

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 164020 B

Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3888/84

(51) Int.Cl.5 A 61 K 31/44

(22) Indleveringsdag: 10 aug 1984

/(A 61 K 31/44,
A 61 K 47:38)

(41) Alm. tilgængelig: 12 feb 1985

(44) Fremlagt: 04 maj 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 aug 1983 JP 147871/83

(71) Ansøger: *FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.; No. 3, 4-chome, Doshomachi; Higashi-ku; Osaka, JP

(72) Opfinder: Kiyoshi *Okuda; JP, Renji *Aoi; JP

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) Fast præparat af dihydropyridin A samt fremgangsmåde til fremstilling heraf

(56) Fremdragne publikationer

GB off.g.skrift nr. 2053681

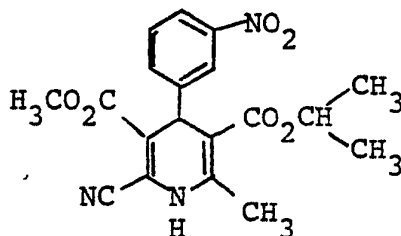
(57) Sammendrag:

3888-84

Et fast præparat med hurtig afgivelse, der omfatter et fast dispersi-
onspræparat indeholdende dihydropyridin A og hydroxypropylmethyl-
cellulose,
forbedrer biotilgængeligheden af dihydropyridin A.

Den foreliggende opfindelse angår et fast præparat med hurtig afgivelse omfattende forbindelsen dihydropyridin A (isopropyl 6-cyano-5-methoxycarbonyl-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat), der har følgende kemiske formel:

5



Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af et sådant præparat.

Forbindelsen dihydropyridin A udviser vasodilaterende virkninger såsom coronarvasodilaterende virkning, hypotensiv virkning eller lignende og er følgelig nyttig til behandling af coronarvasculære sygdomme såsom cardioinkompetens, angina pectoris, myocardial infarkt eller lignende, eller hypertension.

GB offentliggørelsesskrift nr. 2.053.681 beskriver et farmaceutisk præparat med protraheret afgivelse, hvilket præparat indeholder et fast medikament i amorf form. Et af aspekterne i dette skrift er et præparat, der udelukkende består af fast nicardipin eller et salt deraf i amorf form, hvilket præparat stadig udviser protraheret afgivelse af nicardipin. Et nicardipinholdigt præparat med protraheret afgivelse kan dog også indeholde polyethylenoxid og/eller carboxypolymethylen samt et andet additiv, herunder hydroxypropylmethylcellulose, additivet er dog på ingen måde nødvendigt for at opnå en protraheret afgivelse af nicardipin.

Den foreliggende opfindelse angår et præparat med hurtig afgivelse af dihydropyridin A.

Ved oral indgivelse er forholdet mellem absorptionen af dihydropyridin A ind i blodet og dets dosering imidlertid utilstrækkelig på

grund af dets lave opløselighed i vand (praktisk talt uopløselig), og dihydropyridin A har derfor den ulempe, at det har en dårlig biotilgængelighed.

Det har nu vist sig, at den nævnte ulempe kan elimineres ved at
5 dispensere dihydropyridin A sammen med hydroxypropylmethylcellulose, der er en vandopløselig polymer, til fremstilling af et fast dispersionspræparat. Den foreliggende opfindelse angår således et fast præparat med hurtig afgivelse, hvilket præparat er ejendommeligt ved, at det omfatter et fast dispersionspræparat indeholdende dihydropyri-
10 din A og hydroxypropylmethylcellulose.

Et yderligere aspekt ved opfindelsen er en fremgangsmåde til fremstilling af et fast dispersionspræparat, hvilken fremgangsmåde er ejendommeligt ved, at dihydropyridin A opløses i et organisk opløsningsmiddel valgt blandt chloroform, methylenchlorid, acetone, ethylacetat og alkohol, det tilsættes hydroxypropylmethylcellulose til
15 opløsningen til dannelse af en homogen suspension, og det organiske opløsningsmiddel derefter afdampes på i og for sig kendt måde.

Det faste dispersionspræparat ifølge opfindelsen kan fremstilles ved at omsætte dihydropyridin A med hydroxypropylmethylcellulose, fx ved
20 at opløse dihydropyridin A i et passende organisk opløsningsmiddel, sætte en vandopløselig polymer, hydroxypropylmethylcellulose, til den resulterende opløsning til fremstilling af en homogen suspension, og derefter på konventionel måde afdampe det organiske opløsningsmiddel.

