



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3050/87 (51) Int.Cl.5 A 61 K 31/485
 (22) Indleveringsdag: 16 jun 1987
 (41) Alm. tilgængelig: 17 dec 1987
 (45) Patentets meddelelse bkg. den: 22 nov 1993
 (86) International ansøgning nr.: -
 (30) Prioritet: 16 jun 1986 JP 141086/86

(73) Patenthaver: *Reckitt & Colman Products Limited; One Burlington Lane; London W4 2RW, GB
 (72) Opfinder: Chikamasa *Yamashita; JP, Kouzo *Ishida; JP, Gohachiro *Miyamoto; JP, Muneyoshi *Ishikawa; JP

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Buprenorphinholdigt farmaceutisk suppositorium

(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 122463

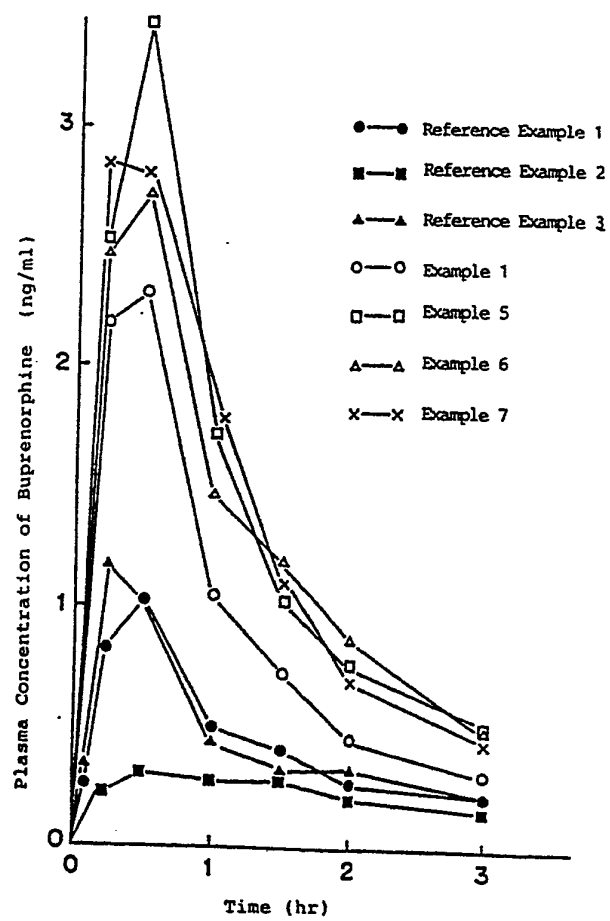
(57) Sammendrag: 3050-87

Lægemiddel i form af suppositorier, der omfatter buprenorphin eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditions-salt heraf som den aktive bestanddel og en blandingsbasis bestående af 70-95 vægt-% polyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på 200 til 20.000 og 30-5 vægt-% propylenglycol.

Suppositoriet udviser ingen irritation ved intrarectal administrering og giver hurtigt høje blodniveauer.

Fig.1

3050-87



Den foreliggende opfindelse angår et lægemiddel i form af suppositorier indeholdende N-cyclopropylmethyl-7 α -[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-endo-ethano-6,-7, 8,14-tetrahydronororipavin (i det efterfølgende betegnet buprenorphin), der er et kraftigt virkende analgetikum, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf som en aktiv bestanddel med glimrende absorption og lav irritation.

10 Buprenorphin er en kendt forbindelse, og er f.eks. omtalt side 207 i The Merck Index (10. udgave), og forbindelsen har ved kliniske undersøgelser vist sig at være et kraftigt antagonistisk analgeticum uden psychotomimetisk virkning, som sædvanligvis observeres i forbindelse med
15 narkotiske antagonistiske analgetica.

