



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) N^o: 163166

(51) Int. Cl. A 61 K 31/135, 9/10

- (21) Patentsøknad nr. **831875**
- (22) Inngivelsesdag 26.05.83
- (24) Løpedag 26.05.83
- (62) Avdeilt/utskilt fra søknad nr.
- (71)(73) Søker/Patenthaver **GLAXO GROUP LIMITED,**
Clarges House, 6-12 Clarges Street,
London W1Y 8DH, England,
GB.
- (86) Internasjonal søknad nr. -
- (86) Internasjonal inngivelsesdag -
- (85) Videreføringsdag -
- (41) Alment tilgjengelig fra 28.11.83
- (44) Utlegningsdag 08.01.90
- (72) Oppfinner **JOHN MALCOLM PADFIELD,** Meldreth,
Cambridgeshire, England,
CHERYL VANESSA GROOM, Cotherstone,
Barnard Castle, England,
GB.
- (74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.
- (30) Prioritet begjært 27.05.82, GB, nr. 8215502.
- (54) Oppfinnelsens benevnelse **FREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV ET
STABILISERT SALBUTAMOL-PREPARAT.**
- (57) Sammendrag **Fremgangsmåte for fremstilling av et vannbasert farma-
søytisk preparat som inneholder salbutamol og/eller ett
eller flere av dens fysiologisk godtagbare salter, hvor
salbutamolen og/eller ett eller flere av dens fysiologisk
godtagbare salter har forbedret stabilitet. Ved fremgangs-
måten blandes ett eller flere cellulose-derivater med
salbutamol og/eller ett eller flere av dens fysiologisk
godtagbare salter i nærvær av vann, og før, under eller etter
blandingen settes eventuelle andre komponenter til preparatet.**
- (56) Anførte publikasjoner **Britisk (GB) patent nr. 1200886,
Merck Index 10.utg., side 866.**

Denne oppfinnelse angår fremstilling av et farmasøytisk preparat inneholdende som aktiv bestanddel det β -stimulerende middel salbutamol.

Salbutamol [$(\alpha^1$ -tert-butylaminometyl)-4-hydroksey-m-xylene- α^1, α^3 -diol]] og dens fysiologisk godtagbare salter er beskrevet i britisk patent 1200886. I nevnte patent er det beskrevet farmasøytiske preparater inneholdende salbutamol, og det er beskrevet faste og flytende preparater for oral og intravenøs bruk.

Flytende preparater av salbutamol og/eller et fysiologisk godtagbart salt derav er hensiktsmessig på vannbasis, og for oral bruk inneholder preparatene sukrose eller sorbitol som virker både som søtningsmiddel og fortykningsmiddel.

Slike farmasøytiske preparater er med hell markedsført. Det er imidlertid kjent at tilstedeværelsen av et slikt stoff som sukrose eller sorbitol eller glycerol i vandige preparater av salbutamol eller et fysiologisk godtagbart salt derav, er knyttet til en akselerert forringelse av stabiliteten av salbutamol i preparatet.

Vi har nu overraskende funnet at salbutamols stabilitet i vandige preparater kan forbedres vesentlig ved hjelp av et cellulose-derivat som danner en kolloidal dispersjon i vann.

Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes således en fremgangsmåte for fremstilling av et stabilisert, vannbasert farmasøytisk preparat som inneholder salbutamol og/eller ett eller flere av dens fysiologisk godtagbare salter. Fremgangsmåten karakteriseres ved at ett eller flere cellulose-derivater valgt fra alkyl- og hydrokseyalkyletere, dispergeres i vann og derefter blandes med salbutamol og/eller ett eller flere av dens fysiologisk forlikelige salter i nærvær av vann, og før, under og etter behandlingen innføres eventuelle andre komponenter i preparatet.

Ved en foretrukken utførelsesform fremstilles det farmasøytiske preparat som et flytende preparat som er egnet for oral administrering, hvor cellulose-derivatet hensiktsmessig anvendes som fortykningsmiddel.

Foretrukne cellulose-derivater inkluderer C_1 - C_4 alkyl- og/eller hydroksey- C_1 - C_4 -alkyletere av cellulose, f.eks.

163166

2

etylcellulose, metylcellulose, etylmetylcellulose, hydroksymetylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksyetylmetylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, og hydroksyetyletylcellulose.

Særlig foretrukne cellulose-derivater er hydroksypropylmetylcellulose.

Et foretrukket salt av salbutamol for anvendelse i det farmasøytiske preparat fremstilt ifølge oppfinnelsen, er sulfatet.

Den totale mengde av dispergerbare cellulose-derivater som er til stede i det farmasøytiske preparat fremstilt ifølge oppfinnelsen, er slik at den resulterende kolloidale dispersjon har den ønskede forbedrede stabilitet og har en viskositet som er egnet for dens tilsiktede administreringsform. Fortrinnsvis inneholder det farmasøytiske preparat minst 0,1% vekt/volum av cellulose-derivatene.

