvendt til stabiliseringen, giver ikke et visuelt acceptabelt gelpræparat. Det fremgår af Chemical Abstracts nr. 94, 90330a, at en PGE₁-opløsning (50 mg pr. 100 ml) stabiliseres med Georgia-kaolin (ingen sønderdeling ved 40°C i 30 dage). Georgia-kaolin indeholder
15 40% Al-oxid, 55% siliciumdioxid og 5% ukendte stoffer eller urenheder og danner sammen med PGE₁ ikke en gel. I modsætning hertil er CSD rent og indeholder intet Al-oxid, og Georgia-kaolinet er ikke kolloidt.

Vægtprocenten af det kolloide siliciumdioxid i den
20 her omhandlede stabile doseringsform ligger som nævnt på mindst 8 og højst 15 vægtprocent. Mindre vægtprocenter end 8 resulterer i geler med lavere viskositet, der ikke kan påregnes at være tilstrækkeligt velegnede ved faktisk klinisk anvendelse. Geler, hvis indhold af CSD i vægtprocent er
25 større end 8, er de anvendelige, men resulterer i mere viskose geler med formindsket strækkelighed. Eftersom sådanne geler har tendens til en forøgelse af viskositeten ved opbevaring, er procentmængder større end 8 og højst 15 særligt anvendelige, når gelerne skal anvendes omgående efter præ-
30 paratfremstillingen.

De stabile doseringsformer, der tilvejebringes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, anvendes til de samme formål og ved samme metode som de kendte PGE-forbindelser i et farmaceutisk acceptabelt, stabiliserende organisk opløs-
35 ningsmiddel, med den forskel, at de her omhandlede former er gjort mere egnede til præparatformulering og anvendelse

på grund af, at de forefindes på gelform. Doseringsformer fremstillet ifølge opfindelsen anvendes således til forskellige formål som beskrevet i US patentskrift nr. 3.966.962. De her omhandlede gelpræparater er imidlertid særligt fordelagtige derved, at disse præparater lettere kan håndteres og formuleres end væsker. Endvidere er det f.eks. således, at når gelen anvendes til intravaginal, transcervical eller intracervical eller extraamniotisk injektion, fremstilles gelen under sterile betingelser og indgives ved hjælp af en injektionssprøjte. Det er en fordel, at der med den foreliggende opfindelse tilvejebringes geler, hvis fysiske karakteristika ved omgivelsernes temperatur tillader fri og uhindret strømning, når der foretages indgivelse på den nævnte måde.

Specielt tilvejebringes der på basis af opfindelsen en i høj grad fordelagtig metode til fremkaldelse af cervical modning under anvendelse af extraamniotisk indgivelse af PGE_2 i en viskos gel. Metodikken ved anvendelse af PGE_2 i sådanne viskose geler til extraamniotisk cervical modning er beskrevet af A.A. Calder et al i British Journal of Obstetrics and Gynecology 84, 264-268 (1977), hvortil der er henvist ovenfor.

I modsætning til kendte geler, der kræver rekonstituering inden anvendelsen, tilvejebringes der med den foreliggende opfindelse stabiliserede geler, der kan fremstilles under sterile betingelser, pakkes og distribueres til hospitaler eller andre brugere uden noget behov for rekonstituering, dvs. tilsætning af vand, inden anvendelsen. Prostaglandin E_2 fremstillet i den nye doseringsform ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen udviser en forlænget opbevaringslevetid, dvs. længere end ét år, ved opbevaring ved omgivelsernes temperatur. I modsætning til de kendte hydrofile geler kan de her omhandlede geler endvidere bibeholde den fysiske integritet af gelen mere fuldstændigt ved indgivelse, og gelerne kan derfor, i modsætning til de kendte geler, om nødvendigt fjernes fra patienten igen efter ex-

traamniotisk, transcervical indgivelse.

Ved fremstillingen af de her omhandlede geler opløses PGE₂-forbindelsen først i det valgte organiske opløsningsmiddel (triacetin) på konventionel måde. Eksempelvis kan
5 opløsningen af PGE₂ og triacetin let gennemføres under anvendelse af en blander, der er udstyret med et lille desintegratorhoved. Under blandingsprocessen, der almindeligvis løber til ende i løbet af nogle minutter, kan der kræves afkøling til hindring af opvarmning,
10 som fremkaldes af varme udviklet ved blandingsprocessen ved sønderdeling af PGE₂.

Det kolloide siliciumdioxid inkorporeres derefter i den resulterende opløsning ved kombination af disse to bestanddele i en enkelt beholder, og blandingen
15 sker ved hjælp af en omrører. Geldannelse fremkaldes under disse betingelser normalt i løbet af nogle minutter.

