(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 165670 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3247/86

(51) Int.Cl.5 A 61 K 31/71

(22) Indleveringsdag: 08 jul 1986

(41) Alm. tilgængelig: 11 jan 1987

(44) Fremlagt: 04 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 jul 1985 DE 3524572

(71) Ansøger: DR. KARL *THOMAE GMBH; D-7950 Biberach an der Riss, DE

(72) Opfinder: Alain *Etienne; FR, Peter *Gruber; DE, Ulrich *Busch; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Lægemidler indeholdende 9-desoxo-11-desoxy-9,11-(imino(2-(2-methoxyethoxy)ethyliden)oxy)-(9S)-erythromycin samt fremgangsmåde til fremstilling af sådanne lægemidler

(56) Fremdragne publikationer

---

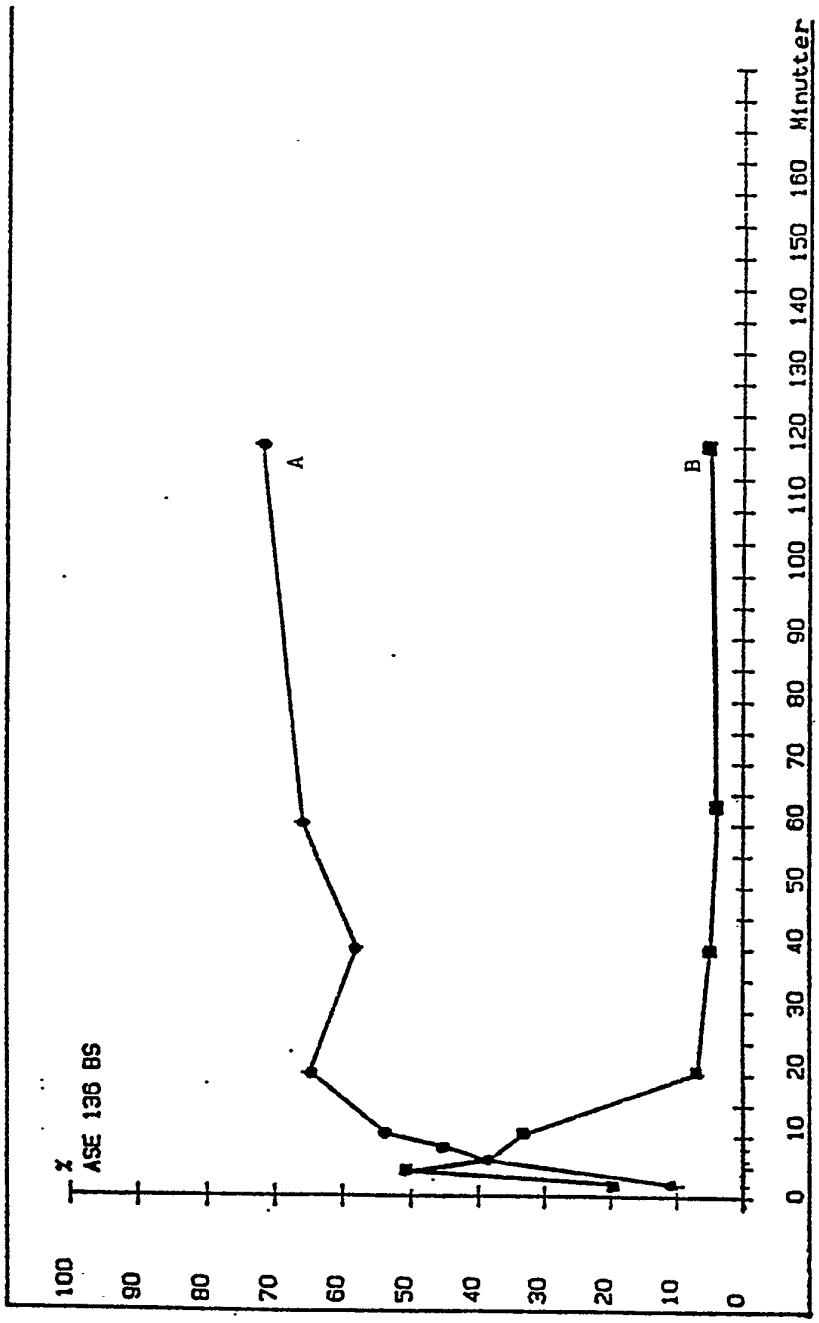
(57) Sammendrag:

3247-86

Lægemidler på fast form til oral anvendelse, der fører til høje og langvarige værdier for blod- og vævsspejl, med indhold af 9-desoxo-11-desoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]oxy]-(9S)-erythromycin som aktivt middel, hvor det aktive middel er grundigt blandet med en basisk hjælpestof i et forhold på 1 mol aktivt middel til i det mindste 2 gramækvivalenter basisk hjælpestof, overtrukket med en lak, der er modstandsdygtig over for mavesaft og er opløselig i et pH-område på 5,5-6,8, og fremgangsmåde til deres fremstilling. Lægemidlerne på fast form omfatter tabletter, piller eller granulater; fra de sidste kan man også fremstille en sirup.

DK 165670 B

fortsættes


% ASE 136 BS
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
A
B
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
Minutter

Opfindelsen angår hidtil ukendte lægemidler på fast form til oral anvendelse med indhold af 9-desoxo-11-desoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]oxy]-(9S)-erythromycin, i det følgende betegnet AS-E 136, og fremgangsmåder til deres fremstilling.

