

19



Octrooiraad
Nederland

11 Publikatienummer: **9320021**

12 **A TERINZAGELEGGING**

21 Aanvraagnummer: **9320021**

51 Int.Cl.⁶:
**A61K 9/22, A61K 31/44,
A61K 47/34**

22 Indieningsdatum: **12.01.93**

86 Aanvraagnummer oorspronkelijke internationale
aanvraag: **PCT/GB93/00055**

87 Publicatienummer en -datum oorspronkelijke inter-
nationale aanvraag: **WO93/13773 22.07.93**

30 Voorrang:
13.01.92 GB 9200607

71 Aanvrager(s):
**Ethical Pharmaceuticals Limited te Ely,
Groot-Brittannië**

43 Ter inzage gelegd:
01.06.95 I.E. 95/11

72 Uitvinder(s):
David Trigger te Shouldham, Groot-Brittannië

74 Gemachtigde:
**Ir. L.C. de Bruijn c.s.
Nederlandsch Octrooibureau
Scheveningseweg 82
2517 KZ 's-Gravenhage**

54 **Farmaceutische samenstellingen die nifedipine bevatten en een werkwijze voor de bereiding daarvan**

57 Samenstellingen en werkwijzen voor de bereiding van farmaceutische samenstellingen worden verschaft, waarbij nifedipine in een mengsel met polyvinylpyrrolidon of een copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat en een farmaceutisch aanvaardbaar polymeer op acrylbasis als bekleding op een in water oplosbare drager wordt aangebracht. De verhouding polyvinylpyrrolidon of N-vinylpyrrolidon/vinylacetaat-copolymeer tot het gehalte nifedipine ligt in het traject van 1:1 tot 1:10 en de verhouding van het polymeer op acrylbasis tot het gehalte aan nifedipine ligt in het traject 1:4 tot 1:20. Samenstellingen worden verschaft die geschikt zijn voor het een keer per dag toedienen van nifedipine.

NL A 9320021

Deze octrooiaanvraag werd ingediend als internationale octrooiaanvraag onder de bepalingen van het Verdrag tot samenwerking inzake octrooien (PCT). De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van een Nederlandse vertaling van de oorspronkelijk in een andere taal ingediende beschrijving met conclusie(s) en tekening(en). De Nederlandse octrooiaanvraag wordt geacht te zijn ingediend op de indieningsdatum van de internationale octrooiaanvraag.

Farmaceutische samenstellingen die nifedipine bevatten en een werkwijze voor de bereiding daarvan

Beschrijving

5

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op farmaceutische samenstellingen die nifedipine bevatten en op een werkwijze voor de bereiding daarvan. In het bijzonder heeft de onderhavige uitvinding betrekking op een farmaceutische formulering voor langzame afgifte die nifedipine bevat en die een regelmatig en langdurig afgiftepatroon verschaft als deze 10 wordt toegediend en die, in de vorm die de meeste voorkeur heeft, een keer per dag kan worden toegediend. De uitvinding heeft tevens betrekking op een werkwijze voor de bereiding daarvan.

Het medicament nifedipine wordt tegenwoordig gebruikt in de vorm van een farmaceutische doseringsvorm met een snelle afgifte en met een 15 betrekkelijk langzame afgifte voor de behandeling van respectievelijk acute angina en chronische hypertensie. Het schijnt dat het voor de acute behandeling van angina gewenst is snel betrekkelijk hoge nifedipine-concentraties in plasma te verkrijgen en aan deze eis wordt tegenwoordig voldaan door een preparaat dat bestaat uit een oplossing van nifedipine en 20 polyethyleenglycol met een laag molecuulgewicht dat aanwezig is in zachte gelatine-capsules. Voor de behandeling van hypertensie schijnt het meer gewenst te zijn de plasma-nifedipine-concentraties in een veel lager concentratietraject te houden. Gemodificeerde afgiftepreparaten van het 25 middel zijn voor dit doel beschikbaar, hoewel deze het meestal nog steeds noodzakelijk maken dat meerdere doses per dag moeten worden toegediend, hetgeen zowel uit klinisch standpunt een nadeel is doordat de symptomatische regeling van de toestand niet kan worden geoptimaliseerd alsook een nadeel vanuit het oogpunt van de patiënt. Het ongemak van het meer dan 30 een keer per dag nemen van een dosering kan een gewinning met het regime van de dosering geven, hetgeen eveneens tot slechte klinische prestaties leidt.

De reden voor de twee significant verschillende soorten formuleringen is dat nifedipine als zodanig zeer slecht oplosbaar is in water. 35 Daarom beschrijven veel octrooischriften met betrekking tot systemen voor de gecontroleerde afgifte van nifedipine middelen voor het in feite vergroten in plaats van onderdrukken van de oplosbaarheid van nifedipine.

In het Europese octrooischrift nr. 0.047.899 (overeenkomend met het Canadese octrooischrift nr. 1.180.277) wordt het regelen van het oplossen

9320021

van nifedipine bereikt door het op een zodanige wijze verwerken van het materiaal, dat dit een groot specifiek oppervlak van 0,5 tot 6 m²/g krijgt. De beschrijving beschrijft de bereiding van fijne nifedipine-kristallen door malen en zeven maar niet op een andere wijze.

5 Op overeenkomstige wijze wordt in PCT/EP85/00.481 het regelen van het oplossen van nifedipine bereikt door het beperken van het specifieke oppervlak daarvan tot 0,1 tot 0,42 m²/g en het bekleden van de nifedipine-kristallen, gemengd met een gelijke hoeveelheid vulmiddel, op inerte sferoïden door middel van geschikte bindmiddelen.

10 Een verder versterken van het oplossen van nifedipine wordt bereikt door het op een zodanige wijze verwerken van het materiaal, dat het een oplossing vormt die is geadsorbeerd op een vaste base (als in Brits octrooischrift nr. 1.456.618), of dat dit een vaste oplossing (tevens bekend als co-precipitaat) vormt met polyethyleenglycol met een hoog moleculgewicht (Europese octrooiaanvraag nr. 0.220.760) of een ester of
15 ether van polyethyleenglycol (Europese octrooiaanvraag nr. 0.249.587) of met andere uitgekozen materialen, inclusief polyvinylpyrrolidon (Brits octrooischrift nr. 1.579.818).

Dit vermogen van polyvinylpyrrolidon om de oplosbaarheidskarakteristieken van bepaalde materialen te versterken door coprecipitaten met ze
20 te vormen is nu betrekkelijk goed beschreven. Tevens is algemeen geaccepteerd dat voor het vormen van dergelijke coprecipitaten de gebruikte hoeveelheid polyvinylpyrrolidon in overmaat moet zijn ten opzichte van de hoeveelheid werkzaam materiaal.

