

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 165902 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0758/86

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/70

(22) Indleveringsdag: 18 feb 1986

(41) Alm. tilgængelig: 20 aug 1986

(44) Fremlagt: 08 feb 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 19 feb 1985 JP 31203/85

(71) Ansøger: *NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA; 11-2, Fujimi-1-chome; Chiyoda-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Takashi *Terada; JP, Hideyuki *Ishimado; JP, Masaru *Suzuki; JP, Minoru *Nakada; JP, Gen'iti *Idzu; JP

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

(54) Etoposid-præparat

(56) Fremdragne publikationer

DE off.g.skrift nr. 3200766

(57) Sammendrag:

758-86

Et etoposid-præparat, der indbefatter en beholder, og indkapslet deri et etoposid-opløsnings-præparat, der indeholder etoposid og et vand-opløseligt cellulose-etherderivat eller polyvinylpyrrolidon, anses for at være et lovende antitumor-middel.

Dette præparat har formindsket tendens til udskilning af krystaller, når det sættes til vand, og en forbedret absorberbarhed, når det indgives oralt til et levende individ.

DK 165902 B

Denne opfindelse angår farmaceutiske præparater af etoposid, dvs. 4'-dimethylepipodophyllotoxin-9-(4,6-O-ethyliden- β -D-glucopyranosid), som menes at være et lovende antitumor-middel.

5 I DE-A1-3.200.766 beskrives farmaceutiske præparater indeholdende et lægemiddel, f.eks. et antitumormiddel, og et vandopløseligt cellulosederivat, f.eks. hydroxyethylcellulose eller methylcellulose. Ifølge dette skrift er lægemidlet vandopløseligt, og cellulosederivatet tjener som chelatdan-
10 nende middel til forøgelse af membranabsorptionen af lægemidlet. Skriftet giver ingen anvisning på løsningen af det problem, som løses ifølge den foreliggende opfindelse, nemlig at tilvejebringe ikke-voluminøse farmaceutiske præparater af det i vand tungtopløselige etoposid.

15 Etoposid er et lægemiddel, der er vanskeligt opløseligt i vand. Som opløsninger er kendt en injektionsvæske, fremstillet ved at opløse 100 mg af etoposidet i en blanding af 150 mg benzylalkohol og 3.250 mg polyethylenglycol 300, og ved at fylde den resulterende opløsning i en ampul
20 med et rumfang på 5 ml (Rote List, 85046B, 1981).

På grund af dens voluminøsitet er det imidlertid vanskeligt at omdanne etoposid-opløsningen til et indkapslet præparat, der indeholder den samme mængde af lægemidlet som injektionsvæsken. For at overvinde denne vanskelighed har
25 man forsøgt at formindske mængden af opløsningsmidlet. Det har imidlertid vist sig, at præparatet med formindsket mængde opløsningsmiddel præsenterer et problem med utilstrækkelig absorberbarhed, når det indgives oralt til et levende individ. Grunden til dette er formodentlig, at dette præparat, ved
30 tilsætning til vand, tidligt udskiller etoposid-krystaller, og det samme ville ske i det levende individ, idet de vanskeligt absorberbare krystaller udfældes.

Det har nu vist sig, at et etoposid-opløsnings-præparat, der indeholder (1) etoposid og (2) et vand-opløseligt
35 cellulose-ether-derivat eller polyvinylpyrrolidon, viser en formindsket tendens til udskillelse af krystaller, når det

sættes til vand, og en forbedret absorberbarhed, når det indgives oralt til et levende individ. Den foreliggende opfindelse er udført på grundlag af det ovennævnte resultat.

Ifølge denne opfindelse er der tilvejebragt et etoposid-opløsnings-præparat, der indbefatter en beholder, og indkapslet deri et etoposid-opløsnings-præparat, der indeholder etoposid og et vand-opløseligt celluloseetherderivat eller polyvinylpyrrolidon.

