



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **325723**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

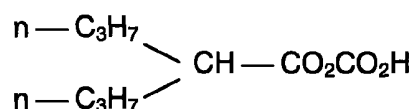
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19991613	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1997.10.03 PCT/FR97/01762
(22)	Inng.dag	1999.04.06	(85)	Videreføringsdag	1999.04.06
(24)	Løpedag	1997.10.03	(30)	Prioritet	1996.10.07, FR, 9612201
(41)	Alm.tilgj	1999.04.06			
(45)	Meddelt	2008.07.07			
(73)	Innehaver	sanofi-aventis, 174, avenue de France, 75013 PARIS, FR			
(72)	Oppfinner	Christian Langlois, Verrières-le-Buisson, FR Jean-Yves Lanne, Bordeaux, FR			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			
(54)	Benevnelse	Farmasøytiske mikrosfærer av valpronsyre, farmasøytiske former av slike for oral administrering og fremgangsmåte for fremstilling av slike			
(56)	Anførte publikasjoner	Giannola L. I. et al. "Preparation of white beeswax microspheres loaded with valproic acid and kinetic study of drug release". Drug Development and Industrial Pharmacy,21(7), 793-807 (1995). Giannola L. I. et al. " Carnauba wax microspheres loaded with valproic acid. Preparation and evaluation of drug release" Drug Development and Industrial Pharmacy,21(13), 1563-1572 (1995).			
(57)	Sammendrag				

Gjenstanden for denne oppfinnelse er farmasøytiske mikrosfærer inneholdende som aktivt prinsipp en blanding av valpronsyre og av et av dens farmasøytisk akseptable salter i kombinasjon av en matriksbærer valgt fra glycerolestere, hydrogenerte oljer, forestrede polyetylenglykoler, vokser og deres blandinger.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytiske mikrosfærer av valpronsyre, farmasøytiske former av slike for oral administrering fremgangsmåte for fremstilling av slike.

Spesielt angår oppfinnelsen nye farmasøytiske mikrosfærer for oral administrering inneholdende valpronsyre med formelen



og et av dens farmasøytisk akseptable salter, spesielt et alkalimetall så som natrium eller kalium, eller et jordalkalimetall slik som kalsium- eller magnesiumsalt.

Natriumvalproat er et anti-epileptisk legemiddel som for tiden har et betydelig salg, spesielt i form av tabletter med 500 mg pr. administreringsenhet.

Disse tabletter, som fremstilles med et enterisk belegg eller et belegg med programmert frigivning, er av denne grunn ganske store.

Følgelig vil slike tabletter generelt være ufordelaktige, spesielt for barn eller folk som har vanskeligheter med å svelge, f.eks. eldre mennesker.

For denne type pasienter synes det således ønskelig å ha tilgjengelig administreringsformer som er bedre egnet for deres forhold eller deres tilstand.

Dessuten har natriumvalproat en ganske ubehagelig bitter smak. Det vil derfor vise seg å være nødvendig å ta hensyn til denne ulempen i administreringsformer som er egnet for barn, f.eks. sirupformer eller løsninger som skal tas oralt, ved å maskere denne smak ved anvendelse av forskjellige midler.

Administreringsformer slik som siruper vil imidlertid ikke tillate barn å nyte godt av de fordeler som i noen tilfeller er resultatet av mageresistensen og den forlengede frigivning av den aktive bestanddel.

Justering av dosen av aktiv bestanddel til vekten av barnet, under observasjon av barnets posologi pr. kilogram legemsvekt, representerer dessuten en ytterligere begrensning i pediatrien.

For noen år siden fremkom en ny farmasøytisk doseringspresentasjon som gjør det mulig å tilfredsstille noen av disse krav. Den består av en fin semulevelling sammensatt av mikrosfærer, og i disse mikrosfærer er den aktive bestanddel som regel dekket med en isolerende film. Denne fine semulevelling, sprøytet over

en skjefull av halvfast føde, f.eks. puré, kompott eller yoghurt, blir administrering som den er.

Den såkalte mikrosfære-farmasøytiske form egner seg imidlertid dårlig til forlenget frigivning av den aktive bestanddel. Dette er fordi, for like store masser, 5 det overflateareal som utvikles av disse sfærer vil øke ettersom diameteren blir mindre, og konsekvensen av dette vil være at disse mikrosfærer løser seg hurtigere.

For å overvinne denne ulempe vil det generelt bli anbefalt å tilveiebringe disse sfærer med et hensiktsmessig belegg som muliggjør den ønskede forsinke- 10 de frigivning.

Selv om det er industrielt mulig å belegge farmasøytiske mikrosfærer, er det imidlertid omstendelig fordi det krever pålegging av en stor mengde polymer.

Forskjellige fremgangsmåter for fremstilling av disse mikrosfærer, av og til kjent som "priller" er kjent og er blitt eksperimentert med for forskjellige aktive be- 15 standdeler.

En av dem, anvendt på valpronsyre, er beskrevet i "Drug Development and Industrial Pharmacy", 21(7), pp. 793-807 (1995).

Ifølge denne fremgangsmåte blir en blanding sammensatt av hvit bivoks i smeltet form, valpronsyre og et overflateaktivt middel omrørt i et vandig medium 20 ved en pH = 4,5 mens blandingen holdes ved en temperatur høyere enn smelte-temperaturen for voksen. Ved avkjøling vil de sfæriske partikler som dannes ved dispergering, størkne som mikrosfærer.

Den gjennomsnittlige konsentrasjonen av valpronsyre i disse mikrosfærer vil imidlertid ikke overskride 17%, idet disse mikrosfærer har en bestemt konsent- 25 rasjon av det anvendte tensid, nemlig en blanding av etoksylerte eller ikke-etoksylerte polysorbater.

En annen teknikk for å danne farmasøytiske mikrosfærer beror på prilling-teknikken.

