

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 163281 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0280/91

(51) Int.Cl.5

A 61 K 47/42

(22) Indleveringsdag: 19 feb 1991

(24) Løbedag: 26 aug 1982

(41) Alm. tilgængelig: 19 feb 1991

(44) Fremlagt: 17 feb 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 3824/82

(30) Prioritet: 28 aug 1981 EP 81106715

(71) Ansøger: Societe des *Produits Nestle S.A.; P.O. Box 353; 1800 Vevey, CH

(72) Opfinder: Pierre *Hirsbrunner; CH

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Farmaceutisk bærer eller excipiens

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3608064, 4003989

(57) Sammendrag

280-91

En farmaceutisk bærer eller excipiens omfatter mæketørstoffer, fortrinsvis skummetmælkspulver, og trikaliumphosphat. Den er specielt egnet til fremstilling af kompositioner indeholdende fugtighedsfølsomme aktive bestanddele, som også kan have sur karakter.

DK 163281 B

Den foreliggende opfindelse angår en farmaceutisk bærer eller excipiens til anvendelse sammen med ASA (acetylsalicylsyre) og omfattende mæketørstoffer, fortrinsvis skummetmælkspulver.

5 Ved fremstillingen af tørre farmaceutiske kompositioner, såsom pulvere eller tabletter, fordeles den aktive bestanddel homogent i en tør bærer, der ofte er lactose, sammen med passende tilsætningsstoffer, såsom aromastoffer, og eksempelvis bindemidler, hvor
10 det drejer sig om tabletter. Når den aktive bestanddel er følsom over for fugtighed, må der tages omfattende forholdsregler for at sikre en rimelig lagertid uden tab af aktivitet.

Medens anvendelsen af mæketørstoffer er kendt
15 fra de nedenfor omtalte US-patenter, har det nu vist sig, at en kombination af mæketørstoffer og trikaliumphosphat (kaliumorthophosphat) udgør en fortrinlig bærer eller excipiens til anvendelse i pulverformige kompositioner, der som aktiv bestanddel indeholder
20 den fugtighedsfølsomme acetylsalicylsyre.

I overensstemmelse med det ovenstående er den farmaceutiske bærer eller excipiens ifølge opfindelsen ejendommelig ved, at den desuden omfatter trikaliumphosphat. Den tilstedeværende mængde trikaliumphosphat
25 bør i det mindste være tilstrækkelig til at binde fugtighed, der ledsager mæketørstofferne.

Der kan benyttes hensigtsmæssige udførelsesformer for bæreren eller excipiensen ifølge opfindelsen som angivet i krav 2 og 3.

30 Mæketørstofferne er sædvanligvis i form af mælkpulver, specielt skummetmælkspulver, der fortrinsvis har et fugtighedsindhold på fra 2 til 4 vægt%.

Eftersom den stabile form af trikaliumphosphat ved stuetemperatur er octahydratet (se Gmelin, "Hand-
35 buch der anorganischen Chemie", 8. udgave, Berlin 1938, bind 22, side 992), kan det beregnes, at 1 g vandfrit

trikaliumposphat er i stand til at binde omkring 680 mg vand. For et hvilket som helst givet mælkpulver med kendt fugtighedsindhold kan derfor den mængde trikaliumposphat, som er nødvendig til at binde vandet, let beregnes.

5 Bæreren eller excipienset ifølge opfindelsen kan fremstilles ved simpel, grundig blanding af bestanddelene i udvalgte mængder. Der foretrækkes især instant skummetmælkspulver på grund af dets hurtige dispergerbarhed i koldt vand. Trikaliumposphatet kan formales
10 til forholdsvis fin partikelstørrelse, som f.eks. ca. 100 mikron. Partikelstørrelsen overstiger fortrinsvis ikke 100 mikron.

