



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 667 009 A5

⑤① Int. Cl. 4: A 61 K 9/60
A 61 K 31/48

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 830/85

㉔ Anmeldungsdatum: 22.02.1985

㉔ Priorität(en): 29.02.1984 GB 8405227

㉔ Patent erteilt: 15.09.1988

㉔ Patentschrift
veröffentlicht: 15.09.1988

㉔ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

㉔ Erfinder:
Züger, Othmar, Allschwil
Mazer, Norman, Dr., Arlesheim

⑤④ **Bromocriptin enthaltende Zusammensetzungen.**

- ⑤⑦ Pharmazeutische Zusammensetzung mit kontrollierter Freisetzung nach oraler Applikation, welche
- Bromocriptin
 - eine pharmazeutisch akzeptable hydrophile quellbare Substanz und
 - ein pharmazeutisch akzeptables inertes Fettmaterial enthält.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutische Zusammensetzung mit kontrollierter Freisetzung nach oraler Applikation, welche

- Bromocriptin
- eine pharmazeutisch akzeptable hydrophile quellbare Substanz und
- ein pharmazeutisch akzeptables inertes Fettmaterial enthält.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 welche 2 bis 20 mg Bromocriptin enthält.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Ansprüchen 1 oder 2 mit einem Cellulosehydrokolloid als quellbare Substanz.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, Bromocriptin und quellbare Substanz in einem Gewichtsverhältnis von 1:10 bis 1:35 enthaltend.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, mit einem Glycerid als Fettmaterial.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, Bromocriptin und Fettmaterial in einem Gewichtsverhältnis von 1:1 bis 1:10 enthaltend.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, Hydroxypropylmethylcellulose als quellbare Substanz und Glycerolditripalmitostearat als Fettmaterial enthaltend.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, welche Bromocriptin enthalten.

Bromocriptin ist der allgemeine Name für die Verbindung 2-Bromo-12'-hydroxy-2'-(1-methylethyl)-5'- α -(2-methylpropyl)-ergotamin-3',6'-tri-on und wird in The Merck Index, 1976, Appendix A2 aufgelistet.

Bromocriptin ist ein wohlbekannter Dopaminagonist, und wird bei der Behandlung von z. B. Hyperprolactinämie, Acromegalie und der Parkinsonischen Krankheit eingesetzt.

Der Wirkstoff wird üblicherweise in Form des Mesylates in täglichen Dosierungen von 5-7,5 mg, von 10–60 mg, bzw. von 20–80 mg eingenommen.

Ein Überblick der pharmakologischen und klinischen Eigenschaften ist in M. O. Thorner et al.: Bromocriptine, A clinical and pharmacological review, Raven Press, New York, 1980, publiziert worden.

Aus pharmakokinetischen Versuchen konnte nun festgestellt werden, dass die konventionelle Form nach oraler Darreichung rasch absorbiert und rasch aus dem Plasma eliminiert wird. ($t_{1/2}$ = 3 bis 5 Stunden).

Obwohl die Wirkungsdauer dieser Form manchmal abhängig von der Applikation (z. B. bei Hyperprolactinämie) länger als $t_{1/2}$ anhält, ist es im allgemeinen erforderlich, die tägliche Dosis auf 2 bis 4 kleinere Dosen zu verteilen, um eine dauerhafte Therapie gewährleisten und potentielle unerwünschte Nebeneffekte, welche — was anzunehmen ist — mit der raschen Absorption verbunden sind, zu vermindern.

Manche dieser Nebeneffekte rühren von der dopaminergen Aktivität der Verbindung her, welche auf dopaminerge Rezeptoren im Magen-Darm-Trakt einwirkt und z. B. Übelkeit und Erbrechen verursacht.

Aus diesen Gründen ist eine Bromocriptinformulierung notwendig, welche das Bromocriptin verlangsamt freisetzt, die Anzahl Einnahmen pro Tag vermindern und die ungünstigen Nebenwirkungen reduzieren kann.

Gegenstand der Erfindung ist eine Formulierung für orale Darreichung, welche den Wirkstoff in kontrollierter Weise freisetzt, welche

- Bromocriptin
- eine pharmazeutisch akzeptable hydrophile quellbare Substanz und
- ein pharmazeutisch akzeptables Fettmaterial enthält.

