

CH 679010 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 679010 A5

⑤① Int. Cl.⁵: A 61 K 9/48
A 61 K 31/435

// (A 61 K 31/435, 31:235, 31:04)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 1787/89

㉔ Anmeldungsdatum: 12.05.1989

㉔ Patent erteilt: 13.12.1991

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 13.12.1991

㉔ Inhaber:
Mepha AG, Aesch BL

㉔ Erfinder:
Seth, Pawan, Oberwil BL
Seth, Pyare, Pfeffingen

㉔ Vertreter:
A. Braun, Braun, Hérítier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Nifedipin enthaltende Hartgelatinekapseln und ihre Herstellung.**

⑤⑦ Die Hartgelatinekapseln enthalten das Nifedipin in gelöster Form in einem wasserlöslichen Trägerstoff, welcher selbst bei längerer Lagerungsdauer der Kapseln nicht zu Sprödigkeit oder Brüchigkeit führt; als solcher besonders geeignet sind polyoxyethylierte Derivate der Fettsäureester. Die Bioverfügbarkeit und Absorption des Nifedipins aus diesen Kapseln erweisen sich gleich gut wie jene aus den herkömmlichen Gelatinekapseln.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue, Nifedipin enthaltende Hartgelatinekapseln und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

- 5 Es waren schon Hartgelatinekapseln bekannt (DE-A 3 438 830, EP-A 182 007), in welchen das Nifedipin in einem Gemisch aus bei Raumtemperatur flüssigen, halbfesten und/oder festen Polyethylenglykolen in einem bestimmten Verhältnis vorliegt, so dass der Erstarrungspunkt und die Viskosität des Gemisches in genau definierten Bereichen zu liegen kommen. Durch das ausgewählte Mischungsverhältnis der Polyethylenglykole und die daraus folgenden Werte des Erstarrungspunktes und der Viskosität
10 wird eine Masse erhalten, welche bei leicht erhöhter Temperatur flüssig ist, bei Raumtemperatur jedoch wieder erstarrt. Dadurch kann die Masse bei leicht erhöhter Temperatur in Hartgelatinekapseln eingefüllt werden, ohne dass die Verbindungsstelle der beiden Kapselhälften danach zum Vorbeugen eines möglichen Heraussickerns der Masse durch Banderolierung oder Verklebung versiegelt werden muss.

- Die zuletzt erwähnten Ziele konnten für verschiedene Wirkstoffe auch auf anderem Weg erreicht werden (US-A 4 450 877, EP-B 49 909). Der Wirkstoff wird in einem flüssigen Medium aufgelöst, das
15 soweit erstarrt oder geliert, dass seine Flieseigenschaften verschwinden; es entsteht dadurch ein thixotropes System, das sich in Hartgelatinekapseln ebenfalls einfüllen lässt und darin erstarrt oder geliert, so dass bei Lagerung der Kapseln bei Raumtemperatur kein Herausfließen oder Heraussickern des Kapselinhaltes an der Verbindungsstelle der beiden Kapselhälften zu befürchten ist. Das flüssige
20 Medium besteht aus einem Polyethylenglykol, einem Gemisch von Polyethylenglykolen verschiedener Molekulargewichte oder einem Gemisch von Polyethylenglykol(en) mit Polyvinylacetat oder aus hydriertem Ricinusöl oder kolloidalem Siliciumdioxid.

- Die bereits bekannten Hartgelatinekapseln erfüllen zwar den Zweck insofern, als ein Herausfließen oder Heraussickern des Kapselinhaltes während der Lagerung vermieden wird, ohne dass dafür die
25 Verbindungsstelle der beiden Kapselhälften versiegelt werden müsste. Gemeinsam zeichnen sie sich dadurch aus, dass das Nifedipin in einem flüssigen Medium aus Polyethylenglykolen enthalten ist. Dies stellt jedoch einen schwerwiegenden Nachteil dar, da die Glykole, insbesondere Glycerin, Propylenglykol und die Polyethylenglykole, bekanntlich hygroskopisch sind. Wegen ihrer Hygroskopizität ziehen solche Glykole Wasser aus ihrer Umgebung an, im konkreten Fall also aus der Kapselwand. Zufolge des
30 fortschreitenden Wasserentzugs wird die Kapselwand im Laufe der Zeit, d.h. während der Lagerung, spröde und brüchig, was der effektiven Brauchbarkeit dieser Kapseln Grenzen setzt.