Opfindelsen er beskrevet i detaljer nedenfor. Præparatet ifølge opfindelsen kan desuden indeholde et hvilket som helst af de opløsningsmidler, som er i stand til at opløse etoposid, er farmakologisk acceptable og er flydende eller halvfaste ved almindelige temperaturer. Foretrukne opløsningsmidler omfatter alkylalkoholer, såsom ethanol; glycerol; glycoler såsom propylenglycol; og polyalkylen-glycoler såsom polyethylenglycolerne 300 og 400. Især foretrækker man polyethylenglycoler med en gennemsnitlig molekylvægt fra 200 til 600. Disse opløsningsmidler anvendes i en mængde på almindeligvis fra 5 til 50, fortrinsvis fra 8 til 20, vægtdele pr. vægtdel etoposid. Opløsningsmidlerne anvendes hver for sig eller i blandinger på to eller flere. Når man eksempelvis anvender en blanding af polyethylenglycol og glycerol, er vægtforholdet mellem den førstnævnte og den sidstnævnte 1000:10-200, fortrinsvis 1000:20-50.

Som eksempler på vand-opløselige celluloseetherderivater, der fordelagtigt anvendes ifølge den foreliggende opfindelse, kan man nævne celluloseethere, afledt ved substitution af hydroxylgruppen (erne) i cellulose med en hydroxyalkoxygruppe og/eller en C_{1-3} -alkoxygruppe, såsom cellulosehydroxy- C_{1-3} -alkylethere, eksempelvis hydroxypropyl-cellulose; celluloseethere med en hydroxy- C_{1-3} -alkylether-binding og en C_{1-3} -alkylether-binding i et cellulosemolekyle, eksempelvis (hydroxypropyl)-(methyl)cellulose; og C_{1-3} -alkylethere, eksempelvis methylcellulose. Viskositeten (ved 20°C) af en 2%'s vandig opløsning af cellu-

0

loseethere ligger almindeligvis fra 2 til 8000, fortrinsvis fra 3 til 1500 mPa.s (cP).

Polyvinylpyrrolidons molekylvægt er ikke underkastet nogen speciel begrænsning. Begge polymerene med en molekylvægt på henholdsvis 40.000 og 700.000 kan anvendes uden skelnen. Imidlertid anvender man almindeligvis polymere med en molekylvægt fra 10.000 til 1.000.000, fortrinsvis fra 20.000 til 100.000. Celluloseetherderivaterne eller polyvinylpyrrolidonerne anvendes hver for sig eller i blandinger på to eller flere. Den anvendte mængde af disse additiver ligger fortrinsvis fra 0,001 til 0,5, især fra 0,005 til 0,2 vægtdele pr. vægtdele etoposid. Der er ikke nogen forskel i effektiviteten af additivet, hvadenten det anvendes i form af opløsning eller suspension.

Etoposid-indholdet i det foreliggende etoposid-opløsnings-præparat ligger fra 1-16, fortrinsvis fra 5-11 vægtprocent; celluloseetherderivat- eller polyvinylpyrrolidonindholdet ligger fra 0,002 til 10, fortrinsvis fra 0,01 til 3 vægtprocent. Etoposid-opløsning-præparatet fremstilles ved opløsning af etoposid i et opløsningsmiddel og tilsætning af et vand-opløseligt celluloseetherderivat eller polyvinylpyrrolidon til den fremkomne opløsning. Ved fremstillingen af opløsningspræparatet er det nyttigt til stabiliseringen af etoposidet at tilsætte fra 0,01 til 0,2, fortrinsvis fra 0,03 til 0,1 vægtprocent af en organisk syre såsom citronsyre, vinsyre, æblesyre, ravsyre eller fumarsyre pr. vægtdele etoposid. Et eksempel på de foretrukne opløsningspræparater ifølge den foreliggende opfindelse indbefatter fra 4 til 10% etoposid, fra 0,1 til 1% citronsyre, fra 1 til 5% glycerol, fra 94,8 til 82% polyethylenglycol og fra 0,1 til 1% hydroxypropylcellulose, idet alle procenter er vægtprocenter. Man kan også tilsætte andre additiver, såsom stabilisatorer, smagsstoffer og aromastoffer.