Fremstillingen af et sterilt produkt kan ske ved en ultrafiltrering af PGE₂-forbindelsen i triacetinet ind i et sterilt område. Det kolloide siliciumdioxid kan derefter
20 varmesteriliseres og inkorporeres i den steriliserede opløsning af PGE₂-forbindelsen.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen må der udvælges farmaceutiske kvaliteter af både triacetinet og af det kolloide siliciumdioxid. For triacetins vedkommende anvendes
25 der gerne materiale af USP (United States Pharmacopoeia)-eller næringsmiddelkvalitet, især materiale, der vides at have et lavt indhold af tungmetal. Endvidere resulterer anvendelsen af triacetin, der har et lavt indhold af metalioner, i forbedret stabilitet af den resulterende PGE₂-gel.

30 Siliciumdioxid er ligeledes tilgængeligt i form af et materiale af farmaceutisk kvalitet. Eksempelvis markedsfører firmaet Cabot Corporation produktet CAB-O-SIL M5 kolloidt siliciumdioxid, et materiale, der anvendes i orale farmaceutiske præparater af prostaglandin E₂ (PROSTIN E2
35 komprimerede tabletter, Upjohn). Ligeledes er AEROSIL 200 og AEROSIL FK 320 tilsvarende kvaliteter af kolloidt siliciumdioxid, der markedsføres af firmaet Degussa.

Der anvendes almindeligvis en glasinjektionssprøjte, og der anbringes en i forvejen valgt mængde af gelen deri. Den foretrukne sprøjte er en plastsprøjte, f.eks. af polypropylen eller polyethylen med høj massefylde. Anvendelsen af sådanne plastinjektionssprøjter foretrækkes til undgåelse af indsigning af urenheder i præparatet fra de gummiholdige dele af glasinjektionssprøjter.

Alternativt kan der anvendes konventionelle gelatinekapsler ved formulering af disse geler til deres færdige farmaceutiske form. Eksempelvis er hårde gelatinekapsler særligt anvendelige.

I almindelighed er den minimale mængde af kolloidt siliciumdioxid, der er nødvendig, lig med den mængde, der kræves til at give triacetinet den nødvendige minimumviskositet. Almindeligvis foretrækkes der geler, der er tilstrækkeligt viskose til, at de forbliver på plads, når de indgives. Tilsvarende er den maksimale vægtprocentmængde af ønsket kolloidt siliciumdioxid den mængde, der definerer den maksimale ønskede viskositet af gelen og er normalt begrænset af gelens evne til at kunne ekstruderes gennem injektionssprøjter, katetere og lignende. Følgelig anvendes der et forholdsvis snævert område (8-15 vægtprocent) af værdier for vægtprocentmængden af siliciumdioxid i forhold til vægten af den færdige gel.

Opfindelsen illustreres nærmere i det følgende eksempel.

0

EksempelKolloid siliciumdioxid-gelopløsning af PGE₂ i triacetin.

- Der fremstilles geler med mellem 0,25 mg og 3,0 mg PGE₂
5 pr. 3 g eller 2,5 ml gel. Der anvendes følgende bestanddele:
- (a) PGE₂ (dinoproston PROSTIN E2, Upjohn), 0,25 mg - 3,0mg
 - (b) kolloidt siliciumdioxid NF, 200 mg - 300 mg
 - (c) triacetin USP, 2,7 g - 2,8 g.

- PGE₂ opløses i triacetin under anvendelse af en
10 Silverson-blander udstyret med et ca. 12,7 mm desintegrations-
hoved. Efter blanding i 15 minutter under anvendelse af et
isbad til hindring af varme-desintegration af PGE₂ inkorpore-
res der derefter kolloidt siliciumdioxid i PGE₂-opløsningen,
indtil den ønskede viskositet er opnået, ved blanding af PGE₂-
15 -triacetin-opløsningen med en passende mængde siliciumdioxid,
indtil blandingen er geleret, dvs. i ca. 2 minutter. Den således
fremstillede gel pakkes derpå i en 5 ml Hytac[®] SCF glasinjektions-
sprøjte (Becton Dickinson), der er blevet vasket, siliciseret
og steriliseret. Foretrukken er dog en 5 ml Pharma-Plant[®] poly-
20 propylen-injektionssprøjte, der er blevet steriliseret ved udsæt-
telse for ethylenoxid.

Alternativt fyldes gelen på tomme gelatinekapsler
af passende størrelse.

25

30

35

P A T E N T K R A V.

Fremgangsmåde til fremstilling af en stabil doserings-
form af en PGE₂-forbindelse (prostaglandin E₂), der i det
væsentlige består af en opløsning af PGE₂-forbindelsen i
5 triacetin, k e n d e t e g n e t ved, at man tilsætter
kolloidt siliciumdioxid (CSD) som et geldannende additiv i
en koncentration på mindst 8 og højst 15 vægtprocent af
doseringsformen til frembringelse af en fritflydende gel.