Per Dosierungseinheit sind die bevorzugte Bromocriptinmengen 2 bis 20, besonders 5 und 10 mg.

Das Bromocriptin kann als freie Base oder als pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz vorliegen. Wo Bromocriptin erwähnt wird, sind sowohl die freie Base als die Salzform gemeint.

Das Bromocriptin liegt vorzugsweise in Mesylatform vor.

Als hydrophile quellbare Substanz können z. B. ein oder mehrere, natürliche oder synthetische anionische oder vorzugsweise nicht-ionische hydrophile Harze, modifizierte celluloseartige oder proteinartige Substanzen, z. B. Acacia, Tragacanthharz, Acaciabohnenharz, Guarharz, Karayaharz, Agar, Pektin, Carragen, lösliche und unlösliche Alginate, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Carboxymethylen und Gelatin verwendet werden.

Bevorzugt werden Cellulosehydrokolloide, wie Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose und besonders Hydroxypropylmethylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose.

Vorzugsweise ist das Gewichtsverhältnis von Bromocriptin zu der hydrophilen quellbaren Substanz von 1:10 bis 1:35, besonders von 1:16 bis 1:25. Bei den Gewichtsverhältnissen bezieht das Gewicht des Bromocriptins sich auf die freie Base.

Brauchbare Fettmaterialien sind z. B. Bienenwachs, Fettsäuren, langkettige Fettalkohole, wie z. B. Cetylalkohol, Myristylalkohol, Stearylalkohol, Glyceride wie Glycerinester von Fettsäuren oder von hydrogenierten aliphatischen Säuren wie Glycerylmonostearat, Glyceryldistearat, Glycerylster von hydrogeniertem Castoröl, und Öle wie Mineralöl.

Das Fettmaterial ist vorzugsweise ein solches mit einem Schmelzpunkt zwischen 30 und 90 °C.

Bevorzugte Fettmaterialien sind solche mit einem Schmelzpunkt zwischen 45 und 65 °C, z. B. Glyceride, wie Glycerylpalmitate und -stearate und Fettsäuren, wie hydrogeniertes Castoröl oder Fettsäureester wie Cetylpalmitat.

Vorzugsweise ist das Gewichtsverhältnis von Bromocriptin zum Fettmaterial von 1:1 bis 1:10, besonders von 1:6 bis 1:10.

Die Formulierung kann noch andere lösliche oder unlösliche pharmazeutische Hilfsstoffe, wie Calciumsulphat, Calciumphosphat, Lactose und kolloidales Siliciumdioxid enthalten. Das Gewichtsverhältnis von Bromocriptin zu diesen anderen Hilfsstoffen ist dann vorzugsweise zwischen 1:5 bis 1:40, besonders von 1:15 bis 1:40.

Die Zusammensetzung kann in konventioneller Weise, durch Vermischen der Komponenten zubereitet werden, wobei gewünschtenfalls das Fettmaterial vor Zugabe geschmolzen wird.

Das entstandene Gemisch ist dann in Pulverform. Das Pulver kann durch Pressen zu einer Tablette geformt werden, wird jedoch vorzugsweise auf Kapseln abgefüllt.

Überraschend wurde gefunden, dass die Zusammensetzungen ausgezeichnet stabil sind, obwohl Bromocriptin für viele chemische Stoffe empfindlich ist.

Ausserdem besitzen die Zusammensetzungen ein befriedigendes, pharmakodynamisches und pharmakokinetisches Profil.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen zeigen in klinischen Versuchen eine Bioverfügbarkeit, welche mit denen von konventionellen Zusammensetzungen, welche die

gleiche Wirkstoffmenge an Bromocriptin enthalten, vergleichbar ist.

Sie bewirken therapeutische Effekte, welche mindestens 24 Stunden und sogar bis 35 Stunden anhalten auch wenn sie nur einmal pro Tag eingenommen werden.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen brauchen somit, für die angedeuteten Indikationen in gleichen täglichen Dosen wie die konventionellen nicht-retardierten Formen, und verteilt über ein oder mehrere Dosierungseinheiten, nur einmal pro Tag eingenommen zu werden.

