

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 166256 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3595/87

(51) Int.Cl.5

A 61 J 7/00

(22) Indleveringsdag: 10 jul 1987

A 61 J 3/06

(41) Alm. tilgængelig: 12 jan 1988

A 61 K 9/20

(44) Fremlagt: 29 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 jul 1986 DE 3623331

(71) Ansøger: *Hoechst Aktiengesellschaft; Brueningstrasse 45; D-W-6230 Frankfurt am Main 80, DE

(72) Opfinder: Klaus Ulrich *Weithmann; DE. Dirk *Seiffge; DE

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

(54) Konfektionsforpakninger til lægemiddelkombinationer til indtagelse med tidsintervaller

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 3674/85

(57) Sammendrag:

3595-87

Konfektionsforpakninger, som indeholder rum med mindst to faste, ikke-mekanisk forbundne doseringsenheder af forskellige lægemidler, kan anvendes som hjælpemiddel for at sikre, at patienten indtager lægemidlerne med det rigtige tidsmellemrum.

DK 166256 B

fortsættes

3595-87



FIG. 1



FIG. 2

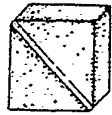


FIG. 3

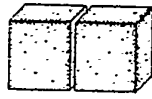


FIG. 4



FIG. 5

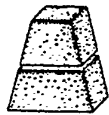


FIG. 6

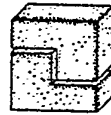


FIG. 7

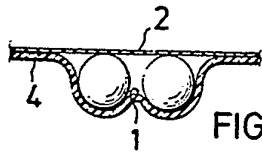


FIG. 8

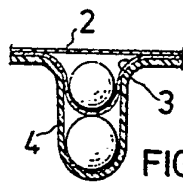


FIG. 9

0

I mange tilfælde ordineres patienterne fra læge-
lig side indtagelse af flere lægemidler, nemlig på den
måde, at lægemidlerne skal indtages på samme tid eller med
tidsmellemrum. Til brug på hospitaler har man udviklet der-
5 til egnede æsker, hvori alle lægemidler til en dag afle-
veres til patienterne på en gang. Herved er fejlmuligheder
ved indtagelsen ikke udelukket, da det altid kan forekomme,
at patienten glemmer indtagelsen af den ene eller anden tab-
let eller ikke overholder det ordinerede tidsmellemrum.

10

Det har ligeledes vist sig, at i bestemte tilfælde
fører en anvendelse af to farmakologiske aktive stoffer med
på hinanden følgende tidsmellemrum til overraskende og frem-
ragende virkninger, idet altså en komponent frigives først.
Således bevirker en anvendelse med på hinanden følgende tids-
15 mellemrum af A) xanthinderivater eller deres virksomme meta-
bolitter på den ene side og B) acetylsalicylsyre eller dens
farmakologisk acceptable salte på den anden side i en bestemt
rækkefølge en overordentlig stærk forbedring af behandlingen
af sygdomme, som er fremkaldt eller er særegne ved forstyrrede
20 blodbestanddele, især thrombocytter eller erythrocytter, men
ligeledes leukocytter. Den tidsligt inddelte anvendelse af
xanthinderivaterne, især pentoxifyllin, som først efter fra
10 minutter til 4 timers forløb følges af anvendelsen af ace-
tylsalicylsyren eller dens salte, fører til meget stærkere
25 virkninger end, når kombinationen af de to enkeltstoffer ind-
gives på samme tid, hvorved der endog indtræder en mindsk-
ning af denne virkning.

Der er allerede beskrevet kombinationsforpakninger,
som indeholder forskellige rum og derudover en ved siden af
30 værende indtagelsesvejledning (US patentskrift nr. 4.553.670).
Ved disse kombinationsforpakninger kan man ganske vist mindske
patientens fejltagelser med hensyn til den rigtige tidslige
indtagelse, men ikke helt udelukkende. For så vidt sådanne
kombinationsforpakninger indeholder mere end en doseringsen-
35 hed, drejer det sig om ligedannede enheder. Ved sådanne kom-

0 binationsforpakninger kan det heller ikke undgås, at de to
doseringsenheder ved bevægelser af pakken, som er uund-
gæelige, beskadiger hinanden ved slid.