De organiske opløsningsmidler, der kan anvendes ved denne fremgangsmåde, er ikke kritiske, og der kan anvendes et hvilket som helst
25 opløsningsmiddel, i hvilket dihydropyridin A kan opløses. Egnede eksempler på et sådant opløsningsmiddel kan omfatte chloroform, methylenchlorid, acetone, ethylacetat, alkoholer (fx methanol, ethanol, etc.) og lignende.

30 Hydroxypropylmethylcellulose er en vandopløselig polymer, der kan anvendes til at dispergere dihydropyridin A til dannelse af et fast dispersionspræparat.

Mængden af hydroxypropylmethylcellulose, der skal anvendes, er ikke kritisk, og der kan anvendes en hvilken som helst mængde, i hvilken dihydropyridin A kan dispergeres, idet der fortrinsvis anvendes 3-7 gange efter vægt i forhold til mængden af dihydropyridin A.

- 5 Det faste dispersionspræparat ifølge opfindelsen, som er fremstillet ved ovenstående fremgangsmåde, kan anvendes for sig selv som et fast præparat med hurtig afgivelse og kan på konventionel måde omdannes til forskellige doseringsformer såsom pulvere, fine granulater, granulater, tabletter eller lignende. Hvis det ønskes, kan der sammen
- 10 med det nævnte faste dispersionspræparat dispenseres farvestoffer, sødemidler, smagsstoffer, diluenter (fx saccharose, lactose, stivelse, krystallinsk cellulose, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, syntetisk aluminiumsilicat, etc.), smøremiddel (fx magnesiumstearat, etc.) eller lignende.
- 15 Det faste dispersionspræparat og de forskellige præparationer ifølge opfindelsen, der fremstilles ved eventuelt at omdanne det nævnte faste dispersionspræparat til forskellige doseringsformer som nævnt ovenfor, har mærkbart forbedret opløselighed og absorptivitet ind i blodet sammenlignet med dihydropyridin A i bulkform.
- 20 Med henblik på at forbedre stabiliteten, give et pænere produkt, glatte overfladen, gøre administrationen lettere og lignende, kan det faste præparat fremstillet som beskrevet ovenfor om ønsket anvendes fx som en filmcoated tablet.

- Den filmcoatede tablet kan fremstilles ved at coate den ovennævnte
- 25 tablet på konventionel måde, idet coatinglaget kan omfatte hydroxypropylmethylcellulose.

Med henblik på at påvise nytten af det faste præparat med hurtig afgivelse ifølge opfindelsen blev der foretaget følgende tests:

Opløsningstest

Testprøve

- 1) De fine granulater beskrevet i nedenstående eksempel 2
- 2) Tabletten beskrevet i nedenstående eksempel 3
- 5 3) Den filmcoatede tablet beskrevet i nedenstående eksempel 4.

Testmetode

Testen blev udført i overensstemmelse med metode 2 ("ske"-metoden) fra opløsningstesten i *The Pharmacopoeia of Japan* (10. udgave) under anvendelse af vand som testopløsning, og 15 minutter efter påbegyndelsen af hver opløsningstest blev opløsningsgraden målt.

10

Testresultater

	Testprøve	Opløsningsgrad (%)
15	1)	100
	2)	100
	3)	100

Ud fra resultaterne i opløsningstesten viste det sig, at et hvilket som helst fast præparat omfattende det faste dispersionspræparat af dihydropyridin A og hydroxypropylmethylcellulose udviste særdeles god opløsningshastighed.

20

Plasmakonzentrations-test

Testprøve

- 1) Tabletten beskrevet i nedenstående eksempel 3 (denne tablet indeholder 2 mg dihydropyridin A pr. tablet)
- 5 2) Referencetablet:
- Tabletter, der hver havde den herunder beskrevne sammensætning, blev fremstillet på konventionel måde (vådgranuleringsmetode), og de blev anvendt som referencetabletter i testen.

Sammensætning

10	Dihydropyridin A (mikropulver)	10 mg
	Lactose	88,5 mg
	Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose	30 mg
	Natriumlaurylsulfat	3 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	3 mg
15	Magnesiumstearat	0,5 mg

Testmetode

- Den mængde tabletter, der svarede til 10 mg dihydropyridin A (dvs. 5 tabletter af testprøve 1) og 1 tablet af testprøve 2)) blev i et krydsmønster indgivet oralt til seks beaglehunde (8-12 kg), der ikke
- 20 var blevet fodret natten over. Plasmakonzentrationen af dihydropyridin A blev bestemt ved gaschromatografi med ECD 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 og 24 timer efter indgivelse.