Bevorzugte Zusammensetzungen sind solche welche in Freisetzungsvorversuchen in vitro, eine Freisetzungsgeschwindigkeit von weniger als 50% Bromocriptin in 2,5 Stunden, besonders von weniger als 65% in 8 Stunden in 0,1 n HCl aufweisen. Besonders bevorzugt sind solche Zusammensetzungen, welche in 24 Stunden mindestens 80% Bromocriptin freisetzen können.

In den nachfolgenden Beispielen sind alle Temperaturen in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

Weitere Informationen über die Eigenschaften der pharmazeutischen Hilfsstoffe, nachfolgend genannt, können von den Herstellern, aus seinen Prospekten oder in anderer Weise, z. B. aus H. D. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 2. Auflage, 1981, Editio Cantor, Aulendorf, W. Germany, bezogen werden.

Siliciumdioxid: z. B. die Marke Aerosil 200 von der Deutschen Gold- und Silberscheideanstalt, Frankfurt, BRD

Glycerol ditripalmitostearat: z. B. die Marke Precirol Ato 5 erhältlich bei ETS Gattefosse, 929100 Boulogne-Brillancourt, Frankreich

Hydroxypropylmethylcellulose 15000 cps und 4000 cps: z. B. die Marken Methocel K 15 M bzw. Methocel E 4 M, erhältlich bei Dow Chemical Company, Michigan 48640 USA.

Cetylpalmitat: z. B. die Marke Cutina CP, erhältlich bei Henkel, 4000 Düsseldorf, BRD.

Beispiel 1: Zusammensetzung einer Kapsel

Komponente	mg
1) Bromocriptin (Mesylat)	5,735*
2) Lactose (200 mesh)**	124,265
3) Siliciumdioxid	10
4) Glycerol ditripalmitostearat	40
5) Hydroxypropylmethylcellulose 4000 cps***	110
	290
Kapsel (Hartgelatin)	78

* entspricht 5 mg Bromocriptinbase

** 200 mesh/inch = 75 Mikrometer Korngrösse

*** entspricht 40 dyne sec/cm² = 4 Pascal/sec

Herstellung (für 6000 Kapseln)

Die Komponenten 1), 2) und 3) wurden gesiebt und vermischt. Komponente 4) wurde durch Erwärmen auf 56 °C (Schmelzpunkt = 54 °C) geschmolzen und wurde an das auf 55 °C erwärmte Gemisch aus 1), 2) und 3) zugefügt. Die Masse wurde 2 Minuten bis zur Homogenisation gerührt und über Nacht abgekühlt.

Die Masse wurde aufgeteilt und gesiebt (250 Mikrometer). Die Komponente 5) wurde ebenfalls gesiebt (250 Mikrometer) und mit der Hauptmasse in 10 Minuten vermischt. Danach wurde das resultierende Gemisch verkapsuliert.

Freisetzung in vitro

Zeit in Stunden	Freisetzung der Bromocriptine
5	1 7%
	2 13%
	4 28%
	6 42%
	24 100%

Beispiel 2: Zusammensetzung einer Kapsel

Komponente	mg
1) Bromocriptin (Mesylat)	5,735*
2) Calciumsulphat .2H ₂ O	124,265
3) Cetylpalmitat	20
4) Hydroxypropylmethylcellulose (15000 cps)**	120
	270
Kapsel (Hartgelatin)	78

* entspricht 5 mg Bromocriptinbase

** entspricht 150 dyne sec/cm² = 15 Pascal/sec

Herstellung

Analog Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass nun Komponenten 1) und 2) vermischt und Komponente 3) daran in geschmolzener Form zugefügt wurde, wonach das resultierende Gemisch abgekühlt und die Komponente 4) zugefügt wurde.