5 Formålet med opfindelsen er således at øge sikker-
heden mod forvekslinger endnu mere for patienten i forbin-
delse med den nødvendige indgift af flere tabletter, som
den allerede kan forudses af lægemiddelproducenten.

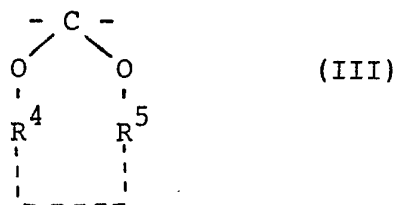
10 Den foreliggende opfindelse angår således kombina-
tionsforpakninger, som indeholder rum, hvori mindst to
faste, ikke mekanisk forbundne doseringsenheder er til
stede, hvilke kombinationsforpakninger er ejendommelige
ved, at doseringsenhederne består af forskellige lægemidler,
og at doseringsenhederne tydeligt adskiller sig fra hinanden,
eksempelvis ved deres størrelse, vægt, form og/eller farve.
15 Hvor det er nødvendigt, at der sker en frigivelse i kroppen
med tidsmellemlum, kan det ene lægemiddel foreligge i en
form med forsinket frigivelse. En foretrukken udførelses-
form består i, at de forskellige doseringsenheder ved den
rumlige udformning af rummene, fortrinsvis en forbindelses-
20 stykkeagtig ophvælvning (1), jf. tegningen, fig. 8, meka-
nisk ligeledes skilles fra hinanden og er så fast forank-
rede, at den rummelige adskillelse forbliver sikret, og at
der ikke sker nogen beskadigelse ved slid.

25 Begrebet "forskellige lægemidler" betegner ganske vist
fremfor alt sådanne lægemidler, som indeholder forskellige ak-
tive stoffer, men det skal ligeledes omfatte kombinationer,
som ganske vist indeholder det samme aktive stof, men som
foreligger særskilt i forskellige indgiftsformer, eksempel-
vis i ikke-retarderet og retarderet form.

30 En foretrukken udførelsesform fastsætter kombinations-
forpakninger, som indeholder faste doseringsenheder af hver
gang A) et xanthinderivat med formlen I eller II (jfr. krav
8) eller "Pro-Drugs" af oxoalkyl- eller hydroxyalkylxan-
thiner, eller deres virksomme metabolitter på den ene side
35 og B) O-acetylsalicylsyre eller dens farmakologisk accep-
table salte sideordnede, idet komponenten B foreligger i re-
tard-form og hver af de to komponenter A) og B) fortrins-

0 vis er indarbejdet i en farmaceutisk bærer. I formel I er en af grupperne R^1 og R^3 en ligekædet alkyl-,
 (ω -1)-oxoalkyl- eller (ω -1)-hydroxyalkylgruppe med
 3-8 C-atomer, og de to andre grupper R^2 og R^3 eller
 5 R^1 og R^2 er ligekædede eller forgrenede alkylgrupper med
 1-8 C-atomer i R^1 og R^3 -stillingen og 1-4 C-atomer i R^2 -
 -stillingen, idet summen af C-atomerne i disse to alkyl-
 substituenten højst er 10, og i formel II er R en alkyl-
 gruppe med 1-4 C-atomer. I den forbindelse er sådanne xan-
 10 thinforbindelser med formlen I fortrinsvis til stede, hvori
 R^1 eller R^3 er en alkyl-, (ω -1)-oxoalkyl- eller (ω -1)-
 -hydroxyalkylgruppe med 5 eller 6 C-atomer, og de to alkyl-
 substituenten R^2 og R^3 eller R^1 og R^2 tilsammen omfatter
 2-6 C-atomer. Blandt disse foretrækkes atter sådanne, hvori
 15 der i R^1 - eller R^3 -stillingen befinder sig en hexyl-, 5-oxo-
 hexyl- eller 5-hydroxyhexylgruppe, og især 1-hexyl-3,7-di-
 methyl-xanthin, 1-(5-hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxanthin,
 1-(5-oxohexyl)-3,7-dimethyl-xanthin, 1,3-dimethyl-7-(5-hy-
 droxyhexyl)-xanthin, 1,3-dimethyl-7-(5-oxohexyl)-xanthin,
 20 1-(5-hydroxyhexyl)-3-methyl-7-propylxanthin eller 1-(5-
 -oxohexyl)-3-methyl-7-propylxanthin.