Testresultater

- Plasmakonzentrationen på hvert tidspunkt, den maksimale plasmakonzentration (C max) og arealet under plasmakonzentration/tid-kurven (AUC) for testprøve 1) og testprøve 2) er vist i nedenstående tabel.
- 25

Hver værdi angiver gennemsnitsværdien $\pm$ standardafvigelsen for seks beaglehunde.

Testprøve		Plasmakoncentration (ng/ml)					
		0,5 time	1 time	2 timer	4 timer	6 timer	8 timer
5	1)	133,6	95,1	45,8	19,6	12,7	9,6
		±20,4	±10,4	±5,0	±2,7	±1,8	±1,5
10	2)	34,1	59,8	41,0	17,6	10,8	7,3
		±6,4	±7,2	±6,5	±2,1	±1,3	±0,9
Test- prøve		Plasmakoncentration (ng/ml)			C max (ng/ml)	AUC ng.timer/ml	
		10 timer	12 timer	24 timer			
15	1)	7,7	6,9	1,2	133,6	361,1	
		±1,1	±1,1	+0,6	±20,4	±47,4	
20	2)	5,9	4,3	0,3	59,8	238,9	
		±0,8	±0,6	±0,3	±7,2	±27,2	

Det er ud fra tabellen klart, når henses til både den maksimale plasmakoncentration og arealet under plasmakoncentration/tid-kurven, at testprøve 1) var væsentlig overlegen i forhold til testprøve 2).

Det viste sig således, at ved at dispensere dihydropyridin A med hydroxypropylmethylcellulose til dannelsen af et fast dispersionspræparat blev absorptiviteten af dihydropyridin A ind i blodet forbedret mærkbart, og dets biotilgængelighed blev særdeles forbedret.

Opfindelsen illustreres yderligere ved nedenstående eksempler:

EKSEMPEL 1

100 g dihydropyridin A blev opløst i 5 liter vandfri ethanol, hvorefter der blev tilsat 500 g hydroxypropylmethylcellulose til frem-

stilling af en suspension. Det organiske opløsningsmiddel blev derefter afdampet under reduceret tryk, hvilket gav et fast dispersionspræparat.

EKSEMPEL 2

- 5 Til en suspension af 100 g dihydropyridin A og 500 g hydroxypropylmethylcellulose i 5 liter vandfri ethanol blev sat 9,4 kg saccharose, og den resulterende blanding blev omrørt. Det organiske opløsningsmiddel blev derefter afdampet under reduceret tryk, hvilket gav et fast dispersionspræparat.
- 10 Dette faste dispersionspræparat blev på konventionel måde omdannet til fine granulater.

EKSEMPEL 3

- Til en suspension af 100 g dihydropyridin A og 500 g hydroxypropylmethylcellulose i 5 liter vandfri ethanol blev sat 6,87 kg lactose og
- 15 1,5 kg lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, og den resulterende blanding blev omrørt, hvorefter det organiske opløsningsmiddel blev afdampet under reduceret tryk til dannelse af et fast dispersionspræparat.

- Efter at det resulterende faste dispersionspræparat var blevet om-
- 20 dannet til granulater på konventionel måde, blev granulaterne sammen med 30 g magnesiumstearat omdannet til tabletter på konventionel måde, idet vægten af hver tablet var 180 mg.

EKSEMPEL 4

- Tabletterne fremstillet i eksempel 3 blev coatet med et coatinglag
- 25 bestående af 5,1 mg hydroxypropylmethylcellulose, 1,6 mg titandioxid, 0,8 mg polyethylenglycol-6000, 0,4 mg talkum og 0,1 mg jernoxidgult

filmcoated på konventionel måde, hvilket gav en filmcoated tablet indeholdende dihydropyridin A.

PATENTKRAV

1. Fast præparat med hurtig afgivelse,
5 k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter et fast dispersionspræparat indeholdende dihydropyridin A og hydroxypropylmethylcellulose.
2. Fast præparat med hurtig afgivelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at doseringsformen er en tablet.
3. Tablet ifølge krav 2,
10 k e n d e t e g n e t ved, at dens overflade er filmcoated.
4. Fast præparat med hurtig afgivelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at dihydropyridin A og hydroxypropylmethylcellulose er til stede i et forhold på fra 1:3 til 1:7 efter vægt.
- 15 5. Fremgangsmåde til fremstilling af et fast dispersionspræparat,
k e n d e t e g n e t ved, at dihydropyridin A opløses i et organisk opløsningsmiddel valgt blandt chloroform, methylenchlorid, acetone, ethylacetat og alkohol, der tilsættes hydroxypropylmethylcellulose til opløsningen til dannelse af en homogen suspension, og det organi-
20 ske opløsningsmiddel afdampes derefter på i og for sig kendt måde.