



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 550 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 9/26
A 61 K 31/455

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 K / 309 507 1 (22) 26.11.87 (44) 07.11.91

- (71) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, O - 4010 Halle, DE
(72) Wenzel, Udo, Prof. Dr.; Kala, Helmut, Prof. Dr.; Fahr, Frank, Doz. Dr.; Hübner, Simone, Dipl.-Pharm.; Metzner, Jürgen, Doz. Dr.; Mann, Karl-Hartmut, Dipl.-Chem.; Wielop, Ingrid; Schubert, Eberhard, Dipl.-Pharm.; Geißler, Sabine, Dipl.-Pharm., DE
(73) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, O - 4010 Halle; Zentralinstitut für Apothekenwesen und Medizintechnik, O - 4050 Halle; VEB Arzneimittelwerk Dresden, O - 8122 Radebeul, DE
(74) siehe (71)

(54) Verfahren zur Herstellung einer Nifedipin-Arzneiform mit gleichmäßig verzögerter Wirkstofffreisetzung

(55) Nifedipin; Retardarzneimittel; hydrophile Matrix; Mischung von Polyvinylalkoholen; Therapie ischämischer Herzkrankheiten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer peroral applizierbaren Retardarzneiformulierung des Nifedipins, in der der Wirkstoff in einer hydrophilen Matrix, die aus einem Gemisch von Polyvinylalkoholen mit unterschiedlichem Vinylacetatgehalt und nichttoxischen Hilfsstoffen besteht, eingebettet ist; sie trägt wesentlich zur Verbesserung der Therapie der ischämischen Herzkrankheit bei, indem sie über einen gewünschten Zeitraum gleichmäßige Blutspiegelwerte des Wirkstoffes gewährleistet, und sie ist technologisch und ökonomisch vorteilhaft herzustellen.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung einer Nifedipin-Arzneiform mit gleichmäßig verzögerter Wirkstofffreisetzung unter Verwendung einer Polyvinylalkoholmatrix, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 5 bis 85% Nifedipin mit einer Hilfsstoffmischung, bestehend aus 5 bis 95 Gewichtsteilen eines vollverseiften Polyvinylalkoholes mit 0 bis 3% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 40 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 60 000 bis 80 000 und einer Gesamtoberfläche von größer $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ und 95 bis 5 Gewichtsteilen eines teilverseiften Polyvinylalkoholes mit 10 bis 18% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 50 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 80 000, einer Gesamtoberfläche von größer $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ und einem spezifischen Porenvolumen von größer $0,2 \text{ cm}^3/\text{g}$ vereinigt und diesem Gemisch, bezogen auf die Gesamtmasse dieser Arzneistoff-Hilfsstoffmischung, 0 bis 10% Talkum und 0 bis 15% Magnesiumstearat zusetzt.

Hierzu 1 Seite Zeichnung

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer peroral applizierbaren Arzneiform des Nifedipins mit gleichmäßig verzögerter Wirkstofffreisetzung. Die ideale orale Retardform muß ähnlich wirken wie eine intravenöse Dauerinfusion, das heißt, durch die gleichmäßige und vollständige Freisetzung des Wirkstoffes aus der Arzneiform über einen bestimmten Zeitraum wird ein konstanter therapeutischer Blutspiegel eingestellt, der eine Langzeitwirkung des Arzneimittels bei gleichzeitiger Reduzierung der Nebenwirkungen garantiert.

Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar und dient zur Herstellung eines vorzugsweise in der Therapie der ischämischen Herzkrankheit und der Hypertonie einsetzbaren Retardarzneimittels.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß man die Freisetzung von Wirkstoffen aus Arzneiformen durch Umhüllungs- oder Überzugs-, Einbettungs- und/oder Matrix- und Gerüstverfahren verzögern kann.

Die Anwendbarkeit aller dieser Verfahren ist vor allem abhängig von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes und den klinisch-pharmakologischen Anforderungen an die Retardform.

Es ist bekannt, daß hydrophobe Matrices z. B. aus PVC, Polyethylen oder Silikonharz als Gerüstsubstanz für die Retardierung schwer löslicher Arzneistoffe – wie beispielsweise Nifedipin – wenig geeignet sind, weil die auf diese Weise retardierten, in Wasser schwer löslichen Wirkstoffe in vitro und in vivo nicht vollständig und gleichmäßig freigesetzt werden können. Zur Verbesserung der Löslichkeit in Wasser und zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit wird Nifedipin beispielsweise mit oberflächenaktiven Substanzen versetzt (JP 118789), feinstgemahlen und mit Cosolventien verarbeitet (z. B. FR-012668) bzw. molekulardispers in geeigneten Trägern dispergiert (Sugimoto et al., Drug Development and Industrial Pharmacy). Diese Verfahrensweise erfordert zusätzlichen Aufwand.