I DE-Al-2.515.075 (sammenlign også britisk patentskrift nr. 1.520.963) beskrives AS-E 136 som en forbindelse med fortrinlig antibakteriel virkning. Man opnår først og fremmest en god antibakteriel virkning, når denne forbindelse i opløst form indgives uden berøring med mave-tarmkanalen, f.eks. intravenøst. AS-E 136 udviser i forhold til andre makrolid-antibiotika væsentlige fordele, idet det kun behøver at blive indgivet én gang om dagen med en total dosis op til 500 mg i sammenligning med andre antibiotika af samme struktur, f.eks. erythromycin, er det kendetegnet ved et usædvanligt højt vævsspejl, der holder sig længe.

Sædvanlige orale præparationer, der indeholder forbindelsen AS-E 136 fører dog efter deres indgivelse kun til meget lave vævsspejl, der mest er svingende, disse former har derfor indtil nu vist sig uegnede til indgivelse af dette aktive middel. Der fandtes et stort behov for at opfinde og udvikle lægemidler på fast form med indhold af AS-E 136 uden disse ulemper.

AS-E 136 er karakteriseret ved en kraftig følsomhed i surt miljø, det aktive middel bliver som mange andre makrolid-antibiotika, f.eks. erythromycin, på kort tid nedbrudt under indvirkning af mavesaft (pH 1,0-2,0). Det vigtigste nedbrydningsprodukt af AS-E 136 er erythromycylamin, der ganske vist besidder antibakteriel aktivitet, men ved oral indgivelse til mennesker kun bliver optaget i en så ringe mængde, at der ikke eller kun ufuldstændigt selv ved meget høje doseringer opbygges et mikrobiologisk virksomt blodspejl med denne forbindelse. Dette ses tydeligere ved hjælp af de udregnede arealværdier under kurven for plasmaspejlet (AUC - "area under the curve").

Tabel 1 viser AUC-værdierne efter indgivelse af erythromycylamin.

Tabel 1

AUC-værdier (afrundet) for plasmaspejlet efter oral indgivelse af tabletter med en dosis på 500 mg erythromycylamin til 7 forsøgspersoner.

Forsøgsperson	AUC op til 24 timer efter indgivelse (µg/ml x h) x 1000
1	700
2	300
3	500
4	500
5	550
6	100
7	250

Selv ved pH-værdier i omegnen af 5,5, hvor erythromycin er længe nok kemisk stabil til at kunne blive optaget, er hydrolyseføIsomheden for AS-E 136 stadig uændret. Først ved pH-værdier i omegnen af eller over 7,0 bliver AS-E 136 mere stabil, hvad der ses af de følgende tabeller 2 og 3; der viser pH-stabiliteten af henholdsvis erythromycin og AS-E 136:

Tabel 2

pH-Værdi	% ikke nedbrudt erythromycin	
	efter 30 minutter	efter 60 minutter
1,3	30	10
4,5	55	50
5,5	100	85

Tabel 3

pH-Værdi	% ikke nedbrudt forbindelse AS-E 136 efter 30 minutter
1,1	10
6,0	20
6,5	20
7,0	50
7,5	80
8,0	95

Det er heller ikke en enkelt sag at overtrække AS-E 136, eventuelt sammen med yderligere hjælpestoffer som bærestoffer og sønderdelingsmidler, med en lak, der er modstandsdygtig overfor mavesaft og som først frigiver det aktive middel ved pH-værdier over 7,0, da en sådan pH-værdi i den del af mave-tarmkanalen, hvor en optagelse skal finde sted, ikke forekommer. Dette kan allerede ses ud fra følgende betragtninger: gennemsnitsværdien for pH i den menneskelige tarm ligger mellem 5,0-7,0 og er 5,0 i det øverste tarmafsnit (tolvfingertarmen) og 7,0 i det underste tarmafsnit (tyktarmen). Det vides også at optagelsen i de nedre tarmafsnit er meget ringe. Dette gælder især for store molekyler som makrolidet AS-E 136. Det har f.eks. ikke været svært at udvikle en pålidelig lægemiddelform for et aktivt middel som erythromycin, der er følsom overfor mavesaft, da dette aktive middel allerede er tilpas stabilt i det øverste tarmafsnit (pH ca. 5-5,5). I dette tilfælde er det kendt teknik at sammenpresse det aktive middel, eventuelt sammen med egnede hjælpestoffer, til en tablet og overtrække en sådan med en såkaldt mavesaftmodstandsdygtig lak som celleuloseacetatphthalat eller hydroxypropylmethylcellulosephthalat. Når lægemidlet har passeret maven, opløses denne lak i tarmsaften, det aktive middel bliver opløst og optaget. Dette kendte princip

kan ikke anvendes for AS-E 136, da det aktive middel først kommer til at besidde en passende stabilitet, når pH overstiger 7,5, som det kan ses i tabel 2. Denne pH-værdi finder man som regel ikke i tarmen, eventuelt kun i Colon transcendens, henholdsvis descendens. I dette område bliver lægemidlet imidlertid blandet med fæces og der optages kun en meget ringe grad.