Ifølge denne teknikk, beskrevet spesielt i patent DE 2,725,924, blir det 30 smeltet en eksipient, som har et smeltepunkt på mindre enn 120°C, den løste eller dispergerte aktive bestanddel kan tilsettes dertil og deretter blir denne smeltede dispersjon ledet gjennom en vibrerende dyse som forårsaker at strømmen brytes opp og at det blir dannet sfæriske smådråper som avkjøles som mikrosfærer når de faller ned.

Denne fremgangsmåte er blitt anvendt f.eks. til farmasøytiske bestanddeler med et udefinert krystalliseringspunkt og som smelter i eksipienten, som beskrevet i patent EP 438,350. Denne eksipient kan f.eks. være en fettalkohol, slik som stearylalkohol, en fettsyre, slik som stearinsyre, en glycerolester, en hydrogenert
5 olje, et fettsyresalt, en polyol, en voks, en polyoksyetylenglykol eller et forestret polyoksyetylen. Videre er stearinsyre vist som eksempel deri som eksipient.

Det var imidlertid spesifisert deri at i det spesifikke tilfelle av ketoprofen kan det utelukkende anvendes fettsyrer og deres salter, glycerolestere, hydrogenerte oljer, vokser, eller forestrede polyoksyetylener.

10 Andre farmasøytiske bestanddeler er også blitt eksperimentert med i prillingteknikken.

Tester angående fremstilling av mikrosfærer inneholdende teofyllin som aktiv bestanddel er således blitt rapportert i "Technical Bulletin" nr. 83, pp. 33-47 (1990) av selskapet Gattefossé, hvor det, som matrikseksipient, ble gjort bruk av
15 kombinasjoner slik som stearinsyre/hvit voks eller karnaubavoks/glycerylstearat (Precirol® WL 2155) eventuelt med tilsetning av mettet polyglykolisert glycerid (Gelucire 50-13), under hensyntagen til egenskapene til disse eksipienter med den valgte fremgangsmåte.

Det ble imidlertid registrert homogenitetsproblemer som, ifølge denne publikasjon, resulterte i at såkalte voksblandinger ble oppgitt for dannelsen av teofyllinmikrosfærer.
20

Innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse ble det gjort forsøk på å anvende denne teknikk på natriumvalproat. De første tester som ble utført og som startet med en matriks omfattende et stearinderivat, demonstrerte imidlertid et
25 antall problemer, innbefattet krystallisering av natriumvalproatet i blandingen som ble underkastet prilling, og en viskositet som var uegnet for fremstilling av mikrosfærer.

Disse ulemper fremkom spesielt under anvendelse av en 68/2/30 etter vekt blanding av stearylalkohol/Gelucire® 50-13/natriumvalproat.

30 Tester som gjorde bruk av natriumvalproat og stearinsyre som eksipient viste dessuten en høy grad av uforlikelighet, siden det ble registrert utfelling som skyldtes kontakt mellom disse bestanddeler.

Det synes derfor illusorisk å overføre til natriumvalproat de matrikseksipienter som vanligvis anvendes i tidligere teknologier for fremstilling av farmasøytiske mikrosfærer ved prilling-teknikken.

I tillegg, de resultatløse tester som ble rapportert, på den ene side, i tidligere teknologi og, på den annen side, innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse, viser overbevisende at det ikke eksisterer en standard eksipient som kan anvendes i en prilling-fremgangsmåte uansett hvilken aktiv farmasøytisk bestanddel som anvendes.

Utvikling av en administreringsform for natriumvalproat som samtidig er lett å anvende i pediatrien og geriatrien, som er i stand til å maskere den ubehagelige smak av den aktive bestanddel og fortrinnsvis har en forlenget frigivningsprofil, vil derfor fortsatt være av ubenektelig interesse.

Det er nå overraskende blitt funnet at det er mulig å unngå de ovenfor rapporterte ulemper ved å anvende som administreringsform, mikrosfærer inneholdende som aktiv bestanddel, natriumvalproat eller et hvilket som helst annet farmasøytisk akseptabelt salt av valpronsyre og valpronsyre selv, i kombinasjon med en passende valgt matriksbærer.

I de fleste tilfeller har disse mikrosfærer dessuten vist seg å være egnet for forlenget frigivning av den aktive bestanddel, uten å kreve at de skal være forsynt med et spesielt belegg for dette formål.

Et første formål ifølge denne oppfinnelse vedrører således farmasøytiske mikrosfærer inneholdende, som aktivt prinsipp, en blanding av valpronsyre og et av dens farmasøytisk akseptable salter, slik som natriumsaltet, i kombinasjon med en matriksbærer valgt fra glycerolestere, hydrogenerte oljer, forestrede polyetylenglykoler, vokser og deres blandinger.

Et annet formål ifølge denne oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av mikrosfærer inneholdende en blanding av valpronsyre og av et farmasøytisk akseptabelt salt av denne syre, i kombinasjon med en matriksbærer.

Endelig vedrører denne oppfinnelse en farmasøytisk form for oral administrering inneholdende mikrosfærer ifølge denne oppfinnelse.

Innenfor den foreliggende ramme, både i beskrivelsen og i kravene, skal uttrykket "aktivt prinsipp" betegne blandingen av valpronsyre og av farmasøytisk akseptabelt salt av denne syre anvendt innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse.

Mikrosfærene ifølge denne oppfinnelse kan oppnås ifølge prillingfremgangsmåten nevnt ovenfor, som består i:

- tilsetning av valpronsyre og det farmasøytisk akseptable salt av denne syre til matriksbæreren i smeltet form, for å løse disse aktive bestanddeler i matriksen, og vedlikeholde den resulterende blanding under omrøring inntil det oppnås en klar væske,
- å tvinge blandingen i den således oppnådde klare form gjennom en dyse som blir utsatt for vibrering, hvorved smådråper blir dannet ved utløpet av dysen og av tyngdekraften blir brakt inn i et tårn hvori en kald gass, vanligvis avkjølt luft, beveges i motstrømsretning,
- oppsamling av mikrosfærene i bunnen av tårnet.

