



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 309362

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 31/715, 47/38, 9/14

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19950326	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1993.07.09, PCT/US93/06472
(22) Inng. dag	1995.01.27	(85) Videreføringdag	1995.01.27
(24) Løpedag	1993.07.09	(30) Prioritet	1992.07.29, US, 922130
(41) Alm. tilgj.	1995.01.27		
(45) Meddelt dato	2001.01.22		

(71) Patenthaver	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc, P.O. Box 156300, Cincinnati, OH 45215-6300, US
(72) Oppfinner	Deepak Shripad Phadke, Olathe, KS, US Julie Lynn Collier, Indianapolis, IN, US
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Partikkelformet, sukkerfritt, tørrblandet celluloseeterpreparat som volumforøkende laksativ**

(56) Anførte publikasjoner EP 119479

(57) Sammendrag **Vanndispergerbare, sukkerfrie, pulverformede, volumforøkende laksativpreparater inneholdende celluloseetere som det aktive middel, er beskrevet. Disse volumforøkende laksativpreparater danner glatte, velsmakende dispersjoner i vann, hvilke dispersjoner inneholder en terapeutisk effektiv mengde av celluloseeteren.**

Bakgrunn for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår partikkelformede, sukkerfrie, tørrblandede celluloseeterpreparater, som volumforøkende laksativer.

Det har lenge vært kjent at celluloseeter slik som karboksymetylcellulose og metylcellulose, er effektive volumforøkende laksativer. Celluloseeterne lindrer forstoppelse ved å øke volumet av avføringen, øke vanninnholdet i avføringen, og antakeligvis ved en smørende effekt på avføringen.

Tidligere er celluloseetere blitt administrert som volumforøkende laksativer i form av tabletter, pulvere og suspensjoner i høyt konsentrerte sukkerløsninger. Hver av disse administreringsmetoder har signifikante ulemper som har begrenset godtakelsen av disse produkter hos forbrukerne.

Tabletterne celluloseetere oppløses f.eks. ikke lett i fordøyelseskanalen, da disse celluloseetere er sterkt hygroskopiske. Den ytre del av tablettten danner raskt et gellignende hydrat som forhindrer oppbrytning av tablettten og sterkt retarderer hydratisering av de indre deler av tablettten. Følgelig utskilles ofte tablettten som en intakt, myk gelmasse. Selv om en viss laksativ effekt fremkalles av slike gelmasser, er celluloseeteren mest effektiv når den dispergeres jevnt i avføringen. Anvendt i tablettform, har således celluloseetere en redusert effekt som volumforøkende laksativer.

Celluloseetere er også blitt administrert som pulvere, hvilke pulvere svelges av pasienten. Slike pulvere utviser ofte samme type gelering som tabletter, dvs. individuelle partikler sammenklumpes og forblir delvis uoppløst mens de passerer gjennom fordøyelseskanalen. Enn videre har administrering av celluloseetere i pulverform forårsaket kvalme, krampetrekninger og brekninger hos enkelte pasienter. Celluloseetere er følgelig ikke fordelaktig blitt administrert i pulverform.

Celluloseetere er også blitt administrert som volumforøkende laksativer som suspensjoner av celluloseeteren i vann inneholdende høye konsentrasjoner av sukrose eller andre sukkere og et smaksgivende middel. Sukkeret konkurrerer med

celluloseeteren med hensyn på det tilgjengelige vann og for-
hindrer derved celluloseeteren fra å hydratisere tilstrekkelig
til å danne geler. Administrering av celluloseetere i slik
form har den fordel at celluloseeteren er tilstrekkelig dis-
5 pergert slik at den ikke danner signifikante mengder av klum-
per i fordøyelseskanalen. Uheldigvis er imidlertid slike sus-
pensjoner meget tykke og halvgelatinøse. Som sådanne er de
visuelt ikke tiltrekkende. På grunn av deres slimete munn-
følelse og ekstreme søthet har nærmere bestemt slike suspen-
10 sjoner relativt ubehagelig smak. Følgelig har slike cellulose-
etersuspensjoner ikke oppnådd noen signifikant forbruker-
aksept.

