



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **263 231 A5**
 4(51) A 61 K 9/22
 A 61 K 9/52
 A 61 K 31/44

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP A 61 K / 301 670 8	(22)	09.04.87	(44)	28.12.88
(31)	8601624-3	(32)	11.04.86	(33)	SE
(71)	siehe (73)				
(72)	Falk, Karl-Erik L.; Hugosson, Sven M.; Rosinski, Adam; Sjögren, John A., SE				
(73)	Aktiebolaget Hässle, 43183 Mölndal, SE				
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung eines festen Präparates mit verzögerter Abgabe eines Wirkstoffes				

(55) festes Präparat, Wirkstoff, geringe Löslichkeit, nichtionischer Löslichmacher, Herstellungsverfahren
 (57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Präparaten mit verzögerter Wirkstoffabgabe, die in der Humanmedizin und Veterinärmedizin anwendbar sind. Mit der Erfindung werden Präparate zur Verfügung gestellt mit verzögerter Abgabe von Wirkstoffen mit sehr geringer Löslichkeit, besonders substituierter Dihydropyridine. Die Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von Präparaten für ein Arzneimittel mit sehr geringer Löslichkeit, das verlängerte und nahezu konstante Geschwindigkeit der Arzneimittelabsorption während einer langen Zeitdauer zeigt und ein hohes Maß an biologischer Verfügbarkeit aufrechterhält. Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß Präparate hergestellt werden, die den Wirkstoff in einem halbfesten oder flüssigen nichtionischen Löslichmacher gelöst oder dispergiert enthalten, wobei die Gewichtsmenge des Löslichmachers wenigstens gleich der Gewichtsmenge der aktiven Verbindung ist.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung eines festen Präparates mit verzögerter Abgabe eines Wirkstoffes mit sehr geringer Löslichkeit, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Wirkstoff in einem halbfesten oder flüssigen nichtionischen Löslichmacher gelöst oder dispergiert wird, wobei die Gewichtsmenge des Löslichmachers wenigstens gleich der Gewichtsmenge des Wirkstoffes ist, wonach das Gemisch in ein geeignetes die Abgabe steuerndes System in bekannter Weise eingearbeitet wird und das so erhaltene Gemisch zu einer pharmazeutischen Dosierungseinheit verarbeitet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als nichtionischer Löslichmacher ein Ester und/oder Ether von Polyethylenglykolen verwendet wird.
3. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß als der nichtionische Löslichmacher eine polyethoxylierte oder hydroxylierte Fettsäure oder ein hydroxylierter Fettalkohol verwendet wird.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß als der nichtionische Löslichmacher polyethoxyliertes Rizinusöl, polyethoxyliertes hydriertes Rizinusöl, eine polyethoxylierte Fettsäure aus Rizinusöl oder eine polyethoxylierte Fettsäure aus hydriertem Rizinusöl verwendet wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß als der nichtionische Löslichmacher Ester von hydrierten Rizinusölfettsäuren mit oxyethyliertem Glycerin verwendet werden.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Mengenverhältnisse zwischen dem Wirkstoff und dem Löslichmacher im Bereich von 1:1 bis 1:10, vorzugsweise im Bereich von 1:2 bis 1:6, verwendet werden.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein Wirkstoff verwendet wird, der eine gewichtsmäßige Löslichkeit in Wasser von 1:1000 oder weniger hat und in dem nichtionischen Löslichmacher oder in einer Kombination von Wasser mit dem nichtionischen Löslichmacher löslichmachbar ist.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß als der Wirkstoff ein oder mehrere substituierte Dihydropyridine verwendet werden.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß als das substituierte Dihydropyridin Nifedipin verwendet wird.
10. Verfahren nach Anspruch 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß als das substituierte Dihydropyridin Felodipin verwendet wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Abgabe durch eine inerte poröse Matrix, einen diffusionsverzögernden Überzug oder einen zerfallenden Überzug gesteuert wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Abgabe durch ein hydrophiles Gelsystem gesteuert wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, **gekennzeichnet dadurch**, daß die hydrophile gelbildende Komponente in einer Menge von 20 bis 80 Gew.-% des Präparates verwendet wird.
14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, **gekennzeichnet dadurch**, daß als das hydrophile Gelsystem Hydroxypropylmethylcellulose verwendet wird.
15. Verfahren nach Anspruch 14, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Hydroxypropylgehalt von 4 bis 12 Gew.-% verwendet wird.
16. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 14, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein hydrophiles Gelsystem verwendet wird, das Carboxypolymethylen enthält.

Hierzu 3 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung eines festen Präparates mit verzögerter Wirkstoffabgabe, die in der Humanmedizin und Veterinärmedizin verwendet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Arzneimittel mit sehr schlechter Wasserlöslichkeit ergeben Probleme infolge ihrer langsamen Auflösungsgeschwindigkeit. Ihre Wirksamkeit kann ernsthaft begrenzt sein, und es können große Absorptionsunterschiede von Individuum zu Individuum auftreten. Beispiele von Arzneimitteln mit sehr geringer Löslichkeit sind einige substituierte Dihydropyridinverbindungen, wie Nifedipin und Felodipin. Die erwähnten Dihydropyridine werden gewöhnlich als Calciumantagonisten eingestuft, die in großem Umfang für die Behandlung von Herzgefäßstörungen, wie iskemischer Herzerkrankung und hohem arteriellem Blutdruck, verwendet werden. Eines der erwähnten Dihydropyridine, nämlich Felodipin, hat eine Löslichkeit von nur 0,5 mg/l in Wasser. Andere Beispiele von Arzneimitteln mit sehr niedriger Löslichkeit sind Griseofulvin, Digoxin, Oxazepam, Phenytoin und Cyclosporin.