25 In het Europese octrooischrift nr. 385.582 worden farmaceutische samenstellingen beschreven waarin polyvinylpyrrolidon in een hoeveelheid kleiner dan de hoeveelheid nifedipine in feite het oplossen van nifedipine uit de gereede vaste doseringsvorm significant vertraagt. Meer in het bijzonder beschrijft EP 385.582 een farmaceutische samenstelling die
30 deeltjes omvat van een fijn verdeelde, farmaceutisch aanvaardbare, in water oplosbare drager die is bekleed met microdeeltjes nifedipine, waarbij de meerderheid van de deeltjes een deeltjesgrootte van 100 micrometer of minder heeft, bij aanwezigheid van polyvinylpyrrolidon, waarbij polyvinylpyrrolidon aanwezig is in een hoeveelheid van 10 tot 90 gew.%, gebaseerd op het gewicht van nifedipine.
35

Gevonden werd dat deze samenstellingen een langzame afgifte van nifedipine gedurende een periode van ongeveer 12 uur kunnen verschaffen, d.w.z. een mogelijke samenstelling verschaffen voor het twee keer per dag toedienen van nifedipine. Pogingen de afgifte van nifedipine uit de ta-

bletten te vertragen door het vergroten van de hoeveelheid polyvinylpyrrolidon hadden geen succes en het toevoegen van andere materialen aan het systeem verdunde het effect van polyvinylpyrrolidon en had alleen tot gevolg dat de afgifte van nifedipine uit de samenstellingen werd
5 versneld.

Acrylharsen zijn voorheen in tabletsamenstellingen gebruikt. Ze zijn echter in veel grotere relatieve hoeveelheden dan in de onderhavige uitvinding gebruikt en de verkregen samenstellingen hebben korte afgifteprofielen.

10 GB 2.229.095 beschrijft samenstellingen die nifedipine in kristallijne vorm, een hydrofiliserend middel en een vertragingsmiddel bevatten. Polyvinylpyrrolidon wordt genoemd als een hydrofiliserend middel maar er wordt geen voorbeeld gegeven. Voor een samenstelling met langdurige afgifte ligt de vereiste hoeveelheid vertragingsmiddel in het traject van
15 0,2 tot 1,5 gewichtsdelen met betrekking tot het nifedipine-gehalte. In dit document heeft polyvinylbutyraat de voorkeur als vertragingsmiddel, omdat wordt vermeld dat een kleinere hoeveelheid wordt vereist dan wanneer een acrylpolymeer wordt gebruikt.

In W086/01.717 wordt nifedipine als bekleding aangebracht door dit
20 op sucrose-granules te sproeien die eerst zijn bevochtigd met polyvinylpyrrolidon. De beklede granules worden vervolgens bevochtigd met Eudragit (een acrylpolymeer) in een verhouding van 35 gewichtsdelen Eudragit per gewichtsdeel nifedipine.

Sugimoto et al. bespreken in Drug Development and Industrial Pharmacy (1980), 6, blz. 137-160 en Chem. Pharm. Bull. (1982), 30 (12), blz. 4479-2288 het gebruik van polymeermaterialen voor het vergroten van de oplosbaarheid van PVP in coprecipitaten, hetgeen resulteert in nifedipine-formuleringen met snelle afgiftekarakteristieken. Waar PVP wordt genoemd, is de gebruikte hoeveelheid PVP in de coprecipitaten van nifedipine met PVP altijd in overmaat ten opzichte van het nifedipine-gehalte.
30

Er bestaat behoefte aan een potentieel produkt voor het een keer per dag toedienen van nifedipine. Verrassenderwijs is gebleken, dat het toevoegen van een acrylhars aan bepaalde farmaceutische samenstellingen, bijvoorbeeld degene die worden besproken in het Europese octrooischrift
35 nr. 385.582, resulteert in samenstellingen die bruikbaar kunnen worden voor het een keer per dag behandelen.

De onderhavige uitvinding verschaft een farmaceutische samenstelling die deeltjes van een fijn verdeelde, farmaceutisch aanvaardbare, in water oplosbare drager die is bekleed met een mengsel van nifedipine met poly-

vinylpyrrolidon of een copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat en een farmaceutisch aanvaardbaar polymeer op acrylbasis omvat, waarbij de gewichtsverhouding polyvinylpyrrolidon of het copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat tot het gehalte aan nifedipine in het traject
5 ligt van 1:1 tot 1:10 en de gewichtsverhouding van het polymeer op acrylbasis tot het gehalte aan nifedipine in het traject ligt van 1:4 tot 1:20.

De onderhavige uitvinding omvat tevens een werkwijze voor de bereiding van de farmaceutische samenstellingen die hiervoor zijn gedefinieerd, waarbij de werkwijze het vormen van een oplossing van nifedipine, polyvinylpyrrolidon of een copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat en een farmaceutisch aanvaardbaar polymeer op acrylbasis (dat bijvoorbeeld een acrylhars kan zijn) in een geschikt oplosmiddel, het
10 bekleden van deeltjes van een fijn verdeelde, farmaceutisch aanvaardbare, in water oplosbare drager die onoplosbaar is in het oplosmiddel met de oplossing en het verdampen van het oplosmiddel van het oppervlak van de beklede dragerdeeltjes omvat.
15

In de onderhavige beschrijving zal het copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat worden aangeduid als een "N-vinylpyrrolidon-copolymeer". Een geschikt voorbeeld van een dergelijk copolymeer is Kollidon VA 64, dat verkrijgbaar is bij BASF.
20

Alle verhoudingen zijn gewichtsverhoudingen. Bij voorkeur ligt de verhouding van het polymeer op acrylbasis tot het gehalte aan nifedipine in het traject 1:5 tot 1:12. Met de meeste voorkeur ligt deze verhouding
25 in het traject 1:6 tot 1:10.

Verder heeft het de voorkeur dat de verhouding van het gehalte polyvinylpyrrolidon of N-vinylpyrrolidon-copolymeer in de samenstelling ten opzichte van het gehalte aan nifedipine in het traject ligt van 1:2 tot 1:8. Met de meeste voorkeur ligt deze verhouding in het traject 1:2 tot
30 1:5. Een bijzonder voordelige verhouding is 1:4.