- Es sind andererseits Nifedipin enthaltende Weichgelatinekapseln bereits vorgeschlagen worden (US-A 3 784 684), welche im Mund verbissen werden sollen, um eine sublinguale Absorption des Wirkstoffes zu gewährleisten. Die Kapseln enthalten das Nifedipin als flüssige Mischung in einem Gemisch von
35 Polyalkylenglykol(en) und einem niederen Alkohol oder Polyalkohol. Um den bitteren Geschmack des Nifedipins im Mund zu überdecken, enthält die Mischung vorzugsweise einen Süsstoff und/oder einen Aromastoff. Das Gelatinematerial der Kapselwand enthält einen Farbstoff und eine lichtundurchlässige Substanz, um das Nifedipin vor dem Lichteinfluss zu schützen; als Beispiele davon werden das Gelborange S (Colour Index Nr. 15 985) bzw. das Titandioxid, ein Eisenoxid oder Calciumcarbonat genannt.

- Allerdings haben neuere pharmakologische und klinische Untersuchungen (J. Van Harten et al., Lancet 12.12.1987, 1363-1364) die vermeintliche oder erhoffte sublinguale Absorption des Nifedipins aus den Weichgelatinekapseln nicht bestätigen können. Die Absorption des Wirkstoffes erfolgt im wesentlichen durch den Magen, eine effektive sublinguale Absorption nach dem Verbeißen der Kapseln im
40 Munde wurde nicht festgestellt.

- Es war also bisher nicht gelungen, Nifedipin enthaltende Gelatinekapseln, insbesondere Hartgelatinekapseln, herzustellen, welche einerseits auch bei längerer Lagerungsdauer weder spröde noch brüchig werden, sondern unverändert beständig bleiben und andererseits eine rasche Aufnahme des Wirkstoffes in die Blutbahn gewährleisten.

- Es wurde nun gefunden, dass die oben umschriebenen Ziele durch eine neue Art von Nifedipin enthaltenden Hartgelatinekapseln erreicht werden, in welchen das Nifedipin in gelöster Form in einem für den menschlichen Organismus verträglichen wasserlöslichen Trägerstoff vorliegt, welcher Trägerstoff bei
50 Lagerung der Kapseln bei Raumtemperatur nicht zu Sprödigkeit oder Brüchigkeit derselben führt.

- Als wasserlöslicher Trägerstoff im obigen Sinne eignen sich besonders Polyoxyethylenglykol-fettsäureester; das sind Reaktionsprodukte der Fettsäureester mit einer gewissen Anzahl von Ethylenoxidentmolekeln, die auch unter dem Namen Fettsäurepolyethylenglykolester zu finden sind. Unter diesen werden
55 die unter dem Markennamen Cremophor® RH im Handel erhältlichen Produkte bevorzugt (Hersteller: Badische Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen am Rhein, BRD). Hergestellt werden sie durch Reaktion von beispielsweise etwa 40 (oder 60) Mol Ethylenoxid mit 1 Mol hydriertem Ricinusöl (englisch: PEG-40 hydrogenated castor oil). Demnach besteht der Hauptanteil der Produkte Cremophor® RH aus Estern von hydriertem Ricinusöl mit oxyethyliertem Glycerin; zusätzlich befinden sich darin Polyoxyethylenglykolester der Fettsäuren des hydrierten Ricinusöls.

Das Mengenverhältnis des Nifedipins und des wasserlöslichen Trägerstoffes liegt mit Vorteil bei etwa 1:10 bis 1:70 Gewichtsteilen.

