



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **Nr. 159697**

(51) Int. Cl.⁴ A 61 K 31/12, 31/70, 47/00,
C 07 C 87/30

(21) Patentsøknad nr. **830862**

(22) Inngivelsesdag **11.03.83**

(24) Løpedag **11.03.83**

(32) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **KABIVITRUM AB.,**
S-112 87 Stockholm,
Sverige.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra **13.09.83**

(44) Utlegningsdag **24.10.88**

(72) Oppfinner **CARL-AAGE BERGWITZ-LARSEN,**
Vällingby,
ROLF GUSTAV LENNART ÖSTERLUND,
Vallentuna,
Sverige.

(74) Fullmektig **Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.**

(30) Prioritet begjært **12.03.82, SE, nr. 8201556.**

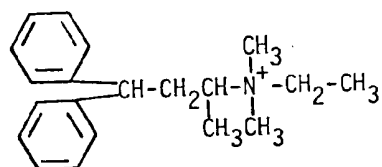
(54) Oppfinnelsens benevnelse **FREMGANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV NYE KOMPLEKSER**
AV CARRAGEENAN OG EMEPRON, DOXYCYCLIN ELLER
PROPRANOLOL.

(57) Sammendrag **Nytt kompleks av carrageenan og et medlem av**
gruppen bestående av emepronium, doxycyclin og pro-
pranolol, utviser terapeutisk aktivitet. Fremstilling
av de nye komplekser er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner **Ingen.**

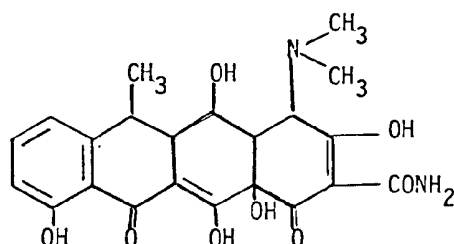
Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av et kompleks av carrageenan og et medium av gruppen bestående av emepron eller et salt derav, doxycyclin eller et salt derav og propranolol eller et salt derav inneholdende 10-70 vekt% aktiv substans.

Emepronium som har strukturformelen



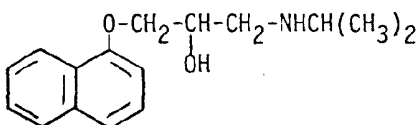
er en kjent terapeutisk aktiv substans som hovedsakelig anvendes i form av dets bromid. Dets fremstilling er beskrevet i f.eks. Chemical Abstracts 48, 729 a (1954). Det anvendes som et anticholinergisk og antispasmodisk middel, hovedsakelig for behandling av lidelser tilknyttet blærefunksjonen hos mennesker, for eksempel ufrivillig vannlatning, hyppig vannlatning, irritabel blære, nervøs blære og neurogen blære.

Doxycyclin som har strukturformelen



er også en kjent terapeutisk aktiv substans. Den anvendes hovedsakelig i form av dets hydroklorid. Det anvendes som et antibiotisk aktivt middel ved behandling av bakterieinfeksjoner.

Også propranolol, som har strukturformelen



6

er en kjent terapeutisk aktiv substans. Den anvendes hovedsakelig i form av dets hydroklorid. Den anvendes som et beta-receptor-blokkeringsmiddel.

10 Den vanlige administreringsmåte for emepronium er ved oral administrering, i de fleste tilfeller i form av tabletter som inneholder emepronium i form av dets bromid sammen med vanlige inerte tabletteringshjelpstoffer slik som svellemidler. Pasienter som tar emeproniumbromidtabletter rådes til å svelge disse sammen med vann. Da imidlertid pasienter som lider av blærelidelser samtidig ofte rådes til å redusere deres inntak av væske, er det en risiko for at 15 tablettene svelges med for lite vann. Tabletten kan da, når den brytes opp under dens passasje gjennom oesophagus, klebe til slimhinnen i oesophagus hvorved høye lokale konsentrasjoner av emeproniumbromid skapes. Emeproniumbromid har en irriterende effekt på slimhinnen, og slike høye lokale konsentrasjoner kan bevirke alvorlig irritasjon og sårdannelse i oesophagus. Slike effekter er blitt beskrevet blant annet 20 av Bennett, Oesophageal ulceration due to emepronium bromide, Lancet 1977, 1, 810. Det er også en sjanse for munnsår fremkalt av emeproniumbromid.

Et ytterligere problem med emeproniumbromid er at det smaker meget bittert. Væskedoseringsformuleringer aksepteres derfor av pasientene bare med den største vanskelighet. 30

Også doxycyclin og propranolol administreres for det meste i form av tabletter inneholdende doxycyclinhydroklorid og propranololhydroklorid. Også slike tabletter er tilbøyelige til lett å klebe til slimhinnen i oesophagus, 35 som gir samme type av irritasjon og sårdannelse som tabletter inneholdende emeproniumbromid. Se B. Carlborg et al., Oesophageal strictures induced by oral drug therapy, Läkartidningen 75, 4609 - 4611, 1978.