In een uitvoeringsvorm van de uitvinding, die zeer veel voorkeur heeft, is het nifedipine in een hoofdzakelijk amorfe vorm in de samenstelling aanwezig. Aangenomen wordt dat de samenstelling uit een in hoge mate amorfe laag van een vaste oplossing van polyvinylpyrrolidon (of N-vinylpyrrolidon-copolymeer), nifedipine en een polymeer op acrylbasis
35 bestaat, die als bekleding op de drager is aangebracht en dat deze verschilt van nifedipine dat een kristallijne vorm heeft. De uitvinding dient echter niet te worden beperkt door theoretische overwegingen en de mogelijkheid wordt niet uitgesloten dat enig nifedipine een kristalstruk-

tuur kan hebben.

Bij het eigen SEM (scanning electron microscoop) onderzoek werd geen kristallijn nifedipine waargenomen.

5 Bij voorkeur heeft de hoeveelheid medicijn, die wordt afgegeven uit een samenstelling volgens de uitvinding in een in vitro oplosproef een lineair verband met de tijd in plaats van een kwadratisch verband met de tijd.

10 Met voordeel kunnen doseereenheden, die worden gevormd uit een samenstelling volgens de uitvinding, gedurende 8 uur of langer een hoofdzakelijk lineaire afgifte van nifedipine verschaffen.

15 De farmaceutisch aanvaardbare, in water oplosbare drager kan iedere drager zijn die gewoonlijk wordt gebruikt bij de bereiding van farmaceutische samenstellingen, bijvoorbeeld lactose, sucrose, mannose, sorbitol of mengsels daarvan. De farmaceutisch aanvaardbare, in water oplosbare drager heeft bij voorkeur een deeltjesgrootte die kleiner is dan 250 micrometer en heeft bij voorkeur tevens een specifiek oppervlak dat groter is dan $0,5 \text{ m}^2/\text{gram}$.

20 Hoewel polyvinylpyrrolidon en N-vinylpyrrolidon-copolymeren bekend zijn als bindmiddelen voor toepassing bij de bereiding van verschillende farmaceutische samenstellingen hebben deze materialen, wanneer ze worden gebruikt in de gehalten die hierin zijn beschreven en wanneer ze samen met het polymeer op acrylbasis zijn opgenomen op de wijze die is beschreven, een specifiek effect op het regelen van de oplossnelheid en afgiftesnelheid van nifedipine uit de beklede dragerdeeltjes.

25 Het farmaceutisch aanvaardbare polymeer op acrylbasis dat is opgenomen in de farmaceutische samenstellingen volgens de onderhavige uitvinding kan ieder geschikt farmaceutisch aanvaardbaar polymeer op acrylbasis zijn. Met een polymeer op acrylbasis wordt een polymeer bedoeld waarvan de monomeereenheden hoofdzakelijk of volledig uit acryl- of allyl- acrylaatgroepen bestaan. Kleine hoeveelheden, b.v. tot 10 gew.%, comonomer kunnen aanwezig zijn. Het polymeer op acrylbasis kan kationogeen, niet ionogeen of anionogeen zijn en kan bijvoorbeeld een polyacrylaat, 30 een polymethacrylaat of een copolymeer van acryl- en methacrylzuuresters zijn. Ieder van deze kan een laag gehalte aan quaternaire ammoniumgroepen bevatten. Niet ionogene polymeren op acrylbasis, zoals acrylharsen, hebben de meeste voorkeur. Voorbeelden van geschikte polymeren op acrylbasis is de gehele reeks die door Rohm Pharma GmbH onder de merknaam EUDRAGIT 35 in de handel wordt gebracht.

Bij het uitvoeren van de werkwijze volgens de onderhavige uitvinding

9320021

kan de in water oplosbare drager in een eentrapswerkwijze of op een stapsgewijze manier met nifedipine/polyvinylpyrrolidon/polymeer op acrylbasis worden bekleed. De gehele oplossing kan bijvoorbeeld in een trap als bekleding op de drager worden aangebracht, of anders en met voorkeur
5 kan een deel van de oplossing als bekleding op de drager worden aangebracht en kan het mengsel worden gegraneerd en gedroogd, gevolgd door bekleden van het droge granulaat met het resterende deel van de oplossing en drogen en granuleren van het verkregen mengsel. Deze stapsgewijze werkwijze kan in meer dan twee stappen worden uitgevoerd.

10 Het oplosmiddel dat bij de werkwijze volgens de uitvinding wordt gebruikt moet een oplosmiddel voor nifedipine, polyvinylpyrrolidon en het polymeer op acrylbasis zijn, maar moet de farmaceutisch aanvaardbare drager niet oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen zijn klein alifatische alcoholen, dichloormethaan of chloroform. Het oplosmiddel dat
15 met de meeste voorkeur wordt gebruikt is chloroform.

Het oplosmiddel verdampt van het oppervlak van de beklede dragerdeeltjes en laat aldus nifedipine bij aanwezigheid van polyvinylpyrrolidon en het polymeer op acrylbasis als bekleding op de deeltjes van de fijn verdeelde, farmaceutisch aanvaardbare, in water oplosbare drager
20 achter. Zoals is genoemd heeft het de voorkeur dat nifedipine in deze bekleding amorfe in plaats van kristallijne kenmerken vertoont.

De farmaceutische samenstelling volgens de onderhavige uitvinding kan op gebruikelijke wijze tot een vaste eenheidsdoseringsvorm, zoals tabletten of capsules, worden geformuleerd. Bij de bereiding van dergelijke formuleringen kunnen gebruikelijke toevoegsels, zoals smeermiddelen, bindmiddelen, stabiliseermiddelen enz., worden gebruikt.
25

De farmaceutische samenstellingen volgens de onderhavige uitvinding hebben een goede stabiliteit en zijn eenvoudig te reproduceren. Tijdens de bereiding van de samenstellingen is malen niet vereist en hierdoor
30 wordt de vorming van nifedipine-stof vermeden.

Er moet worden begrepen dat droge maaltechnieken langdradig en duur zijn en verder dat de stof van een medicijn zoals nifedipine mogelijk gevaarlijk is. De werkwijze volgens de onderhavige uitvinding verschaft dus een goedkope en eenvoudige weg naar de bereiding van een farmaceutische samenstelling die nifedipine bevat.
35

De onderhavige uitvinding zal verder worden beschreven met betrekking tot de volgende voorbeelden en de begeleidende tekeningen, waarin:

Figuur 1 de afgiftesnelheid van nifedipine bij in vitro oplostests uit de tabletten van de voorbeelden I tot en met IV illustreert;

9320021

Figuur 2 het gemiddelde nifedipine-gehalte in bloed illustreert dat wordt verkregen na toediening van een tablet, zoals in voorbeeld III wordt beschreven, in vergelijking met twee andere samenstellingen, aan menselijke vrijwilligers; en

5 Figuren 3 tot en met 5 SEM-foto's zijn van granules volgens de uitvinding.

Experimenteel

Nifedipine en polyvinylpyrrolidon (PVP) werden opgelost in chloroform (nominale hoeveelheid van 0,15 ml chloroform per tablet die een nominaal gehalte van 30 mg nifedipine bevat) en met gebruik van een propellermenger gemengd. Acrylhars (Eudragit RS 100) werd opgelost in de verkregen oplossing en er werd 10 minuten gemengd.