Følgelig er det blitt utviklet et celluloseeterpre-
parat som er anvendbart som et volumforøkende laksativ,
15 hvilket preparat er velsmakende og ikke visuelt utiltrekkende
og som administreres uten dannelselse av signifikante mengder av
klumper eller geler.

"Citrucel Orange", et volumdannende laksativ innehol-
dende metylcellulose som sin aktive bestanddel, ble først
20 introdusert på markedet i 1986. Dette produkt inneholder 15 g
sukrose i en 19 g dose for voksne personer, noe som tilsvarer
en 2 g dose av metylcellulose. For å redusere det høye sukker-
innhold i dette produkt ble en naturlig smaksformulering med
lavere kaloriinnhold og inneholdende bare 1 g sukrose, utvik-
25 let og innført som en produktutvidelse i 1988. Fremdeles var
det imidlertid ønskelig å fremstille et sukkerfritt, volum-
forøkende laksativpreparat som er hovedsakelig sukkerfritt og
således virkelig kalorifritt (det skal bemerkes at det her
anvendte dispergeringsmiddel, nemlig maltodekstrin, har få
30 kalorier, nemlig 4 kalorier pr. gram). Et hovedproblem ved å
foreta dette var imidlertid at sukkerkomponenten ikke bare
virket som et søtningsmiddel, men også som et dispergerings-
middel.

Europeisk patentsøknad O 119 479 publisert 26. sep-
35 tember 1984, beskriver tørrblandede celluloseeterpreparater
som volumforøkende laksativer. Publikasjonen angir at sukker
anvendes både som søtningsmiddel så vel som dispergeringsmid-

del. Publikasjonen angir også at soyabønneolje kan anvendes som et dispergeringsmiddel.

Sammendrag av oppfinnelsen

5 Med den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et partikkelformet, sukkerfritt, tørrblandet, volumforøkende laksativpreparat særpreget ved at det omfatter (a) en vannløselig celluloseeter med virksomhet som et volumforøkende laksativ, (b) en søtningskomponent bestående av aspartam, og
10 (c) et dispergeringsmiddel bestående av maltodekstrin, hvori de relative proporsjoner av det volumøkende laksativ og dispergeringsmidlet og søtningsmidlet er 15-25:45-55:1 på vektbasis.

De relative proporsjoner av celluloseeteren og
15 dispergeringsmidlet og søtningskomponenten er valgt slik at en mengde av det volumforøkende laksativpreparat med en terapeutisk effektiv dose av celluloseeteren inneholder tilstrekkelige mengder av et dispergerende materiale som etter
20 blanding derav i ca. 118,292-473,168 ml (4-16 unser) kaldt vann under svak omrøring, gir en glatt blanding som ikke inneholder signifikante mengder av geler eller klumper.

For å oppnå en glatt blanding som ikke inneholder signifikante mengder av geler eller klumper, er de relative proporsjoner av celluloseeteren, dispergeringsmidlet og søt-
25 ningsmidlet i forholdet 15-25:45-55:1 på vektbasis og fortrinnsvis er forholdet 20:50:1 på vektbasis.

Det er blitt funnet at når de volumforøkende laksativpreparater ifølge oppfinnelsen blandes med den ovenfor angitte vannmengde, er den resulterende blanding velsmakende og
30 glatt uten vesentlige mengder av klumper eller geler, og når de svelges av pasienten, avgir de en terapeutisk effektiv dose av celluloseeteren. For å tilsette smak er en foretrukken utførelsesform i tillegg en appelsinsmakbase blitt tilsatt. Fordi slike blandinger inneholdende de volumforøkende
35 laksativpreparater ifølge oppfinnelsen er velsmakende, vil pasienter være mer tilbøyelige til å ta disse laksativer regelmessig som foreskrevet. På grunn av den jevne dispersjon av celluloseeteren i vann administreres enn videre

celluloseeteren i den form i hvilken den anvendes mer effektivt.