Om nødvendig kan det tillegges et fluidisert sjikt til dette prillingtårn, og dette sjikt gjør det mulig å holde de enda ikke fullstendig størknede mikrosfærer konstant fluidisert.

I praksis kan blandingen som anvendes i prillingen oppnås ved oppvarming av matriksbæreren til dens smeltetemperatur, og deretter, når massen er fullstendig smeltet, ved tilsetning av valpronsyre og deretter et farmasøytisk akseptabelt salt av denne syre, og ved å holde den samlede blanding under omrøring inntil det blir oppnådd en klar væske.

Alternativt er det også mulig å fremstille denne blanding ved separat å tilsette det farmasøytisk akseptable salt av valpronsyre til valpronsyren selv, og ved deretter å innføre den samlede blanding i den smeltede matriksbærer.

Mikrosfærene ifølge denne oppfinnelse inneholder som aktivt prinsipp en blanding i alle forhold av valpronsyre og av ett av dens farmasøytisk akseptable saleter.

Dette salt er generelt et alkalimetallsalt, fortrinnsvis natriumsaltet, eller et jordalkalimetallsalt, slik som kalsium- eller magnesiumsaltet.

Fortrinnsvis, men ikke utelukkende, gjøres det bruk som aktivt prinsipp av blandinger inneholdende minst 5 vekt% enten av valpronsyre eller av et av dens farmasøytisk akseptable salter, idet overskuddet er sammensatt av høyst 95 vekt% av henholdsvis valpronsyre eller av et farmasøytisk akseptabelt salt av valpronsyre.

Spesielt vil det aktive prinsipp være sammensatt av blandinger av 15-60 vekt% av valpronsyre og av 40-85 vekt% av et farmasøytisk akseptabelt salt av denne syre.

Blandinger inneholdende fra 25 til 35 vekt% av valpronsyre og fra 65 til 75 vekt% av det aktuelle salt, representerer blandinger som blir spesielt foretrukket for formålet ifølge denne oppfinnelse.

Som en generell regel vil viskositeten av blandingen som dannes av den farmasøytiske bestanddel og matrikseksipienten være en begrensende faktor ved anvendelse av prilling-fremgangsmåten egnet til fremstilling av farmasøytiske mikrosfærer.

I det foreliggende tilfelle og av denne grunn, vil mikrosfærene ifølge denne oppfinnelse inneholde høyst 35 vekt% av aktivt prinsipp, som beskrevet ovenfor, fortrinnsvis fra 30 til 35 vekt%.

I virkeligheten er det blitt bemerkt at en konsentrasjon etter vekt av aktivt prinsipp høyere enn 35% vil kreve en høyere temperatur av matriksmassen for å beholde tilstrekkelig viskositet av sistnevnte med den hensikt å fremstille mikrosfærene. Dessuten vil en konsentrasjon av aktivt prinsipp høyere enn 35% forårsake vanskeligheter ved oppløsning av sistnevnte i matriksbæreren.

Denne matriksbærer som er sammensatt av en eller flere eksipienter av klassen av glycerolestere, hydrogenerte oljer, forestrede polyetylenglykoler, eller vokser, er valgt slik at dens smeltepunkt er mellom 50°C og 120°C, generelt mellom 70°C og 90°C.

Denne matriksbærer vil ikke inneholde noe ytterligere bidrag av overflateaktive midler, slik som dem av den etoksylerte eller ikke-etoksylerte polysorbat-type.

Eksipienter med evne til å smelte ved en temperatur av størrelsesorden 80°C, sistnevnte tilsvarende den temperatur som tillater det aktive prinsipp å bli oppløst i matriksbæreren og den maksimumstemperatur som kan anvendes for god bevaring av de dannede mikrosfærer, blir fortrinnsvis valgt. En altfor høy temperatur ville dessuten kreve en altfor stor fallhøyde for mikrosfærene for å oppnå fullstendig størkning, med risiko for å forårsake nedbrytning av det aktive prinsipp.

Ved å ta i betraktning dette anbefalte smeltetemperaturområde kan de aktuelle eksipienter velges fra:

- mettede eller umettede fettsyreglycerider, spesielt glycerider inneholdende opptil 80 karbonatomer, slik som f.eks. glyceryltribehenat, glycerylpalmitat/

stearat, glycerylmonostearat, glycerolmonooleat eller kapryl/kapringlycerider, slik som glyceroltrikaprylat/kaprat,

- mettede polyglykoliserte glyceride, slik som blandinger av glycerolmonoestere, diestere og triestere og av polyetylenglykolmono- og diestere,
- 5 - hydrogenerte oljer slik som hydrogenert risinusolje,
- en voks, slik som naturlig bivoks eller syntetisk bivoks.

Som eksempel kan matrikseksipienter med evne til å danne mikrosfærer ifølge denne oppfinnelse, velges fra:

- glyceryltribehenat, slik som selges under varemerket Compritol® 888,
- 10 - glycerylpalmitat/stearat, slik som selges under varemerket Precirol® ATO5,
- en hydrogenert risinusolje, slik som selges under varemerket Cutina® HR,
- glycerylmonostearat, slik som selges under varemerket Monomuls® 90/25,
- glycerylmonooleat, slik som selges under varemerket Myverol® 18/99,
- glyceryltrikaprylat/kaprat, slik som selges under varemerket Labrafac® lipo-
- 15 - fil,
- mettede polyglykoliserte glycerider, slike som selges under varemerkene Gelucire® 50-02 eller Labrafil® 2130Cs,
- en naturlig bivoks eller en syntetisk bivoks, slike som selges under varemerket Cutina® BW,
- 20 - en parafin.

De eksipienter som anvendes innenfor rammen av denne oppfinnelse, vil dessuten bli valgt under hensyntagen til den hydrofile, lipofile (eller hydrofobe) eller amfifile karakter som de kan ha, og ifølge den kinetikk som ønskes for frigivning av det aktive prinsipp.