Lactose werd in een meng-granuleerinrichting gebracht en met de helft van de nifedipine/acrylhars-oplossing gegraneleerd. Het mengen werd tot een minuut na het toevoegen van de oplossing voortgezet, waarna de menger werd stopgezet, de kom werd afgekrabd, de menger opnieuw werd gestart en het natte granulaat nog vier minuten werd gemengd. Het verkregen natte granulaat werd vijftien minuten bij een ingangstemperatuur van de lucht van 60°C in een gefluïdiseerd bed gedroogd.

Droog granulaat uit de eerste trap werd teruggevoerd naar de meng/granuleerinrichting en opnieuw gegraneleerd met de rest van de nifedipine/acrylhars-oplossing en het verkregen granulaat werd een minuut gemengd. De menger werd stopgezet, de wanden van de kom werden afgekrabd, de menger werd opnieuw gestart en het natte granulaat werd nog vier minuten gemengd. Het verkregen natte granulaat werd tien minuten bij een ingangstemperatuur van de lucht van 60°C in een gefluïdiseerd bed gedroogd.

Het verkregen droge granulaat werd door een zeef van roestvast staal met openingen van 1 mm gezeefd en bij een ingangstemperatuur van de lucht van 60°C in een gefluïdiseerd bed gedroogd.

Geschikte hoeveelheden gehydrogeneerde ricinusolie en gezuiverde talk, die als smeermiddel worden gebruikt, werden aan het droge granulaat toegevoegd en tien minuten in een menginrichting met een Y-vormige kegel gemengd.

Het verkregen gesmeerde granulaat werd tot tabletten geperst.

Voorbeeld I

Bereiding van een samenstelling die een acrylpolymeer en nifedipine in

een gewichtsverhouding van 1:12 bevat

Onder toepassing van de algemene werkwijze die hierboven is beschreven werden tabletten met de volgende samenstelling bereid:

	<u>Gewichtsdelen</u>
5	
Nifedipine	30,0
Polyvinylpyrrolidon	7,5
Lactose	300,0
Acrylpolymeer (Eudragit RS)	2,5
10 Gehydrogeneerde ricinusolie	3,5
Gezuiverde talk	7,1

In vitro oplostests werden uitgevoerd onder toepassing van de USP oplostest-inrichting 2, waarbij bij 37°C met een roersnelheid van 50 opm
15 werd gewerkt en een oplossing in water van 2,5% gew./vol. natriumdodecylsulfaat werd gebruikt als het testmedium voor het oplossen.

De afgiftesnelheid van nifedipine uit deze tabletten in deze oplostests is uitgezet in figuur 1.

20 Voorbeeld IIBereiding van een samenstelling die een acrylpolymeer en nifedipine in een gewichtsverhouding van 1:8,57 bevat

Onder toepassing van de algemene werkwijze die hierboven is beschreven werden tabletten met de volgende samenstelling bereid:

	<u>Gewichtsdelen</u>
25	
Nifedipine	30,0
Polyvinylpyrrolidon	7,5
Lactose	300,0
30 Acrylpolymeer (Eudragit RS)	3,5
Gehydrogeneerde ricinusolie	3,5
Gezuiverde talk	7,1

Oplostests werden volgens de werkwijze van voorbeeld I uitgevoerd en
35 de resultaten zijn uitgezet in figuur 1.

Voorbeeld IIIBereiding van een samenstelling die een acrylpolymeer en nifedipine in een gewichtsverhouding van 1:6,67 bevat

9320021

Onder toepassing van de algemene werkwijze die hierboven is beschreven werden tabletten met de volgende samenstelling bereid:

	<u>Gewichtsdelen</u>
5 Nifedipine	30,0
Polyvinylpyrrolidon	7,5
Lactose	300,0
Acrylpolymeer (Eudragit RS)	4,5
Gehydrogeneerde ricinusolie	3,5
10 Gezuiverde talk	7,1

Oplostests werden volgens de werkwijze van voorbeeld I uitgevoerd en de resultaten zijn uitgezet in figuur 1.

15 Voorbeeld IV

Bereiding van een samenstelling die een acrylpolymeer en nifedipine in een gewichtsverhouding van 1:4,7 bevat

Onder toepassing van de algemene werkwijze die hierboven is beschreven werden tabletten met de volgende samenstelling bereid:

20

	<u>Gewichtsdelen</u>
Nifedipine	30,0
Polyvinylpyrrolidon	7,5
Lactose	300,0
25 Acrylpolymeer (Eudragit RS)	6,38
Gehydrogeneerde ricinusolie	3,5
Gezuiverde talk	7,1

Oplostests werden volgens de werkwijze van voorbeeld I uitgevoerd en 30 de resultaten zijn uitgezet in figuur 1.

Tabel A geeft de gegevens van de oplostest van de voorbeelden I tot en met IV in tabelvorm en toont het oplosprofiel over een iets langere periode dan figuur 1. De tabel geeft tevens de tijdsduur tot een afgifte van 50% (T_{50}) voor iedere formulering. De T_{50} -waarden van deze formuleringen tonen dat het bruikbare preparaten zijn voor een toediening van 35 een keer per dag. In het bijzonder de formuleringen van de voorbeelden II en III met T_{50} -waarden rond 7 uur zijn zeer bruikbaar.