35

Man får de farmaceutiske præparater ifølge den foreliggende opfindelse ved at fylde det ovennævnte etoposid-

0

-opløsnings-præparat i beholdere, såsom hætteglas eller kapsler. Det vil være at foretrække at fylde præparatet i hård-gelatinekapsler eller i blød-gelatinekapsler ved pladefremgangsmåden eller ved hjælp af en kapselpåfyldnings-

5

anordning af typen med roterende mundstykke ved stuetemperatur. Man foretrækker blød-gelatinekapsler, især når opløsningspræparatet har en høj fluiditet, som i tilfældet med det citronsyre-holdige præparat, der er beskrevet ovenfor som et eksempel.

10

Den vanskelige udfældning af krystaller fra de foreliggende præparater i kontrakt med vand og den udmærkede absorberbarhed af det foreliggende præparat er vist nedenfor med henvisning til eksperimentelle eksempler.

15 Eksempler.

(1) Forsøg med udfældning af krystaller:

1. Prøve: Man fremstiller prøver ved opløsning af 1 del etoposid i en blanding af 12 dele polyethylenglycol 400 og 0,3 dele glycerol og tilsætning af de additiver, der er vist i tabel I, til den fremkomne opløsning. Præparatet uden additiv anvendes som kontrol.

20

Alle "dele" er vægtdele.

Tabel I

25	Prøve nr.	Additiv	Dele sat til 1 del etoposid
	1	Hydroxypropylcellulose (3-6 mPa.s (cP))	0,005
	2	"	0,01
30	3	"	0,05
	4	"	0,2
	5	(Hydroxypropyl) (methyl)cellulose (6 mPa.s (cP))	0,05
35	6	Methylcellulose (400 mPa.s (cP))	0,05
	7	Polyvinylpyrrolidon (M.V. 40.000)	0,05
	8	"	0,20

0

2. Forsøgsmetode:

Opløsningsprøveanordning: den anordning, der er beskrevet i Pharmacopeia of Japan, 10. udgave.

5

Forsøgsvæske: destilleret vand (250 ml) ved 37°C.

Omrøring: skovlrøreværk ved en omdrejningshastighed på 50 o.p.m.

10

30 minutter efter tilsætning af 5 ml af prøveopløsningen til forsøgsvæsken filtreres en portion af den sidstnævnte gennem et membranfilter, fortyndes derpå 10 gange med destilleret vand, og absorbansen ved 282 nanometer bestemmes. Tidspunktet for den første forekomst af krystaller iagttages også visuelt.

15

3. Resultater: Forsøgsresultaterne er som vist i tabel II.

Tabel II

Prøve nr.	Absorbans [*] (282 nm)	Tid, der er forløbet før krystallisation
1	1,192	Ingen krystallisation [*]
2	1.120	"
3	1.109	"
4	1.274	"
5	1.154	"
6	1.135	"
7	1.135	12 min. (let krystallisation)
8	0.935	Ingen krystallisation
Kontrol 1	0.147	1 min.

*: Observation efter 30 minutters forløb fra påbegyndelsen af forsøget.

35

0

Som det fremgår af tabel II, viser opløsningspræparatet ifølge den foreliggende opfindelse 30 minutter efter påbegyndelsen af forsøget en høj absorbans og i det væsentlige ingen udfældning af krystaller, hvorimod kontrolprøven
5 viser en meget lav absorbans og en stor mængde udfældede krystaller.

(2) Test vedrørende lægemiddelkoncentration i blodet:

1. Prøve: Hver gang 1.300 mg af prøveopløsningernes nr. 2 og nr. 3 og den kontrolprøve, der anvendes ved
10 krystalliseringsforsøget, fyldes i en blødgelatinekapsel.

2. Forsøgsmetode: Hver prøvekapsel indgives peroralt til en han-beagle, og ændringen i etoposidindholdet i blodet som funktion af tiden bestemmes i et tidsrum på 150 minutter. Ud fra kurven over etoposid-indholdet i
15 blodet bestemmes den totale koncentration af etoposid i et tidsrum på 150 minutter, og forholdet mellem total etoposid-koncentration og den koncentration, der bestemmes vedrørende kontrollen, beregnes ved at sætte den sidstnævnte til 100.