Verschiedene Wege, die Arzneimittelabsorption zu steigern, wurden in der Literatur bereits beschrieben. Ein Weg ist in der DE-A-3024858 beschrieben, wo ein gering lösliches substituiertes Dihydropyridin, Nicardipin, in seiner amorphen Form verwendet wird, um erhöhte Absorption des Wirkstoffes aus dem Darm zu erhalten. Ein anderer Weg ist in der EP-A-47899 beschrieben, wo sehr kleine Kristalle eines praktisch unlöslichen Dihydropyridins, Nifedipin, verwendet wurden, um das Ausmaß der biologischen Verfügbarkeit zu steigern. Diese und andere Methoden sind auch in „Techniques of Solubilization of Drugs“, Herausgeber S. H. Yalkowsky in *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Band 12 beschrieben. Von besonderer Bedeutung für die vorliegende Erfindung ist es, daß oberflächenaktive Löslichmachende Mittel verwendet werden können, um die biologische Verfügbarkeit der Arzneimittel mit sehr geringer Löslichkeit zu steigern. Es sei festgestellt, daß die Verbesserung der Absorptionseigenschaften drei Verfahren zugeschrieben werden kann: 1. erhöhter Vernetzung, 2. erhöhter Durchlässigkeit von Membranen und 3. Löslichmachung. Die zitierte Veröffentlichung beschreibt mehrere Beispiele und dient als guter Überblick des Standes der Technik bezüglich der Löslichmachung von Arzneimitteln, besonders um die biologische Verfügbarkeit von Arzneimitteln mit sehr geringer Löslichkeit zu steigern.

Aus der DE-A-3400106 sind Präparate mit gesteuerter Wirkstoffabgabe bekannt, die ein oder mehrere natürliche, teilsynthetische oder synthetische Polymere, ein oder mehrere lipophile und/oder hydrophile Lösungsmittel oder Verdickungsmittel zusammen mit einer oder mehreren pharmazeutisch aktiven Verbindungen enthalten. In den Beispielen ist beschrieben, einen Löslichmacher in einer Gewichtsmenge in Bezug auf die aktive Verbindung, die viel kleiner als 1:1 ist, zu benutzen.

Bei der medizinischen Behandlung verschiedener Erkrankungen, z. B. auf den Herzkranzgebiet, dem Magen-Darm-Gebiet und der Chemotherapie, ist es ein Vorteil, eine konstante Konzentration des verabreichten Arzneimittels im Blut zu haben.

So ist eine verzögerte Abgabe des Arzneimittels aus dem pharmazeutischen Präparat erwünscht.

Es ist wichtig, daß das Präparat mit verzögerter Wirkstoffabgabe die erforderliche Arzneimittelmenge abgibt, um einen ausreichenden und gleichmäßigen Effekt während des gesamten therapeutischen Dosierungsintervalls aufrechtzuerhalten. Dies bedeutet gewöhnlich, daß das Arzneimittel mit einer konstanten Geschwindigkeit abgegeben werden soll, um eine gleichmäßige Konzentration des verabreichten Arzneimittels im Blut zu ergeben. Dies ist von spezieller Bedeutung für Arzneimittel mit einem kleinen therapeutischen Index, d. h. einem kleinen Unterschied zwischen wirksamer und toxischer Konzentration. Eine verzögerte und konstante Abgabe des Arzneimittels ist auch von Bedeutung für lokal reizende Arzneimittel mit der möglichen Gefahr einer Verursachung von Magen-Darm-Störungen, wenn sie in großen örtlichen Konzentrationen vorliegen, oder für Arzneimittel mit einer kurzen Halbwertszeit der Ausscheidung. Im letzteren Falle kann eine weniger häufige Verabreichung und somit eine bessere Patientenverträglichkeit (siehe R. B. Hayes et al., *Clin. Pharm. Ther.*, 1977, 22, Seiten 125 bis 130) mit Präparaten mit verzögerter Wirkstoffabgabe im Vergleich mit herkömmlichen Dosierungsformen erhalten werden.

Ein Arzneimittel in der Form verzögerter Wirkstoffabgabe wird allgemein über den oralen Weg verabreicht. Die Präparate sollten vorzugsweise eine verzögerte und reproduzierbare Arzneimittelabgabe ergeben und zu einer reproduzierbaren Absorption beitragen, keine toxischen oder reizenden Bestandteile haben und auch für Arzneimittel für hohe Dosierungen geeignet sein. Herkömmlicherweise erreicht man verzögerter Wirkstoffabgabe durch Steuerung der Auflösung und/oder Diffusion von Arzneimitteln aus der Dosierungsform. Mehrere Materialien werden für diesen Zweck verwendet, z. B. Wachse, Fettmaterialien, Polymere, natürliche, synthetische und halbsynthetische Harze. Unter den Harzen stellt Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) eine wichtige Klasse dar wegen ihrer pH-unabhängigen Eigenschaften sowie ihrem halbsynthetischen Ursprung. Ein Überblick über Celluloseether in hydrophilen Matrixmaterialien für orale Dosierungsformen mit gesteuerter Wirkstoffabgabe findet sich in D. A. Alderman, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.* (1984), 5 (3), Seiten 1 bis 9. Die chemische Behandlung von HPMC zur Erzeugung einer erwünschten Konstitution und die Verwendung dieser Mengen sind in der US-A-43087790, der US-A-4226849, der US-A-4357469 und der US-A-4369172 beschrieben. Die SE-A-8008646-5 beschreibt eine Kombination von HPMC und Hydroxypropylcellulose, die verwendet wird, um eine Abgabegeschwindigkeit einer pharmazeutisch aktiven Verbindung zu steuern.