Den indviklede afhængighed af optagelsen af AS-E 136 af pH-profilen i de enkelte tarmafsnit og den af andre grunde aftagende optagelse i de nedre tarmafsnit kan nøje beskrives med AS-E former, der på grund af den udvalgte mavesaftmodstandsdytige lak afgiver det aktive middel i forskellige områder af tarmen (se tabel 4).

Tabel 4

AUC-Værdier (afrundet) af plasmaspejlet ved forskellige fabrikationer med frigivelse af aktivt middel ved forskellige pH-værdier (12 forsøgspersoner, dosis 500 mg AS-E 136 som tabletter).

Fabrikationsnummer	Frigivelse ved pH	AUC-Værdier 0-24 timer (µg/ml x h) x 1000	
		min.	max.
ZP 234/12	5,0	1,0 -	56,0
ZP 234/13	6,2-6,7	650,0 -	1650,0
ZP 234/14	7,0-7,4	130,0 -	350,0

Fabrikationen ZP 234/12 består af 23,52% af en kerne af 70% saccharose og 30% majsstivelsespulver, 46,37% aktivt middel, 15,65% talkum, 5,65% polyvinylpyrrolidon, 7,05% hydroxypropylcellulosephthalat og 1,96% ricinusolie; fabrikationen ZP 234/13 består af 24,91% af en kerne af samme sammensætning, 49,54% aktivt middel, 11,52% talkum, 6,05% polyvinylpyrrolidon, 4,36% Eudra-

git ® S, 1,09% Eudragit ® L, 1,64% ricinusolie, 0,91% magnesiumstearat; fabrikationen ZP 234/14 består af 23,5% kerne af samme sammensætning, 46.74% aktivt middel, 11,60% talkum, 5,71% polyvinylpyrrolidon, 7,89% Eudragit ® S, 1,03% Eudragit ® L, 2,67% ricinusolie, 0,86% magnesiumstearat (procenterne angives som vægtprocent, det aktive middel er AS-E 136).

Det ses af ovenstående tabel, at piller der er overtrukket med en lak, der tillader frigivelse af det aktive middel ved pH 5,0 (pH-området i duodenum ved udgangen af maven) praktisk talt ikke medfører noget blodspejl med hensyn til antimikrobiel virkning. Vælger man for de samme piller et overtræk, der frigiver det aktive middel ved en pH-værdi mellem 6,2-6,7 (nedre duodenum til ileum), så opnår derved kun svingende og lave værdier af blodspejlet, hvis man derimod overtrækker disse piller med en film, der først frigiver det aktive middel ved en pH-værdi på 7,0-7,4, så iagttager man igen en tydelig aftagen af blodspejlet. Hvis man altså anvender en lak, der frigiver det aktive middel i et område af tarmen, hvor pH er 5,0, optræder praktisk talt ingen værdier af blodspejlet, dvs. det aktive middel bliver snarere nedbrudt end optaget. Frigiver man derimod det aktive middel i et pH-område, hvor det er mere stabilt (pH 7,0-7,4), opnår man praktisk talt heller ikke noget blodspejl, da der i dette område af tarmen (colon) næsten ingen optagelse finder sted. Ved en frigivelse af det aktive middel ved anvendelse af en lak, der tillader frigivelsen i et tarmområde, hvor pH er 6,2-6,7, opnår man kun meget beskedne værdier for blodspejlet, da, som man også kan se af tabel 3, hastigheden for nedbrydningen af det aktive middel er større end hastigheden for optagelsen af det aktive middel. Sammenfattende kan man sige, at man ved at benytte kendte forskellige mavesaftmodstandsdygtige lakker ikke kan fremstille egnede lægemidler på fast form med pålidelig optagelse af AS-E 136.

Man har nu fundet, at man kan fremstille lægemidler på fast form til oral anvendelse med indhold af AS-E 136, og derved med sikkerhed opnå høje og lidet varierende værdier for blodspejlet, når man blander det finfordelte aktive middel grundigt med et basisk hjælpestof i et forhold på 1 mol aktivt middel til i det mindste 2 g ækvivalenter basisk hjælpestof. Blandingen kan derefter granuleres og eventuelt efter tilførsel af yderligere hjælpestoffer som sønderdelingsmidler, bindemidler og smøremidler presses til tabletter, eller man kan eventuelt efter tilførsel af klæbestoffer forme den til piller, f.eks. ved optagelse på små sukkerkugler. Derudover kan blandingen benyttes til fremstilling af granulater, idet man eventuelt efter tilførsel af yderligere hjælpestoffer former briketter, f.eks. ved hjælp af en valsepresse. Yderligere kan blandingen udsuspenderes i en smelte af fedtstoffer som stearylalkoholer eller af polyethylenglycoler og efter udsprøjtning i et køletårn bringes til at størkne som små regelmæssige partikler. De ved denne fremgangsmåde tilvejebragte faste former som tabletter, piller og granulater, overtrækkes derefter med en lak, der er modstandsdygtig overfor mavesaft og som er opløselig i et pH-område på 5,5-6,8, henholdsvis frigiver det aktive middel ved en pH-værdi på 5,5-6,8, fortrinsvis 6,0-6,4.