Eine andere Möglichkeit, Nifedipin oder andere in Wasser schwerlösliche Arzneistoffe zu retardieren, besteht in der Verwendung einer hydrophilen Matrix. So sind vor allem Zellulose-Matrices bekannt (US 4443428, DE 3045634, DE 3246492, DE 3309516 u. a.). Die von Süß beschriebenen hydrophilen Matrices auf der Basis von Polyvinylalkoholen sind für die Retardierung von in Wasser schwer löslichen Arzneistoffen – wie beispielsweise Nifedipin – nicht geeignet. (Süß, W., Promotion B, Martin-Luther-Universität Halle 1979)

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung einer peroral applizierbaren Nifedipin-Retardarzneiform mit hoher Bioverfügbarkeit, die den Wirkstoff über einen gewünschten Zeitraum hinweg vollständig und gleichmäßig freigibt, wobei die Arzneistoffretardierung durch geeignete, industriell verfügbare, pharmazeutisch-technologisch gut zu verarbeitende Hilfsstoffe erfolgen soll.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Liberation des Arzneistoffes durch Inkorporation desselben in ein hydrophiles, unter physiologischen Bedingungen quellfähiges und erodierbares Matrixgerüst zu verzögern, wobei die Steuerung der Freisetzung des Arzneistoffes durch die eingearbeiteten hydrophilen Hilfsstoffe erfolgen soll.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß man 5 bis 85% Nifedipin mit einer Hilfsstoffmischung, bestehend aus 5 bis 95 Gewichtsteilen eines vollverseiften Polyvinylalkoholes mit 0 bis 3% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 40 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 60 000 bis 80 000 und einer Gesamtoberfläche von größer $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ und 95 bis 5 Gewichtsteilen eines teilverseiften Polyvinylalkoholes mit 10 bis 18% Vinylacetatgehalt, einem k-Wert von 50 bis 60, einer durchschnittlichen Molmasse von 80 000, einer Gesamtoberfläche von größer $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ und einem spezifischen Porenvolumen von größer $0,2 \text{ cm}^3/\text{g}$ vereinigt, der bezogen auf die Gesamtmasse dieser Arzneistoff-Hilfsstoffmischung 0 bis 10% Talkum und 0 bis 15% Magnesiumstearat zugesetzt werden; die Arzneiform kann auch durch Direktverpressung hergestellt werden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch die erfindungsgemäße Mischung zweier Polyvinylalkohole mit unterschiedlichem Vinylacetatgehalt die Nachteile der Retardierungsverfahren auf der Basis diffusionsgesteuerter hydrophober und hydrophiler Matrices überwunden werden, und daß man durch das erfindungsgemäße Verfahren eine Nifedipin-Retardarzneiform erhält, die den Wirkstoff über einen gewünschten Zeitraum hinweg gleichmäßig und vollständig in vitro und in vivo freigibt (siehe Abb. 1).

Überraschenderweise wurde weiterhin festgestellt, daß die Liberation des Nifedipins aus der erfindungsgemäßen Retardarzneiform durch die abgestimmte Ausnutzung von Erosions- und Diffusionsvorgängen dem idealen „Sustained-release-Typ“ sehr nahe kommt.

Darüber hinaus ist es ein Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens, daß die Freisetzung des inkorporierten Arzneistoffes sowohl über das Arzneistoff-Hilfsstoffverhältnis als auch über das Verhältnis der Polyvinylalkohole mit unterschiedlichem Vinylacetatgehalt untereinander in weiten Grenzen gesteuert werden kann.

Gegebenenfalls können Überzüge (z. B. zum Lichtschutz usw.) mit üblichen pharmazeutisch-technologischen Verfahren auf die Arzneiform aufgebracht werden.

Ausführungsbeispiel

300 Gewichtsteile Nifedipin werden mit 932 Gewichtsteilen Polyvinylalkohol 55/12, 400 Gewichtsteilen Polyvinylalkohol 55/03, 51 Gewichtsteilen Talkum und 17 Gewichtsteilen Magnesiumstearat gemischt. Die Mischung wird auf einer Rundläufertablettenpresse zu Tabletten von 7 mm Durchmesser und 170,0 mg Tablettenmasse verpreßt.

Abbildung

In-vitro-Freisetzung von Nifedipin aus der erfindungs-
gemäßen Arzneiform (●) im Vergleich zu einer Nifedipin-
Arzneiform (○) mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