- 25 Spesielt, og på en ikke-begrensende måte, har blandingen av eksipienter av typen:

enten glyceryltribehenat (Compritol® 888)/tensid /Labrafil® 2130CS)

eller glyceryltribehenat (Compritol® 888)/glycerylmonooleat (Myverol® 18/99)

eller syntetisk bivoks (Cutina® BW)/hydrogenert risinusolje (Cutina®

- 30 HR)/glycerol-monostearat (Monomuls® 90/25)

vist seg å være egnet for ganske umiddelbar frigivning av det aktive prinsipp.

Som eksempel ble det utført in vitro oppløsningstester ved pH=6,8 i 6 timer ifølge fremgangsmåten beskrevet i monografien "Dissolution tests for solid oral

forms" av the European Pharmacopeia II i delen General Directions V. 5.4., pp. 1-9 (1995).

Mikrosfærer omfattende fra 55 til 60 vekt% av produkt Compritol® 888 eller av produkt Precirol® AT=5, fra 30 til 35 vekt% av aktivt prinsipp (valpronsyre/natriumvalproat) og fra 10 til 15 vekt% av tensid Labrafil® 2130CS ble anvendt for dette formål.

Etter 1 time ble det registrert 100% av oppløst aktivt prinsipp i tilfellet av formuleringen innbefattende produktet Precirol® ATO5 og 85% ble registrert for den omfattende produktet Compritol® 888.

Likeså viste oppløsningstester utført under de samme betingelser med mikrosfærer inneholdende fra 20 til 25 vekt% av produkt Cutina® HR, 20 til 25 vekt% av Cutina® BW, 20 til 25 vekt% av produkt Monomuls® 90/25 og 30 til 35 vekt% av aktivt prinsipp (valpronsyre/natriumvalproat) 100% oppløsning av det aktive prinsipp etter 1 time.

Dessuten åpenbarte en analog test utført med 55 til 60 vekt% av produkt Compritol® 888, 30 til 35 vekt% av aktivt prinsipp (valpronsyre/natriumvalproat) og 10 vekt% av produkt Myverol® 18/99 også en umiddelbar frigivningsprofil.

Ifølge disse tester kunne det konkluderes at ingen av formuleringene som ble testet og vist i eksemplene ovenfor, har en profil med forsinket frigivning av det aktive prinsipp i løpet av et tidsrom på 6 time.

Derimot har andre mikrosfæreformuleringer som involverer produktet Compritol® 888 som eneste matrikseksipient vist seg å være ganske bra egnet for forsinket frigivning av det aktive prinsipp.

Tilsetning av visse hydrofobe substanser, så som hydrogenert risinusolje (Cutina® HR), bivoks, parafin, produktet Gelucire® 50-02 eller produktet Labrafac® lipofil, har videre gjort det mulig å fremheve den forsinkede frigivning av det aktive prinsipp.

Som eksempel har mikrosfærer inneholdende fra 65 til 70 vekt% av produktet Compritol® 888 og fra 30 til 35 vekt% av aktivt prinsipp (valpronsyre/natriumvalproat) under oppløsningstester, åpenbart en langsom oppløsningsprofil. Tilsvarende resultater ble registrert fra mikrosfærer omfattende fra 55 til 60 vekt% av produktet Compritol® 888, 10 til 15 vekt% av produktet Cutina® HR, bi-

voks, parafin, produktet Gelucire® 50-02 eller produktet Labrafac® lipofil og 30 til 35 vekt% av aktivt prinsipp.

Spesielt ble mikrosfærer med følgende formuleringer underkastet oppløsnings-
 ningstester ved pH = 6,8 i 9 timer ifølge fremgangsmåten i the European Phar-
 5 macopeia II beskrevet ovenfor, nemlig:

	% etter vekt
Compritol® 888	58,37
Adjuvanter	10
Valprosyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

hvor adjuvantene tilsvarte produktene Cutina® HR, Cutina® BW, parafin, Gelucire® 50-02, og Labrafac® lipofil.

10 De oppnådde oppløsningsprofiler er gjengitt i den vedlagte fig. 1, i hvilken figur:

- a) kurven betegnet "formel 1" representerer prosentsetene for oppløsning av valproat-anionet som funksjon av tiden fra mikrosfærene ovenfor, hvori adjuvantene i mikrosfærene er produktet Cutina® HR,
- 15 b) kurven betegnet "formel 2" representerer tilsvarende prosentseter til kurven "formel 1", og adjuvantene er produktet Cutina® BW,
- c) kurven betegnet "formel 3" representerer tilsvarende prosentseter til kurven "formel 1", og adjuvantene er parafin,
- d) kurven betegnet "formel 4" representerer tilsvarende prosentseter til kurven "formel 1", og adjuvantene er produktet Gelucire® 50-02,
- 20 e) kurven betegnet "formel 5" representerer tilsvarende prosentseter til kurven "formel 1", og adjuvantene er produktet Labrafac® lipofil.

De oppnådde resultater viser forsinket frigivningskinetikk for det aktive prinsipp. Det kan utledes derfra at formuleringene inneholdende parafin, hydrogenert risinusolje (Cutina® HR) og syntetisk bivoks (Cutina® BW) synes som de mest fordelaktige.

25

Ettersom det aktive prinsipp som anvendes i den foreliggende oppfinnelse er sammensatt av en hydrofob komponent, nemlig valpronsyre, og av en hydrofil komponent, dvs. et farmasøytisk akseptabelt salt av denne syre, synes det som om de mest egnede matrikseksipienter burde være amfifile substanser, for, ved
 5 hjelp av sin hydrofobe del, å sørge for den forsinkede frigivning av det aktive prinsipp, og ved hjelp av sin hydrofile del, å sørge for reguleringen av frigivningshastigheten av dette aktive prinsipp fra eksipienten.