Voorbeeld VBereiding van een samenstelling die een acrylpolymeer en nifedipine in een gewichtsverhouding van 1:7,5 bevat

Onder toepassing van de algemene werkwijze die hierboven is beschreven werden tabletten met de volgende samenstelling bereid:

	<u>Gewichtsdelen</u>
Nifedipine	30,0
Polyvinylpyrrolidon	7,5
10 Lactose	300,0
Acrylpolymeer (Eudragit RS)	4,0
Gehydrogeneerde ricinusolie	3,5
Gezuiverde talk	7,1

15 De tabletten van dit voorbeeld werden gebruikt in een test die hier-na is beschreven.

Tabel A

20	Tijd (uur)	Voorbeeld I	Voorbeeld II	Voorbeeld III	Voorbeeld IV
	Profiel van de oplostest: gemiddeld percentage afgegeven uit 6 identieke tabletten op tijdstip (uur)				
25	1,0			7	4
	1,5	16	10		
	2,0			15	6
	3,0	31	18	22	10
	4,0			28	14
30	4,5	48	29		
	5,0			35	19
	6,0	70	42	45	24
	7,0			52	32
35	7,5	84	57		
	8,0			62	37
	9,0		73		
	10,0			77	
	10,5		85		
	12,0			86	
40	16,0				80
	17,0				85
	T ₅₀ **	4,6	6,8	6,8	11,4

45

**T₅₀ = tijdsduur tot een afgifte van 50%

De in vitro oploswerkwijze die werd gebruikt in deze tests bleek

9320021

resultaten te geven die zeer bevredigend overeenkomen met in vivo resultaten over een breed traject aan afgiftesnelheden.

Voorbeeld VI

5 Tabel B toont de resultaten van in vitro oplostests die zijn uitgevoerd als in voorbeeld I-IV bij drie ladingen op ontwikkelingsschaal met gewichtsverhoudingen polyvinylpyrrolidon tot nifedipine van 1:7,9, 1:4 en 1:2,7. Het acrylpolymeer (Eudragit RS) in iedere formulering van de lading had een gewichtsverhouding van 1:6,67 met betrekking tot nifedipine. Lading nr. 2 was equivalent met de formulering van voorbeeld III.

Tabel B

Lading nr. PVP:N-verhouding	1 1:7,9	2 1:4	3 1:2,7
Tijd (uur)	% afgegeven nifedipine		
0,25	2	2	1
0,5	3	4	4
1	8	7	5
2	13	13	11
3	21	21	16
4	30	26	22
5	36	33	26
6	42	40	29
7	49	48	33
8	55	57	39

Afgiftekarakteristieken

Er werd gevonden dat het afgifteprofiel van het medicament uit samenstellingen volgens de onderhavige uitvinding een nulde-orde kinetiek volgt. Dit is in tegenstelling met produkten volgens de stand der techniek, waarvoor het produkt niet lineair is vanwege de door diffusie gecontroleerde afgifte van het medicament. Het lineaire afgifteprofiel heeft een significant voordeel, omdat een constante toevoersnelheid van het medicament naar het lichaam resulteert in betrekkelijk constante hoeveelheden in het bloed. Bij de behandeling van chronische hartaandoeningen met nifedipine is dit bijzonder voordelig. Verder kunnen de bijwerkingen die zijn geassocieerd met het gebruik van nifedipine worden verminderd, omdat deze vaak zijn geassocieerd met pieken in de hoeveelheid nifedipine in het bloed.

Statistische analyse van afgifte-gegevens van ladingen tabletten die zijn onderworpen aan de in vitro oplostest tonen dat het patroon van de

9320021

medicijnafgifte uit tabletten volgens de onderhavige uitvinding een hoofdzakelijk nulde-orde afgiftekinetiek volgt. Met andere woorden, het verband tussen de hoeveelheid medicijn die wordt afgegeven en de tijd is lineair. Dit betekent dat de hoeveelheid medicijn die beschikbaar is voor
5 absorptie redelijk constant is gedurende een periode.

De afgifte-gegevens uit afzonderlijke identieke tabletten zijn volgens vergelijkingen weergegeven in een model, voorstellende:

- (a) het lineaire verband van de hoeveelheid afgegeven medicijn (Q) als een functie van de tijd (t) in de in vitro oplostest (Qat) en
10 (b) het verband tussen de hoeveelheid afgegeven medicijn (Q) en de wortel uit de tijd (\sqrt{t}) in de in vitro oplostest ($Q\alpha\sqrt{t}$) vanaf het begin tot een mate van ten minste 70% afgifte uit het produkt in ieder geval.

1. De relatieve juistheid van het overeenkomen van de experimentele
15 resultaten met ieder van de modellen wordt bepaald aan de hand van de correlatiecoëfficiënt van het produktmoment van Pearson (r-waarde) voor iedere afzonderlijk geteste tablet.

2. Iedere r-waarde wordt aan de hand van de volgende berekening omgezet in de Z-waarde van Fisher:

$$20 \quad Z = 0,5 \ln \frac{1+r}{1-r}$$

3. De veelvoud aan waarden van 'Z' die worden verkregen uit de afzonderlijke resultaten van het oplossen van de tabletten van het lineaire en
25 kwadratische verband met de tijd worden vervolgens vergeleken met gebruik van standaard parametrische statistische werkwijzen, bijvoorbeeld tweemonster-t-tests of de een-weg-analyse van de variantie (ANOVA) test, voor het bepalen van de statistische significantie van het verschil van de juistheid van het overeenkomen van de experimentele gegevens met ieder
30 van deze relaties.

Met een lineair verband bedoelen we een verband waarbij aan een of aan beide van de volgende voorwaarden wordt voldaan:

a) de rekenkundig gemiddelde waarde van Z uit meerdere resultaten van de afgifte van het medicijn die overeenkomen met het lineaire verband
35 is groter dan de rekenkundig gemiddelde waarde van Z uit meerdere resultaten van de afgifte van het medicijn die overeenkomen met het verband uit de wortel van de tijd en/of

b) in de t-test (of ANOVA) is de significantie van het verschil (eenzijdig) gelijk aan of kleiner dan een waarde van $p=0,5$.

40 Een dergelijke p-waarde vertegenwoordigt de situatie waarbij er een

waarschijnlijkheid van 95% is dat het overeenkomen van de experimentele afgifte-resultaten met het lineaire model beter is dan met model het model van de wortel uit de tijd.

De resultaten van de statistische analyse op de gegevens van de 5 ladingen is weergegeven in tabel C. De ladingen vertegenwoordigen een formuleringsserie die Eudragit (als polymeer op acrylbasis) over een traject bevatten. Ze vertegenwoordigen tevens een bereiding op ontwikkelingschaal (3300 tabletten) tot een bereiding op produktieschaal (113.000 tabletten): in ieder geval geven de resultaten aan dat de juist- 10 heid van het overeenkomen van de in vitro afgifte-gegevens met het nulde-orde model beter is dan met het verband met de wortel uit de tijd.

De gegevens tonen dat het mogelijk is een nulde-orde afgifte van het medicijn uit de tabletten te krijgen a) bij een reeks van formuleringen en b) wanneer men de tabletten ofwel in het laboratorium (ladingen op ontwikkelingsschaal) bereid of in een gebruikelijke farmaceutische bereidingsinrichting op produktieschaal.

