



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 157368**

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁴ A 61 K 31/435

(21) Patentsøknad nr. 812879

(22) Inngivelsesdag 25.08.81

(24) Løpedag 25.08.81

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Bayerwerk, Leverkusen,
BRD.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 10.03.82

(44) Utlegningsdag 30.11.87

(72) Oppfinner AHMED HEGASY, Leverkusen, BRD,
KLAUS-DIETER RAMSCH, Heerlen,
Nederland.

(74) Fullmektig Mag.scient. Knud-Henry Lund,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 09.09.80, DE, nr. P 30 33 919.

(54) Oppfinnelsens benevnelse FREMGANGSMÅTE TIL FREMSTILLING AV FASTE LEGEMIDDEL-
TILBEREDNINGER INNEHOLDENDE NIFEDIPIN.

(57) Sammendrag

Faste legemiddeltilberedninger inneholdende
forbindelsen nifedipin i krystallinsk form med en
spesifik overflate på 0,5 - 6 m²/g. Det omtales også
en fremgangsmåte til deres fremstilling.

(56) Anførte publikasjoner Angewandte Biopharmazie, 1973, 293-302.

Oppfinnelsen vedrører fremgangsmåte til fremstilling av spesielle faste legemiddeltilberedninger inneholdende den kjente kretsløpsvirksomme forbindelse nifedipin.

- 5 Det er allerede kjent at forbindelsen nifedipin har meget sterke kretsløpspåvirkende virkninger (sammenlign britisk patent 1 173 862). Pga. nifedipins lysfølsomhet og tunge oppløselighet opptrer ved galenisk tilberedning av legemiddelspecialiter en rekke vanskeligheter, slik det fremgår
- 10 av tallrike patent og patentsøknader for spesielle formuleringer av dette virksomme stoff. Således vedrører f.eks. US-patent 3 784 684 spesielle nifedipinholdige gelatinbitekapsler, hvorved koronarvirkningen av nifedipin kan nyttes fordelaktig. I britisk patent 1 456 618 omtales
- 15 videre faste legemiddeltilberedninger som likeledes sikrer en god biodisponerbarhet av nifedipin. Også i DT-OS 2 822 882 omtales faste legemiddelformer hvor det ved anvendelse av bestemte oppløsningsformidler og overflateaktive stoffer skal kompenseres for tungt oppløseligheten
- 20 av nifedipin. Også i europeisk Offenlegungsschrift 1 247 skal resorberbarheten av nifedipin forbedres ved anvendelse av polyetylenglykol og bestemte porøse bærestoffer.

- Alle tidligere forsøk på å kompensere den dårlige oppløselighet av nifedipin ved bestemte forholdsregler og samtidig
- 25 å sikre en god biodisponerbarhet har en rekke ulemper. Anvendelsen av overflateaktive stoffer, oppløsningsformidlere og bestemte bærestoffer som har en spesiell overflate, f.eks. er porøse, fører hyppig til administrerings-
- 30 former hvor preparatene er uønsket store. For å lette svelging overføres slike tabletter eller kapsler ofte i spesifikke former som f.eks. elypsolide eller langstrakte former, hvilket imidlertid ved preparat med en vekt over 400 mg heller ikke mer fører til tilfredsstillende resul-
- 35 tater. Også den hyppige inntagning av mindre preparater er ingen tilfredsstillende løsning.

157368

2

For legemiddeltilberedningen gjelder at såvel tallet som også mengden av hjelpe- og bærestoffer skal holdes lavest mulig. Ved sammenligning av to legemiddelspecialiteter gir man alltid det preparat fordelen som ved siden av det virksomme stoff inneholder minst mulig hjelpestoffer og tilsetningsstoffer for mest mulig å unngå uønskede biologiske virkninger.

En ytterligere ulempe ved de hittil kjente nifedipinholdige preparater ligger i den omstendelige fremstillingsfremgangsmåten som spesielt gjelder for flytende tilberedninger og kapselpreparater. Nifedipins høye lysfølsomhet og tunge oppløselighet betinger omstendelige fremgangsmåteforholdsregler som spesielt ved flytende tilberedninger som lysbeskyttelse krever utelukkelse av dagslys og anvendelse av natriumlys.