Almindelig anvendes buprenorphin i udstrakt grad som et parenteralt injektionspræparat til postoperative smerter, cancersmerter, som anesthesia, som smertestillende i forbindelse med myocardial infarkt og andre sygelige tilstande. Men injektion er ikke at foretrække til patienter, der behandles gennem længere tid f.eks. når det drejer sig om uudholdelige kroniske smerter som f.eks. cancersmerter, fordi hyppig administration er nødvendig, og
25 der er betydelig smerte i forbindelse med injektionen, og behandling hjemme er derfor heller ikke mulig.

Hvis buprenorphin på den anden side administreres peroralt, nedbrydes forbindelsen hurtigt i legemet, og en tilfredsstillende analgetisk virkning fås ikke ved den perorale dosisform. Derfor har det været et kraftigt ønske at kunne udvikle buprenorphin suppositorium.

35 Dersom buprenorphin imidlertid fremstilles i suppositorieform under anvendelse af en olieholdig base, der er et almindeligt anvendt suppositorievehikel, kan den aktive bestanddel ikke absorberes i tilstrækkelig grad, eller

dersom der anvendes en vandopløselig base (f.eks. polyethylenglycol) anvendes et andet almindeligt suppositorievehikel, absorptionshastigheden er lav og endetarmslimhinden irriteres, og på grund af disse uheldige bivirkninger, har man ikke været i stand til at fremstille anvendelige suppositorier. Indtil nu har der derfor ikke med held været anvendt intrarektal administrering af buprenorfin.

Den foreliggende opfindelse har derfor til hensigt at tilvejebringe et lægemiddel i form af suppositorier af buprenorfin, der indeholder buprenorfin eller syreadditionssaltet heraf og en blandet basis bestående af 70-95 vægt-% polyethylenglycol med en gennemsnitsmolekylvægt på 200 til 20.000 og 30 til 5 vægt-% propylenglycol.

I lyset af de ovenfor beskrevne problemer har man således med det omhandlede lægemiddel i form af suppositorier af buprenorfin været i stand til at fremstille præparater af buprenorfin blandet med et særligt vehikelpræparat, der knap nok irriterer eller skader tilførselsstedet, som udviser langvarig virkning og som har en glimrende absorptionshastighed, dersom der administreres intrarektalt.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer således hidtil ukendte suppositorier af buprenorfin, der er velegnet til intrarektal administrering.

Fig. 1 er en kurve, der viser resultaterne af sammenligning af absorptionen af de omhandlede præparater og referencepræparater i laboratoriedyr, der viser relationen mellem tiden efter administrering og koncentrationen af den aktive bestanddel i blodet.

Som det anvendte polyethylenglycol og propylenglycol ved den foreliggende opfindelse kan et hvilket som helst ma-

- teriale, der sædvanligvis anvendes inden for fagområdet, anvendes som f.eks. de, der er angivet i japansk pharmacopoe eller standarder af kemiske præparater til farmaceutiske formål uden for den japanske pharmacopoe. Som
- 5 polyethylenglycol kan anvendes produkter med gennemsnitsmolekylvægt på 200 til 20.000 eller fortrinsvis 400 til 10.000 og som eksempler kan nævnes polyethylenglycol 400, 1000, 1500, 1540, 4000 og 6000, der kan anvendes enten alene eller blandet to eller flere sammen.
- 10 I de omhandlede præparater forefindes polyethylenglycolen i en mængde på 70-95 vægt-%, og propylenglycolen i en mængde på 30-5 vægt-%, eller mere foretrukket findes polyethylenglycolen i en mængde på 85-95 vægt-% og propylenglycolen i en mængde på 15-5 vægt-%, og ved disse
- 15 blandingsforhold opnås et glimrende præparat med hensyn til nem absorption af den aktive bestanddel og reduktion af irritation ved administrering.
- 20 Blandingsforholdet mellem buprenorfin eller forbindelsens farmaceutiske acceptable syreadditionssalt og den blandede base bestående af polyethylenglycol og propylenglycol er ikke specielt begrænset, men til 100 vægtdele af den blandede base anvendes sædvanligvis buprenorfin
- 25 eller dets farmaceutiske acceptable syreadditionssalt i 0,001-0,2 vægtdele, fortrinsvis 0,005-0,16 vægtdele eller mere foretrukket 0,01-0,08 vægtdele.
- I de omhandlede præparater kan en hvilken som helst basis fremstillet ud fra polyethylenglycol og propylenglycol
- 30 anvendes, men andre komponenter kan også tilsættes. Eksempler på andre komponenter er sædvanligvis vand, stabilisatorer, antiseptiske midler, konserveringsmidler, antioxidanter, stivende midler, formgivende additiver,
- 35 farvestoffer og smagsstoffer. Blandt disse additiver anvendes de, der er sædvanlige inden for fagområdet og kan tilsættes enten alene eller sammen til det omhandlede

præparat.