- 65 Hergestellt werden die Kapseln dadurch, dass man zuerst das Nifedipin im Trägerstoff auflöst, wobei

leichtes Erwärmen des Gemisches den Auflösungsvorgang fördert. Da die Erstarrungstemperatur von beispielsweise Cremophor® RH 40 im Bereich von 20 bis 30°C liegt, empfiehlt sich ein Erwärmen auf etwa 35 bis 60°C; bei einem Verhältnis von Nifedipin/Trägerstoff von zum Beispiel 1:70 reicht eine Temperatur von etwa 35°C bereits aus, um in kurzer Zeit (etwa 1/2 Stunde) vollständige Auflösung zu bewirken. Danach wird die Lösung in Hartgelatine kapseln eingefüllt, wozu sich die üblichen Abfüllvorrichtungen für Hartgelatine kapseln vorzüglich eignen. Nach Verschliessen der Kapseln wird die Verbindungsstelle der beiden Kapselhälften mit einem Streifen von Gelatinefilm unter Verwendung einer Bänderolierungsvorrichtung versiegelt, um einem allfälligen Heraussickern des Kapselinhaltes vorzubeugen – die enthaltene Lösung bildet nämlich kein thixotropes System.

Das Material der Kapselwand kann ein Pigment oder Pigmente oder eine lichtundurchlässige Substanz, zum Beispiel Titandioxid, ein Eisenoxid oder Calciumcarbonat, beinhalten, um eine möglicherweise schädigende Lichteinwirkung auf das Nifedipin auszuschliessen.

Andererseits kann das Material der Kapselwand aus demselben Grund auch einen Farbstoff, vorzugsweise einen wasserlöslichen Farbstoff, beinhalten.

Weil es sich bei dem wasserlöslichen Trägerstoff nicht um ein Glykol handelt, konnte man von den erfindungsgemässen Kapseln erwarten, dass sie auch bei längerer Lagerungsdauer ihr ursprüngliches befriedigendes Aussehen und Beschaffenheit beibehalten würden, wie es in der Tat für verschiedene Fabrikationschargen nach einer mehrmonatlichen Lagerung festgestellt worden ist. Hingegen war es durchaus nicht zu erwarten, dass sich das Nifedipin darin gleich gut auflösen würde wie in den schon lange erprobten Polyethylenglykolen und dass es aus solchen Kapseln gleich rasch freigesetzt und im Organismus absorbiert werden würde wie aus den herkömmlichen, Polyethylenglykole enthaltenden Kapseln.

Die ausgezeichnete Bioverfügbarkeit des Nifedipins aus den erfindungsgemässen Hartgelatine kapseln geht aus vergleichenden in vivo-Untersuchungen deutlich hervor, welche im Dezember 1987 von Ian W. French and Associates Ltd. in Scarborough (Ontario, CA) an sechs männlichen Probanden durchgeführt worden sind.

Die Probanden wurden vor Beginn des Versuches über Art, Zweck und Tragweite des Versuches aufgeklärt und haben alle ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Prüfung abgegeben. Danach waren sie fachärztlich untersucht (mit ausführlichem Labor-, Drogen- und Alkoholscreening) und als gesund eingestuft worden.

Zum Vergleich gelangten die folgenden Präparate in der für Nifedipin jeweils darunter angegebenen Dosis:

A: Kapseln zu 10 mg Nifedipin, erfindungsgemäss 2×10 mg (2 Kapseln)

B: Adalat®, Kapseln zu 10 mg, Bayer AG, 2×10 mg (2 Kapseln)

C: Procardia, Kapseln zu 20 mg, Pfizer Inc., 1×20 mg (1 Kapsel)

Jeder der sechs Probanden erhielt jeweils im Abstand von einer Woche per os die oben angegebene Dosis eines der drei Präparate in einer blindlings festgelegten Reihenfolge. Danach wurden gemäss einem bestimmten Zeitplan Blutproben entnommen und daraus das Plasma gewonnen und auf die Konzentration an Nifedipin analysiert; die Analysen sind von Enseco Inc., Richmond (VA, USA) durchgeführt worden. Aus den zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Konzentrationen wurden die in der folgenden Tabelle zusammengefassten pharmakokinetischen Parameter berechnet:

– die Zeitspanne bis zur maximalen Konzentration,	$t_{\max}(\text{hrs})$
– die maximale Konzentration zur Zeit t ,	$C_{\max}(\text{ng/ml})$
– die Fläche unter der Kurve der Konzentrationen,	AUC (ng·hrs/ml)

Die Fläche AUC wurde aus den von der Zeit 0 bis zur Zeit t gemessenen Werten der Konzentration berechnet, AUC (0– t); aus denselben Werten wurde auch durch Extrapolieren die Gesamtfläche AUC (0– ∞) berechnet.

Unter Verwendung der für die Parameter $C_{\max}$ und AUC berechneten Werte wurde dann die relative Bioverfügbarkeit des Nifedipins (in %) aus den erfindungsgemässen Kapseln A, bezogen auf jene der Vergleichspräparate B und C (A/B bzw. A/C) errechnet; sie wird in der Tabelle unter $C_{\max}$ bzw. AUC angeführt.

Wie bereits erwähnt wurde, zeigen die Ergebnisse der geschilderten Untersuchungen insgesamt eine praktisch gleich hohe Bioverfügbarkeit der drei in den Vergleich einbezogenen Kapselarten; in bezug auf ihre Bioverfügbarkeit erweisen sich also die erfindungsgemässen Kapseln den bereits bekannten Präparaten äquivalent, diesen gegenüber zeichnen sie sich aber durch eine praktisch unbegrenzte Lagerungsbeständigkeit aus.

Präparat Parameter	A Erfindungsgemässe Kapseln 2 × 10 mg Nifedipin	B Adalat®-Kapseln 2 × 10 mg Nifedipin	C Procardia®-Kapseln 1 × 20 mg Nifedipin
5 $t_{\max}$ (hrs)	0,67 ± 0,44	0,53 ± 0,25	1,08 ± 1,44
$C_{\max}$ (ng/ml)	219,03 ± 115,8	233,03 ± 128,44	214,95 ± 111,47
10 Relative Biover- fügbarkeit, in %	A/B = 100,51 ± 26,4 A/C = 115,03 ± 46,11		
AUC (0-t) (ng-hrs/ml)	319,09 ± 188,86	341,80 ± 150,75	390,37 ± 150,57
15 Relative Biover- fügbarkeit, in %	A/B = 91,21 ± 17,2 A/C = 83,7 ± 30,2		
AUC (0-∞) (ng-hrs/ml)	330,68 ± 190,94	354,76 ± 149,8	411,46 ± 153,2
20 Relative Biover- fügbarkeit, in %	A/B = 91,01 ± 17,23 A/C = 82,49 ± 29,97		

Beispiel 1

25 In einem Becherglas werden 100 g polyoxyethyliertes hydriertes Ricinusöl (mit etwa 40 Oxyethyleinheiten; Handelsprodukt Cremphor® RH 40) gelegt und auf etwa 50°C erwärmt. 10 g kristallisiertes Nifedipin werden zugegeben, und das Gemisch wird bei derselben Temperatur langsam gerührt, bis sich der Wirkstoff vollständig aufgelöst und sich eine klare gelbe Lösung gebildet hat. Die Lösung wird von Hand in Hartgelatine-kapseln der Grösse 4 eingefüllt, so dass sich in jeder Kapsel eine Abfüllmenge von 200 mg und demnach auch 20 mg Nifedipin befinden. Die Kapseln werden an der Verbindungsstelle der beiden Kapselhälften mit einem Gelatinestreifen unter Verwendung einer Maschine vom Laboratoriumstypus «Quali-Seal» der Firma Elanco Products Comp., Indianapolis (IN, USA) versiegelt.