Visse komplekser inneholdende sulfaterte hydrocolloider, f.eks. carrageenan, som kompleksdannende middel, er beskrevet i litteraturen. Det henvises her til fransk patentskrift 5227M, Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 50 Nr. 6, 483 - 486 (1961), Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 52 nr. 2, 192 - 197 (1963) og Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 52 nr. 10, 964 - 967 (1963). Imidlertid kan det ikke utledes fra disse publikasjoner at de nye komplekser fremstilt ifølge oppfinnelsen ville kunne utvise de egenskaper at de binder den aktive substans tilstrekkelig sterkt i vandig løsning ved den pH som råder i oesophagus slik at bare en mindre mengde - for emepronium mindre enn 3 % av mengden av emepronium i et gitt kompleks - mens den aktive substans frigis meget hurtig i magesaften, slik at det tilveiebringes farmakokinetiske egenskaper av den aktive substans som er sammenlignbar med de farmakokinetiske egenskaper av den aktive substans i den for tiden anvendte saltform.

Foreliggende oppfinnelse angår således en fremgangsmåte for fremstilling av et kompleks av carrageenan og et medlem av gruppen bestående av emepron eller et salt derav, doxycyclin eller et salt derav og propranolol eller et salt derav inneholdende 10-70 vekt% aktiv substans, hvilken fremgangsmåte er kjennetegnet ved at carrageenan eller et salt derav, omsettes med emepron, doxycyclin eller propranolol, eller et salt derav i løsning, hvorefter eventuelt det dannede kompleks isoleres og tørkes.

Disse komplekser som er stabile og kjemisk og fysisk vel definerte enheter, representerer en forbedring overfor det for tiden anvendte emeproniumbromid, doxycyclinhydroklorid og propranololhydroklorid som angitt i det etterfølgende.

Komplekset av carrageenan og emepronium er bare svakt løselig i vann. Derfor vil hoveddelen av emepronium være kompleks-bundet og biologisk inaktivt under passasjen av en tilsvarende tablett gjennom oesophagus. Dette reduserer i sterk grad sjansen for irritasjon og sårdannelse på slimhinnen i oesophagus.

I de gastro-intestinale væsker frigis på den annen side emepronium raskt fra dets kompleks med carrageenan.

Derfor er den biologiske tilgjengelighet av den aktive substans praktisk talt ekvivalent med den biologiske tilgjengelighet av konvensjonelle tabletter inneholdende emeproniumbromid.

Det nye kompleks av carrageenan og emepronium inneholder en tilstrekkelig mengde av emepronium for å muliggjøre fremstilling av tabletter med egnet størrelse. Dette er viktig fordi emepronium ofte foreskrives i store doser.

Komplekset har også egnede egenskaper for anvendelse ved fremstilling av tabletter.

Komplekset av doxycyclin og carrageenan og av propranolol og carrageenan har egenskaper som er meget de samme som beskrevet for emepronium-carrageenan-komplekset. Således er carrageenankomplekser av doxycyclin og propranolol bare svakt løselige i vann. Derfor vil hoveddelen av den aktive substans være kompleksbundet og biologisk inaktivt under passasjen av en tilsvarende tablett gjennom oesophagus. Dette reduserer i høy grad risikoen for irritasjon og sår dannelse på slimhinnen i oesophagus.

I de gastro-intestinale væsker frigis imidlertid den aktive substans hurtig fra dens kompleks med carrageenan. Derfor vil den biologiske tilgjengelighet også for doxycyclin og for propranolol være praktisk talt ekvivalent med den biologiske tilgjengelighet av konvensjonelle tabletter inneholdende doxycyclin-hydroklorid og propranolol-hydroklorid.

Det nye kompleks av carrageenan og doxycyclin og propranolol inneholder en tilstrekkelig mengde av aktiv substans for å muliggjøre fremstilling av tabletter med egnet størrelse. Komplekset har også egnede egenskaper for å kunne anvendes ved fremstilling av tabletter.

Carrageenan-emeproniumkomplekset har en smak hvori den utiltalende smak av emepronium er sterkt redusert. Komplekset kan derfor anvendes i vandige orale preparater.

Arten av det carrageenan som anvendes for å danne kompleksene ifølge oppfinnelsen er ikke noen kritisk faktor. I den etterfølgende beskrivelse og i eksemplene omtales komplekser med et spesifikt carrageenan, tilgjengelig under varemerket "Aubygym x 2", som identifiseres som følger.