Da doseringsformen af det omhandlede præparat anvendes til intrarektal administrering kan suppositorier, bløde kapsler til intrarektal administrering og salveformer eller flydende indhældninger administreres under anvendelse af en kanyle til intrarektal administrering. Disse doseringsformer kan udformes på almindelig måde.

Den foretrukne doseringsform er et suppositorie og sædvanligvis i en vægt på 0,5-3,0 g pr. stykke, det er at foretrække at blande, som den aktive bestanddel, buprenorfin eller forbindelsens farmaceutiske acceptable syreadditionssalt i en mængde på 0,2-0,8 mg. Når suppositoriet skal anvendes skal et stykke anvendes til en voksen person og administreres indtil tre gange om dagen afhængig af patientens tilstand.

Opfindelsen beskrives nærmere nedenfor under henvisning til eksemplerne, der viser fremstillingsmåden for de omhandlede suppositorier.

EKSEMPEL 1

25	propylenglycol	10	g
	polyethylenglycol 400	10	g
	polyethylenglycol 1000	30	g
	polyethylenglycol 6000	50	g
	buprenorfinhydrochlorid	43,2	mg

Efter blanding af polyethylenglycol og propylenglycol, blandedes buprenorfinhydrochloridet og opløstes, og blandingen blandedes med det for sig opvarmede og opløste polyethylenglycol 1000 og 6000. Hele blandingen anbragtes i en beholder til suppositorier, afkøledes og storknedes, og der opnåedes et suppositorie af buprenorfinhydrochlorid (suppositorievægt 1,5 g/stykke, der hver indeholdt

0,6 mg buprenorfin).

EKSEMPEL 2

5	propylenglycol	5	g
	polyethylenglycol 400	15	g
	polyethylenglycol 1000	30	g
	polyethylenglycol 6000	50	g
	buprenorfinhydrochlorid	43,2	mg

10

På samme måde som beskrevet i eksempel 1 fremstilledes et suppositorie af buprenorfinhydrochlorid (suppositorievægt 0,5 g/styk, der hver indeholdt 0,5 mg buprenorfin).

EKSEMPEL 3

	propylenglycol	15	g
	polyethylenglycol 400	5	g
	polyethylenglycol 1000	30	g
20	polyethylenglycol 6000	50	g
	buprenorfinhydrochlorid	43,2	mg

25

På samme måde som beskrevet i eksempel 1 fremstilledes et suppositorie af buprenorfinhydrochlorid (suppositorievægt 1,5 g/styk, der hver indeholdt 0,6 mg buprenorfin).

EKSEMPEL 4

	propylenglycol	30	g
30	polyethylenglycol 400	10	g
	polyethylenglycol 1000	10	g
	polyethylenglycol 6000	50	g
	buprenorfinhydrochlorid	34,6	mg

35

Til polyethylenglycol sættes buprenorfinhydrochloridet og opløstes, og blandingen blandedes med det for sig opvarmede og opløstes polyethylenglycol 1500, 4000 og 6000.

Hele blandingen anbragtes i en beholder til suppositorier, afkøledes og størknedes, og der opnåedes et suppositorie af buprenorphinhydrochlorid (suppositorievægt 2,5 g/styk, der hver indeholdt 0,8 mg buprenorfin).