Voorbeeld VII

Figuur 2 illustreert de hoeveelheden intact nifedipine, d.w.z. medicijn dat niet aan enige vorm van metabolisme blootgesteld is geweest en dat in de chemische vorm waarin het is toegediend in de bloedcirculatie aanwezig is, na enkelvoudige doses van 10 mg van een onmiddellijk afgeevende formulering (gemarkt als Imm rel caps) of 30 mg in de vorm van de tabletten van voorbeeld III of in de vorm van Procardia XL tabletten, hetgeen een nifedipine-produkt met gecontroleerde afgifte is dat in de USA als een osmotisch gereguleerde inrichting (gemarkt als osmotische tab 30 mg) in de handel wordt gebracht.

Het profiel van het gehalte in het bloed versus de tijd voor het produkt van voorbeeld III toont de volgende voordelen:

- i) het toont een verlenging van de afgifte van nifedipine en absorptie in het lichaam vergeleken met het onmiddellijk afgeevende produkt;
- ii) het heeft niet de aanvankelijke vertragingstijd die wordt getoond door het produkt in de vorm van de osmotisch gereguleerde inrichting en
- iii) het kan een gecontroleerde afgifte van nifedipine verschaffen, op een wijze die de klinische bruikbaarheid van het produkt suggereert wanneer dit een keer per dag wordt toegediend.

Voorbeeld VIII

Drie reeksen granules werden bereid volgens (a) voorbeeld II in een kleine lading van 3000 tabletten (reeks 1), (b) voorbeeld II in een lading van 113.000 tabletten (reeks 2) en (c) voorbeeld III (behalve de droogstap) in een lading van 3300 tabletten (reeks 3). De reeksen werden gebruikt bij een onderzoek met een scanning-electron-microscoop. De granules in reeks 3 werden op een schotel gedroogd in plaats van in een gefluïdiseerd bed.

De granules werden geplaatst en onderzocht met gebruik van een ISI 100A scanning-electron-microscoop met een versnellingsspanning van 10 kV bij een werkafstand van 20 mm.

Drie velden van ieder monster werden bij een vergroting van x 1250 onderzocht. De resultaten van de vergroting in alleen veld 1 worden ge-

toond in de foto's van de figuren 3 tot en met 5 (figuur 3 = reeks 1, figuur 4 = reeks 2, figuur 5 = reeks 3). De twee andere velden hadden een overeenkomstig voorkomen. Alle drie de reeksen gaven het voorkomen van standaard tabletgranules. Er werden geen nifedipine-kristallen waargenomen op de bekeken velden, hetgeen aangeeft dat nifedipine in de amorfe fase aanwezig is.

Conclusies

1. Farmaceutische samenstelling die deeltjes omvat van een fijn verdeelde, farmaceutisch aanvaardbare, in water oplosbare drager die is
5 bekleed met een mengsel van nifedipine met polyvinylpyrrolidon of een copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat en een farmaceutisch aanvaardbaar polymeer op acrylbasis, waarbij de gewichtsverhouding van polyvinylpyrrolidon of het copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat tot het gehalte aan nifedipine in het traject ligt van 1:1 tot
10 1:10 en de gewichtsverhouding van het polymeer op acrylbasis tot het gehalte aan nifedipine in het traject ligt van 1:4 tot 1:20.

2. Samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de verhouding van het polymeer op acrylbasis tot het gehalte aan nifedipine in het traject ligt
15 van 1:5 tot 1:12.

3. Samenstelling volgens conclusie 1 of conclusie 2, waarbij de verhouding van het polymeer op acrylbasis tot het gehalte aan nifedipine in de samenstelling in het traject van 1:6 tot 1:10 ligt.
20

4. Samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de verhouding van het gehalte polyvinylpyrrolidon of het copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat tot het gehalte aan nifedipine in de samenstelling in het traject ligt van 1:2 tot 1:8.
25

5. Samenstelling volgens conclusie 4, waarbij de verhouding polyvinylpyrrolidon of het copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat in het traject ligt van 1:2 tot 1:5.

30 6. Samenstelling volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij de hoeveelheid nifedipine die is afgegeven uit de tabletten van de samenstelling in een in vitro oplostest een beter lineair verband heeft met de tijd dan met de wortel uit de tijd.

35 7. Samenstelling volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij nifedipine in amorfe vorm aanwezig is.

8. Samenstelling volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij de farmaceutisch aanvaardbare, in water oplosbare drager een deeltjes-

grootte heeft die kleiner is dan 250 μm .

9. Samenstelling volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij de farmaceutisch aanvaardbare, in water oplosbare drager lactose, sucrose
5 of mannose of een mengsel van twee of meer daarvan is.

10. Samenstelling volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij de farmaceutisch aanvaardbare drager een oppervlak heeft dat groter is dan 0,5 m^2/g .

10

11. Samenstelling volgens een van de voorgaande conclusies, die de vorm heeft van een vaste eenheidsdoseringsvorm.

12. Samenstelling volgens conclusie 11, waarbij de vaste eenheids-
15 doseringsvorm een tablet of een capsule is.

13. Werkwijze voor de bereiding van een farmaceutische samenstelling die nifedipine als werkzaam middel, polyvinylpyrrolidon of een copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat en een farmaceutisch aanvaardbaar
20 polymeer op acrylbasis bevat, waarbij de gewichtsverhouding van polyvinylpyrrolidon of het copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat tot het gehalte aan nifedipine in het traject ligt van 1:1 tot 1:10 en de gewichtsverhouding van het polymeer op acrylbasis tot het gehalte aan nifedipine in het traject ligt van 1:4 tot 1:20, welke werkwijze het
25 oplossen van nifedipine, polyvinylpyrrolidon of het copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat en het farmaceutisch aanvaardbare polymeer op acrylbasis in een geschikt oplosmiddel voor het vormen van een oplossing, het bekleden van deeltjes van een fijn verdeelde, farmaceutisch aanvaardbare, in water oplosbare drager die niet oplosbaar is in
30 het oplosmiddel met de oplossing en het verdampen van het oplosmiddel van de beklede dragerdeeltjes omvat.