Det er nå uventet blitt funnet at en matrikseksipient dannet utelukkende av naturlig bivoks, en typisk hydrofob fettsubstans, vil muliggjøre en frigivningsprofil
 10 av det aktive prinsipp som helt og holdent er forlikelig med en forsinkende farmasøytisk formulering. I tillegg viste det seg at denne profil var ganske lik frigivningsprofilen registrert med kjente tabletter, inneholdende en valpronsyre/natriumvalproatblanding som aktiv bestanddel.

Spesielt ble det utført oppløsningstester og farmakokinetiske tester fra:

- 15 - enten mikrosfærer dannet av 68,37 g naturlig bivoks som matriksbærer og av 31,63 g aktivt prinsipp, nemlig 9,63 g valpronsyre og 22 g natriumvalproat, i det følgende betegnet "blanding A mikrosfærer".

Det aktive prinsipp tilsvarer følgelig en blanding av 30,45%/69,55% etter vekt valpronsyre/natriumvalproat,

- 20 - eller en delbar forsinkelsestablett formulert med 478 mg av en blanding av valpronsyre/natriumvalproat, nemlig 145 mg syre og 333 mg salt, idet denne tablett omfatter spesielt metakrylsyrepolymerer som eksipient.

De aktive bestanddeler i denne kommersielle tablett tilsvarer følgelig en blanding av 30,33%/69,67% etter vekt valpronsyre/natriumvalproat eller 500 mg
 25 aktiv bestanddel uttrykt som natriumvalproat.

I. - Oppløsningstester

Disse tester ble utført in vitro med pH = 6,8 ifølge fremgangsmåten gjengitt ovenfor.

30 De oppnådde oppløsningsprofiler er gjengitt i den vedlagte fig. II, i hvilken figur:

- a) kurven betegnet "mikrosfærer" representerer prosentatsene av oppløsning av valproat-anionet som funksjon av tiden fra blanding A mikrosfærene ovenfor,

- b) kurven betegnet "tablett" representerer prosentene av oppløsning av valproat-anionet som funksjon av tiden fra den delbare forsinkelsestablett ovenfor.

De oppnådde resultater viser klart at oppløsningsprofilen av blanding A mikrosfærer er nær til og ligner oppløsningsprofilen av tablett, siden en forskjell på bare 10% skiller dem fra hverandre etter den første time, en forskjell som holder seg konstant i minst 5 timer.

II. - Farmakokinetiske tester

- 10 Tester ble utført på tre serier av 24 friske individer, som fikk administrert:
- blanding A mikrosfærer i vann,
 - blanding A mikrosfærer i yoghurt,
 - en delbar forsinkelsestablett slik som ovenfor,
- slik at hvert individ får en dose av aktiv bestanddel (valpronsyre/natriumvalproat) 15 tilsvarende 500 mg uttrykt som natriumvalproat.

Blodkonsentrasjonen av valproat-anion og spesielt den maksimale blodkonsentrasjon (C_{maks}), den tid etter administrering hvorved denne maksimumskonsentrasjon forekommer (T_{maks}) og restblodkonsentrasjonen 24 timer etter administrering ble deretter registrert hver time, fra administreringen, for hvert individ.

- 20 De oppnådde resultater er gjengitt i den vedlagte fig. III, i hvilken figur:
- a) kurven betegnet "blanding A/vann" representerer den gjennomsnittlige blodkonsentrasjon oppnådd med blanding A mikrosfærene i vann,
 - b) kurven betegnet "blanding A/yoghurt" representerer den gjennomsnittlige blodkonsentrasjon oppnådd med blanding A mikrosfærer i yoghurt,
 - 25 c) kurven betegnet "tablett" representerer den gjennomsnittlige blodkonsentrasjon oppnådd med den delbare forsinkelsestablett.

Disse resultater viser at C_{maks} av blanding A mikrosfærene er svakt høyere enn den for den delbare forsinkelsestablett, dvs. ca. 16% for mikrosfærene i vann og ca. 22% for mikrosfærene i yoghurt, mens T_{maks} -verdiene viser seg å være noe 30 kortere for mikrosfærene med hensyn til tablett.

Endelig viser resultatene av variansanalysene at det ikke er noen signifikant forskjell mellom arealene under kurvene (AUC).

Med andre ord vil disse tester gjøre det mulig å konkludere at det ikke eksisterer noen signifikant forskjell i biotilgjengelighet mellom blanding A mikrosfærerne og den delbare forsinkelsestablett.

Følgelig vil mikrosfærer inneholdende fra 30% til 35% aktivt prinsipp i kombinasjon med en matriksbærer utelukkende sammensatt av bivoks, representere mikrosfærer av vital viktighet.

Likeså vil mikrosfærer av denne typen, hvori det aktive prinsipp er dannet av 25% til 35% av valpronsyre og av 65% til 75% av et farmasøytisk akspetabelt salt av denne syre, slik som natriumvalproat, bli spesielt foretrukket for formålet ifølge denne oppfinnelse.

Til forskjell fra andre teknologier for fremstilling av sferoider vil prilling gjøre det mulig å oppnå en såkalt monodispers partikkel størrelsesfordeling med den fordel å frembringe sfærer som er regulære i størrelse. Under administrering av medikamentet som inneholder dem, vil mengden av slike mikrosfærer som mottas av pasienten følgelig være konstant.

De farmasøytiske mikrosfærer ifølge denne oppfinnelse har denne fordel ved at de har en slik regulær sfærisk form, med en diameter på mellom 250 μm og 500 μm , vanligvis av størrelsesorden 400 μm .

Om nødvendig kan disse mikrosfærer belegges med et filmdannende middel, for således å danne f.eks. en mageresistent film.

I tillegg kan de emballeres i forskjellige farmasøytiske former, enhetsinneholdende eller på annen måte, egnet for oral administrering. Slike farmasøytiske former kan være f.eks. en tablett, innbefattet en delbar tablett, en kapsel, innbefattet en hard gelatinkapsel, eller dosepulver (et pulver emballert f.eks. i en chartula) eller i et system for dispensering av enhetsdoser, spesielt en dispenserings-/måleflaske eller en beholder forsynt med en måleskje med justerbart volum, f.eks. for justering av doser til pasientens vekt.