5

EKSEMPEL 5

	propylenglycol	10	g
	polyethylenglycol 1000	40	g
10	polyethylenglycol 4000	20	g
	polyethylenglycol 6000	30	g
	DL- α -tocopherol	0,5	g
	buprenorphinhydrochlorid	43,4	mg

- 15 Til propylenglycol sættes buprenorphinhydrochloridet og opløstes, og blandingen blandedes med det for sig opvarmede og opløste polyethylenglycol 1000, 4000 og 6000, og yderligere tilsættes DL- α -tocopherol hertil. Efter tilstrækkelig omrøring anbragtes blandingen i en beholder
- 20 til suppositorier, der afkøledes og størknedes, og der opnåedes et suppositorie af buprenorphinhydrochlorid (suppositorievægt 1,5 g/styk, der hver indeholdt 0,6 mg buprenorfin).

25 EKSEMPEL 6

	propylenglycol	10	g
	polyethylenglycol 1000	30	g
	polyethylenglycol 6000	50	g
30	renset vand	10	g
	buprenorphinhydrochlorid	43,2	mg

- 35 Efter blanding af propylenglycol og renset vand tilsættes buprenorphinhydrochlorid og opløstes, og blandingen blandedes med det for sig opvarmede og opløstes polyethylenglycol 1000 og 6000. Hele blandingen anbragtes i en beholder til suppositorier, der afkøledes og størknedes,

og et suppositorie af buprenorphin blev fremstillet (suppositorievægt 1,5 g/styk, der hver indeholdt 0,6 mg buprenorphin).

5 EKSEMPEL 7

	propylenglycol	10 g
	polyethylenglycol 1540	60 g
	polyethylenglycol 4000	30 g
10	buprenorphinhydrochlorid	43,2 mg

Til propylenglycol sættes buprenorphinhydrochloridet og opløstes, og blandingen blandedes og omrørtes med det for sig opvarmede og opløste polyethylenglycol 1540 og 4000.

15 Hele blandingen anbragtes i en beholder til suppositorier, afkøledes og størknedes, og suppositorie af buprenorphinhydrochlorid fremstilledes (suppositorievægt 1,5 g/styk, der hver indeholdt 0,6 mg buprenorphin).

20 Referenceeksempler 1-3

Suppositorier med følgende sammensætning fremstilledes på lignende måde.

25 Referenceeksempel 1

	propylenglycol	intet
	polyethylenglycol 400	20 g
	polyethylenglycol 1000	30 g
30	polyethylenglycol 6000	50 g
	buprenorphinhydrochlorid	43,2 mg

Referenceeksempel 2

	propylenglycol	intet
	polyethylenglycol 400	20 g
5	polyethylenglycol 1000	30 g
	polyethylenglycol 6000	30 g
	Witepsol H-15 ¹⁾	20 g
	buprenorphinhydrochlorid	43,2 mg
10	[bemærkning] ¹⁾ Fedtsyret triglycerid, forhandlet under navnet Witepsol H-15® (fremstillet af Dynamit Nobel Co.).	

Referenceeksempel 3

15	propylenglycol	intet
	polyethylenglycol 1000	30 g
	polyethylenglycol 6000	50 g
	renset vand	20 g
20	buprenorphinhydrochlorid	43,2 mg

Følgende forsøg udførtes for at vise anvendeligheden af de omhandlede farmaceutiske suppositorier.

25 Forsøg 1 (sammenlignende undersøgelse af irritation)

Forsøgssuppositorier (suppositorievægt 0,1 g/styk, der hver indeholdt 0,04 mg buprenorphin) blev fremstillet ud fra sammensætningerne af eksempel 1 og 6, og referenceeksemplerne 1, 2 og 3 og et kommercielt indomethacinsuppositorie (suppositorievægt 0,1 g/styk) anvendtes som en kontrol. Disse forsøgspræparater blev omhyggeligt indført og administreret i rectum på 8 rotter hver, og dyrene blev dissekeret 4 timer efter administrering, og rectum blev observeret generelt og histologisk. Irritationen blev sammenlignet på følgende måde således som beskrevet af Sato et al. [Yakuzaigaku, Vol. 45, Nr. 4, P. 298

(1985)]. Resultaterne er angivet i tabel 1.