20 3. Resultater: De opnåede resultater er som vist i tabel III.

Tabel III

25

<u>Prøve nr.</u>	<u>Forhold</u>
2	200
3	223
Kontrol	100

30

Som det fremgår af tabel III, viser opløsningspræparatet ifølge den foreliggende opfindelse mere end dobbelt så meget absorption af etoposid, sammenlignet med kontrolpræparatet. Præparatet ifølge den foreliggende op-
35

0

findelse har derfor fordele med formindsket krystallisation af etoposid i vand og forbedret absorberbarhed af etoposid. En yderligere fordel er den forøgede og opretholdte koncentration af etoposid i blod i det levende individ. En yderligere fordel er formindskelsen af opløsningsmiddel-volumen til omkring 1/3 af voluminet i tilfældet med et gængs opløsningsmiddel-præparat, idet en sådan volumenformindskelse er en forudsætning for fremstillingen af kapsler.

10

Opfindelsen belyses i detaljer nedenfor med henvisning til eksempler, hvori "dele" er vægtdele.

Eksempel 1.

15

I en opløsningsmiddelblanding, bestående af 108 dele polyethylenglycol 400 og 10 dele glycerol, opløser man 10 dele etoposid, fulgt af 2 dele polyvinylpyrrolidon, hvorved man får en opløsning til påfyldning. Man fremstiller kapsler, der hver indeholder 50 mg etoposid, ved at fylde 650 mg af opløsningen til påfyldning i nr. 0-hårdgelatinekapsler ved hjælp af et kapselpåfyldningsapparat, forsynet med en væskepåfyldningsenhed.

20

Eksempel 2.

25

En opløsning til påfyldning fremstilles ved opløsning af 100 dele etoposid i 1.100 dele polyethylenglycol 300 og tilsætning af 1 del hydroxypropylcellulose til den fremkomne opløsning. Man fremstiller bløde kapsler, der hver gang indeholder 100 mg etoposid, ved at fylde 1.300 mg af opløsningen til påfyldning i blødgelatinekapsler ved hjælp af en maskine med roterende mundstykke og tørring af de fyldte kapsler.

30

35

0

Eksempel 3.

En opløsning til påfyldning fremstilles ved opløsning af 100 dele etoposid i en blanding af 1.100 dele polyethylenglycol 400 og 30 dele glycerol og tilsætning af 5 dele (hydroxypropyl) (methyl)cellulose til den fremkomne opløsning. Man får bløde kapsler, der hver gang indeholder 100 mg etoposid, ved at fylde 1.235 mg af opløsningen til påfyldning i hver gelatinekapsel ved plade-fremgangsmåden og tørring af de fyldte kapsler.

10

Eksempel 4.

Man fremstiller en opløsning til oral indgift med den følgende sammensætning:

	<u>Dele</u>
Etoposid	100
Polyethylenglycol 400	1.770
Polyvinylpyrrolidon K30	20
Citronsyre	5
Glycerol	100
Appelsinaroma	5

20

Den ensartede opløsning (2,5 g) fyldes i et hætteglas, hvorved man får en medicinsk opløsning.

25

Eksempel 5.

I en blanding af 1100 dele polyethylenglycol 300 og 30 dele glycerol opløser man 100 dele etoposid, fulgt af 5 dele methylcellulose til fremstilling af en opløsning til påfyldning til blødgelatine-kapsler. På lignende måde som i eksempel 3 får man bløde kapsler, der hver gang indeholder 100 mg etoposid.

35

0

Eksempel 6.

I en blanding af 1000 dele polyethylenglycol 300 og 100 dele glycerol opløser man 8 dele citronsyre og 100 dele etoposid, fulgt af 10 dele hydroxypropylcellulose. Den fremkomne opløsning til påfyldning fyldes i blød-gelatinekapsler ved hjælp af en maskine med roterende mundstykke og tørres for at formindske vandindholdet i kapselhylstrene til 8 til 15%, hvorved man får bløde kapsler, der hver gang indeholder 100 mg etoposid.