Aubygum x 2 fremstilles av CECA SA, Frankrike,

og er et carrageenan-sulfatert polysaccharid. Carrageenan er en hydrocolloidcellebestanddel av visse rødalger som hører til Gigartinaceae-familien. Navnet carrageenan dekker et område av sulfaterte polysaccharider som er sammensatt av galactoserester.

Abygum x 2 eksisterer hovedsakelig som natriumsaltet. Det er et lineært polysaccharid av sulfatert galactose og 3,6 - anhydrogalactoserester og eksisterer i to hovedfraksjoner kjent som kappa og lambda som utgjør 50 - 80 % og 20 - 50 %. Molekylvekten er i området 100 000 - 1 000 000.

IR Spektrum (KBr skive):

Gruppetel	Bånd ved bølgelengde (cm ⁻¹)
-O-H	3700-3000
alifatisk C-H	3000-2800
vann	1640
S=O	1300-1200
C-O	1100-1000
C-O (anhydrogalactose)	920
S-O-C	850

Nærvær av galactose og 3,6-anhydrogalactose: Bortsett fra IR kan nærvær av galactose og 3,6-anhydrogalactose fastslås ved tynnskiktskromatografi.

Utseende: Hvitt pulver, luktfritt og smakfritt.

Viskositet: 100 - 200 mPaS ved 25° C og ikke mindre enn 5 mPaS ved 75° C under anvendelse av et Brookfield viskometer.

pH (1 %, w/w, vandig løsning, 20° C): 7 - 9,5

Optisk rotasjon: $[\alpha]_D^{21} = 67,8^\circ$ (c=0,1718, H₂O, Sats nr. DJI 159)

Partikkelstørrelse: 98 % gjennom en 250 µm sikt

Fuktighetsinnhold: Ikke mer enn 12 %, w/w, bestemt i henhold til Karl Fischer.

Abygum x 2 er en stabil substans.

I klinisk bruk vil kompleksene av carrageenan og emepronium, doxycyclin og propranolol normalt bli admini-

strert oralt i form av et farmasøytisk preparat som inneholder den aktive komponent eventuelt i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer. Bæreren kan være i form av et fast, halvfast eller væskeformig fortynningsmiddel, eller en kapsel.

Komplekset kan også anvendes uten bærermateriale. Vanligvis er mengden av komplekset mellom 5 og 99 vekt% av preparatet, for eksempel mellom 25 og 80 vekt% i preparater for oral administrering.

Ved fremstillingen av farmasøytiske preparater inneholdende komplekset i form av doseringsenheter for oral administrering kan komplekset blandes med en fast, pulverformet bærer slik som lactose, saccharose, sorbitol, mannitol, en stivelse slik som potetstivelse, maisstivelse eller amylopectin, eller cellulose, og kan også innbefatte et smøremiddel slik som magnesiumstearat, calciumstearat eller polyethylenglycolvokser. Blandingen presses deretter til tabletter. Hvis belagte tabletter ønskes, kan en kjerne fremstilt som ovenfor beskrevet belegges med en konsentrert sukkerløsning som kan inneholde gummi arabicum, stivelse, talkum, titandioxyd eller alternativt med en lakk oppløst i flyktige organiske løsningsmidler eller blandinger av løsningsmidler. Til dette belegg kan forskjellige farvestoffer tilsettes for å skille tabletter med forskjellige aktive forbindelser eller med forskjellige mengder av tilstedeværende aktiv forbindelse.

Myke gelatinkapsler kan fremstilles som inneholder en blanding av komplekset og vegetabilsk olje. Harde gelatinkapsler kan inneholde granuler av komplekset i kombinasjon med en fast, pulverformet bærer slik som lactose, saccharose, sorbitol, mannitol, potetstivelse, maisstivelse, amylopectin eller cellulose.

Væskeformige preparater for oral administrering kan fremstilles i form av syrunder eller suspensjoner, f.eks. suspensjoner inneholdende fra 0,2 % til 20 vekt% av komplekset, og hvor resten omfatter for eksempel sukker og en blanding av ethanol, vann, glycerol og propylenglycol.

Dosen ved hvilken komplekset administreres kan variere innen et vidt område og vil avhenge av forskjellige

faktorer slik som for eksempel de individuelle krav for hver pasient og administreringsmåte. Dosene vil være i samme størrelsesorden som vanligvis anvendes for emepronium, doxycyclin og propranolol. Generelt vil orale doser av emepronium være i området fra 100 til 1600 mg/dag; orale doser av doxycyclin vil være i området fra 100 til 400 mg/dag og orale doser av propranolol vil være fra 50 til 500 mg/dag.

De etterfølgende eksempler illustrerer fremstillingen av kompleksene.