En ytterligere fordel ved de volumforøkende laksativer ifølge oppfinnelsen er at vanlig administrering derav
5 bevirker at pasienten inntar signifikante væskemengder. Slikt samtidig inntak av væske er generelt erkjent som nødvendig for en tilfredsstillende funksjonering av et volumforøkende laksativ.

10 Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Celluloseeteren anvendt her, er enhver vannløselig celluloseeter som er effektiv som et aktivt middel i et volumforøkende laksativ. Med "effektiv som et aktivt middel i et volumforøkende laksativ" menes at celluloseeteren målbart øker
15 massen, vanninnholdet og/eller frekvensen av avføringen hos pasienter til hvilke den administreres. Slike celluloseetere innbefatter f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksyetylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksyetylcellulose og lignende. Den bestemte substituent og mengden av substitusjon er
20 ikke særlig kritisk så lenge som den resulterende celluloseeter er spiselig, vannløselig og effektiv som et aktivt middel i et volumforøkende laksativ. Foreliggende oppfinnelse er imidlertid særlig anvendbar når celluloseeteren er en som er
25 løselig, men dårlig dispergerbar i vann, slik som karboksymetylcellulose, eller som er løselig, dårlig dispergerbar i kaldt vann, men lett dispergerbar i varmt vann, slik som metylcellulose eller hydroksypropylmetylcellulose. Molekylvekten av celluloseeteren er ikke spesielt kritisk.

30 Fordi en effektiv dose av celluloseeteren kan administreres ved enten en enkelt administrering eller en rekke administreringer, anses for oppfinnelsens formål en terapeutisk effektiv mengde av celluloseeteren å være fra ca. 0,25 til ca. 8, fortrinnsvis ca. 1 til ca. 4, gram celluloseeter pr.
35 administrering. Selvsagt kan den effektive mengde av celluloseeter variere noe avhengig av faktorer slik som pasientens størrelse, alder og kjønn, og strengheten av det problem som skal behandles. Da multiple doser av volumforøkende laksativer

er vanlig og ofte fordelaktig administrert til pasienten, kan relativt små mengder, dvs. ca. 0,25 til ca. 3 g av celluloseeteren, tas i hver dose. Større mengder av celluloseeteren kan imidlertid være inneholdt i en dose hvis bare en enkelt daglig dose av det volumforøkende laksativ tas. Når mindre enn ca. 0,25 g av celluloseeteren tas i en enkelt dose, er det større antall doser som er nødvendig for å administrere en terapeutisk effektiv mengde av celluloseeteren, tilbøyelig til å føre til dårlig pasientettergivenhet. Inntak av større mengder av celluloseeteren (dvs. over ca. 8 g pr. dose) øker generelt ikke effektiviteten av celluloseeteren og er derfor ikke foretrukket.

Celluloseeteren er til stede i de volumforøkende laksativpreparater ifølge oppfinnelsen i en partikkelform slik at celluloseeteren lett kan dispergeres i vann uten dannelsen av signifikante mengder av geler, klumper og lignende. Generelt er partiklene av en størrelse slik at etter kontakt med vann finner det sted en hydratisering av de indre regioner av partiklene i løpet av en kort tidsperiode, dvs. ett minutt eller mindre. Fortrinnsvis er celluloseeteren i form av et pulver med en volummidlere partikkeldiameter på mindre enn 400, fortrinnsvis mindre enn 250, mikrometer.