I overensstemmelse hermed er lægemidlerne ifølge opfindelsen med indhold af AS-E 136 som aktivt middel ejendommelige ved, at dette aktive middel foreligger i grundig opblanding med et basisk hjælpestof udvalgt blandt oxider, hydroxider og carbonater af magnesium og calcium; magnesiumaluminiumhydroxid, magnesiumaluminat; carbonater, hydrogencarbonater og hydroxider af natrium og kalium, stærkt basiske alkaliphosphater og blandinger heraf i et forhold på 1 mol aktivt middel til i det mindste 2 gramækvivalenter basisk hjælpestof, og at de ud fra denne blanding og eventuelt andre hjælpestoffer

fremstillede lægemidler på fast form er overtrukket med en lak, der er modstandsdygtig over for mavesaft, og som frigiver det aktive middel i et pH-område på 5,5-6,8, idet foretrukne udførelsesformer ses i krav 2-9; og fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af sådanne lægemidler er ejendommelig ved, at man blander det aktive middel grundigt med et basisk hjælpestof valgt blandt de ovennævnte i et forhold på 1 mol aktivt middel til i det mindste 2 gramækvivalenter af det basiske hjælpestof, og enten

a) efter tilsætning af yderligere hjælpestoffer granulerer denne grundige opblanding og presser den til tabletter; eller

b) tilsætter denne grundige opblanding et klæbestof og former den til piller; eller

c) sammenpresser denne grundige opblanding, bryder den op til et granulat og herfra frasigter en fraktion med den ønskede granulatstørrelse; eller

d) udsuspenderer denne grundige opblanding i en smelte og udsprøjter denne smelte i et køletårn til dannelse af sfæroide småpartikler af bestemt diameter;

og derefter overtrækker de på denne måde tilvejebragte faste former med en lak, der er modstandsdygtig over for mavesaft, og som frigiver det aktive middel i et pH-område på 5,5-6,8, og om ønsket udsuspenderer de i trin c) eller d) fremstillede småpartikler i et suspensionsmiddel til fremstilling af en sirup.

Et eksempel på et produkt ifølge opfindelsen ses i tabel 5, hvor man angiver AUC-værdierne af plasmaspejlet efter indgivelse af en blanding af 100 mg AS-E 136 og 100 mg magnesiumcarbonat ifølge eksempel 1.

Tabel 5

AUC-Værdier (afrundet) af plasmaspejl efter oral indgivelse af 500 mg AS-E 136 som tablet til 12 forsøgspersoner.

Forsøgsperson	AUC op til 24 timer p.a. (µg/ml x h) x 1000
1	2 600
2	1 900
3	3 800
4	1 900
5	2 100
6	2 800
7	1 500
8	1 000
9	2 800
10	2 600
11	2 600
12	3 800

Blandt de nævnte basiske hjælpestoffer foretrækkes magnesiumcarbonat, magnesiumoxid og natriumcarbonat.

Det aktive middel og det basiske hjælpestof skal blandes i et forhold på 1 grammolekyle aktivt middel til i det mindste 2 gramækvivalenter basisk hjælpestof. En øvre grænse på mængden af det basiske hjælpestof findes ud fra størrelsen af de resulterende lægemiddelformer og/eller ud fra den fysiologiske grad af accepterbarhed af det basiske hjælpestof. Det er svært at indgive et lægemiddel på voluminøs form. I almindelighed ligger den øvre grænse for det basiske hjælpestof ved 200 gramækvivalenter. Den foretrukne forhold mellem aktivt middel og basisk hjælpestof er 1 grammmol aktivt middel til 15-50 gramækvivalenter basisk hjælpestof.

Som lakker, der er modstandsdygtige overfor mavesaft anvendes fortrinsvis hydroxypropylmethylcellulose-

phthalat, copolymerisater af methacrylsyre og dens methylester (Eudragit ® L og Eudragit ® S), celluloseacetatphthalat, blandinger af disse lakker, men også andre lakker, der kan opløses i området pH 5,5-6,8. Mængden af lakken udvælges, så lægemiddelformerne, der er overtrukket med lakken, er modstandsdygtige i mavesaften i 30 minutter - 2 timer; småpartikler f.eks. granulater og piller skal i det mindste være modstandsdygtige i 30 minutter, større tabletter skal være modstandsdygtige i 2 timer i mavesaften. Modstandsdygtighed overfor mavesaft betyder, at disse lægemiddelformer i løbet af den ovenfor angivne tidsperiode praktisk talt ikke skal afgive aktivt middel ved kontrolforsøg med kunstig mavesaft.

Tilsætning af et sønderdelingsmiddel medfører især ved voluminøse lægemiddelformer en hurtig frigivelse af aktivt middel blandet med basisk hjælpemiddel og sørger på denne måde for en hurtig optagelse og virkning. Sønderdelingsmiddel sørger f.eks. ved tabletter for et hurtigt henfald til granulatkorn. Derved forstørres overfladen af lægemidlet, det basiske hjælpestof beskytter det syreustabile aktive middel over en tilpas lang tidsperiode, hvori det aktive middel kan optages. Mængden af sønderdelingsmidlet skal afhængigt af dets aktivitet afmåles, så kernen af lægemiddel på fast form, f.eks. tabletkernen, sønderdeles indenfor 1 time, foretrukkent indenfor 30 minutter. Som sønderdelingsmidler benyttes de sædvanlige til dette brug anvendte hjælpestoffer som stivelse, croscarmelosenatrium (AC-DT-SOL), natriumstivelseglycolat eller crospovidon alene eller i kombination.