Oppfinnelsen vedrører altså en fremgangsmåte til fremstilling av faste legemiddeltilberedninger som inneholder nifedipinkrystaller, idet fremgangsmåten er karakterisert ved at nifedipinkrystaller dannet ved syntese males og/eller siktes ved vanlige metoder til en krystallblanding med spesifikk overflate $1-4 \text{ m}^2/\text{g}$, hvoretter disse nifedipinkrystallene etter vanlige metoder under anvendelse av hjelpe- og bærestoffer formuleres til faste legemiddeltilberedninger.

Som faste legemiddeltilberedninger skal det fortrinnsvis nevnes: tabletter, piller, drageer, kapsler, sakets og flerfasede preparater som f.eks. to-sjikt tabletter.

Malingen kan f.eks. foregå med stiftmøller eller hammermøller. Ved variasjon av møllens dreietall, den tilløpende produktmengde og/eller malingsvarighet kan nifedipin fremstilles med ønsket overflate.

35

Den spesifikke overflate bestemmes etter gassadsorbsjonsmetoden (BET-metode, sammenlign S. Brunauer: The Adsorption of Gases and Vapours, Princeton (1945)).

- 5 Overraskende viser de faste tilberedninger fremstilt ifølge oppfinnelsen en uventet høy biodisponerbarhet. I publikasjonen av I. Sugomoto et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 6(2), 137-160/1980) betones uttrykkelig (s. 139) at nifedipin absorberes dårlig i krystallinsk form ved oral
10 applikasjon og bare har en meget liten biodisponerbarhet. Det kunne derfor ikke ventes at etter oral applikasjon av tilberedningen fremstilt ifølge oppfinnelsen som inneholder krystallinsk nifedipin øker plasmakonsentrasjonen hurtig og holder seg over flere timer på en høy verdi. I tilfeller
15 hvori nifedipin må inntas over lengere tidsrom er det på grunn av denne høye virkningsvarighet tilstrekkelig når det daglig appliseres en eller to tabletter. En ytterligere vesentlig fordel består i at meget små tabletter fremstilles med høyt virksomt stoffinnhold da det sterkt kan
20 sees bort fra oppløsningsformidlere og overflateaktive stoffer og ekstra hjelpestoffer.

- Den uventede effekt med den lange virkningsvarighet er vesentlig for oppfinnelsen. I en deklarasjon av Eduard
25 Porges er det påvist den overraskende "plataeffekt" av nifedipinkrystaller som anvendes ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen til fremstilling av faste legemiddeltilberedninger. Med kjennskap til teknikkens stand ville man ha måttet vente at med økende spesifikk overflate,
30 dvs. med partikkelstørrelse som blir mindre, øker frigjøringsgraden. Videre var det for fagfolk å vente at virkningsvarigheten er lenger når det oppnås en høyere utgangskonsentrasjon av det virksomme stoff i plasma, da virkningsvarigheten utslagsgivende bestemmes ved metaboli-
35 sering og eliminering. I en artikkel i tidsskriftet Clin. Pharmacol. Ther. volum 35, nr. 6, fra juni 1984, er det av C.H. Kleinbloesem et al. vist at med de oralt

157368

4

appliserte vanlige nifedipinkapsler oppnås riktignok et meget høyt plasmanivå som imidlertid etter 4-6 timer synker under det enda virksomme området. Ved applikasjon av tilberedningen fremstilt ifølge oppfinnelsen oppnås nå en mindre eller mykere økning av plasmakonsentrasjonen som imidlertid bibeholdes effektivt over mange timer.