Wenn eine hydrophile Matrix verwendet wird, bildet das lösliche Polymer eine gelatinöse Schicht um die Tablette herum, nachdem die Tablette Magen-Darm-Flüssigkeiten oder Speichel ausgesetzt wurde. Die Abgabe des Arzneimittels ist durch die Wasserdurchdringungsgeschwindigkeit in das gebildete Gel und die Diffusion des Arzneimittels durch das gebildete Gel begrenzt (Bamba et al., *Int. J. Pharm.*, 1979, 2, Seite 307). Erosion der Gelstruktur ist auch ein wichtiger Abgabemechanismus eines Arzneimittels aus dem System. Die verwendeten Polymeren müssen schnell hydratisieren, um die Tablette gegen schnelle Auflösung zu schützen (Alderman 1984).

Die Absorptionsgeschwindigkeit eines Arzneimittels mit sehr geringer Löslichkeit im Blutkreislauf aus dem Darmkanal steht in enger Beziehung zu der Auflösungsgeschwindigkeit. Da eine geringe Auflösungsgeschwindigkeit allgemein zu einem geringen Grad der biologischen Verfügbarkeit führt, ist es schwierig, die Absorptionsgeschwindigkeit zu senken, d. h. die Wirkungsdauer zu steigern, ohne gleichzeitig den Grad der biologischen Verfügbarkeit zu vermindern.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von Präparaten mit verzögerter Abgabe von Wirkstoffen mit sehr geringer Löslichkeit, besonders substituiertes Dihydropyridine.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung eines Präparates für ein Arzneimittel mit sehr geringer Löslichkeit zu bekommen, das verlängerte und nahezu konstante Geschwindigkeit der Arzneimittelaufnahme während einer langen Zeitdauer zeigt und ein hohes Maß an biologischer Verfügbarkeit aufrechterhält. Die Aufgabe wird durch Verwendung eines Löslichmachers gelöst, der mit dem Arzneimittel mit sehr geringer Löslichkeit vermischt wird. Die nach der Erfindung geeigneten Löslichmacher sind nachfolgend definiert. Der Wirkstoff wird vorzugsweise in dem Löslichmacher gelöst oder dispergiert. Das Gemisch von Wirkstoff (Arzneimittel) und Löslichmacher kann mit Wasser oder Darmflüssigkeit ohne wesentliche Ausfällung des gelösten Arzneimittels führen. Das Gemisch des Arzneimittels verdünnt werden. In der Lösung ist das Arzneimittel in einer Mizellen-Struktur, die von dem Löslichmacher gebildet wird, eingeschlossen. Mit anderen üblicherweise verwendeten Löslichmachern oder Lösungsmitteln kann eine Verdünnung zur Ausfällung des Arzneimittels und des Löslichmachers wird in ein pharmazeutisches Präparat eingearbeitet, welches verzögerte Wirkstoffabgabe ergibt.

Für das Präparat mit verzögerter Wirkstoffabgabe nach der Erfindung geeignete Arzneimittel sind Verbindungen, die durch ihre geringe Löslichkeit, d. h. von weniger als 0,1 Gew.-% in Wasser gekennzeichnet sind. Außerdem sind sie in einem Löslichmacher oder in einer Kombination eines Löslichmachers mit Wasser löslich machbar. Beispiele geeigneter Arzneimittel nach der Erfindung sind einige substituierte Dihydropyridine, wie Nifedipin und Felodipin. Felodipin ist 4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridin-dicarbonsäureethylester. Nifedipin ist 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäuredimethylester. Felodipin und Nifedipin sind beides praktisch unlösliche Verbindungen und daher sehr zweckmäßig, um löslich gemacht zu werden. Andere Beispiele von Arzneimitteln mit sehr niedriger Löslichkeit sind Griseofulvin, Digoxin, Oxazepam, Phenytoin und Cyclosporin.

Die für die Präparate nach der Erfindung geeigneten Löslichmacher sind halbfeste oder flüssige nichtionische oberflächenaktive Mittel, besonders solche, die Polyethylenglykole als Ester oder Ether enthalten. Sie werden vorzugsweise aus polyethoxylierten Fettsäuren, hydroxylierten Fettsäuren und Fettalkoholen ausgewählt. Es ist besonders bevorzugt, den Löslichmacher aus der Gruppe von polyethoxyliertem Rizinusöl, polyethoxyliertem hydriertem Rizinusöl, polyethoxylierter Fettsäure aus Rizinusöl oder polyethoxylierter Fettsäure aus hydriertem Rizinusöl auszuwählen. Handelsübliche Löslichmacher, die verwendet werden können, sind unter den Handelsnamen Cremophor, Myril, Polyoxyl 40 Stearat, Emerest 2675, Lipal 395 und HCO 50 bekannt. Ein besonders bevorzugter Löslichmacher ist Cremophor[®] RH 40 (BASF).