Eksempel 1

50 g emeproniumbromid ble oppløst i 800 g destillert vann. 50 g carrageenan (Aubygum x 2) ble tilsatt under omrøring ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt i 30 minutter og fikk deretter stå i 2 timer. Blandingen ble dekantert og sedimentet suspendert i 400 g destillert vann. Den erholdte blanding ble deretter filtrert gjennom et cellulosefilter under trykk. Den fuktige filterkake ble granulert gjennom en 10 mesh sikt og ble tørket i en ovn. Det erholdte tørre og sintrede granulat ble malt til pulverform.

Eksempel 2

70 g emeproniumbromid ble oppløst i 800 g destillert vann. 50 g carrageenan (Aubygum x 2) ble tilsatt under omrøring ved $+30^{\circ}$ C. Blandingen ble sentrifugert med 4000 omdr. pr. minutt. Det faste residuum ble suspendert i 200 g destillert vann, hvorefter prosessen ble gjentatt. Heretter ble det erholdte produkt granulert og tørket som beskrevet i Eksempel 1.

Eksempel 3

50 g emeproniumbromid ble oppløst i 200 g destillert vann. 50 g carrageenan (Aubygum x 2) ble oppløst i 3,5 kg vann ved $+30^{\circ}$ C. De to løsninger ble separat filtrert gjennom dypfiltere. Deretter ble løsningene blandet og omrørt i 2 timer ved $+30^{\circ}$ C. Den erholdte blanding fikk stå i 2 timer. Blandingen ble deretter dekantert og sedimentet suspendert i 400 g destillert vann. Den erholdte blanding ble filtrert gjennom cellulosefilter under trykk. Den således erholdte filterkake ble granulert gjennom en 10 mesh sikt, ble tørket og malt til pulverform.

Eksempel 4

10 g doxycyclinhydroklorid ble løst i 100 ml destillert vann. 6,4 g carrageenan (Aubygum x 2) ble tilsatt under omrøring ved romtemperatur. Oppslemningen ble omrørt i 30 minutter og ble deretter filtrert gjennom et cellulosefilter under trykk. Filterkaken ble dispergert i 50 ml destillert vann og oppslemningen ble filtrert som tidligere. Den fuktige filterkake fikk tørke over natten ved +37° C.

Det erholdte pulver ble malt til en partikkelstørrelse under 63 µm. Pulveret ble analysert spektrofotometrisk etter oppløsning i en vandig sur natriumkloridløsning og inneholdt 1,34 mmol doxycyclin pr. gram.

Eksempel 5

10 g propranololhydroklorid ble oppløst i 100 ml destillert vann. 9 g carrageenan (Aubygum x 2) ble tilsatt under omrøring ved romtemperatur. Oppslemningen ble omrørt i 30 minutter og ble deretter filtrert gjennom et cellulosefilter under trykk. Filterkaken ble dispergert i 500 ml destillert vann og oppslemningen ble filtrert som tidligere. Den fuktige filterkake ble granulert gjennom en 10 mesh sikt og ble tørket over natten ved +37° C.

Det erholdte pulver ble malt til en partikkelstørrelse under 200 µm. Pulveret ble analysert spektrofotometrisk etter oppløsning i en vandig natriumkloridløsning og inneholdt 1,69 mmol propranolol pr. gram.

Som illustrert i de ovenfor angitte eksempler fremstilles kompleksene ved omsetning av et carrageenan eller salt derav, med en løsning av emepronium, doxycyclin eller propranolol eller et salt derav, etterfulgt av isolering av det dannede kompleks. Emepronium anvendes hensiktsmessig som dets bromid. Doxycyclin og propranolol anvendes hensiktsmessig som deres hydroklorid.

Emepronium-carrageenan-komplekset kan fremstilles ved å velge de relative mengder av carrageenan og emepronium slik at det endelige kompleks vil inneholde fra 10 til 70 vekt% emepronium, uttrykt som emeproniumbromid. Hensiktsmessig er mengden av emeproniumbromid i komplekset fra 50 til 70 vekt%. De samme områder for innholdet av aktiv substans

- gjelder også for doxycyclin og propranolol.

Eksempler på egnede salter av carrageenan som kan anvendes er natriumsaltet og kaliumsaltet.

- Emepronium-carrageenankomplekset, heretter angitt som emepronium carrageenat, erholdt i eksempler 1 - 3, har følgende karakteristiske data.

Tabell 1. Assosiasjonskarakteristika for bindingen av emepronium til Aubygum x 2.

10	Prøve	Sats nr.	Natriuminnhold ¹⁾	Sulfatinnhold ²⁾	Emepronium
			mmol/g på tørr basis	mmol/g på tørr basis	innhold ³⁾ mmol/g på tørr basis
15	Emepronium DjH 135 carrageenat	0,0		1,8 ⁴⁾	1,7

1) Bestemt ved atomabsorpsjonsspektrofotometri etter oppløsning av prøvene i saltsyre, 0,5 M.