Tablettenes små størrelser og den overraskende store virkningsvarighet av formuleringen fremstilt ifølge oppfinnelsen muliggjør at nifedipin kan anvendes til behandling av koronar sykdom over lengere tidsrom og også anvendes profilaktisk og dessuten åpner disse formuleringer den mulighet å anvende en blodtrykksenkende virkning av nifedipin til behandling av hypertoni. Det ved formuleringen fremstilt ifølge oppfinnelsen oppnåelige langvarige blodspeil av det virksomme stoff er en utvidelse av de praktiske anvendelsesmuligheter for nifedipin og betyr samtidig en lettelse for pasienten.

Ved kjennskap til teknikkens stand hvorav det fremgår at fagverden i flere år har tilstrebet å finne brukbare tilberedningsformer for det vanskelig formulerbare virksomme stoff nifedipin er det å betegne som utpreget overraskende at ved valg av en spesifikk overflate av det virksomme stoff er det funnet et meget enkelt og virkningsfullt prinsipp til galenisk forarbeidelse.

De ifølge oppfinnelsen fremstilte faste tilberedningsformer gir for pasienter en lettelse ved applikasjonen og øker samtidig sikringen for en behandling.

Til påvisning av den fordelaktige virkning av legemiddeltilberedningen ifølge oppfinnelsen ble det ved hver gang 8 personer over flere timer etter applikasjon fastslått plasmakonsentrasjonen. Verdiene fremgår av følgende tabell:

Tabell

Tid (timer)	1	2	3	4	6	8	10	25,5
5	Plasmakonsentrasjon $\mu\text{g/l}$ etter p.o. appl. av tabletter fra eksempel 1 (20 mg)							
	105,8	86,1	65,3	63,9	43,1	46,7	11,8	10,8
10	dd etter p.o. appl. av tabletter fra eksempel 2 (20 mg)							
	52,1	66,3	60,4	51,3	32,4	25	18,8	11,4

15

Oppfinnelsen skal forklares ved hjelp av følgende utførelses-eksempler.

Eksempel 1

- 20 200 g nifedipinkrystaller med en spesifikk overflate på $4 \text{ m}^2/\text{g}$ blandes med 348 g mikrokrystallinsk cellulose, 100 g laktose, 10 g "Tween 80", 70 g stivelse og 2 g magnesiumstearat. Av ytterligere 70 g stivelse fremstilles med vann på i og for seg kjent måte et klister som granuleres
- 25 med ovennevnte blanding, vanligvis tørkes og deretter presses til tabletter med en enkeltvekt på 80 mg. Deretter markeres tablettene, de har en diameter på 6 mm.

- 30 Til lakking av 800 g tabletter benyttes f.eks. en suspensjon av

- 18 g hydroksypropylmetylcellulose
- 6 g polyetylglykol
- 5,4 g titandioksyd
- 35 0,6 g jernoksyd
- 370 g vann eller etanol

157368

6

Eksempel 2

200 g nifedipinkrystaller med en spesifikk overflate på $1 \text{ m}^2/\text{g}$ presses analogt eksempel 1 til 80 mg tabletter med en diameter på 6 mm.

5

Eksempel 3

200 g nifedipin med en spesifikk overflate på $1,2 \text{ m}^2/\text{g}$ blandes med 800 g laktose, 960 g stivelse og 40 g magnesiumstearat. Blandingen fylles i hardgelatinkapsler av størrelse 3 til 100 mg blanding. Pr. kapsel er det da 100 mg nifedipin. Ved variasjon av kapselstørrelse og innholdsvekt kan det fremstilles kapsler med forskjellige doseringer, f.eks. mellom 5 mg og 40 mg virksomt stoff pr. kapsel.

15

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte til fremstilling av faste legemiddeltilberedninger som inneholder nifedipinkrystaller, karakterisert ved at nifedipinkrystaller dannet ved syntese males og/eller siktes ved vanlige metoder til en krystallblanding med spesifikk overflate $1-4 \text{ m}^2/\text{g}$, hvoretter disse nifedipinkrystallene etter vanlige metoder under anvendelse av hjelpe- og bærestoffer formuleres til faste legemiddeltilberedninger.

10

30

35