Beispiel 3 Zusammensetzung einer Kapsel

Komponente	mg
1) Bromocriptin (Mesylat)	11,47*
2) Maleinsäure	4,00
3) Lactose	78,53
4) Siliciumdioxid	10,00
5) Cetylpalmitat	40,00
6) Hydroxypropylmethylcellulose (15000 cps)	130,00
	274,00
Kapsel (Hartgelatin)	81,00

* entspricht 10 mg Bromocriptinbase

Herstellung

Analog Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass nun Komponenten 1), 2), 3) und 4) vermischt werden, wonach Komponente 5) in geschmolzener Form zugegeben, das entstandene Gemisch abgekühlt und Komponente 6) zugefügt wurde.

Vergleichende Klinische Versuche

Ziele: In gesunden Probanden die Erträglichkeit, Bioverfügbarkeit und den prolaktinsenkenden Effekt zweier erfindungsgemässen Kapseltypen A und B mit denen einer konventionellen Kapsel C und einer Placebokapsel D zu vergleichen.

A. Erfindungsgemässe Kapsel

Komponenten	mg
1. Bromocriptin (Mesylat)	5,735*
2. Lactose	184,000

3. Glycerol-ditripalmitostearat	20,000
4. Hydroxypropylmethylcellulose 4000 cps	60,000

* entspricht 5 mg Bromocriptin

Die Fettkomponente A3 wurde im geschmolzenen Zustand an ein Gemisch aus Komponenten A1 und A2 zugefügt und damit gemischt, wonach auf Raumtemperatur abgekühlt und die Komponente A4 mit dem Gemisch 1, 2 und 3 vermischt wurde.

B. Erfindungsgemässe Kapsel

Komponenten	mg
1. Bromocriptin (Mesylat)	5,735
2. Lactose	124,265
3. Siliciumdioxid (Aerosil 200)	10,000
4. Glycerol-ditripalmitostearat	40,000
5. Hydroxypropylmethylcellulose 4000 cps	110,000

Das Gemisch wurde in gleicher Weise wie unter A hergestellt. Nur wurde anstatt eines Gemisches aus A1 und A2 ein Gemisch aus B1, B2 und B3 hergestellt.

C. Konventionelle Kapsel; nicht erfindungsgemäss

Komponenten	mg
1. Bromocriptin (Mesylat)	2,87*
2. Maleinsäure, gemahlen	2,00
3. Lactose	170,63
4. Maisstärke	120,00
5. Siliciumdioxid	1,50
6. Magnesiumstearat	3,00

* entspricht 2,5 mg Bromocriptin

Es werden einfach die Komponenten C1 bis C6 miteinander vermischt.

D. Konventionelle Placebokapsel

Komponenten	mg
1. Lactose	190,00
2. Glycerol-ditripalmitostearat	20,00
3. Hydroxypropylmethylcellulose 4000 cps	60,00

Die Fettkomponente D2 wurde in geschmolzenem Zustand an die Komponente D1 zugefügt und damit gemischt, das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und die Komponente D3 zugemischt.

Die Kapsel C enthielt statt 5 mg, wie die erfindungsgemässen Kapseln A und B, nur 2,5 mg Bromocriptin, damit die gesunden Probanden nicht allzustark durch erwartete Nebeneffekte belastet werden sollten.

In einem klinischen Versuch mit Doppelblind-Zufallsanordnung wurde 8 gesunden männlichen Probanden um 8.00 Uhr am Morgen je eine Kapsel A, B, C oder D dargereicht, in solcher Weise, dass jeder Proband die 4 Kapseltypen, verteilt über 4 Einnahmetage, je getrennt durch eine Pause von 7 Tagen, einnahm.

Pharmakodynamik Prolaktinhemmung

Ab 8.00 Uhr, dem Zeitpunkt der Kapsleinnahme, wurden 8 Probanden in gewissen Zeitabständen bis 10.00 Uhr

am dritten Tag, mit einer längeren Pause von 18.00 bis 8.00 Uhr in der zweiten Nacht, Blutproben entnommen. In diesen Blutproben wurden die Prolactinspiegel gemäss einer speziellen Radioimmunoanalyse gemessen. Die Prolactinkonzentrationen, gemessen nach Einnahme von A, B, und C wurden graphisch dargestellt in den Prolactinkurven A (Fig. 1), B (Fig. 2), C (Fig. 3).