- 2) Bestemt gravimetrisk som BaSO₄.

- 3) Bestemt ved ekstraksjon med bromthymolblått etter oppløsning i saltsyre.

4) Svarende til 3,5 mmol/g basert på Aubygum x 2.

IR spektrum (KBr skive): IR-spekteret er angitt i tabell 2 og 3.

- 25 Tabell 2: Bånd som stammer fra Aubygum x 2

30	Gruppedel	Bånd ved bølgelengde (cm ⁻¹)
	-O-H	3700-3000
	Alifatisk C-H	3000-2800
	vann	1640
	S=O	1300-1200
	C-O	1100-1000
	C-O (anhydrogalactose)	920
35	S-O-C	850

Tabell 3: Ytterligere bånd som stammer fra emepronium

Gruppetel	Bånd ved bølglengde (cm^{-1})
5	aromatisk
	3100-3000
	aromatisk ring
	(1600)
	1490
	$-\text{CH}_3$
	1450

10 Utseende: Et hvitt til gulaktig og luktfritt pulver

Dissosiasjonskarakteristika i NaCl og HCl: Utbyttingen av emepronium ved natrium såvel som hydrogenioner ble studert. Fysiologiske betingelser ble anvendt, dvs. 0,9 % w/w (0,15 mol/l) natriumklorid og 0,15 mol/l saltsyre ved 37° C. For-
 15 skjellige volumer av disse løsninger ble testet. Forsøkene ble utført på følgende måte: 170 ± 1 mg emepronium carrageenat (sats nr. DjH 130) ble ristet i 2 timer ved 37° C med 10,00 til 100,00 ml av natriumkloridet og saltsyreløsningene.
 20 Etter sentrifugering og filtrering gjennom et 0,2 μm filter ble det totale innhold av emepronium i løsning (uttrykt som utbyttet emepronium) bestemt. Resultatene var at oppløsnings-effektene av natrium og hydrogenioner var de samme og at minst 50 ml var nødvendig for fullstendig oppløsning av prøven.

25 Det ble beregnet at forholdene $[\text{Na}^+]/[\text{emepronium}]$ og $[\text{H}^+]/[\text{emepronium}]$ må være større eller lik 30 for fullstendig oppløsning av emepronium carrageenat.

Løselighet i vann: Den følgende prosedyre ble anvendt:
 340 mg av prøven (Sats nr. DjH/130) ble ristet i 2 timer med
 30 20,00 ml avionisert og destillert vann. Etter filtrering gjennom 0,2 μm filter ble løseligheten bestemt gravimetrisk og ved fotometrisk bestemmelse av emepronium. Resultatene er angitt i Tabell 4.

Tabell 4

	Oppløsnings- middel	ml av oppløsnings- middel	Mengde av prøve mg	Temp. °C	Oppløselighet mg/ml gravimetrisk	Oppløselighet mg/ml fotometrisk
5	vann	20	340	25	0,5	-
	"	50	170	21	0,07	0,03
	"	50	170	37	0,2	0,08
10	De gravimetriske resultater er høyere enn de fotometriske resultater, hvilket indikerer at en mindre mengde av polysaccharid (sannsynligvis som kompleks med emepronium) går i løsning. Det sees at løseligheten i vann av komplekset er meget lav.					
15	<u>Smeltepunkt:</u> 210 - 230° C (Mettler FP5) <u>Optisk rotasjon:</u> $[\alpha]_D^{21} = +40^\circ$ (C=0,325, 0,9 %, w/w, NaCl, sats nr. DjH 135) <u>Totalt innhold av emepronium:</u> 54 - 64 % w/w (uttrykt som emeproniumbromid).					
20	Vannløselig emepronium: ≤ 3 % w/w av totalt innhold av emepronium uttrykt som emeproniumbromid. De etterfølgende eksempler vil illustrere sammensetningen av farmasøytiske preparater inneholdende emepronium-carrageenatkomplekset, doxycyclin-hydrocarrageenatkomplekset, og propranolol-hydrocarrageenatkomplekset ifølge oppfinnelsen.					
25	<u>Eksempel 6 og 7</u> <u>Sammensetning av emepronium carrageenat-tabletter</u>					
			<u>Tablett-innhold (mg)</u>			
30	Sammensetning		100 mg	200 mg		
			DkA 109	DkA 110		
	Granulert emepronium carrageenat, <200 μ		175	350		
	Magnesiumstearat		4	8		
35	Kolloidal siliciumdioxid		2	4		
	Polyvinylpolypyrrolidon		21	42		
	<u>Midlere vekt</u>		202 mg	405 mg		

Eksempel 8. Kapsler

Emepronium carrageenat som fremstilt i Eksempel 1 ble fylt i kapsler idet hver kapsel inneholdt 350 mg granulert emepronium carrageenat.