Xanthin-derivatet kan ligeledes være til stede i
 "Prodrug"-form som acetaliseret oxoalkylxanthin, hvori
 mindst en carbonylgruppe er ombyttet med strukturelementet
 25 med formlen



30

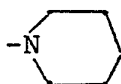
eller som O-acyleret hydroxyalkylxanthin med struktur-
 elementet med formlen R^6 -CO-O- (IV), idet R^4 og R^5 hver
 35 gang er en alkylgruppe med højst 4 C-atomer eller tilsammen

0

en ethylen-, trimethylen- eller tetramethylengruppe, og R^6 er en alkylgruppe med højst 4 C-atomer, phenyl, substitueret phenyl, pyridyl eller substitueret pyridyl.

5 Sådanne kombinationsforpakninger egner sig ganske særligt til midler, som på grund af deres overadditive virkninger er bestemt til antithrombotisk, blodstrømsfremmende, betændelsehæmmende, smertestillende, antiaggregatorisk og cytostatisk behandling eller profylakse. På grund af den overadditive virkning ved den tidligt forsinkede frigivelse kan de mængder, der skal anvendes, eksempelvis af xanthinderivat og acetylsalicylsyre reduceres til sådanne mængder, som ved indgift af dem alene kun viser en minimal farmakologisk virkning, således at bivirkninger, som fremkaldes af høje doser af disse aktive stoffer, samtidig mindskes. Dette er derfor af stor betydning, fordi acetylsalicylsyre som bekendt i de gængse doseringer kan fremkalde uønskede bivirkninger, såsom astma, allergisk nældefeber, analgetisk nephropati samt mave- og tarmulcera. Opfindelsen gør det derefter muligt at dosere også disse to aktive stoffer på den krævede måde med sikkerhed, dvs. udelukke fejldoseringer.

15 Analogt med kombinationer af xanthinderivater og acetylsalicylsyre kan også sådanne kombinationer af A) pyrimidopyrimidiner med formlen IV (jfr. krav 9), såsom pyrimidamol - jfr. tysk offentliggørelsesskrift nr. 3.515.874 - med B) O-acetylsalicylsyre eller dens farmaceutisk acceptable salte ifølge opfindelsen indgives ved den samme indikation. I formel IV er mindst en af grupperne R^6 og R^8 gruppen $-N(CH_2-CHR^{10}-OH)_2$, idet R^{10} = hydrogen eller methyl, og mindst en af grupperne R^7 og R^9 gruppen



35

0

som i p-stillingen i forhold til nitrogenatomet ligeledes kan være afbrudt af oxygen. I stedet for dette kan der også være en virksom metabolit og/eller et virksomt salt til stede. Derved er vægtforholdet mellem komponenten A) og komponenten B) større end 0,5. Disse to komponenter kan være indarbejdet i eller uden C) en farmaceutisk bærer. Sådanne kombinationer tjener ligeledes til tidsinddelt anvendelse ved behandling af sygdomme, som er forårsaget eller særegne ved forstyrrede blodfunktioner eller blodbestanddele, især thrombocytter eller erythrocytter, idet det er hensigten, at komponenten A) frigives først.

10

Opfindelsen gør det således muligt med held at udforme behandlingen med kombinationer af flere stoffer ved, at patientens indtagelse af komponenterne i denne lægemiddelkombination sker tilforladeligt, dvs. samtidigt, idet der eksempelvis ved indarbejdning af retardmidler i et lægemiddel ligeledes kan fremstilles en tidslig sammenhæng mellem virkningerne af de forskellige lægemidler.