10

Eksempel 7.

En opløsning til påfyldning fremstilles ved opløsning af 100 dele etoposid i en blanding af 1080 dele polyethylenglycol 400 og 100 dele glycerol og tilsætning af 2 dele hydroxypropylcellulose til den fremkomne opløsning. Bløde kapselsuppositorier, der hver gang vejer 1600 mg brutto, fremstilles ved påfyldning af 1182 mg af opløsningen til påfyldning i hver blødgelatine-kapsel ved hjælp af en maskine med roterende mundstykke af mærket Leiner and Sons Co.

15

20

Eksempel 8.

En opløsning til påfyldning fremstilles ved opløsning af 5 dele citronsyre og 100 dele etoposid i en blanding af 1100 dele polyethylenglycol 400 og 30 dele glycerol og tilsætning af 5 dele hydroxypropylcellulose til den fremkomne opløsning. Man fremstiller bløde kapsler, der hver gang indeholder 100 mg etoposid, ved at fylde 1240 mg af den ovennævnte opløsning i hver gelatine-kapsel ved hjælp af plade-fremgangsmåden.

25

30

35

0

P a t e n t k r a v.

1. Etoposid-præparat, k e n d e t e g n e t ved,
at det indbefatter en beholder, og indkapslet deri et
5 etoposid-opløsnings-præparat, der indeholder etoposid
og et vand-opløseligt celluloseetherderivat eller po-
lyvinylpyrrolidon.

2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at det vand-opløselige celluloseetherderivat er
10 valgt blandt (a) cellulosehydroxy-C₁₋₃-alkylethere,
(b) celluloseethere med både hydroxy-C₁₋₃-alkylether-
bindingen og C₁₋₃-alkyletherbindingen i et molekyle,
og (c) cellulose-C₁₋₃-alkylethere, og har en viskositet
fra 2 til 8000 mPa.s (cP) (2% 's vandig opløsning ved 20°C).

3. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at andelen af celluloseetherderivatet eller polyvi-
nylpyrrolidon ligger fra 0,001-0,5 vægtdele i forhold
15 til 1 vægtdel etoposid.

4. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at etoposidopløsnings-præparatet har et etoposid-
20 -indhold fra 1-16 vægtprocent og et celluloseetherderi-
vat- eller polyvinylpyrrolidonindhold fra 0,002 til
10 vægtprocent.

5. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at opløsningsmidlet i etoposid-opløsnings-præpara-
25 tet er ethanol, en glycol eller en polyalkylengly-
col, eller en blanding af to eller flere af sådanne op-
løsningsmidler.

6. Præparat ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t
ved, at andelen af opløsningsmidlet er fra 5-50 vægt-
30 dele pr. vægtdel etoposid.

7. Præparat ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t
ved, at opløsningsmidlet er ethanol, glycerol, propylen-
glycol eller polyethylenglycol.
35

0

8. Præparat ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at opløsningsmidlet er en opløsningsmiddelblanding, der indeholder en polyethylenglycol med en gennemsnitlig molekylvægt fra 200 til 600 og glycerol.

5

9. Præparat ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t n e t ved, at forholdet mellem polyethylenglycol og glycerol er 1000:10-200.

10

10. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t n e t ved, at etoposid-opløsnings-præparatet indeholder fra 0,01 til 0,2 vægtdele af en organisk syre pr. vægt-del etoposid.

15

11. Præparat ifølge krav 10, k e n d e t e g n e t ved, at den organiske syre er citronsyre, vinsyre, æblesyre, ravsyre eller fumarsyre.

20

12. En blød gelatinekapsel, k e n d e t e g n e t ved, at den er fyldt med et etoposid-opløsnings-præparat, der indeholder fra 4-10 vægtprocent etoposid, fra 0,1-1 vægtprocent citronsyre, fra 1-5 vægtprocent glycerol, fra 94,8-82 vægtprocent polyethylenglycol og fra 0,1-1 vægtprocent hydroxypropylcellulose.

25

30

35