Der Wirkstoff, vermischt mit dem Löslichmacher, wird in unterschiedlichen Arten bekannter Systeme für gesteuerte Abgabe eingearbeitet, wie in ein hydrophiles Gelsystem, in mit einer die Geschwindigkeit steuernden Membran überzogene Perlen, wobei die Membran ein diffusionsverzögernder Überzug, oder ein zerfallender Überzug sein kann, oder Tabletten mit einer inerten porösen Matrix. Gemäß der Erfindung wird das löslich gemachte Arzneimittel vorzugsweise mit einem hydrophilen Gelsystem, nämlich einer hydrophilen quellenden Matrix, z. B. HPMC, vereinigt. Diese Form eines Mechanismus für gesteuerte Abgabe ist ein zweckmäßiger Weg, um die Abgabe der Mizellen von Arzneimittel und Löslichmacher zu steuern. Die technischen Eigenschaften sind gut, und auch die Leistung in vivo ist gut. Unter verschiedenen getesteten hydrophilen Materialien ist HPMC, Hydroxypropylmethylcellulose, das beste gelbildende Material. Andere Beispiele geeigneter Verbindungen, die die Abgabe des Wirkstoffes aus dem hydrophilen Gelsystem bewirken, sind Guar gummi, Xanthan gummi, Carboxypolymethylen, verschiedene Cellulosematerialien, wie Natriumcarboxymethylcellulose und Hydroxypropylcellulose, Lactose und Aluminiumsilikat.

Das Präparat nach der Erfindung enthält 20 bis 80 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 50 Gew.-% des hydrophilen Gelsystems. Der Hauptteil des hydrophilen Gelsystems hat eine Viskosität unter 100 cps. Es ist besonders bevorzugt, HPMC mit einem Hydroxypropylgehalt von 4 bis 12 Gew.-%, besonders etwa 8,5 Gew.-%, und einer Viskosität kleiner als 100 cps, z. B. 6, 16 und/oder 50 cps, zu verwenden. Die Viskosität wird mit einer standardisierten Methode gemessen, die beispielsweise in United States Pharmacopeia XXI, 1985, Seite 672 beschrieben ist.

Das fertige Präparat liegt beispielsweise in der Form einer Geltablette vor. Durch eine sorgfältige Auswahl von Füllstoffen und Bindemitteln sowie von gelbildendem Material kann das Präparat in einer im Handel annehmbaren Form hergestellt werden, z. B. als Tablette oder harte Gelatinekapsel, die das gelbildende Granulat umfaßt, und diese zeigen überraschend gute Absorption des Wirkstoffes sowie verlängerte Wirkungsdauer. In dem Präparat nach der Erfindung variieren die Mengenverhältnisse zwischen dem Wirkstoff und dem Löslichmacher im Bereich von 1:1 bis 1:10, vorzugsweise im Bereich von 1:2 bis 1:6.

Auch andere Typen von Präparaten mit gesteuerter Wirkstoffabgabe können gemäß der Erfindung verwendet werden, z. B. Tabletten mit einer inerten porösen Matrix, Kapseln mit Granulat mit einem diffusionsverzögernden Überzug oder einem zerfallenden Überzug.

Die Tabletten mit einer inerten porösen Matrix erhält man durch Vermischen des Arzneimittels und des Löslichmachers mit wasserunlöslichen Polymeren oder Wachsen und mit Füllstoffen und Bindemitteln. Polyvinylacetat, Polyvinylchlorid, Ethylcellulose, Paraffine und Celluloseacetatphthalat könnten als zweckmäßige diffusionsverzögernde Polymere verwendet werden. Die Füllstoffe und Bindemittel sind feste, pulverförmige Träger, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, Amylopectin, Cellulosederivate, Gelatine oder andere geeignete Träger. Das Gemisch wird mit einem Lösungsmittel befeuchtet, z. B. mit Wasser oder Ethanol oder einer Lösung, die beispielsweise aus Wasser und einem Polymer, z. B. Polyvinylpyrrolidon, besteht. Auch ein Schmiermittel, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearylfumarat und Polyethylenglykolwachs, können zugegeben werden. Das Gemisch wird dann zu Tabletten geformt.

Die Kapseln, die Granulat mit verzögerten Wirkstoffabgeeigenschaften enthalten, bekommt man, indem man ein Kernmaterial herstellt, das aus dem Arzneimittel und dem Löslichmacher zusammen mit Füllstoffen besteht. Die Oberfläche des Kerns wird dann mit diffusionsverzögernden, wasserunlöslichen Polymeren oder Wachsen überzogen. Die Granalien werden dann in harte Gelatinekapseln gefüllt. Das Kernmaterial könnte z. B. durch Vermischen des Arzneimittels und des Löslichmachers mit sorgfältig ausgewählten Füllstoffen, wie Lactose, Sorbit, Stärke, Cellulosederivaten und anderen geeigneten Füllstoffen, hergestellt werden. Das Gemisch wird mit einem Lösungsmittel, z. B. Wasser oder Ethanol, oder einer Lösung, die beispielsweise aus Wasser mit einem Polymer, wie Polyvinylpyrrolidon besteht, befeuchtet. Die Masse wird zu Granalien geformt, wie beispielsweise durch Extrudieren und Kugelmachen. Die Oberflächen der gebildeten Kerne werden mit einer Lösung beschichtet, die aus einem Lösungsmittel, wie Methylenchlorid und/oder Isopropylalkohol, und wasserlöslichen Polymeren, wie Ethylcellulose, besteht. Die Granalien werden in harte Gelatinekapseln gefüllt.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1