15

Nogle til dels hidtil ikke gængse udformninger af kombinationerne ifølge opfindelsen er gengivet i figurerne 1-9 til anskuelse. Fortrinsvis udformes de enkelte doseringsenheder således, at de hver for sig eller i kombination med hinanden har en geometrisk (stereometrisk) symmetrisk form, eksempelvis den gængse tabletform eller kugle-, skive-, stav-, ellipsoide-, kegle-, dobbeltkegle- eller dobbeltkeglestubform, eller er en kombination af skive og ring. Således kan sikkerheden mod forvekslinger ved indgiften ved en yderligere foretrukken udførelsesform øges ved, at de enkelte doseringsenheder præsenteres som dele af geometriske (stereometriske) former, eksempelvis som to lige store, men som spejlbillede anbragte halvkugler, og som eksempelvis har forskellig farve, eller, i forbindelse med et multikomponentsystem, som kuglesegmenter. Det er særligt fordelagtigt, når delene er af en sådan beskaffenhed, at de kan sættes sammen (nøgle-lås-princippet, jfr. fig. 5 og 7).

20

25

30

35

0

Man kan også opnå en god sikkerhed mod forvekslinger, når doseringsenhederne, eksempelvis i en blisterpakning, anbringes således, at de kan udtages samtidig, eksempelvis foreligge sammen i et rum (jfr. fig. 8), eventuelt ligeledes frembydes i form af cylindre eller halvkugler eller som kombination (jfr. eksempelvis fig. 1-7). Til den rumlige adskillelse af doseringsenhederne kan man ligeledes foretrække yderligere folier (3) i forhold til de til fremstilling af blisterpakningerne anvendte folier (2) og (4) (jfr. fig. 8 og 8).

10

15

20

25

30

35

0

P A T E N T K R A V

5

1. Kombinationsforpakninger, der indeholder rum, hvori mindst to faste, ikke mekanisk forbundne doseringsenheder er til stede, k e n d e t e g n e t ved, at doseringsenhederne består af forskellige lægemidler, og at doseringsenhederne tydeligt adskiller sig fra hinanden.

10

2. Kombinationsforpakninger ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at doseringsenhederne adskiller sig fra hinanden ved deres størrelse, form og/eller farve.

15

3. Kombinationsforpakninger ifølge et eller flere af kravene 1-2, k e n d e t e g n e t ved, at de forskellige doseringsformer ved rumlig udformning, fortrinsvis en forbindelsesstykkeagtig ophvælvning (1), også er mekanisk adskilt fra hinanden.

20

4. Kombinationsforpakninger ifølge et eller flere af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at de enkelte doseringsenheder er således udformede, at de hver for sig eller i kombination med hinanden har en geometrisk symmetrisk form eller er en kombination af skive og ring.

25

5. Kombinationsforpakninger ifølge et eller flere af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at doseringsenhederne af lægemidlerne er dele af stereometriske former.

6. Kombinationsforpakninger ifølge et eller flere af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at doseringsenhederne foreligger i en blisterpakning, hvori de fortrinsvis er adskilt fra hinanden ved yderligere folier (3).

30

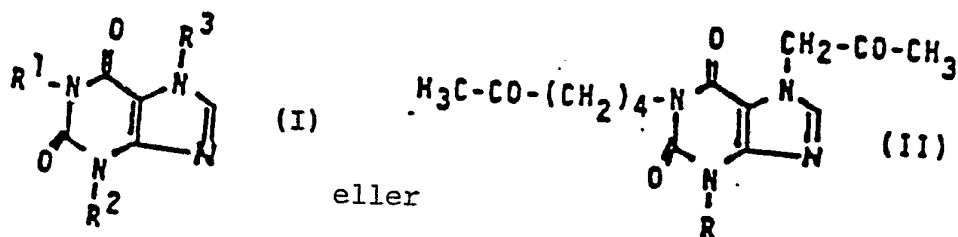
7. Kombinationsforpakninger ifølge et eller flere af kravene 1-6, k e n d e t e g n e t ved, at de indeholder faste doseringsenheder af hver gang