For flytende preparater som er egnet for oral administrering, vil den totale mengde av cellulose-derivater hovedsakelig bestemmes av kravet til å oppnå en oppløsning med en viskositet som er egnet for oral administrering, fortrinnsvis i området 5 til 10.000 centipoise, særlig fra 10 til 100 centipoise.

Konsentrasjonen av salbutamol eller dens salter i preparatet kan reguleres i henhold til den bruk som preparatet skal gjøres til gjenstand for og/eller pasientens krav. For eksempel for oral bruk er konsentrasjonen hensiktsmessig slik at man får 1 mg til 4 mg, fortrinnsvis 2 mg, salbutamol, uttrykt som fri salbutamol base, pr. 5 ml væske.

Fortrinnsvis er det farmasøytiske preparats pH-verdi i området fra 2,5 til 7, særlig 3,5, og dette oppnås hensiktsmessig ved anvendelse av en buffer. For orale preparater omfatter egnede buffere en natriumcitrat-/sitronsyrebuffer.

Det farmasøytiske preparat fremstilt ifølge oppfinnelsen kan også inneholde et antimikrobielt konserveringsmiddel så som benzoesyre eller et salt derav som utvikler syren in situ, eller et metyl-, etyl-, propyl- eller butyl-hydroksybenzoat. For oral bruk inneholder preparatet fortrinnsvis også et smaksstoff, et søtningsmiddel så som sakkarin-natrium eller natriumcyklammat, og/eller et färvemiddel.

Illustrerende eksempler på fremstilling ifølge oppfinnelsen av preparater (uttrykt som en 5 ml dose for oral administrering):

Eksempel 1

Salbutamolsulfat	2,40 mg
Hydroksyetylcellulose ("Natrosol 250H")	22,5 mg
Destillert vann til	5 ml

For fremstilling av preparatet dispergeres hydroksyetylcellulosen i vann og blandes derefter med en oppløsning av salbutamolsulfat i vann.

Eksempel 2

Salbutamolsulfat	2,40 mg
Natriumcitrat-dihydrat	9,60 mg
Sitronsyre-monohydrat	15,15 mg
"Natrosol 250H"	15,0 mg
Destillert vann til	5,0 ml

For fremstilling av preparatet dispergeres hydroksyetylcellulose i vann, og det hele blandes derefter med en oppløsning av salbutamol og buffersaltene i vann.

Eksempel 3

Salbutamolsulfat	2,40 mg
Natriumcitrat-dihydrat	9,60 mg
Sitronsyre-monohydrat	15,25 mg
Hydroksypropylmetylcellulose, viskositet type 4000	22,5 mg
Destillert vann til	5 ml

Eksempel 4

Salbutamolsulfat B.P.	2,40 mg
Natriumcitrat B.P.	7,5 mg
Sitronsyre-monohydrat B.P.	25,0 mg
Hydroksypropylmetylcellulose (viskositet type 4000)	22,5 mg
Natriumbenzoat B.P.	10,0 mg

163166

.VÅRKTETAP

4

Sakkarin-natrium B.P.	2,5 mg
Smaksstoffer	etter ønske
Renset vann til	5 ml

For fremstilling av preparatene 3 og 4 dispergeres hydroksypropylmetylcellulosen i varmt vann, avkjøles og blandes derefter med en vandig oppløsning inneholdende salbutamolsulfat og de andre komponenter i preparatet.

PATENTKRAV.

1. Fremgangsmåte for fremstilling av et stabilisert vannbasert farmasøytisk preparat som inneholder salbutamol og/eller ett eller flere av dens fysiologisk godtagbare salter, k a r a k t e r i s e r t v e d at ett eller flere cellulose-derivater valgt fra alkyl- og hydrokxyalkyletere, dispergeres i vann og derefter blandes med salbutamol og/eller ett eller flere av dens fysiologisk forlikelige salter i nærvær av vann, og før, under og etter blandingen innføres eventuelle andre komponenter i preparatet.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at mengden av cellulose-derivat velges slik at det resulterende farmasøytiske preparat inneholder ett eller flere cellulose-derivater i en total mengde på minst 0,1 % vekt/volum.
3. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1 - 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som cellulose-derivat anvendes hydrokxypropylmetyl-cellulose.
4. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1 - 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at det resulterende farmasøytiske preparat tilberedes som et flytende preparat som er egnet for oral administrering, har et salbutamol-innhold, uttrykt som fri base, på 1-4 mg pr. 5 ml væske, har en pH i området 2,5-7, og inneholder ett eller flere cellulose-derivater i en total mengde slik at man får et flytende preparat med en viskositet i området fra 5 til 10.000 centipoise.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at preparatet fremstilles med en viskositet i området fra 10 til 100 centipoise.
6. Fremgangsmåte ifølge et av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at preparatet fremstilles med en pH-verdi på 3,5.