14. Werkwijze volgens conclusie 13, waarbij de in water oplosbare drager stapsgewijs met de oplossing wordt bekleed.

35

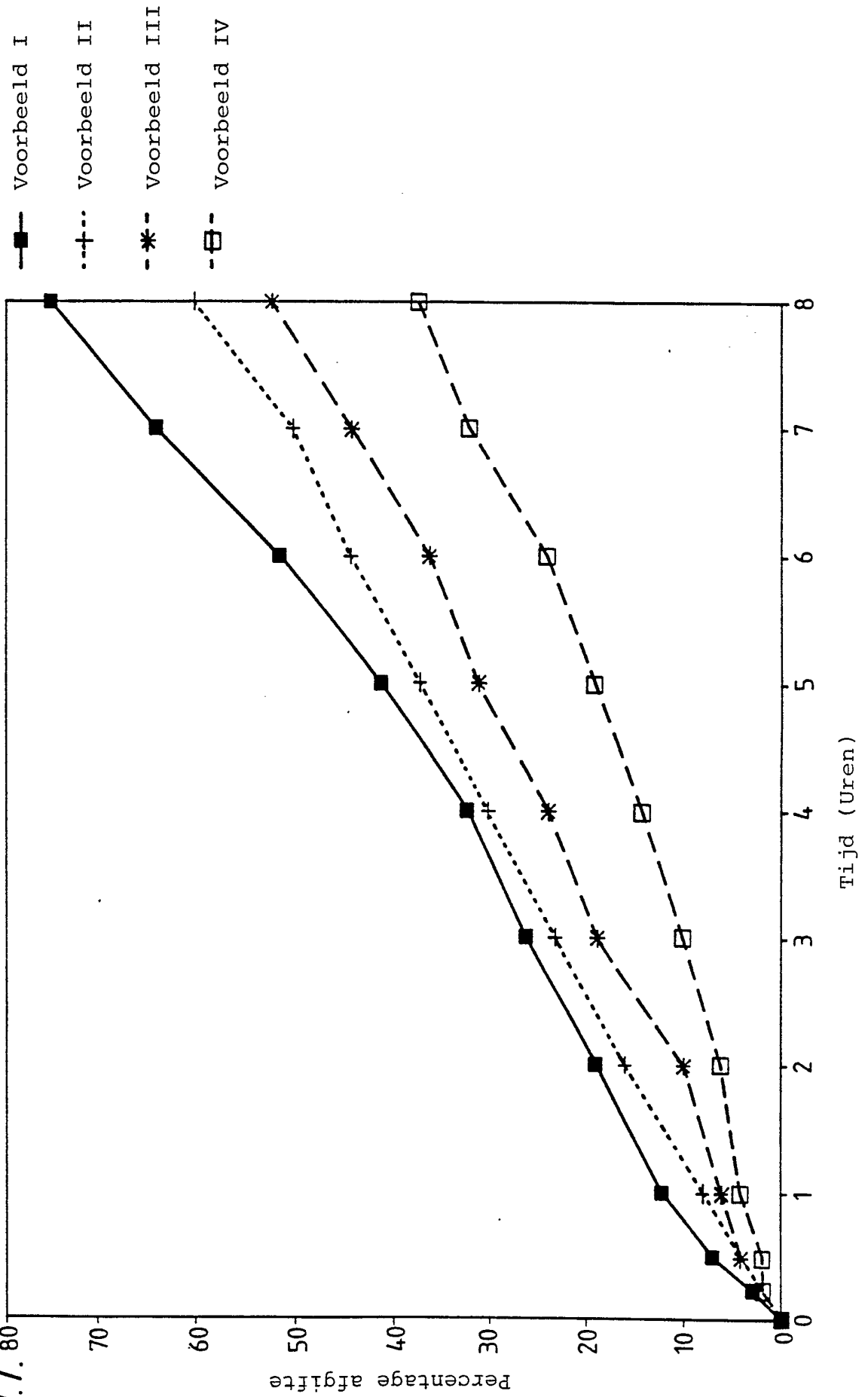
15. Werkwijze volgens conclusie 13 of 14, waarbij het oplosmiddel een klein alifatische alcohol, dichloormethaan of chloroform is.

16. Werkwijze volgens een van de conclusies 13 tot en met 15, waar-

bij de gewichtsverhouding polyvinylpyrrolidon of copolymeer van N-vinylpyrrolidon en vinylacetaat tot het gehalte aan nifedipine 1:2 tot 1:5 draagt.

- 5 17. Werkwijze volgens een van de conclusies 13 tot en met 16, waarbij de beklede deeltjes tot een vaste eenheidsdoseringsvorm worden gevormd.

Fig.1.



9320021

Fig. 2.