30 Für diese Kapseln wurde die Geschwindigkeit – im Vergleich mit jener der im Handel erhältlichen Weichgelatine-kapseln Adalat® der Firma Bayer AG – gemessen, mit welcher der Wirkstoff aus der Kapsel im Wasser freigesetzt wird. Hierfür wurden die übliche Auflösungsmethode und der Apparat verwendet, welche unter der Bezeichnung «Dissolution Paddle Apparatus» in der US-Parmacopoeia XX (1979) auf Seite 959 beschrieben werden; das Rührwerk war auf 100 U/Minute eingestellt, das Auflösungsmedium bestand aus 1000 ml 0,1 N Salzsäure. Nach 30 Minuten wurden dem Medium Proben entnommen und auf ihren Gehalt an Nifedipin durch Hochdruckflüssigchromatographie untersucht. Es wurde von den beiden Arten Kapseln gefunden, dass bereits nach 30 Minuten 99% an Nifedipin im Auflösungsmedium vorlagen.

Beispiel 2

45 In einem Becherglas werden 700 g Cremophor® RH 40 gelegt und auf etwa 35°C erwärmt. 10 g kristallisiertes Nifedipin werden zugegeben, und das Gemisch wird bei derselben Temperatur langsam gerührt, bis sich der Wirkstoff vollständig aufgelöst und sich eine klare Lösung gebildet hat. Die Lösung wird von Hand in Hartgelatine-kapseln der Grösse 0 eingefüllt, so dass sich in jeder Kapsel eine Abfüllmenge von 700 mg und demnach auch 10 mg Nifedipin befinden. Die Kapseln werden dann versiegelt, wie im Beispiel 1 beschrieben wird.

Patentansprüche

55 1. Nifedipin enthaltende Hartgelatine-kapseln, dadurch gekennzeichnet, dass das Nifedipin darin in gelöster Form in einem für den menschlichen Organismus verträglichen, wasserlöslichen Trägerstoff, welcher bei Lagerung der besagten Kapseln bei Raumtemperatur nicht zu Sprödigkeit oder Brüchigkeit derselben führt, vorliegt.

2. Hartgelatine-kapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der wasserlösliche Trägerstoff ein Polyoxyethylenglykol-fettsäureester (oder Fettsäurepolyethylenglykolester) ist.

60 3. Hartgelatine-kapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Polyoxyethylenglykol-fettsäureester das Reaktionsprodukt von 1 Mol hydriertem Ricinusöl mit etwa 40 Mol Ethylenoxid ist.

4. Hartgelatine-kapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Nifedipin und der wasserlösliche Trägerstoff in einem Verhältnis von 1:10 bis 1:70 Gewichtsteilen vorliegen.

65 5. Hartgelatine-kapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der Kapselwand ein Pigment oder Pigmente oder eine lichtundurchlässige Substanz enthält.

6. Hartgelatinekapseln nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Pigment oder die lichtundurchlässige Substanz aus Titandioxid, einem Eisenoxid oder Calciumcarbonat besteht.

7. Hartgelatinekapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der Kapselwand einen Farbstoff, insbesondere einen wasserlöslichen Farbstoff, enthält.

5 8. Verfahren zur Herstellung der Nifedipin enthaltenden Hartgelatinekapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Nifedipin in einem für den menschlichen Organismus verträglichem, wasserlöslichen Trägerstoff, welcher bei Lagerung der besagten Kapseln bei Raumtemperatur nicht zu Sprödigkeit oder Brüchigkeit derselben führt, auflöst, von der Lösung ein vorbestimmtes Volumen in Hartgelatinekapseln unter Verwendung einer Abfüllvorrichtung einfüllt und die Verbindungsstelle der beiden Kapselhälften durch Anbringen eines Streifens aus einem Gelatinefilm mittels einer Vorrichtung versiegelt.

10 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der wasserlösliche Trägerstoff ein Polyoxyethylenglykol-fettsäureester (oder Fettsäurepolyethylenglykolester) ist.

15 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Polyoxyethylenglykol-fettsäureester das Reaktionsprodukt von 1 Mol hydriertem Ricinusöl mit etwa 40 Mol Ethylenoxid ist.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65