Die Prolactinkonzentrationen, gemessen nach Einnahme von D (Placebo) wurden als Kurve D in Figuren 1, 2 und 3 dargestellt und mit den Kurven A, B und C verglichen (in Nanogrammen/ml, Zeit t in Stunden). Sämtliche Kurven sind aus Durchschnittswerten zusammengestellt.

Die Prolactinkurve D zeigt die Prolactinkonzentration bei gesunden Probanden während Tag und Nacht.

Am Abend steigt die Konzentration, im Schlaf wird das Maximum erreicht und nimmt nachher bis in die frühen Morgenstunden ab bis auf die Grundlinie, welche bis 20.00 Uhr gefolgt wird.

Bei Kurven A und B wird eine Prolaktinhemmung ab 1 Stunde nach Einnahme und von 35 Stunden Dauer festgestellt.

Bei Kurve C wird eine Prolaktinhemmung festgestellt, die — noch immer bei gesunden Probanden — ab 1 Stunde nach Einnahme nur bis 24 Stunden anhält.

Pharmakokinetik Bromocriptinspiegel

Parallel zu den Prolaktinmessungen wurden bis 24 Stunden nach Einnahme der Kapseln Bromocriptinmessungen ausgeführt.

Die Bromocriptinkonzentrationen wurden als Kurve A, B und C in Fig. 4 wiedergegeben (Picogrammen/ml, Zeit t in Stunden). Die Kurven sind aus Durchschnittswerten zusammengestellt.

Da die Bromocriptinmenge in Kapsel C nur die Hälfte derjenigen in den Kapseln A und B betrug, wurden zum besseren Vergleich die Bromocriptinkonzentrationen von Kurve C verdoppelt und in Fig. 5 noch einmal mit der gleichen Kurvenanordnung von A und B verglichen.

Anhand von Fig. 5 kann festgestellt werden, dass die Geschwindigkeit mit der die Bromocriptinkonzentration ansteigt (die Absorptionsphase) im Vergleich zu der doppelten Kapsel C, durch Kapsel A leicht und durch Kapsel B erheblich reduziert ist.

Ebenso lässt sich feststellen, dass die Bioverfügbarkeiten (AUC*) von Bromocriptin aus Kapseln A und B etwas niedriger sind als aus zwei Kapseln C.

Auf individuelle Probandendaten bezogen ist die Bioverfügbarkeitsreduktion des Bromocriptins bei Kapsel A 12% und bei Kapsel B 25%.

Erträglichkeit

Von jedem Proband wurden die nachfolgend aufgelisteten Nebeneffekte und deren eventuelles Auftreten in drei Intensitätsgraden notiert: —

- | | |
|-----------------------------|---------------------|
| 1. Orthostatische Hypotonie | 8. Spannung im Kopf |
| 2. Schwindeligkeit | 9. Schläfrigkeit |
| 3. Erbrechen | 10. Müdigkeit |
| 4. Brechreiz | 11. Schwäche |
| 5. verstopfte Nase | 12. Schwitzen |
| 6. Kopfschmerzen | 13. Wärmegefühl |
| 7. Mundtrockenheit | 14. Bauchkrämpfe |
| | 15. Bleichheit |

* Area under the curve

Die Nebeneffekte 1. bis 6. sind bekannt bei Applikation von Dopaminagonisten wie Bromocriptin und wurden zur Bestimmung der relativen Erträglichkeit der applizierten Kapseln in der nachfolgenden Tabelle notiert: —

Intensität und Anzahl der Beanstandungen	A 5 mg Wirkstoff	B 5 mg Wirkstoff	C 2,5 mg Wirkstoff	D Placebo
stark	10	5	1	1
mittelmässig	16	9	1	0
schwach	12	5	11	3
Total	38	19	13	4

Die durch Kapsel A verursachten Nebeneffekte von Bromocriptin waren significant grösser in Anzahl als durch die anderen Formen.

Kapsel B verursachte weniger bromocriptinbezogene Nebeneffekte als Kapsel A und die Gesamtzahl der Nebeneffekte durch Kapsel B war nicht significant grösser als durch Kapsel C, das nur 2,5 mg Bromocriptin enthielt.