Når de bringes i farmasøytisk form kan de aktuelle mikrosfærer ta imot midler som letter flyt, såvel som smøremidler, uorganiske fyllstoffer, slik som silika, talk eller aluminiumoksid, eller alternative søtemidler, slik som aspartam.

Disse farmasøytiske former kan fordelaktig omfatte, pr. administreringsenhet, fra 50 til 500 mg aktivt prinsipp i form av mikrosfærer ifølge denne oppfinnelse, spesielt fra 50 til 250 mg.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen:

EKSEMPEL 1

Fremstilling av mikrosfærer inneholdende valpronsyre/natriumvalproat i bivoks

Det fremstilles mikrosfærer med følgende sammensetning:

	Vekt%
Hvit bivoks	68,424
Valpronsyre	9,576
Natriumvalproat	22
	100,00

5

idet fremstillingen utføres på følgende måte:

68,424 g hvit bivoks innføres i en smelteanordning bestående av en beholder med varmekappe og termostatisk kontrollert til 95°C, og deretter smeltes voksen ved en temperatur på 90°C til 93°C mens det overvåkes at produktet har smeltet fullstendig.

10

9,576 g valpronsyre og deretter 22,000 g natriumvalproat dispergeres deretter under langsom omrøring i den smeltede voks som holdes ved 90°C, og det bekreftes at de to bestanddeler har løst seg når blandingen blir klar (ingen tilsynkomst av krystaller).

15

Blandingens blir deretter prillet ved en temperatur på 90°C, gjennom 200 µm forstøvningsdyser som holdes ved en temperatur på 87°C til 91°C og under et trykk på 0,5 bar. Frekvensen av anordningens vibrator ($5,75 \times 10^3$ til $6,70 \times 10^3$ Hz) blir justert for å individualisere de dannede smådråper, under stroboskopisk overvåkning ved en frekvens på 25.000 Hz.

20

Mikrosfærene størknet ved avkjøling under sitt fall i luft (fallhøyde: ca. 2,5 m) avkjølt ved en motstrøm av kald luft eller ved et flytende nitrogenbad, blir således oppsamlet ved bunnen av anordningen. Disse mikrosfærer har en gjennomsnittlig diameter på 400 µm.

25

Mikrosfærer ble fremstilt på samme måte, men ved anvendelse av andre matrikseksipienter, fra følgende formuleringer, som alle viste seg å være klare etter oppløsning av det aktive prinsipp (ingen tilsynkomst av krystaller):

EKSEMPEL 2

	Vekt%
Cutina® HR	34,185
Cutina® BW	34,185
Valpronsyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

EKSEMPEL 3

5

	Vekt%
Cutina® HR	29,185
Cutina® BW	29,185
Monomuls® 90-25	10
Valproinsyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

EKSEMPEL 4

	Vekt%
Compritol® 888	58,37
Labrafil® 2130 CS	10
Valproinsyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

EKSEMPEL 5

	Vekt%
Precirol® ATO5	58,37
Labrafil® 2130 CS	10
Valproinsyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

EKSEMPEL 6

5

	Vekt%
Cutina® HR	24,185
Cutina® BW	24,185
Monomuls® 90-25	20
Valproinsyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

EKSEMPEL 7

	Vekt%
Compritol® 888	68,37
Valproinsyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

10

15

EKSEMPEL 8

	Vekt%
Compritol® 888	58,37
Cutina® HR	10
Valproinsyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

EKSEMPEL 9

5

	Vekt%
Precirol® 888	58,37
Bivoks	10
Valproinsyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

EKSEMPEL 10

	Vekt%
Compritol® 888	58,37
Parafin	10
Valproinsyre	9,63
Natruimvalproat	22
	100,00

EKSEMPEL 11

	Vekt%
Compritol® 888	58,37
Gelucire® 50-02	10
Valproinsyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

EKSEMPEL 12

5

	Vekt%
Compritol® 888	58,37
Labrafac® lipofil	10
Valproinsyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

EKSEMPEL 13

	Vekt%
Compritol® 888	58,37
Myverol® 18/99	10
Valproinsyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

10

15

EKSEMPEL 14

	Vekt%
Compritol® 888	34,185
Bivoks	34,185
Valproinsyre	9,63
Natriumvalproat	22
	100,00

EKSEMPEL 15**Farmasøytiske former inneholdende mikrosfærer****1) Chartula**

756,7 mg mikrosfærer som fremstilt i eksempel 1 blir innført i en chartula, slik at det dannes en oral administreringsenhet inneholdende 238,96 mg aktivt prinsipp sammensatt av 30,4%/69,6 vekt% valpronsyre/natriumvalproat, som tilsvarer 250 mg aktivt prinsipp uttrykt som natriumvalproat.

2) Dispenser/måleflaske

24 g mikrosfærer fremstilt i eksempel 1, dvs. 8 g aktivt prinsipp pr. emballert enhet, blir innført i en flaske med et arbeidsvolum på ca. 45 ml som tillater dispensering av enhetsdoser.

Denne flaske gjør det mulig å dispensere ca. 50 enhetsdoser inneholdende 150 mg aktivt prinsipp sammensatt av 30,4%/69,6 vekt% valpronsyre/ natriumvalproat.