En sukkerfri søtningskomponent, fortrinnsvis aspartam, anvendes også i det volumforøkende laksativpreparat ifølge oppfinnelsen for å søte vandige dispersjoner inneholdende det volumforøkende laksativ. Da sukker vanligvis virker som et dispergeringsmiddel så vel som et søtningsmiddel, og da aspartam ikke virker godt som et dispergeringsmiddel, var det nødvendig å finne et dispergeringsmiddel som lettet dispergeringen av celluloseeteren i oppløsning.

Typen og mengden av angitte dispergeringsmiddel er valgt slik at det resulterende, volumforøkende laksativpreparat er et partikkelformet, fast materiale som lett dispergeres i ca. 118,292-473,168 ml (4-16 unser) kaldt vann, under dannelsen av en spiselig, velsmakende dispersjon inneholdende en terapeutisk effektiv mengde av celluloseeteren.

Selv om angitte dispergeringsmiddel kan være inert, dvs. ikke bidrar vesentlig til smak eller virksomhet av det

volumforøkende laksativpreparat, er det ønskelig å anvende som et slikt middel substanser som i seg selv bidrar til smak, konsistens og/eller virksomhet av det volumforøkende laksativpreparat. Eksempler på slike ytterligere bestanddeler innbefatter tørre, partikkelformede materialer slik som tørt egg-tørrstoff, diverse dekstriner, tørr, pulverformet melk, tørrmelktørrstoff, stivelser, modifisert eller pregelatinert stivelse, tapiokastivelse og lignende. Selvsagt avhenger det bestemte valg av ytterligere bestanddel av smaken og konsistensen som ønskes i det dispergerte, volumforøkende laksativpreparat.

I tillegg til det foregående omfatter de volumforøkende laksativpreparater ifølge oppfinnelsen eventuelt, men fortrinnsvis, en liten mengde av et smaksgivende middel, slik som jordbær, appelsin, drue, bringebær, sitron, pomerans, kirsebær, lakris, peppermynte, vintergrønn, sjokolade, eggpunsj, karamell, vanilje, banan og lignende. Slike naturlige og kunstige, smaksgivende midler er velkjente. Sitronsyre er vanlig anvendt i forbindelse med fruktsmaksgivende midler. Det smaksgivende middel er generelt til stede bare som en mindre komponent av det volumforøkende laksativpreparat, generelt omfattende mindre enn ca. 5, fortrinnsvis mindre enn ca. 2, vekt% av preparatet. Et slikt smaksgivende middel kan inkorporeres i det dispergerende materiale, i celluloseeteren, eller i den på forhånd blandede blanding av celluloseeter og dispergerende materiale.

I tillegg til det foregående kan andre materialer slik som konserveringsmidler, buffere, fargestoffer, anti-sammenbakkingsmidler, antioksidanter, opasitetsgjørende midler, vitaminer og mineraler, bindemidler som vanligvis anvendes i næringsmidler, drikkevarer eller legemiddelsubstanser, anvendes her på konvensjonell måte.

De volumforøkende laksativpreparater ifølge oppfinnelsen fremstilles ved enkel blanding av komponentene. Tilsetningsrekkefølgen av komponentene er imidlertid ikke spesielt kritisk.

For oppfinnelsens formål er det volumforøkende laksativpreparat tilstrekkelig dispergerbart hvis en mengde derav

inneholdende en terapeutisk effektiv mengde av cellulose-
eteren, kan dispergeres i 118,292-473,168 ml (4-16 unser)
kaldt vann uten å danne signifikante klumper eller geler under
omrøringsbetingelser tilveiebrakt enten ved røring med skje
5 eller med en vanlig kjøkkenblander drevet ved lav hastighet.
Fortrinnsvis kan preparatet dispergeres ved håndomrøring for å
danne en glatt, klumpfri dispersjon. "Kaldt" vann for oppfin-
nelsens formål betyr vann ved en temperatur under blaknings-
punktet for celluloseeteren anvendt i det volumforøkende lak-
10 sativpreparat, fortrinnsvis ved en temperatur under ca. 30°C.
Når den anvendte celluloseeter ikke utviser noe blaknings-
punkt, betyr kaldt vann med en temperatur under 60°C, for-
trinnsvis under 30°C. "Blakningspunkt" som dette uttrykk an-
vendes her, betyr den temperatur ved hvilken en vandig løsning
15 inneholdende 2 vekt% av celluloseeteren, slipper igjennom 50%
av lyset som slippes igjennom av en slik løsning ved 20°C.