 Ved anvendelse af bæreren eller excipienset ifølge opfindelsen til sammensætning af farmaceutiske
15 kompositioner, der som aktiv bestanddel indeholder acetylsalicylsyre, er det muligt at danne én eller flere forblandinger. Disse forblandinger indeholder den aktive bestanddel og mæketørstoffer såvel som andre tilsetningsstoffer, såsom aromastoffer, sødemidler og
20 farvestoffer, sammen med trikaliumposphatet. Det kan også være hensigtsmæssigt at findele visse komponenter til meget lille partikelstørrelse.

 Den farmaceutiske bærer eller excipiens ifølge opfindelsen er som nævnt fortrinlig til formulering af
25 den fugtighedsfølsomme acetylsalicylsyre (i det følgende kort betegnet som ASA), der er i det væsentlige uopløselig i vand, idet trikaliumposphatet også virker som et neutraliserende og opløseliggørende middel. Mængden af trikaliumposphat i kompositionen bør være i
30 det mindste tilstrækkelig til at neutralisere den sure bestanddel.

 ASA er et nyttigt terapeutisk middel med analgetiske, antipyretiske og antiinflammatoriske egenskaber. Store vedholdende doser kan imidlertid frembringe
35 uønskede bivirkninger, herunder eksempelvis gastriske

symptomer, salicylisme (døvhed, svimmelhed, øresusen) og allergi (se eksempelvis Vining et al., British Medical J., 23. februar 1957, side 444). Det antages almindeligvis, at ulceration indtræder, fordi ASA er i det
5 væsentlige uopløselig i mavesafterne, således at de faste partikler bevirker betydelig irritation og beskadigelse af mavens inderside. Eftersom gastriske forstyrrelser synes at være de mest almindelige, er der blevet udformet talrige ASA-præparater for at reducere
10 gastrisk intolerance.

I beskrivelsen til US-patent nr. 3.608.064 omtales således kompositioner bestående af ASA og mælkepulver, og det angives, at mælken tilvejebringer en naturlig alkalisk barriere, som nedsætter de mulige (negative) virkninger til et minimum. Ifølge US-patent nr.
15 4.003.989 nedsættes de uønskede gastriske virkninger af ASA ved tilvejebringelse af et opløseliggørende middel sammen med mælkepulver. Kompositionerne indeholder således ASA, et alkalicarbonat og/eller -hydrogencarbonat
20 og en mæketørstofmængde, som er fra 10 til 100 gange så stor som vægten af ASA.

Selv om kompositionerne ifølge US-patent nr. 4.003.989 svækker uønskede gastriske symptomer, frembringes der ved blanding af det pulverformige materiale
25 med vand carbondioxid, og der fremkommer i sidste ende et uappetitligt heterogent system bestående af en klar væske dækket med et lag af skum blandet med faste proteiner, udfældet af den dannede kulsyre.

Eftersom ASA er i høj grad følsom over for vand,
30 må mælkepulveret, som normalt indeholder 2 til 4% fugt, desuden til opnåelse af en rimelig lagertid tørres til et fugtighedsindhold under 0,5 vægt%, hvilket er i høj grad upraktisk og uøkonomisk ved arbejde i stor skala.

Det har nu vist sig, at en stabil, tør ASA-komposition, som ved kontakt med vand eller en drikkelig
35 vandig væske fordeler sig hurtigt under dannelse af en

pufret opløsning af neutraliseret ASA i en kontinuerlig flydende fase indeholdende opløste mæketørstoffer, kan fremstilles under anvendelse af trikaliumphosphat som neutraliserende middel. Bæreren eller excipienset ifølge opfindelsen kan således anvendes til opnåelse af en komposition, der indeholder ASA, mæketørstoffer og trikaliumphosphat i en mængde, der er tilstrækkelig til at neutralisere den tilstedeværende ASA. Trikaliumphosphat har en dobbelt virkning, for det første en virkning som neutralisationsmiddel for ASA, og for det andet som fjernelsesmiddel for fugt, der indføres med mæketørstofferne, således at ASA under lagringen er beskyttet mod dekomposition ved hydrolyse og følgelig mod tab af aktivitet. Desuden er smagen af kaliumsalte helt acceptabel. Mæketørstofferne er fortrinsvis ikke-fedtholdige mæketørstoffer, som hensigtsmæssigt tilvejebringes i form af kommercielt tilgængeligt skummetmælkspulver med et fugtighedsindhold i området fra 2 til 4%. Trikaliumphosphatet kan være vandfrit, men er sædvanligvis det almindeligt forekommende monohydrat. Højere hydrater er meget mindre hensigtsmæssige på grund af deres nedsatte evne til fjernelse af vand.