	<u>g</u>
Felodipin	10
Cremophor RH 40	90
Calciumphosphat	250
Hydroxypropylmethylcellulose 2910, 6 cps	250
Xanthangummi	25
Guargummi	25
Natriumstearylumarat	13

Die Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 wurde zu Tabletten mit einer hydrophilen Matrix geformt, die 10 mg Felodipin je Tablette enthielten. Die Tabletten wurden auf folgende Weise hergestellt:

Felodipin wurde in Cremophor RH 40 gelöst, und die erhaltene Lösung wurde sorgfältig mit den Trägermaterialien, HPMC, Xanthangummi, Guargummi und Calciumphosphat, vermischt. Das Gemisch wurde mit Ethanol granuliert und getrocknet. Natriumstearylumarat wurde als Schmiermittel zugesetzt, und Tabletten wurden durch Komprimieren in einer Tablettiermaschine hergestellt.

Beispiel 2

	<u>g</u>
Felodipin	10
Cremophor RH 60	90
Aluminiumsilikat	100
Paraffin	80
Hydroxypropylcellulose	7,4
Natriumstearylumarat	5,0

Die Zusammensetzung nach Beispiel 1 wurde zu Tabletten mit gesteuerter Wirkstoffabgabe vom Typ einer inerten porösen Matrix geformt, und diese Tabletten enthielten 10 mg Felodipin je Tablette. Die Tabletten wurden auf folgende Weise hergestellt: Felodipin wurde in Cremophor RH 60 aufgelöst, und die erhaltene Lösung wurde sorgfältig mit den Trägermaterialien Aluminiumsilikat und Paraffin vermischt. Das Gemisch wurde mit einer Lösung von Hydroxypropylcellulose in Ethanol granuliert und getrocknet. Natriumstearylumarat wurde als Schmiermittel zugegeben, und Tabletten wurden durch Kompression in einer Tablettiermaschine hergestellt. Eine gesteuerte Abgabe von Felodipin wurde gemäß den Resultaten in vitro erreicht, gemäß denen 50% nach 2 h und 100% nach 6 h abgegeben waren.

Beispiel 3

	<u>g</u>
Felodipin	20
Cremophor RH 40	100
Polyvinylpyrrolidon	66,5
Mikrokristalline Cellulose	62
Maisstärke	29,5
Lactose	157
Ethylcellulose	36
Hydroxypropylmethylcellulose 2910, 6 cps	12
Gelatinekapseln	

Die Zusammensetzung gemäß Beispiel 3 wurde zu Kapseln mit gesteuerter Abgabe mit einem Gehalt von 20 mg Felodipin je Kapsel geformt. Die Kapseln wurden auf folgende Weise hergestellt:

Felodipin wurde in Cremophor gelöst, und die erhaltene Lösung wurde sorgfältig mit dem Träger, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose, Maisstärke und Lactose, vermischt. Das Gemisch wurde mit Wasser angefeuchtet und kugelig gemacht. Die erhaltenen Granalien wurden getrocknet und gesiebt, die Fraktion 0,71 bis 1,12 mm wurde verwendet. Die Kerne wurden mit Ethylcellulose überzogen, die in einem Gemisch von Methylenchlorid und Ethanol gelöst war. Die überzogenen Granalien wurden in harte Gelatine-kapseln gefüllt.

Beispiel 4

	<u>g</u>
Felodipin	20
Myrj 51	120
Hydroxypropylmethylcellulose 2910, 50 cps	200
Mikrokristalline Cellulose	20
Lactose	167
Natriumstearylumarat	10,5

Die Zusammensetzung nach Beispiel 4 wurde zu Tabletten gesteuerter Wirkstoffabgabe mit einem Gehalt von 20 mg Felodipin je Tablette geformt. Die Tabletten wurden auf dem gleichen Weg, wie in Beispiel 1 beschrieben, hergestellt.

Beispiel 5

	g
Nifedipin	20
Cremophor RH 40	50
Hydroxypropylmethylcellulose 2910, 50 cps	70
Hydroxypropylmethylcellulose 2910, 6 cps	160
Mikrokristalline Cellulose	6
Lactose	56
Aluminiumsilikat	94
Natriumstearylformurat	10

Die Zusammensetzung nach Beispiel 5 wurde zu Tabletten mit einer hydrophilen Matrix geformt, die 20 mg Nifedipin je Tablette enthielten. Die Tabletten wurden auf dem gleichen Weg, wie in Beispiel 1 beschrieben, hergestellt. Die beste Weise zur Durchführung der Erfindung ist nach derzeitiger Erkenntnis diejenige nach Beispiel 5.

Vergleichsbeispiel A

Das folgende Beispiel erläutert die bei Studien in vivo verwendete Bezugs-tablette.

	g
Felodipin	25
Lactose	250
Methylcellulose	0,5
Polyvinylpyrrolidon	1,5
Magnesiumstearat	3

Die Zusammensetzung nach dem Vergleichsbeispiel A wurde zu schnell auflösenden herkömmlichen Tabletten mit einem Gehalt von 25 mg Felodipin je Tablette geformt. Die Tabletten wurden auf folgende Weise hergestellt: Felodipin wurde mikronisiert und mit Lactose und Methylcellulose vermischt. Das Gemisch wurde mit Wasser granuliert und getrocknet. Polyvinylpyrrolidon und Magnesiumstearat wurden zugegeben, und die Masse wurde zu Tabletten gepreßt.