6 Eksempel 9. Kapsler

Emepronium carrageenat som fremstilt i Eksempel 1 ble fylt i kapsler hvor hver kapsel inneholdt 175 mg granulert emepronium carrageenat.

Eksempel 10

10 Sammensetning av doxycyclin hydrocarrageenat-tabletter:

Bestanddeler	Innhold pr. tablett
Doxycyclinhydrocarrageenat	160 mg
Magnesiumstearat	4 mg
Kolloidal silicindioxyd	2 mg
15 Polyvinylpolypyrrolidon	20 mg
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel®)	64 mg
Midlere tablettvekt	250 mg

Tablettene ble fremstilt ved en direkte sammenpresnings-teknikk.

20

Eksempel 11. Kapsler

Doxycyclin-hydrocarrageenat som fremstilt i Eksempel 4 ble fylt i kapsler sammen med vanlige excipienter, hvor hver kapsel inneholdt 100 mg doxycyclin.

26 Eksempel 12

Sammensetning av propranolol hydrocarrageenat-tabletter:

Bestanddeler	Innhold pr. tablett
Propranolol-hydrocarrageenat	164 mg
30 Magnesiumstearat	4 mg
Kolloidal silicindioxyd	2 mg
Polyvinylpolypyrrolidon	20 mg
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel®)	60 mg
Midlere tablettvekt	250 mg

35 Tablettene ble fremstilt ved en direkte sammenpresnings-teknikk.

Eksempel 13. Kapsler

Propranolol-hydrocarrageenat som fremstilt i Eksempel 5 ble fylt i kapsler sammen med vanlige excipienter, og hver kapsel inneholdt 100 mg propranolol.

6 Ved siden av emepronium, doxycyclin og propranolol kan andre ulcerogene legemiddelsubstanser av amintypen, dvs. legemidler inneholdende én eller flere amingrupper, kompleksdannes med carrageenaner for å oppnå komplekser med redusert ulcerogene effekter særlig i oesophagus. Oppfinnelsen innbefatter også komplekser av carrageenaner med slike forbindelser.

Biologiske tester

En in vivo sammenlignende undersøkelse over den oesophagus-irriterende effekt på hunder ble foretatt under anvendelse av 0,2 g tabletter av emepronium carrageenat og 15 0,2 g tabletter av "Cetiprin", et kommersielt tilgjengelig emeproniumbromidprodukt. En ytterligere sammenlignende undersøkelse in vivo på katter ble foretatt under anvendelse av ubelagte doxycyclin-hydrocarrageenattabletter, svarende til 0,1 g doxycyclin-hydroklorid, og belagte doxycyclin-20 hydroklorid-tabletter på 0,1 g. De sistnevnte tabletter er kommersielt tilgjengelige Vibramycin[®]-tabletter.

Forsøksmetoden er hovedsakelig som beskrevet av Carlborg and Densert, Eur. surg. Res. 12, 1980, 270 - 282.

Materialer og metoder26 A. Test av emepronium-carrageenat-tabletterTest-tabletter

Emepronium-carrageenat-tabletter svarende til 0,2 g emeproniumbromid, ubelagt og filmbelagt med Eudragit[®]E og "Cetiprin" 0,2 g's tabletter filmbelagt med "Klucel" LF 30 ble testet i foreliggende undersøkelser.

Emepronium carrageenat-tablettene ble fremstilt som illustrert i Eksempel 6 og 7.

Sammensetningen av emepronium-carrageenat-tablettene er hovedsakelig som angitt i Eksempel 6 og 7. "Cetiprin" 35 tablettene var kommersielt tilgjengelige.

Dyr

Tre hann og tre hunn-Beagle-hunder ble anvendt ved undersøkelsen. Kroppsvekten på dyrene varierte fra 10,3 til 14,4 kg. To dyr ble undersøkt pr. test-tablett.

Forsøksprosedyre

Hunder som fastet over natten, ble bedøvet med pentobarbital intravenøst ved en dose på 30 mg/kg kroppsvekt. Dyrene ble anbrakt på deres høyre side og holdt under intravenøs bedøvelse gjennom forsøket. Før administreringen av legemidlet ble oesophagus inspisert ved anvendelse av et endoskop for å sikre at slimhinnen var normal. Endotracheal intubering ble også utført.