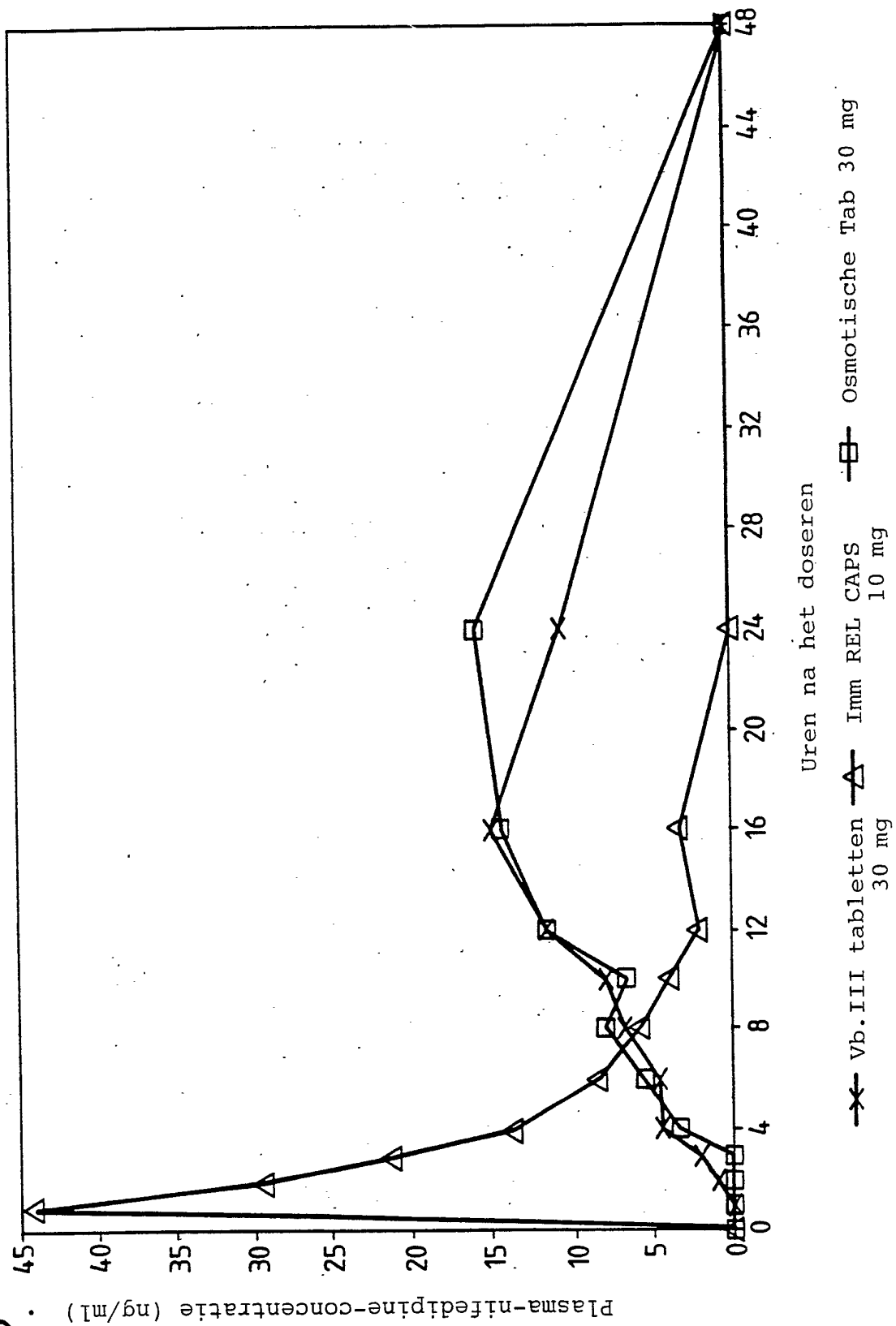


Fig.3.

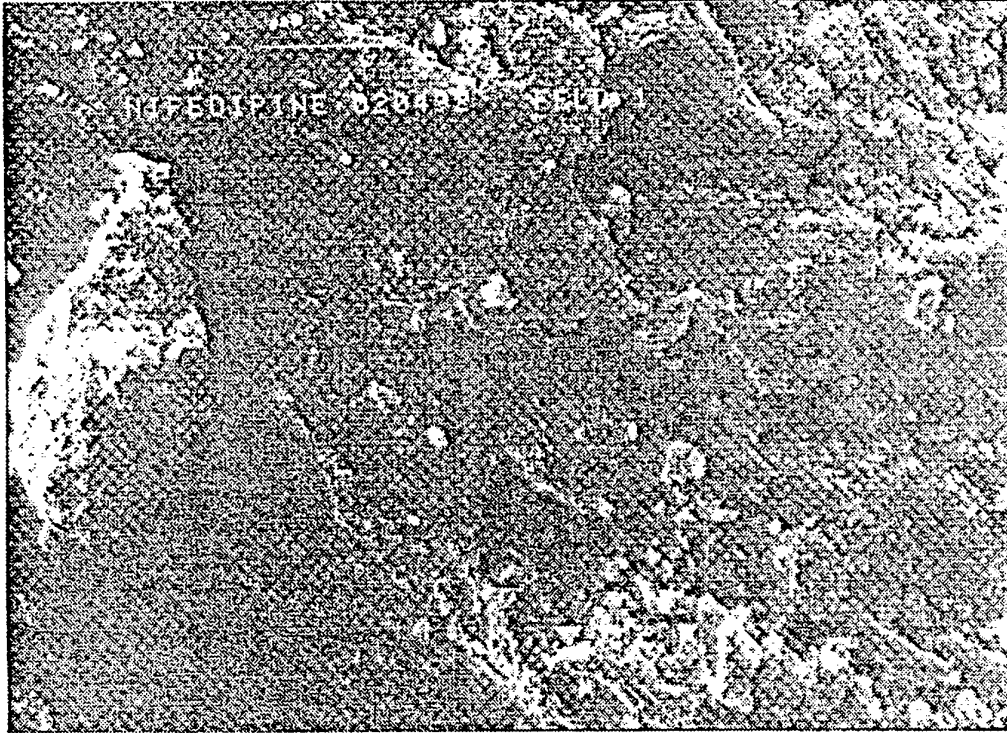
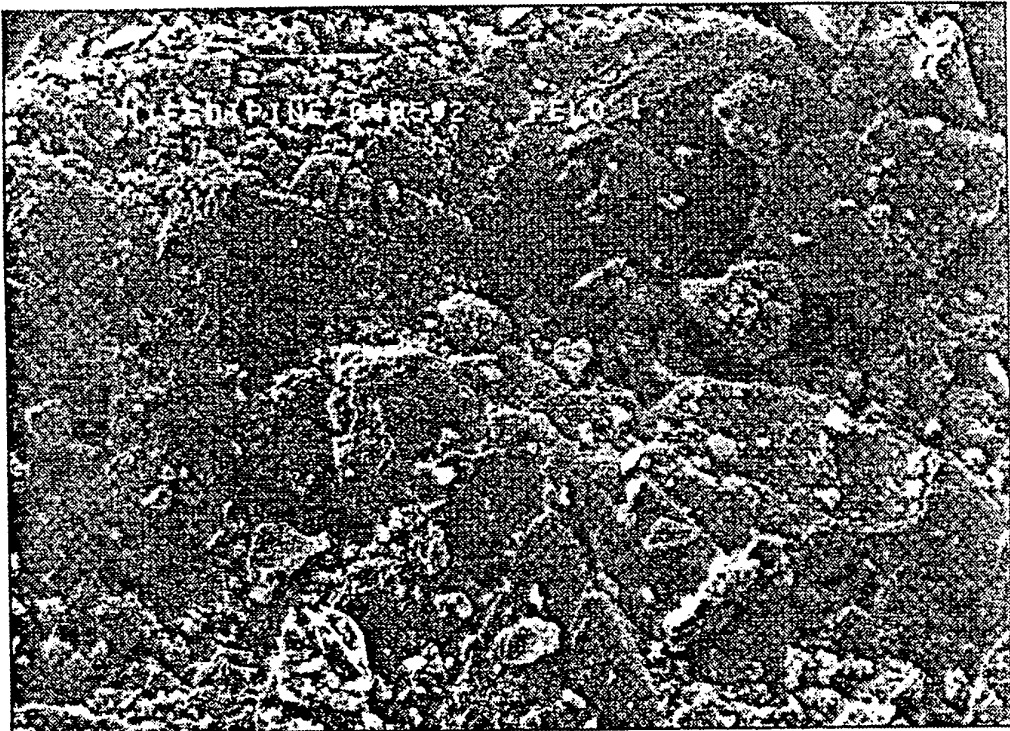


Fig.4.



9320021

Fig. 5.



9320021