Kapsel C verursachte eine signifikant grössere Anzahl bromocriptinbezogene Nebeneffekte als Placebo D.

Vom Standpunkt der Erträglichkeit wird Kapsel B bevorzugt über Kapsel A.

Freisetzung in vitro

In Versuchen, welche in vitro ausgeführt wurden (gemäss USP XXI, Seiten 1243 — 1244, Apparatur 1, 1000 ml 0,1 n

HCl und 100 Rotationen per min), konnten die folgenden Resultate notiert werden:

Freisetzung in Stunden	Freisetzung von Bromocriptin (in Gewichtsprozenten)		
	Kapsel A	Kapsel B	Kapsel C
0,5	13	4	99
1	23	8	100
2	42	15	
4	66	28	
6	81	39	
8	89	48	
10	94	57	
14	98	68	
24	100	86	

Vom Standpunkt der Freisetzung in vitro werden Kapseln A und B bevorzugt. Kapsel B wird besonders bevorzugt. Zusammengefasst lässt sich Folgendes sagen:

- 2 × Kapsel C hat sich, wenn pro Tag auf einmal eingenommen, in der klinischen Praxis aus vorher erwähnten Gründen nicht bewährt,
- nur mit Kapseln A oder B kann, wenn einmal pro Tag eingenommen, trotz geringerer Bioverfügbarkeit als 2 × Kapsel C, überraschend eine befriedigende 24 Stunden anhaltende therapeutisch effektive Bromocriptinkonzentration und eine 35 Stunden anhaltende Prolaktinsenkung im Blut erreicht werden, wobei Kapsel B durch weniger Nebeneffekte auffällt.

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

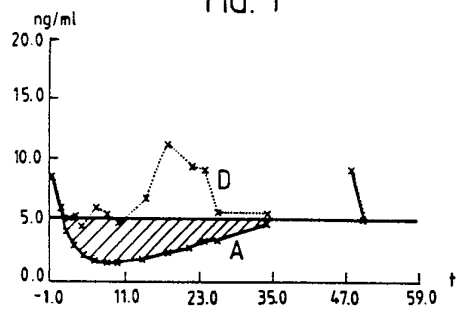


FIG. 2

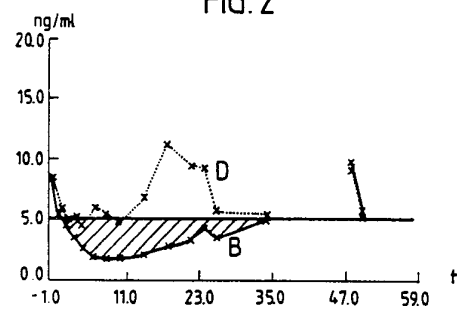


FIG. 3

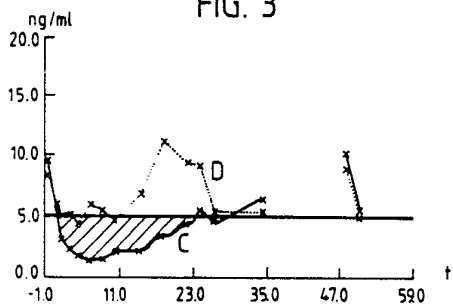


FIG. 4

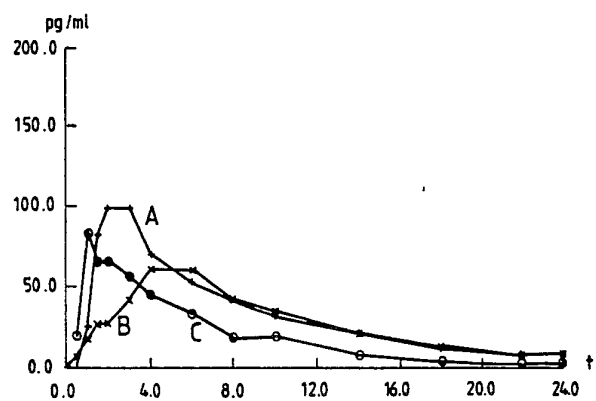


FIG. 5