En tråd ble knyttet tett rundt den tablett som skulle testes. Tråden ble viklet rundt et polyetylenkateter og ble deretter sammen med kateteret innført i en tilførselsslange med tablett knyttet i enden. Deretter ble slangen innført i oesophagus til en bestemt lengde. Tabletten ble avsatt ved langsom tilbaketrekning av slangen med tråden festet til kateteret som passerte gjennom denne. Den øvre ende av tråden ble sydd til munnviken. Den øvre ende av kateteret ble forbundet til en infusjonspumpe. I løpet av den første time med eksponering av emepronium carrageenat-tabletten ble 2 - 5 ml/time kranvann dryppet inn i oesophagus nær opp til tablett. Tabletten ble anbragt ved begynnelsen av den fjerneste tredjedel av oesophagus. Anbringelse av "Cetiprin"-tablettene ble foretatt på samme måte, men uten innføring av et kateter for inndrypping av vann. Eksponeringstiden varierte fra 4,8 til 8 timer.

Alle dyrene ble avlivet etter endt eksponeringsperiode ved hjelp av en overdose pentobarbital. Etter avlivning ble oesophagus dissekert fri og det ytre ble inspisert. Deretter ble oesophagus åpnet in situ. Beliggenheten av tablett ble fastslått og oppløsningen av tablettene såvel som oppløsning/ødeleggelse av filmbelegget ble observert.

De følgende kriterier ble anvendt for bedømmelsen av graden av oppløsning av tablettene:

+ den ytre del av tablett er fuktig

++ tablett er fuktig, swellet og/eller myk, men motstår forsiktig trykk

+++ tablett er oppløst, falt fra hverandre eller myknet til en slik grad at den ikke motstår forsiktig trykk.

Følgende kriterier ble anvendt for bedømmelsen av graden av oppløsning/ødeleggelse av filmbelegget:

- sprukket
- delvis oppløst/fjernet
- 5 --- praktisk talt fullstendig oppløst/fjernet
- fullstendig oppløst/fjernet.

Oesophagus ble deretter skåret fri fra adnexal-vev og spredd ut på en bomullsduk. Om nødvendig ble oesophagus-slimhinnen forsiktig skyllet med noen få ml fysiologisk saltvann for å fastslå hvorvidt tablettmaterialet var fjernbart fra slimhinneoverflaten eller om det klebet til overflaten. I mange tilfeller ble det makroskopiske utseende av oesophagus ved tablettens beliggenhet såvel som tablettens særpreg nedtegnet fotografisk. Deretter ble oesophagus spredd ut på et trekkpapir på hvilket egnede markeringer ble foretatt når det gjelder de makroskopiske karakteristika av oesophagus. Fiksering ble foretatt i 10 % buffret nøytralt formalin i 18 - 48 timer. Paraffinsnitt ble fremstilt fra minst to regioner av oesophagus: ved tablettens beliggenhet ved oesophagus og ved en del fjernest fra beliggenheten av tablettens. Paraffinsnittene, 4 - 5 mikrometer tykke, ble beiset.

B. Test av doxycyclin-hydrocarrageenat-tabletter

Test-tabletter

25 De testede tabletter var ubelagte doxycyclin-hydrocarrageenattabletter fremstilt ifølge Eksempel 10, svarende til 0,1 g doxycyclin-hydroklorid, og belagte doxycyclin-hydrokloridtabletter på 0,1 g, kommersielt tilgjengelig som Vibramycin^(R)-tabletter.

30 Dyr

Åtte hunnkatter ble anvendt ved undersøkelsen. Kroppsvekten av dyrene varierte fra 2,0 til 2,6 kg.

Forsøksprosedyre

35 Forsøksprosedyren var som ovenfor beskrevet for testen på hunder. Eksponeringstiden for tablettene var 8 timer.

Resultater og kommentarer

Oppløsningen av emepronium-carrageenattabletten svarende til 0,2 g emeproniumbromid, ubelagt eller belagt, var fullstendig etter en avsetningstid på 4,8 - 6 timer.

5 Morfologisk, dvs. makroskopisk og histopathologisk, ble det ikke observert noen oesophago-irriterende effekt med emepronium carrageenat-tablettene på 0,2 g.

10 0,2 g "Cetiprin" belagte tabletter avsatt i 6 - 8 timer i oesophagus ble oppløst i samme grad selv om ingen akselerert oppløsning av tabletten fant sted.

15 0,2 g's "Cetiprin" tabletter fremkalte en distinkt oesophagus-irriterende effekt på hunder eksponert i 6 eller 8 timer. Etter 6 timer var intensiteten av forandringen liten, men etter 8 timer var den mer uttalt. Forandringene besto på den ene side i et makroskopisk synlig ødem av oesophagus-veggen og på den annen side i degenerative forandringer i epitellaget. De sistnevnte forandringer hadde et regionalt utseende og kunne sees som ødem med bortspredding av epitelceller i den hund som var eksponert i 6 timer.

20 I den hund som var eksponert i 8 timer, var oesophagus-lesjonene i prinsipp av den samme karakter men mere uttalt med svelling og nekrose av epitelceller.