PATENTKRAV

1. Farmasøytiske mikrosfærer, k a r a k t e r i s e r t v e d at de inneholder som aktivt prinsipp en blanding av en valpronsyre og et av av dens akseptable
5 salter i kombinasjon med en matriksbærer valgt fra glycerolestere, hydrogenerte oljer, forestrede polyetylenglykoler eller vokser og deres blandinger.
2. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge krav 1, hvor det farmasøytisk akseptable salt er et alkalimetallsalt eller et jordalkalimetallsalt.
- 10 3. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge krav 1 eller 2, hvor alkalimetallsaltet er natriumsaltet.
4. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge krav 1 eller 2, hvor jordalkalimetallsaltet
15 er kalsium- eller magnesiumsaltet.
5. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge et av kravene 1-4, hvor det aktive prinsipp er sammensatt av minst 5 vekt%, enten av valpronsyre eller at et farmasøytisk akseptabelt salt av denne syre.
- 20 6. Mikrosfærer ifølge et av kravene 1-5, hvor det aktive prinsipp er sammensatt av en blanding av 15-60 vekt% av valpronsyre og av 40-85 vekt% av farmasøytisk akseptabelt salt av denne syre.
- 25 7. Mikrosfærer ifølge et av kravene 1-6, hvor det aktive prinsipp er sammensatt av en blanding av 25-35 vekt% av valpronsyre og av 65-75 vekt% av farmasøytisk akseptabelt salt av denne syre.
8. Mikrosfærer ifølge et av kravene 1-7, der de inneholder høyst 35 vekt% aktivt prinsipp.
30
9. Mikrosfærer ifølge et av kravene 1-8, der de inneholder fra 30 til 35 vekt% aktivt prinsipp.

10. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge et av kravene 1-9, hvor
- glycerolestrene er mettede eller umettede fettsyreglycerider inneholdende opptil 80 karbonatomer,
 - de forestrede polyetylenglykoler er mettede polyglykoliserte glycerider.
- 5
11. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge krav 10, hvor de mettede polyglykoliserte glycerider er blandinger av glycerolmonoestere, diestere og triestere og av polyetylenglykolmono- og diestere.
- 10
12. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge et av kravene 1-11, hvor:
- glycerolesteren er glyceryltribehenat, glycerylpalmitat/stearat, glycerylmonostearat, glycerylmonooleat eller kapryl/kapringlycerider,
 - den hydrogenerte oljen er hydrogenert risinusolje,
 - voksen er naturlig bivoks eller syntetisk bivoks eller en parafin.
- 15
13. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge et av kravene 1-12, hvor matriksbæreren er naturlig bivoks.
14. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge et av kravene 1-13, der smeltepunktet av
- 20
- matriksbæreren er mellom 50°C og 120°C.
15. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge krav 14, der smeltepunktet til matriksbæreren er mellom 70°C og 90°C.
- 25
16. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge et av kravene 1-15, der de inneholder fra 30% til 35% av aktivt prinsipp i kombinasjon med en matriksbærer omfattende bivoks.
- 30
17. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge krav 16, hvor det aktive prinsipp er dannet av 25% til 35% valpronsyre og av 65% til 75% av et farmasøytisk akseptabelt salt av valpronsyre.
18. Farmasøytiske mikrosfærer ifølge krav 16 eller 17, hvor det farmasøytisk akseptable salt er natriumsaltet.

19. Fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytiske mikrosfærer ifølge et av kravene 1-18, k a r a k t e r i s e r t v e d a t:

- 5 - valpronsyre og det farmasøytiske akspetable salt av denne syre blir tilsatt til matriksbæreren i smeltet form og at den resulterende blanding blir holdt under omrøring inntil det er oppnådd en klar væske,
- blandingen i den således oppnådde klare form blir tvunget gjennom en dyse som blir utsatt for vibrering, hvorved det blir dannet smådråper ved utløpet av dysen og brakt av tyngdekraften inn i et tårn, hvori en kald gass
10 beveger seg i motstrømsretning,
- mikrosfærene blir oppsamlet i bunnen av tårnet.

20. Farmasøytiske former for oral administrering, k a r a k t e r i s e r t v e d at de inneholder mikrosfærer ifølge et av kravene
15 1-18.

21. Farmasøytiske former ifølge krav 20, hvor de tilsvarer tabletter, kapsler, innbefattet harde gelatinkapsler, dosepulvere eller i systemer for avgivelse av enhetsdoser.

20

22. Farmasøytiske former ifølge krav 20 eller 21, der de inneholder midler som letter flyten, smøremidler, uorganiske fyllstoffer og/eller søtemidler.