Vergleichsbeispiel B

	g
Felodipin	66
Methylcellulose	13
Mannit	870
Polyvinylpyrrolidon	30
Mikrokristalline Cellulose	40
Ethylcellulose N 10	34
Polyethylenglykol 6000	41,8

Die Zusammensetzung nach dem Vergleichsbeispiel B wurde zu Kapseln mit gesteuerter Wirkstoffabgabe mit einem Gehalt von 10 mg Felodipin je Kapsel verarbeitet. Die Kapseln wurden auf folgende Weise hergestellt:

Felodipin wurde mikronisiert und sorgfältig mit dem Träger, Mannit, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und Cellulose, vermischt. Das Gemisch wurde mit Wasser befeuchtet und kugelig gemacht. Das erhaltene Granulat wurde getrocknet und gesiebt, die Fraktion 0,71 bis 1,12 mm wurde verwendet. Die Kerne wurden mit Ethylcellulose und Polyethylenglykol, gelöst in einem Gemisch von Methylenchlorid und Isopropylalkohol, beschichtet. Die überzogenen Granalien wurden in harte Gelatine-kapseln gefüllt.

Biopharmazeutische Untersuchungen

Felodipin

In der beigefügten Fig. 1 wurden die mittleren Plasmawerte (nmol/l) für die Zusammensetzungen gemäß den Beispielen 1, 4 und Vergleichsbeispiel A erläutert. Eine einzelne Dosis von 20 mg Felodipin in einem Präparat mit gesteuerter Wirkstoffabgabe nach der vorliegenden Erfindung wurde sechs gesunden männlichen Personen verabreicht. Die Plasmakonzentrationen an Felodipin wurden mit den Plasmakonzentrationen nach einer einzelnen Dosis einer sich schnell auflösenden Tablette mit einem Gehalt von 25 mg Felodipin verglichen. Wie ersichtlich ist, ergaben die Präparate nach der Erfindung niedrigerer Spitzen in der Plasmakonzentration, während die schnell sich lösende Tablette eine unerwünscht hohe Spitze ergab. Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) von der Zeit 0 bis unendlich war folgende:

Präparat	Dosis, mg	AUC/Dosis, nmol · h ⁻¹ · l · mg ⁻¹
Vergleichsbeispiel A	25	7,2
Beispiel 1	20	8,8
Beispiel 4	20	7,4

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, wurde die biologische Verfügbarkeit von Felodipin mit den Präparaten mit gesteuerter Wirkstoffabgabe nicht vermindert.

In der beigefügten Fig. 2 wurden die mittleren Plasmawerte (nMol/l) für die Zusammensetzungen nach Beispiel 3 und Vergleichsbeispiel B erläutert. Eine einzelne Dosis von 20 mg Felodipin in einem Präparat mit gesteuerter Wirkstoffabgabe nach der vorliegenden Erfindung wurde fünf gesunden männlichen Personen verabreicht. Die Plasmakonzentrationen an Felodipin wurden mit den Plasmakonzentrationen nach einer einzelnen Dosis eines herkömmlichen Präparates mit gesteuerter Wirkstoffabgabe, das keinen Löslichmacher enthielt, mit einem Gehalt von 10 mg Felodipin verglichen. Wie ersichtlich ist, ergab das Präparat nach der Erfindung eine niedrige Spitze in der Plasmakonzentration und einen beachtlichen Umfang an biologischer Verfügbarkeit. Das Vergleichspräparat ergab keine feststellbare Plasmakonzentration, was klar die Notwendigkeit eines Löslichmachers anzeigt, wenn die Wirkung einer gesteuerten Wirkstoffabgabe erwünscht ist.

Nifedipin

In der beigefügten Fig. 3 wurden die mittleren Plasmawerte (nMol/l) für die Zusammensetzung nach Beispiel 5 und ein Bezugspräparat mit einem Gehalt von Nifedipin, Adalat® 10 mg (Bayer) (Vergleichspräparat C) erläutert. Adalat® ist ein Präparat mit schneller Wirkstoffabgabe auf dem Markt. Eine einzelne Dosis von 20 mg Nifedipin in dem Präparat mit gesteuerter Wirkstoffabgabe nach der vorliegenden Erfindung wurde sechs gesunden männlichen Personen verabreicht. Die Plasmakonzentrationen von Nifedipin wurden mit der Plasmakonzentration nach einer einzelnen Dosis des Bezugspräparates mit einem Gehalt von 10 mg Nifedipin verglichen. Wie ersichtlich ist, ergab das Präparat nach der Erfindung eine niedrigere Spitze in der Plasmakonzentration, während das Bezugspräparat trotz der Tatsache, daß die Dosis nur halb so groß war, eine unerwünscht hohe Spitze ergab. Es ist keine wesentliche Verminderung der biologischen Verfügbarkeit ersichtlich, wenn das Vergleichspräparat C mit dem Beispiel 5 verglichen wurde.