25 Oppbrytningen etter 8 timer av de ubelagte doxycyclin-hydrocarrageenattabletter svarende til 0,1 g doxycyclin-hydroklorid var +(+) eller ++ (dvs. tabletten er fuktig, svellet og/eller myk men motstår forsiktig trykk) i tre av de fire testede katter og +++ (dvs. tabletten er oppløst/falt fra hverandre eller myknet til en slik grad at den ikke motsto forsiktig trykk) i en katt.

30 De belagte doxycyclin-hydrokloridtabletter (Vibramycin[®]) 0,1 g var fullstendig oppbrudt etter 8 timer og ble bedømt som +++ i alle de testede fire katter.

35 Den morfologiske undersøkelse som omfattet makroskopisk og histopathologisk undersøkelse av eksponert oesophagus røpet ingen patologisk forandring i oesophagus-slimhinnen eller veggen i kattene etter en eksponeringstid på 8 timer med ubelagte doxycyclin-carrageenattabletter svarende til 0,1 g doxycyclin-hydroklorid.

Betydelige forandringer ble funnet i alle kattene etter 8 timers eksponering med doxycyclin-hydroklorid (Vibramycin®), 0,1 g's tabletter. Makroskopisk var oesophagus gul-misfarvet og noe stiv og tynn ved tablettens beliggenhet.

- 5 De histopathologiske observasjoner besto i en uttalt degenerativ forandring i slimhinnens basaldel, et svakere ødem i propria og focal nekrose av muscularis mucosae.

Konklusjon

- 10 Ingen lokal oesophageal-irriterende effekt av emeprium carrageenat-tabletter svarende til 0,2 g emeprium-bromid kunne påvises under anvendelse av en in vivo hunde-modell som gir en hurtig og fullstendig oppbrytning av tablettene.

- 15 Ingen oesophagus-irriterende effekt av doxycyclin hydrocarrageenattabletter svarende til 0,1 g doxycyclin-hydroklorid kunne fastslås under anvendelse av en in vivo kattemodell hvori tilstrekkelig oppbrytning av tablettene var oppnådd. Med doxycyclin-hydroklorid (Vibramycin®), 0,1 g's tabletter, testet under identiske betingelser, ble det obser-
- 20 vert alvorlige morfologiske forandringer i oesophagus. Således kan den konklusjon trekkes at den nye formulering av doxycyclin, doxycyclin-carrageenat, gir betydelig forbedret beskyttelse mot oesophagus-irritasjon sammenlignet med den kommersielt tilgjengelige tablett.

25 Biotilgjengelighet

- En biotilgjengelighetsundersøkelse av 0,2 g's tabletter av emeprium carrageenat og 0,2 g "Cetiprin" tabletter inneholdende emepriumbromid ble utført på 10 friske, frivillige pasienter. Det ble funnet at emeprium-
- 30 carrageenat, 0,2's tabletter, ga den samme serumtopptid som de kommersielt tilgjengelige 0,2 g's "Cetiprin" tabletter og at emeprium fra emeprium carrageenattablettene ble absorbert hovedsakelig i samme grad som bedømt ved serumkonsentrasjon og urinsekresjonsdata. De to formuleringer ble be-
- 35 traktet som bioekvivalent.

Oppløsningsgrad av doxycyclin hydrocarrageenat

Oppløsningsgraden ifølge USP XX i kloridbuffer, pH 1,2 ved 37° C av doxycyclin hydrocarrageenat ble sammenlignet

med oppløsningsgraden av doxycyclin hydroklorid, under anvendelse av samme prosedyre. Resultatet var at oppløsningsgraden av den aktive substans i realiteten ikke kunne skilles mellom de to preparater. Dette resultat indikerer at doxycyclin hydrocarrageenatkomplekset frigir den aktive bestanddel i magesaften i samme grad som kommersielt tilgjengelige preparater inneholdende doxycyclin hydroklorid.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av et kompleks av carrageenan og et medlem av gruppen bestående av emepron eller et salt derav, doxycyclin eller et salt derav og propranolol eller et salt derav inneholdende 10-70 vekt% aktiv substans, k a r a k t e r i s e r t v e d at carrageenan eller et salt derav, omsettes med emepron, doxycyclin eller propranolol, eller et salt derav i løsning, hvorefter eventuelt det dannede kompleks isoleres og tørkes.

2. Fremgangsmåte for fremstilling av et kompleks av emepron ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at carrageenan eller et salt derav omsettes med emepron eller et salt derav i løsning under dannelse av et carrageenan-emeproniumkompleks inneholdende 50-70 vekt% emepron, beregnet som emeproniumbromid.

3. Fremgangsmåte for fremstilling av et kompleks av doxycyclin ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at carrageenan eller et salt derav omsettes med doxycyclin eller et salt derav i løsning, under dannelse av et carrageenan-doxycyclinkompleks.