1/2

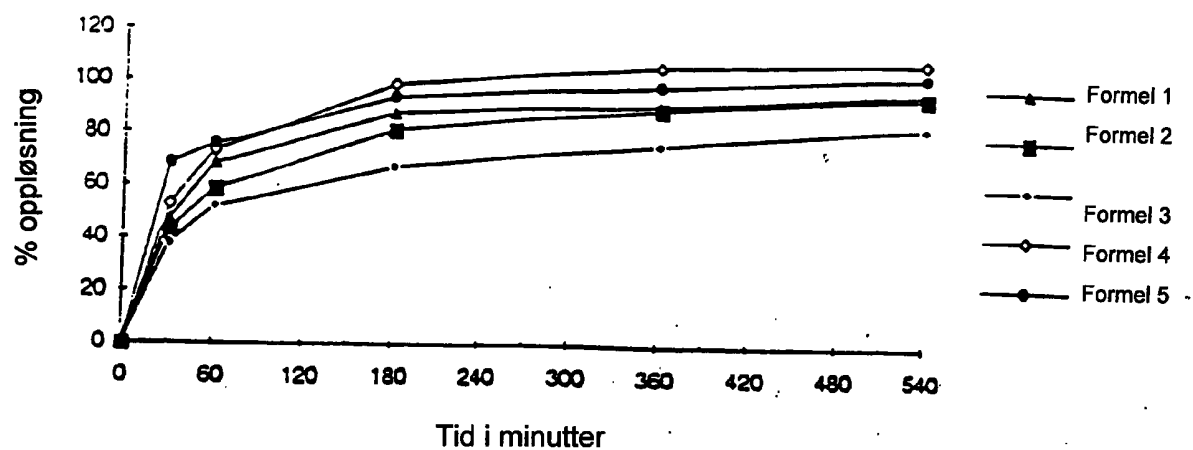


FIG. I

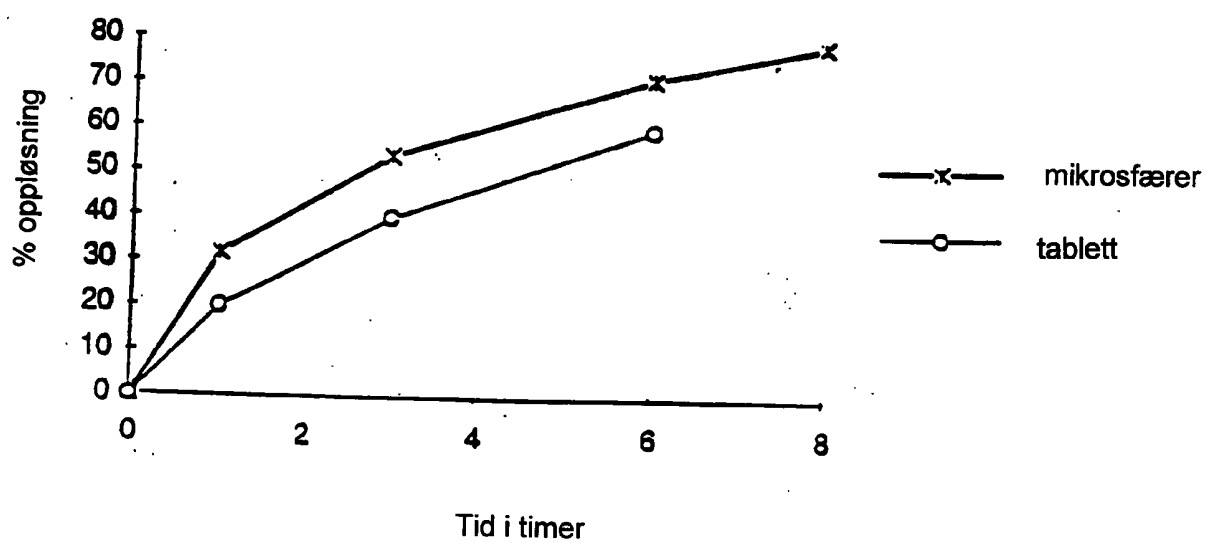
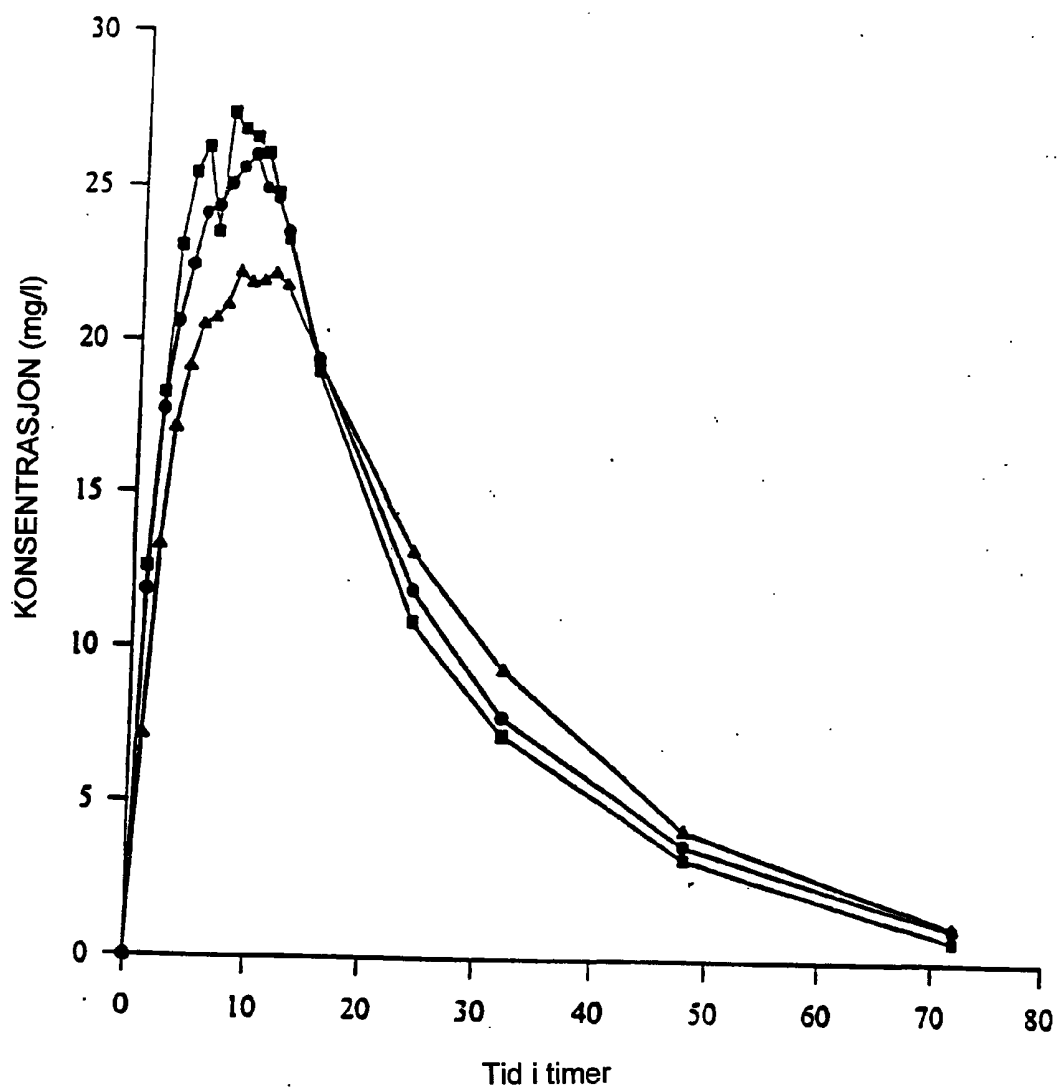


FIG. II



- Blanding A/vann
- Blanding A/yoghurt
- tablett

FIG. III