I overensstemmelse med det ovenstående er der i dansk patentansøgning nr. 3824/82 omhandlet og opstillet krav på en fremgangsmåde til fremstilling af en stabil, tør ASA (acetylsalicylsyre)-komposition, fortrinsvis i enhedsdosis-form, som ved kontakt med vand fordeles hurtigt under dannelse af en pufret opløsning af neutraliseret ASA i en kontinuerlig flydende fase indeholdende opløste mæketørstoffer, hvilken komposition indeholder fra 3 til 20 vægtdele mæketørstoffer, fortrinsvis skummetmælkspulver, pr. vægtdel af alle øvrige bestanddele tilsammen, herunder eventuelt aromatiseringsmiddel, sødemiddel og/eller farvestof og som indeholder mindst 0,5 mol trikaliumphosphat pr. mol ASA, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man danner en første forblanding indeholdende trikalium-

phosphatet og en del af den totale mængde mæketørstoffer, samt en anden forblanding indeholdende ASA'en og en yderligere portion af den totale mængde mæketørstoffer, hvorefter man blander den første og anden for-
5 blanding med resten af mæketørstofferne, hvorhøst man anvender mæketørstoffer med et fugtighedsindhold på fra 2 til 4 vægt%.

For at tilvejebringe den ønskede opløseliggørelse af ASA bør mængden af trikaliumphosphat, der for-
10 trinsvis har en partikelstørrelse ikke overstigende 100 mikron, i kombinationen være i det mindste tilstrækkelig til at neutralisere ASA og give en opløsning med pH i området 6,2 til 7,2, fortrinsvis 7,0 til 7,2. Kompositionerne indeholder derfor mindst 0,5 mol trikalium-
15 phosphat/mol ASA og fortrinsvis fra 0,85 til 0,9 mol/mol, så at pH-værdien af den rekonstituerede opløsning er 7,0 til 7,2. Når monohydratet anvendes, må der foretages en passende justering opad. Fugtighedsindholdet i mæketørstofferne må også tages i betragtning for
20 at sikre, at der i kompositionen foreligger tilstrækkelig vandabsorptionsevne. Mæketørstoffer, på fedtfri basis, er som nævnt til stede i en mængde svarende til 3 til 20 gange vægten af de øvrige bestanddele. Aromastoffer, farvestoffer og/eller sødemidler kan også til-
25 sættes efter behov.

Fortrinsvis fremstilles kompositionerne i dosisenheder, som hver især er tilstrækkelig til blanding med 50 til 100 ml vand eller anden vandig væske. Pulvere er den mest foretrukne form, eftersom de let forde-
30 les. Mængden af ASA pr. dosisenhed vælges med henblik på den pågældende bruger, dvs. mindre mængder vil være til stede i formuleringer, som tilsigtes anvendt af børn, f.eks. 50 til 100 mg/enhed, medens en voksen dosis normalt vil indeholde 300 til 600 mg ASA pr. enhed.
35 Man bør også vælge aromastoffer, farvestoffer og sødemidler, så at de passer til brugernes smag og vaner.