Det er vigtigt for alle lægemiddelformer ifølge opfindelsen at det aktive middel, som er ustabilt op til pH 7, altid foreligger i grundig opblanding med det basiske hjælpestof. Man sørger altså for en grundig opblanding af begge stoffer og eksempelvis en god sammen-

presning af denne blanding, eventuelt efter tilførsel af yderligere hjælpestoffer, til tabletter. Som yderligere hjælpestoffer forekommer især de ovenfor beskrevne sønderdelingsmidler, men også andre sædvanlige tilsætningsstoffer som polyvinylpyrrolidon eller smøremidler som magnesiumstearat. Tabletmassen bliver gjort fugtig, granuleres og man presser det tørrede granulat til tabletter. En sådan tablet bliver ifølge opfindelsen overtrukket med en af de ovenfor nævnte lakker, der er modstandsdygtig overfor mavesaft, f.eks. ved påsprøjtning af en egnet lakopløsning.

En anden mulighed består i at forsyne den grundige opblanding af aktivt middel og basisk hjælpestof med et klæbestof som polyvinylpyrrolidon og klæbe denne blanding på en pillekerne. Som pillekerne kan f.eks. benyttes afrundede små sukkerkugler; suspensionen af aktivt middel, basisk hjælpestof og klæbestof sprøjtes på denne pillekerne. Også mange andre kendte fremgangsmåder egner sig til fremstilling af piller ud fra den ovenfor nævnte grundige opblanding.

Vil man derimod fremstille et granulat med aktivt middel, så kan man også fremstille briketter af en grundig opblanding af aktivt middel, basiske hjælpestoffer og yderligere tilsætningsstoffer, f.eks. klæbestoffer som polyvinylpyrrolidon i fugtet tilstand ved hjælp af en valsepresse. De derved fremstillede grove stykker brydes op, en fraktion med egnet størrelse frasigtes, og resten føres igen tilbage til valsepressen.

Ønsker man at opnå særlige små partikler af regelmæssig størrelse, f.eks. til fremstilling af suspensioner af lægemiddel, hvor delene med fordel skal have en diameter på 0,2-0,5 mm, så benytter man sig med fordel af størkning efter udsprøjtning. I dette tilfælde udsuspenderes det aktive middel sammen med det basiske hjælpemiddel i en smelte, og denne smelte udsprøjtes i et køletårn. Som smelte egner sig f.eks. fedtstoffer,

henholdsvis fedtalkoholer med et veldefineret smeltepunkt, f.eks. stearylalkohol, men også andre materialer med lignende fysiske egenskaber, f.eks. polyethylenglycoler.

Alle småpartikler fremstillet efter disse fremgangsmåder skal derefter overtrækkes med en lak, der er modstandsdygtig overfor mavesaft og opløses i pH-området 5,5-6,8.

Når den mavesaftmodstandsdygtige lak er opløst i tarmen, danner der sig et basisk mikroområde om det aktive middel med en pH-værdi, der er højere end omgivelsernes, hvorved det aktive middel stabiliseres. Smådelene med deres mikroområder bevæger sig fortrinsvis langs med tarmens slimhinde. På grund af den korte diffusionsvej bliver det derved muligt at få det aktive middel optaget før det bliver nedbrudt, idet det aktive middel udviser en forholdsvis høj optagelseshastighed i modsætning til sit nedbrydningsprodukt erythromycylamin.

Tegningen viser opløsningsprofilen af en tablet fremstillet ifølge eksempel 1 i kunstig tarmsaft ved pH 6,0 i sammenligning med en tablet uden basisk hjælpemiddel. Tabletkernerne anbringes i begge tilfælde i et USPXX-apparatur og der omrøres med 100 U/min. I figuren vises på ordinataksen ikke nedbrudt AS-E 136 som funktion af tiden. Kurve A svarer til tablet fremstillet ifølge eksempel 1, kurve B sammenligningstabletten uden tilsætning af basisk hjælpestof.

De efterfølgende eksempler skal yderligere belyse opfindelsen.

Eksempel 1

Sammensætning af en tablet:

AS-E 136	100 mg	(1)
Magnesiumcarbonat	100 mg	(2)
Polyvinylpyrrolidon (tværbundet)	44,5 mg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg	(4)
Magnesiumstearat	1,0 mg	(5)
Celluloseacetatphthalat	24,8 mg	(6)
Dibutylphthalat	1,2 mg	(7)
	276,5 mg	

I de angivne forhold blander man det aktive middel (1), det basiske hjælpestof (2) og sønderdeligsmiddel (3) og befugter med klæbestoffet (4) opløst i isopropanol, hvorefter man granulerer og tørrer. Efter tilblanding af smøremidlet (5) presser man materialet til tabletter, der ved påsprøjtning overtrækkes med lakkomponenterne (6) og (7) opløst i ethanol/methylenchlorid.

Mavesaftmodstandsdygtige tabletter afprøves i et USPXX-frigivelseaparatur (omrøring 100 U/min., 37°C). Den samme tabletform afprøves i rækkefølge ved omrøring med de enkelte medier.