Die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve vom Zeitpunkt Null bis unendlich war folgende:

Präparat	Dosis, mg	AUC/Dosis, nMol · h ⁻¹ · l · mg ⁻¹
Adalat®		
Bayer	10	46,5
Beispiel 5	20	36,0

Diskussion

Die obigen Beispiele und die beigefügten Fig. 1, 2 und 3 erläutern die Vorteile des Präparates mit gesteuerter Wirkstoffabgabe nach der Erfindung im Vergleich mit einem herkömmlichen Präparat oder einem Präparat mit gesteuerter Wirkstoffabgabe ohne Löslichmacher, die alle den gleichen Wirkstoff enthalten. Durch die Löslichmachung des Wirkstoffes mit sehr geringer Löslichkeit ist es möglich, eine Tablette mit einem konstanteren Plasmakonzentrationsprofil und ohne unerwünscht hohe Spitzen zu erhalten. Es wurde auch eine Wirkung während einer ausgedehnten Zeitdauer erhalten. Oftmals gibt es eine Verminderung des Ausmaßes der biologischen Verfügbarkeit, wenn Arzneimittel mit sehr niedriger Löslichkeit zu Formulierungen verarbeitet werden. Diese Erfindung liefert jedoch eine Methode, Präparate mit gesteuerter Wirkstoffabgabe von Arzneimitteln mit sehr niedriger Löslichkeit mit den oben erwähnten Vorteilen und ohne wesentliche Verminderung des Umfangs der biologischen Verfügbarkeit zu machen.