Irritationskarakter

- 5 0: normal 1: uendelig ringe irritation
 2: ringe irritation 3: moderat irritation
 4: kraftig irritation

TABEL 1

10

15

20

25

Forsøgslægemiddel	Totalfund	Histologisk fund
Eksempel 1	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2
Eksempel 6	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2
Referenceeksempel 1	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2
Referenceeksempel 2	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,4
Referenceeksempel 3	0,6 ± 0,4	1,2 ± 0,6
Indomethacin suppositorie ¹⁾	1,2 ± 0,3	2,4 ± 0,2

Bemærkning ¹⁾ kommercielt produkt

30 Som det klart fremgår af tabel 1 ses det omhandlede præparat at give umådelig lav irritation, både total bedømt og histologisk.

Forsøg 2 (sammenlignende undersøgelse over absorption):

35 Forsøgssuppositorier (suppositorievægt 1,5 g/styk, der hver indeholdt 0,6 mg buprenorphin) fremstilledes ud fra sammensætningerne i eksempel 1, 5, 6 og 7 og fra referen-

ceeksemplerne 1, 2 og 3. Forsøgspræparaterne indførtes omhyggeligt og administreredes i et rectum på 5 han NZW kaniner hver (der vejer 2,5 til 3,5 kg). Blodprøver blev udtaget fra den auriculære vene 5, 15, 30, 60, 90, 120 og 180 minutter efter administrering, og plasma blev opnået på almindelig måde, og indholdet af buprenorphin i plasma bestemtes ved radioimmunoforsøg, og absorptionen blev sammenlignet.

Resultaterne fremgår af fig. 1. Som det klart fremgår af resultaterne fandtes koncentrationen af buprenorphin eller dens aktive bestanddel, når de omhandlede præparater administreredes at være stærk forhøjet i blodet, og der sås en umådelig nem absorption.

15

P a t e n t k r a v :

1. Lægemiddel i form af suppositorier k e n d e t e g -
n e t ved, at det indeholder N-cyclopropylmethyl-7 α -
[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-endo-ethano-
6,-7, 8,14-tetrahydronororipavin eller forbindelsens far-
maceutiske syreadditionssalt som den aktive bestanddel og
en blandet basis bestående af 70-95 vægt-% polyethylen-
glycol med en gennemsnitsmolekylvægt på 200 til 20.000 og
30-5 vægt-% propylenglycol.

2. Lægemiddel i form af suppositorier ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den blandede basis består
af 85-95 vægt-% polyethylen glycol og 15-5 vægt-% propy-
lenglycol.

3. Lægemiddel i form af suppositorier ifølge krav 2,
k e n d e t e g n e t ved, at gennemsnitsmolekylvægten
af polyethylen glycol er 400 til 10.000.

4. Lægemiddel i form af suppositorier ifølge krav 3,
k e n d e t e g n e t ved, at indholdet af N-cyclopro-
pylmethyl-7 α -[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-
endo-ethano-6,-7, 8,14-tetrahydronororipavin eller for-
5 bindelsens farmaceutiske acceptable syreadditionssalt er
0,001-0,2 vægtdele til 100 vægtdele af den blandede basis
bestående af polyethylenglycol og propylenglycol.
5. Lægemiddel i form af suppositorier ifølge krav 4,
10 k e n d e t e g n e t ved, at dosisformen er et supposi-
torium, en blød kapsel til intrarektal administrering el-
ler en salveform eller flydende indhældningsform, der
skal administreres ved hjælp af en sprøjte til intrarek-
tal administrering.
- 15 6. Lægemiddel i form af et suppositorium ifølge krav 5,
k e n d e t e g n e t ved, at dosisformen er et suppo-
sitorium.
- 20 7. Lægemiddel i suppositorieform ifølge krav 5, k e n -
d e t e g n e t ved, at dosisformen er en blød kapsel
til intrarectal administrering eller en salveform eller
en flydende indhældningsform, der skal administreres ved
hjælp af en sprøjte til intrarektal administrering.

25

30

35