Tid	Medium	pH-Værdi	Frigivelse i %
1 time	kunstig mavesaft	1,2	0
1 time	kunstig tarmsaft	4,5	0
15 min.	kunstig tarmsaft	6,0	21,1
30 min.	kunstig tarmsaft	6,0	98,4

Eksempel 2

Sammensætning af en tablet:

AS-E 136	100 mg	(1)
Magnesiumcarbonat	250 mg	(2)
Sønderdelingsmiddel		
stivelse	44,5 mg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg	(4)
Magnesiumstearat	1,0 mg	(5)
Celluloseacetatphthalat	27,7 mg	(6)
Dibutylphthalat	1,4 mg	(7)
	432,6 mg	

Tabletter med denne sammensætning fremstilles som ved eksempel 1. Værdier for frigivelse er afhængig af tid og pH:

Tid	Medium	pH-Værdi	Frigivelse i %
1 time	kunstig mavesaft	1,2	0
1 time	kunstig tarmsaft	4,5	0
15 min.	kunstig tarmsaft	6,0	10,9
30 min.	kunstig tarmsaft	6,0	99,2

Eksempel 3

Sammensætning af en tablet:

AS-E 136	100 mg		(1)
Magnesiumoxid	175 mg		(2)
Sønderdelingsmiddel stivelse	65 mg		(3)
Mikrokrystallinsk cellulose	110 mg		(4)
Polyvinylpyrrolidon	2 mg		(4)
Magnesiumstearat	2,5 mg		(5)
Celluloseacetatphthalat	31,8 mg		(6)
Dibutylphthalat	1,6 mg		(7)
	482,9 mg		

Der fremstilles mavesaftmodstandsdygtige tabletter som ved eksempel 1. Værdierne for frigivelse er afhængig af tid og pH:

Tid	Medium	pH-Værdi	Frigivelse i %
1 time	kunstig mavesaft	1,2	0
1 time	kunstig tarmsaft	4,5	0
15 min.	kunstig tarmsaft	6,0	0
20 min.	kunstig tarmsaft	6,0	77,9
30 min.	kunstig tarmsaft	6,0	99,4

Eksempel 4

Sammensætning af en tablet:

AS-E 136	125 mg	(1)
Aluminiumhydroxid	20 mg	(2)
Calciumhydroxid	10 mg	(2)
Sønderdelingsmiddel stivelse	35 mg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	6 mg	(4)
Magnesiumstearat	1 mg	(5)
Copolymerisat methacrylsyre-ester (Eudragit^{R} L)	18 mg	(6)
Triacetin	2 mg	(7)
	217 mg	

Der fremstilles mavesaftmodstandsdygtige tabletter, som ved eksempel 1. Værdier for frigivelse afhængig af tid og pH:

Tid	Medium	pH-Værdi	Frigivelse i %
2 timer	kunstig mavesaft	1,2	0
15 min.	kunstig tarmsaft	6,2	32
30 min.	kunstig tarmsaft	6,2	96,4

Eksempel 5

Sammensætning af en tablet:

AS-E 136	125 mg	(1)
Natriumcarbonat	125 mg	(2)
Sønderdelingsmiddel stivelse	56 mg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	6 mg	(4)
Magnesiumstearat	3 mg	(5)
Celluloseacetatphthalat	30 mg	(6)
Dibutylphthalat	1,6 mg	(7)
	346,6 mg	

Der fremstilles mavesaftmodstandsdygtige tabletter ved denne sammensætning som ved eksempel 1. Værdier for afgivelse som funktion af tid og pH:

Tid	Medium	pH-Værdi	Frigivelse i %
2 timer	kunstig mavesaft	1,2	0
15 min.	kunstig tarmsaft	6,0	24,3
30 min.	kunstig tarmsaft	6,0	98,2

Eksempel 6

Piller med indhold af AS-E 136:

AS-E 136	2,8 kg	(1)
Calciumhydroxid	4,2 kg	(2)
Sønderdelingsmiddel stivelse	1,2 kg	(3)
Methylcellulose	0,4 kg	(4)
Polyethylenglycol 6000	1,4 kg	(5)
Hydroxypropylmethyl-cellulosephthalat	0,8 kg	(6)
Ricinusolie	0,2 kg	(7)
Talkum	0,4 kg	(8)

Man blander komponenterne (1) til (5) og fugter med vand. Den fugtede og sigtede masse ekstruderes gennem en si på 0,8 mm. Strengene afrundes i en såkaldt Merumerizer. Man opløser henholdsvis udsuspenderer komponenterne (6) til (8) i isopropanol/acetone 6:3/v:v og sprøjter opløsningen på de tørrede piller. Værdier for frigivelse som funktion af tid og pH:

Tid	Medium	pH-Værdi	Frigivelse i %
2 timer	kunstig mavesaft	1,2	0
15 min.	kunstig tarmsaft	6,4	47,5
30 min.	kunstig tarmsaft	6,4	96,9

Eksempel 7

AS-E 136 granulat:

AS-E 136	2,72 kg	(1)
Magnesiumhydrogen-carbonat	2,72 kg	(2)
Sønderdelingsmiddel stivelse	0,95 kg	(3)
Polyvinylpyrrolidon	0,14 kg	(4)
Celluloseacetatphthalat	3,38 kg	(5)
Dibutylphthalat	0,09 kg	(6)