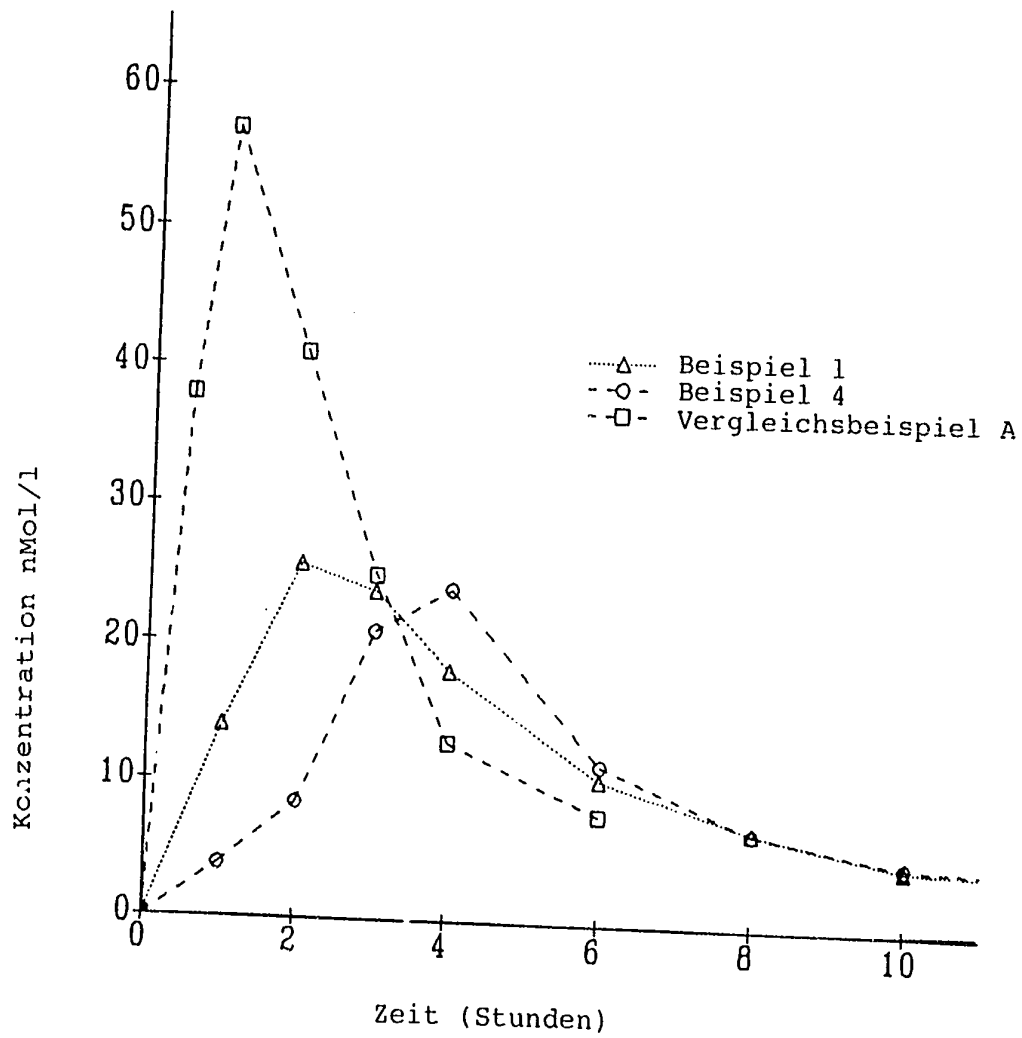


Fig. 1

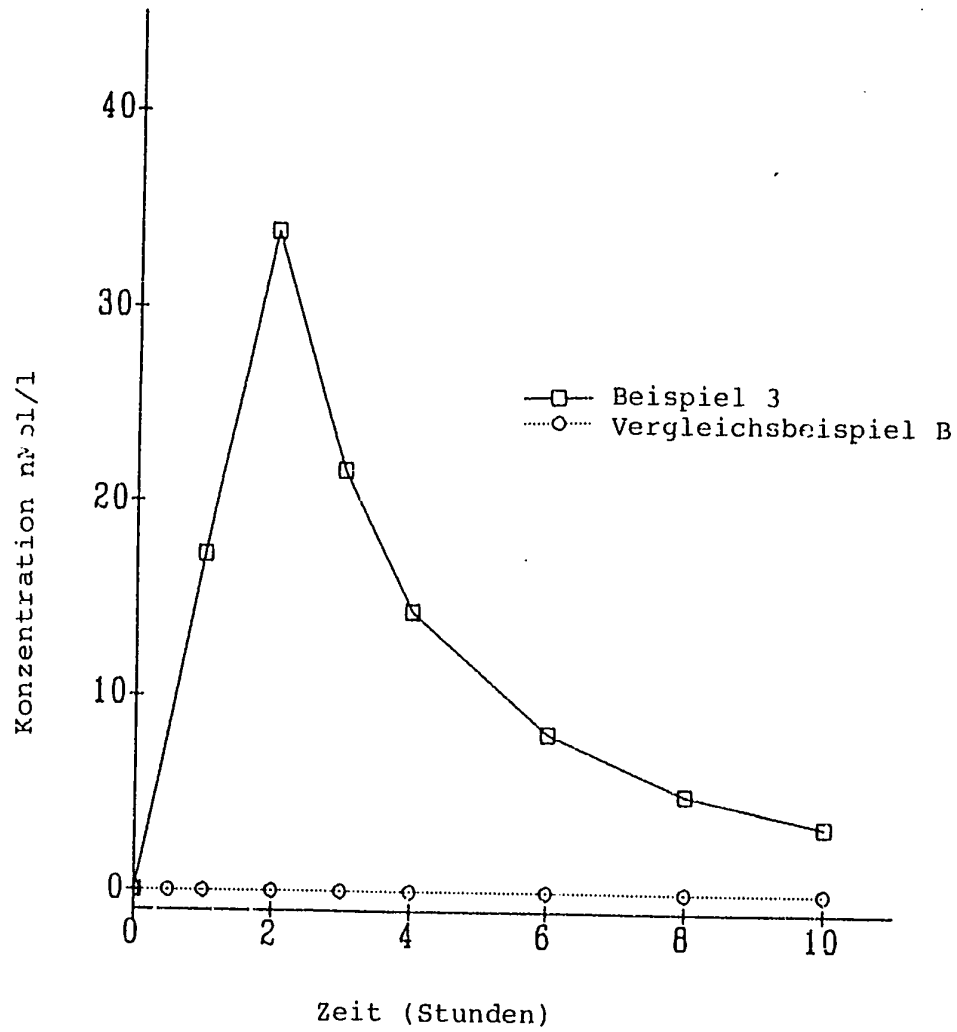


Fig. 2

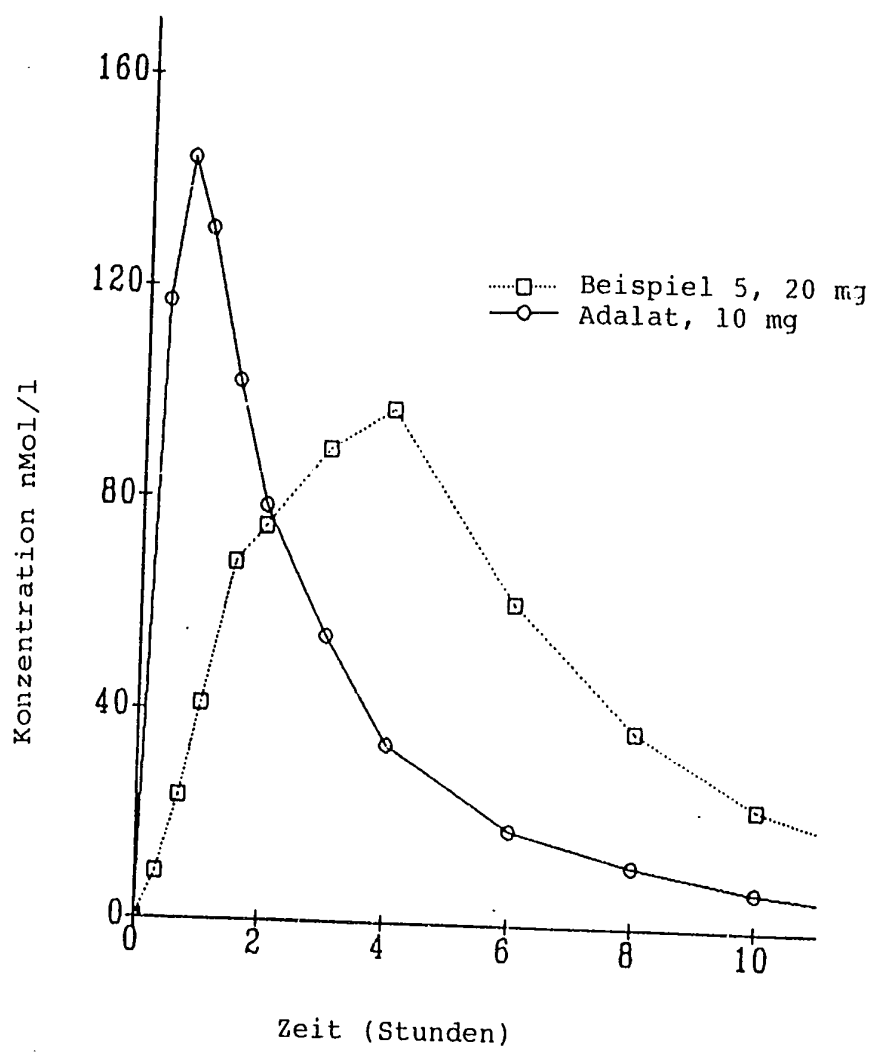


Fig. 3