A) et xanthinderivat med formlen I eller II

35

0

5



10 eller "Pro-Drugs" af oxoalkyl- eller hydroxyalkylxanthin, eller deres virksomme metaboliter på den ene side og B) O-acetylsalicylsyre eller dens farmakologisk acceptable salte, idet en af grupperne R^1 og R^3 i formel I er en ligekædet

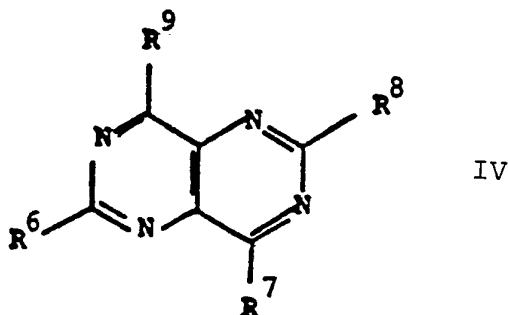
15 alkyl-, (ω -1)-oxoalkyl- eller (ω -1)-hydroxyalkylgruppe med 3-8 C-atomer og de to andre grupper R^2 og R^3 eller R^1 og R^2 er ligekædede eller forgrenede alkylgrupper med 1-8 C-atomer i R^1 - og R^3 -stillingen og 1-4 C-atomer i R^2 -stillingen, idet summen af C-atomerne i disse to alkylsubstituent højst er 10, og i formel II er R en alkylgruppe med 1-4 C-atomer,

20 og at komponenten B foreligger i retard-form, og at hver af de to komponenter A) og B) fortrinsvis er forarbejdet med en farmaceutisk bærer.

8. Kombinationsforpackninger ifølge et eller flere af kravene 1-6, k e n d e t e g n e t ved, at de indeholder

25 faste doseringsenheder af hver gang A) en pyrimido-pyrimidin med formlen IV

30

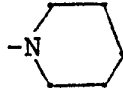


35

0

hvori mindst én af grupperne R^6 og R^8 er gruppen
 $-N(CH_2-CHR^{10}-OH)_2$, hvori R^{10} er lig med hydrogen eller
methyl, og mindst én af grupperne R^7 og R^9 er gruppen

5



10

som i p-stillingen i forhold til nitrogen ligeledes kan
være afbrudt af oxygen,
eller deres virksomme metaboliter og/eller salte og
B) på den anden side O-acetylsalicylsyre eller dens
farmaceutisk acceptable salte, idet vægtforholdet mellem
komponenten A) og komponenten B) er større end 0,5, med eller
uden C) en farmaceutisk bærer.

15

20

25

30

35

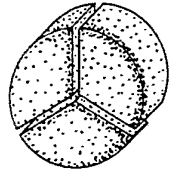


FIG. 1

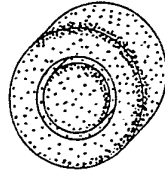


FIG. 2

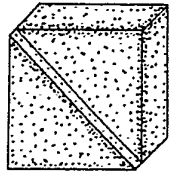


FIG. 3

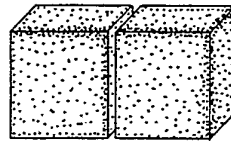


FIG. 4



FIG. 5

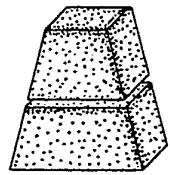


FIG. 6

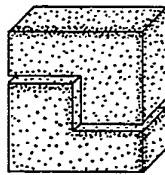


FIG. 7

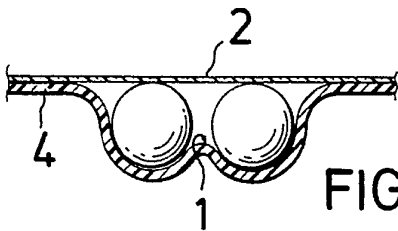


FIG. 8

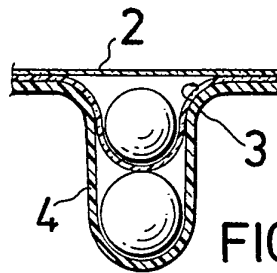


FIG. 9