Komponenterne (1) til (4) blandes og briketteres ved hjælp af en valsepresse. Materialet brydes i stykker, og fraktionen mellem 0,2-0,45 mm frasigtes. Finere og grovere stykker presses igen sammen og brydes i stykker. Delene med størrelse 0,2-0,45 mm overtrækkes med komponenterne (5) og (6) opløst i ethanol/methylenchlorid 1:1/v:v. Værdier for frigivelse som funktion af tid og pH:

Tid	Medium	pH-Værdi	Frigivelse i %
1 time	kunstig mavesaft	1,2	< 3
15 min.	kunstig tarmsaft	6,0	69
30 min.	kunstig tarmsaft	6,0	99,3

Suspension ud fra dette granulat:

De overtrukne smådele blandes nu med de nævnte tilsætningsstoffer og udsuspenderes i vand. Suspensionen indeholder pr. 20 ml:

Mavesaftmodstandsdygtigt AS-E 136 granulat	919,2 mg
Citronsyre	150,0 mg
Saccharose	5000,0 mg
Natriumsaccharinat	5,0 mg
Orangearoma	60,0 mg
Xanthangummi	125,0 mg

Eksempel 8

AS-E 136 piller:

AS-E 136	1,8 kg	(1)
Trinatriumphosphat	1,2 kg	(2)
Stearylalkohol	6,0 kg	(3)
Mælkesukker	0,5 kg	(4)
Copolymerisat af methacrylsyre og ester (Eudragit ^{R} S)	2,2 kg	(5)
Hydropropylmethylcellulosephthalat (HP 55)	0,8 kg	(6)
Talkum	3,0 kg	(7)

Man smelter stearylalkoholen (3) ved 75°C og udsuspenderer komponenterne (1), (2) og (4) grundigt deri. Suspensionen udsprøjtes som en enkeltfase i et køletårn. De ved sprøjtningen størknede smådele (hvoraf mere end 80% med 0,2-0,5 mm tværsnit) besprøjtes forsigtigt med lakkomponenterne (5), (6) og (7) opløst, henholdsvis udsuspenderet i isopropanol/acetone (1:1, v:v), idet man såvidt muligt undgår en sammenklæbning af de små dele.

Værdier for frigivelse som funktion af tid og pH:

Tid	Medium	pH-Værdi	Frigivelse i %
30 min.	kunstig tarmsaft	1,2	<3
15 min.	kunstig tarmsaft	6,5	74
30 min.	kunstig tarmsaft	6,5	99,1

P A T E N T K R A V

1. Lægemidler på fast form til oral anvendelse med indhold af 9-desoxo-11-desoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethyl)ethyliden]oxy]-(9S)-erythromycin som aktivt middel, k e n d e t e g n e t ved, at dette aktive middel foreligger i grundig opblanding med et basisk hjælpestof udvalgt blandt oxider, hydroxider og carbonater af magnesium og calcium; magnesiumaluminiumhydroxid, magnesiumaluminat; carbonater, hydrogencarbonater og hydroxider af natrium og kalium, stærkt basiske alkaliphosphater og blandinger heraf i et forhold på 1 mol aktivt middel til i det mindste 2 gramækvivalenter basisk hjælpestof, og at de ud fra denne blanding og eventuelt andre hjælpestoffer fremstillede lægemidler på fast form er overtrukket med en lak, der er modstandsdygtig over for mavesaft, og som frigiver det aktive middel i et pH-område på 5,5-6,8.

2. Lægemidler på fast form til oral anvendelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de indeholder et sønderdelingsmiddel.

3. Lægemidler på fast form til oral anvendelse ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at den grundige opblanding af aktivt middel og basisk hjælpestof sammen med sædvandige hjælpestoffer er presset til tabletter og at disse tabletter er overtrukket med en lak, der frigiver det aktive middel i et pH-område på 5,5-6,8.

4. Lægemiddel på fast form til oral anvendelse ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at den grundige opblanding af aktivt middel og basisk hjælpestof foreligger formet som piller, og at disse piller

er overtrukket med en lak, der frigiver det aktive middel i et pH-område på 5,5-6,8.

5. Lægemidler på fast form til oral anvendelse ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at den grundige opblanding af aktivt middel og basisk hjælpestof foreligger formet til granulat, og at granulatet er overtrukket med en lak, der frigiver det aktive middel i et pH-område på 5,5-6,8.

6. Lægemidler på fast form til oral anvendelse ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at den grundige opblanding af aktivt middel og basisk hjælpestof foreligger i form af sfæroide småpartikler, der er stivnet efter udsprøjtning, og som er overtrukket med en lak, der frigiver det aktive middel i et pH-område på 5,5-6,8.

7. Lægemidler på fast form til oral anvendelse ifølge kravene 1 til 6, k e n d e t e g n e t ved, at de er overtrukket med en lak, der frigiver det aktive middel i et pH-område på 6,0-6,4.

8. Lægemidler på fast form til oral anvendelse ifølge kravene 1 til 7, k e n d e t e g n e t ved, at det basiske hjælpestof anvendes i et forhold på 1 grammol aktivt middel til 2-50 gramækvivalenter basisk hjælpestof, at de faste former er overtrukket med en lak af hydroxypropylmethylcellulosephthalat, copolymerisater af methacrylsyre og dens methylester, celluloseacetatphthalat eller blandinger af disse forbindelser i en mængde, så overtrækket forbliver modstandsdygtigt over for mavesaft i op til 2 timer, og at blandingen foruden aktivt middel og basisk hjælpestof også indeholder yderligere hjælpestoffer.