De volumforøkende laksativpreparater ifølge oppfin-
nelsen anvendes ved blanding av en mengde derav som inneholder
en terapeutisk effektiv dose av celluloseeteren og ca.
20 118,292-473,168 ml (4-16 unser) vann. Etter at disse prepar-
ater er dispergert i en slik væske, drikkes den resulterende
dispersjon deretter av pasienten. Blandinger av de volum-
forøkende laksativer ifølge oppfinnelsen med vann eller annet
drikke er glatte, velsmakende og hovedsakelig frie for util-
25 talende geler og klumper.

Som ovenfor angitt, vil mengden av celluloseeter til-
stedeværende i hver dose, så vel som antallet doser av det
volumforøkende laksativ tatt pr. dag, avhenge noe av alder,
kjønn, pasientens størrelse, strengheten av pasientens be-
30 stemte problem, den behandlende leges råd og pasientens be-
stemte smak og vaner. Følgelig administreres fortrinnsvis de
volumforøkende laksativer ifølge oppfinnelsen i en enkelt dose
inneholdende så mye som ca. 8 g av celluloseeteren, eller i en
rekke små doser inneholdende så lite som 0,25 g av cellulose-
35 eteren pr. dose. Fortrinnsvis tas imidlertid de volumforøkende
laksativer ifølge oppfinnelsen som en enkeltdose inneholdende
ca. 2-4 g av celluloseeteren, eller som to eller flere doser
hver inneholdende ca. 1-3 g av celluloseeteren.

Det etterfølgende eksempel illustrerer oppfinnelsen, men er ikke beregnet på å begrense omfanget derav. Alle deler og prosenter er på vektbasis med mindre annet er angitt.

s Eksempel 1

Tabell I
Appelsinsmakbase, sukkerfri formulering

Bestanddel	g/dose	Formulering (% vekt/vekt)
Aspartam	0,092	1,278
"Orange Durarome" SF#386552	0,720	10,00
Appelsinsmak 59.427	0,026	0,361
Appelsinsmak 59.432	0,059	0,819
Kaliumsitrat granulært	0,324	4,500
Kalsiumfosfat dibasisk, vann- fritt - FCC	0,267	3,708
Eplesyre	0,700	9,722
Riboflavin type R	0,005	0,0694
Gul FDC 6 farge 40%	0,007	0,0972
Maltodekstrin agglomerert	5,00	69,444
Totalt	7,20	100,00

Fremstilling av appelsinsmakbase-SF ble utført i en totrinnsprosess som beskrevet nedenfor.

5 1. Fremstilling av forblanding

Alle smakbasebestanddeler bortsett fra maltodekstrin, ble tilsatt til en 390,1928 m³ Lodige-blander i den angitte rekkefølge (tabell I). Innholdet ble blandet i 3 minutter med plogsjikt i operasjon, men hakkerne avslått. En 10 g prøve ble
10 deretter tatt fra toppen av produktsjiktet gjennom sidedøren av Lodige-blanderen og underkastet riboflavin og aspartambestemmelser. Blandeprosessen ble fortsatt i ytterligere 2 minutter under identiske betingelser, og en ytterligere 10 g prøve ble tatt for aspartam og riboflavinbestemmelser.