Ved fremstilling af kompositionerne opnås de bedste resultater med hensyn til homogenitet og lager-

tid, når der tages visse forholdsregler ved kombination af bestanddelene. Således bør trikaliumphosphatet og faste sødemidler og aromatiseringsmidler formales fint, så at den gennemsnitlige partikelstørrelse fortrinsvis ikke overstiger 100 mikron. Sædvanligvis bør trikaliumphosphatet først blandes med en del af mæketørstofferne (fortrinsvis instant skummetmælkspulver) og ligeledes blandes da ASA med en del af mæketørstofferne. Derefter forenes de to forblandinger og blandes grundigt med resten af mæketørstofferne. Eventuelle aromatiseringsmidler, sødemidler og farvestoffer kan sættes til trikaliumphosphat-forblandingen. Derefter kan blandingen fyldes i små pulverposer eller andre passende beholdere i mængder svarende til den ønskede dosis af ASA. Beholderne må være uigennemtrængelige for fugtighed og må være forseglede i overensstemmelse hermed.

Ved blanding med vand eller andre vandige væsker danner kompositionerne en pufret mælkeagtig opløsning af neutraliseret ASA, som er behagelig at indtage. Den opløseliggjorte aktive bestanddel absorberes hurtigt i tarmen, så at de ovenfor beskrevne ubehagelige gastriske symptomer i det væsentlige undgås.

Fremstillingen af en bærer eller excipiens ifølge opfindelsen og anvendelsen heraf belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler, hvori alle dele og procentmængder er på vægtbasis.

Eksempel 1

2 Dele vanillin og 8 dele natriumsaccharin formales fint (gennemsnitlig partikelstørrelse ikke overstigende 100 mikron) og blandes med 38 dele trikaliumphosphat-monohydrat (kort beregnet som TPM), der ligeledes er blevet fint formalet. Der tilsættes derpå 30 dele instant skummetmælkspulver, hvorved opnås den første forblanding, der udgør en bærer eller excipiens

ifølge opfindelsen. Den anden forblanding fremstilles ved at blande 33 dele ASA med 40 dele instant skummetmælkspulver. Forblandingerne blandes derpå grundigt sammen med 849 dele instant skummetmælkspulver, og den
 5 opnåede batch fyldes i små, for fugtighed uigennemtrængelige pulverposer, som hver indeholder 3 g.

Kompositionen indeholder

	ASA	3,3%
10	TPM	3,8%
	Mæketørstoffer	91,9%
	Vanillin	0,2%
	Na-saccharin	0,8%

og er passende for børn.

15

Eksempel 2

En formulering, der er egnet for voksne, fremstilles som beskrevet i eksempel 1 med undtagelse af, at mængden af ASA forøges til 100 dele med en tilsvarende justering i mængden af TPM til 112 dele. Mængderne af aromatiseringsmidler og sødemidler er også højere, og der er samtidig en bruttonedsættelse i mængden af mæketørstoffer. Den endelige pulver-komposition indeholder således

25	ASA	10,0 %
	TPM	11,2 %
	Mæketørstoffer	78,0 %
	Vanillin	0,16%
	Na-saccharin	0,64%

30 og den påfyldes og forsegles ligeledes i små, for fugtighed uigennemtrængelige poser med hver 5 g.

I begge eksempler anvendtes der et kommercielt tilgængeligt instant skummetmælkspulver med et fugtighedsindhold på 2,1%.

35 Kompositionerne ifølge eksempel 1 og 2, emballeret i små pulverposer, oplagredes i 3 måneder ved 37°C.

Ved slutningen af dette tidsrum var produktets aroma og udseende uændret, og graden af hydrolyse af ASA var under 3%.

5

P A T E N T K R A V

1. Farmaceutisk bærer eller excipiens til anvendelse sammen med ASA (acetylsalicylsyre) og omfattende mæketørstoffer, fortrinsvis skummetmælkspulver, k e n d e t e g n e t ved, at den desuden omfatter
10 trikaliumphosphat.

2. Farmaceutisk bærer eller excipiens ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at skummetmælkspulveret har et fugtighedsindhold på fra 2 til 4 vægt%.

3. Farmaceutisk bærer eller excipiens ifølge
15 krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at trikaliumphosphatet har en partikelstørrelse, der ikke overstiger 100 mikron.