9. Lægemidler på fast form til oral anvendelse ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved. at det basiske hjælpestof foreligger som en blanding af basiske hjælpestoffer.

10. Fremgangsmåde til fremstilling af lægemidler ifølge krav 1-9, k e n d e t e g n e t ved, at man

blander det aktive middel grundigt med et basisk hjælpestof valgt blandt de i krav 1 angivne i et forhold på 1 mol aktivt middel til i det mindste 2 gramækvivalenter af det basiske hjælpestof, og enten

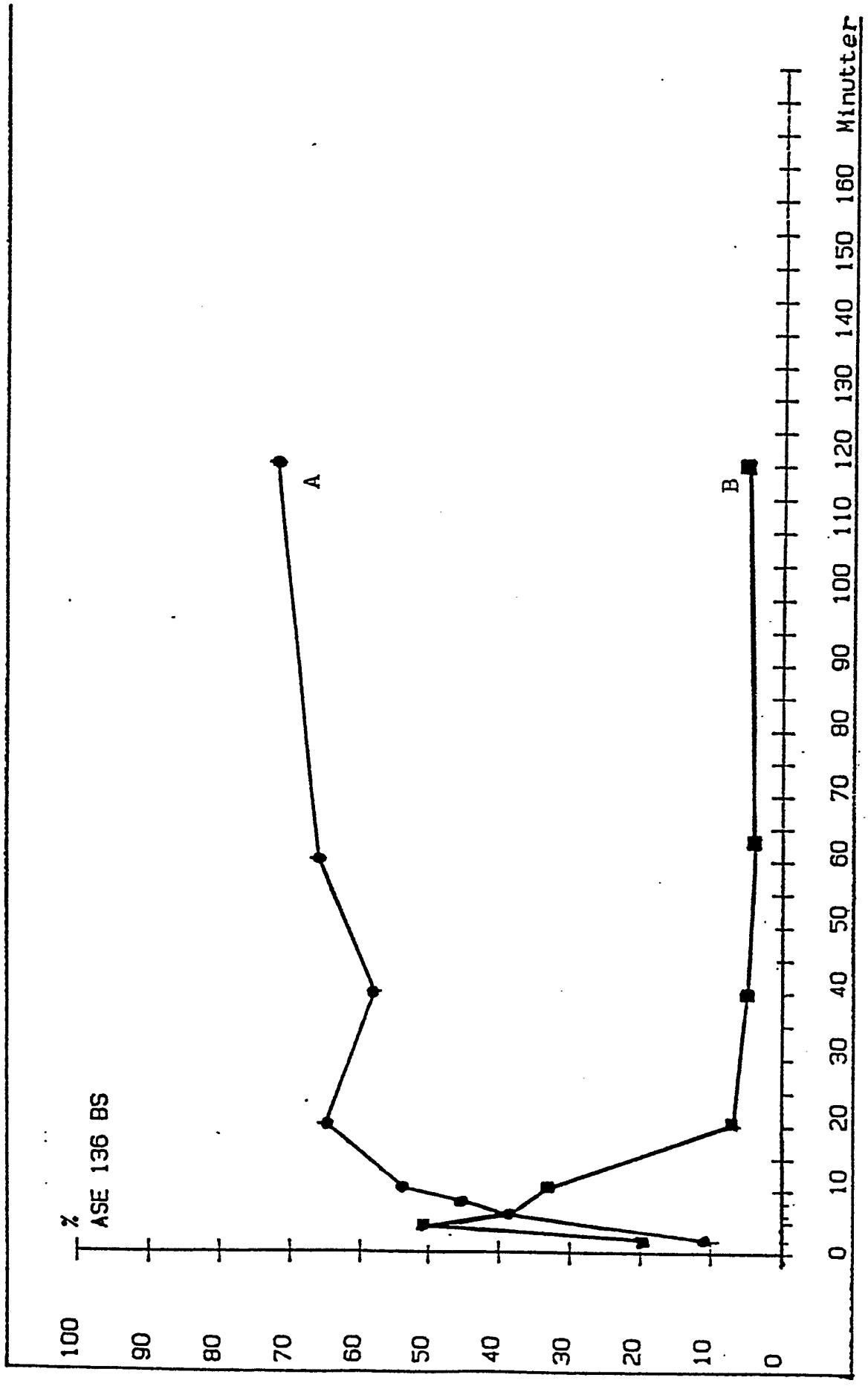
a) efter tilsætning af yderligere hjælpestoffer granulerer denne grundige opblanding og presser den til tabletter; eller

b) tilsætter denne grundige opblanding et klæbestof og former den til piller; eller

c) sammenpresser denne grundige opblanding, bryder den op til et granulat og herfra frasigter en fraktion med den ønskede granulatstørrelse; eller

d) udsuspenderer denne grundige opblanding i en smelte og udsprøjter denne smelte i et køletårn til dannelse af sfæroide småpartikler af bestemt diameter;

og derefter overtrækker de på denne måde tilvejebragte faste former med en lak, der er modstandsdygtig over for mavesaft, og som frigiver det aktive middel i et pH-område på 5,5-6,8, og om ønsket udsuspenderer de i trin c) eller d) fremstillede småpartikler i et suspensionsmiddel til fremstilling af en sirup.


% ASE 136 BS
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
A
B
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
Minutter