15

2. Tilsetning av maltodekstrin

215 kg maltodekstrin ble deretter tilsatt og blandet i 1 minutt med plogene i operasjon, men hakkerne avslått. En 100 g prøve ble tatt fra toppen av Lodige-blanderen for aspartam- og riboflavinbestemmelser og romvekts- og avtappingsdensitetsmålinger. Innholdet ble deretter blandet under de samme betingelser i ytterligere ett minutt. Etter fullføring av blandingen ble 305,86 kg av smaksbasen avtappet gjennom en
20 2000 µm sikt over i en transportkasse, og 200 g prøver ble tatt fra starten, midten og slutten av avtappingen. Aspartam- og riboflavinbestemmelser, siktanalyse, Karl Fischer og fuktighetsbestemmelser ved tørketap, og romvekts- og avtappingsdensitetsmålinger ble utført.

Tabell II
"Citrucel" sukkerfri appelsinformulering

Bestanddel	g/dose	Prosent (vekt/vekt)
------------	--------	------------------------

5 "Citrucel" sukkerfri fremstilling

Metylcellulose	2,000	19,608
Maltodekstrin 10DE	1,000	9,804

Appelsinsmakbase - SF

"Orange Durarome" SF #386552	0,720	7,059
Kaliumsitrat granulært	0,324	3,176
Aspartam	0,092	0,902
Appelsinsmak 59.427	0,026	0,255
Appelsinsmak 59.432	0,059	0,578
Riboflavin type R	0,005	0,0490
Gul FDC 6 farge 40%	0,007	0,0686
Kalsiumfosfat dibasisk, vann- fritt - FCC	0,267	2,618
Maleinsyre	0,700	6,863
Maltodekstrin agglomerert	5,00	49,020
Totalt	10,20	100,00

Sluttproduktblanding1. Fremstilling av "Citrucel" sukkerfri appelsin-
sluttblanding

310 kg "Citrucel" sukkerfri fremstilling (tabell II)
5 ble tilført gjennom en sikkerhetssikt inn i traktbeholderen
som ledet inn i den 696,7728 m³ store P-K-blander. Dette ble
etterfulgt av to 372 kg mengder av appelsinsmakbase-SF. Etter
lukking av blandeventilen ble innholdet blandet i 10 minutter,
og to 100 g prøver ble tatt hver fra toppen og bunnen av
10 blanderen for metylcellulose-, aspartam- og riboflavinbestem-
melser, så vel som romvekts- og avtappingsdensiteter. Bland-
eren ble deretter tilkoblet i ytterligere 5 minutter for å
fullføre blandingsprosessen. Fire 100 g prøver ble tatt fra
15 starten, midten og slutten av avtappingen i totalt 12 avtap-
pingsprøver. Siktanalyse, fysikalske karakteristika, romvekt
og avtappingsdensiteter, dispersjonstester og bestemmelser av
aspartam, riboflavin, metylcellulose ble utført på alle
prøver. Tap ved tørking og Karl Fischer fuktighetstester,
metylcelluloseidentitet og bestemmelser av metylcellulose på
20 individuelle siktkutt ble utført bare på de midtre prøver.

P a t e n t k r a v

1. Partikkelformet, sukkerfritt, tørrblandet, volum-
5 forøkende laksativpreparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter (a) en
vannløselig celluloseeter med virksomhet som et volumforøkende
laksativ, (b) en søtningskomponent bestående av aspartam, og
(c) et dispergeringsmiddel bestående av maltodekstrin, hvori
10 de relative proporsjoner av det volumøkende laksativ og
dispergeringsmidlet og søtningsmidlet er 15-25:45-55:1 på
vektbasis.

2. Laksativpreparat ifølge krav 1,
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at preparatet også
innbefatter en appelsinsmakbase.

3. Laksativpreparat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de relative proporsjoner
20 av det volumforøkende laksativ og dispergeringsmiddel og
søtningsmiddel er 20:50:1 på vektbasis.

4. Laksativpreparat ifølge krav 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at preparatet også
25 innbefatter en appelsinsmakbase.