

0

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af faste lægemiddelpræparater med langvarig virkning og høj biotilgængelighed, der indeholder Nifedipin-krystaller.

5

Det er allerede kendt, at forbindelsen Nifedipin har meget stærke kredsløbspåvirkende virkninger, jfr. britisk patentskrift nr. 1.173.862. På grund af Nifedipins lysfølsomhed og tunge opløselighed optræder der ved den galeniske præparering af lægemiddelspecialiteter en række vanskeligheder, som det fremgår af talrige patentskrifter og patentansøgninger om specielle præparater af denne virksomme forbindelse. Således angår f.eks. USA-patentskrift nr. 3.784.684 specielle Nifedipin-holdige gelatinebidekapsler, ved hjælp af hvilke Nifedipins coronar-virkning med fordel kan udnyttes. I britisk patentskrift nr. 1.456.618 beskrives og omhandles desuden faste lægemiddelpræparater, der ligeledes sikrer en god biorådighed for Nifedipin. Også i DT-OS 2.822.882 beskrives faste lægemiddelformer, i hvilke ved anvendelsen af bestemte opløsningsformidlere og overfladeaktive stoffer den tunge opløselighed af Nifedipin skal kompenseres. Også i europæisk offentliggørelsesskrift nr. 1.247 skal resorberbarheden af Nifedipin forbedres ved anvendelsen af polyethylenglycol og bestemte porøse bærestoffer.

25

Alle hidtidige forsøg på at kompensere Nifedipins ringe opløselighed ved bestemte foranstaltninger og samtidig at sikre en god biotilgængelighed har en række ulemper. Anvendelsen af overfladeaktive stoffer, opløsningsformidlere og bestemte bærestoffer, der har en særlig overflade, f.eks. er porøse, fører hyppigt til indgivningsformer, hvor præparaterne er uønsket store. Til lettelse af slugningen overføres sådanne tabletter eller kapsler hyppigt til specielle former, f.eks. ellipsoider eller langstrakte former, hvilket imidlertid ved præparater med en vægt på over 400 mg heller ikke fører til tilfredsstillende resultater. Heller ikke en hyppigere indtagelse af mindre præparater udgør en tilfredsstillende løsning.

35

0

For lægemiddelpræparater gælder det, at såvel antallet som mængden af hjælpe- og bærestoffer skal holdes så lavt som muligt. Ved sammenligning af to lægemiddelspecialiteter vil man altid foretrække det præparat, der foruden den aktive forbindelse indeholder så få hjælpestoffer og til-

5 sætningsstoffer som muligt, for at uønskede biologiske virkninger i udstrakt grad kan undgås.

En anden ulempe ved de hidtil kendte Nifedipin-

10 -holdige præparater er den kostbare fremstillingsmetode, hvilket især gælder for flydende præparater og kapselpræparater. Den store lysfølsomhed og den tunge opløselighed for Nifedipin betinger kostbare fremgangsmådeforanstaltninger, der især ved væskepræparater som lysbeskyttelse kræver udelukkelse af dagslys og anvendelse af natriumllys.

15 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at Nifedipin-krystaller ved gængse metoder, fortrinsvis ved formaling eller sigtning, overføres til en krystalblanding med en specifik overflade på fra 1 til 4 m²/g, og der ud fra disse Nifedipin-krystaller ved gængse metoder under anvendelse af hjælpe- og bærestoffer fremstilles faste

20 lægemiddelpræparater.

Fremstillingen af lægemiddelpræparaterne sker ifølge opfindelse ved gængse metoder, idet Nifedipin-krystaller med den angivne specifikke overflade blandes eller

25 granuleres med egnede hjælpestoffer, og der ud fra blandingerne eller granulaterne ved gængse metoder fremstilles faste lægemiddelpræparater.

Som faste lægemiddelpræparater skal fortrinsvis nævnes tabletter, piller, dragées, kapsler, lugteposer og

30 flerfase-præparater, f.eks. tolagstabletter.

Fremstillingen af de ifølge opfindelsen anvendte Nifedipin-krystaller med en specifik overflade på fra 1 til 4 m²/g sker, idet de fra syntesen af Nifedipin fremkomne krystalblandinger formales. Formalingen kan f.eks.

35 ske med stiftmøller eller hammermøller. Ved variation i møllens omdrejningstal, den tilførte mængde produkt og/eller

0

formalingstiden kan der udvindes Nifedipin med den ønskede overflade.

5 Når der ønskes et produkt med en større specifik overflade, f.eks. på $4 \text{ m}^2/\text{g}$, er det en fordel at gennemføre formalingen med luftstrålemøller. Krystaller med lavere specifik overflade, f.eks. på $1 \text{ m}^2/\text{g}$, fremstilles med fordel ved sigtning i fine sigter, fortrinsvis med maskevidder på 0,1-0,2 mm. I alle tilfælde er det også muligt ved blanding af Nifedipin med forskellig specifik overflade
10 at udvinde et produkt med den ønskede specifikke overflade.

Den specifikke overflade bestemmes ved gasadsorptionsmetoden (BET-metode, jfr. S. Brunauer: The Adsorption of Gases and Vapours, Princeton (1945)).

15 De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede faste præparater viser overraskende en uventet høj biotilgængelighed. I I. Sugimoto et al; Drug Development and Industrial Pharmacy, 6(2), 137-160 (1980) betones det udtrykkeligt (s. 139), at Nifedipin på krystallinsk form ved oral indgivelse absorberes dårligt og kun har en særdeles ringe biotilgængelighed. Det kunne derfor ikke forventes, at plasmakoncentrationen efter oral indgivelse af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede præparater, der indeholder krystallinsk Nifedipin, hurtigt stiger og i mange timer holder sig på en høj værdi. I tilfælde, hvor Nifedipin skal
20 indtages over længere tidsrum, er det på grund af denne meget høje virkningstid tilstrækkeligt dagligt at indgive 1 eller 2 tabletter. En anden væsentlig fordel er, at der kan fremstilles meget små tabletter med højt indhold af virksom forbindelse, da der i udstrakt grad kan renonceres på opløsningsformidlere, overfladeaktive stoffer og yderligere
25 hjælpestoffer.

30 Tabletternes lille størrelse og den overraskende store virkningstid for de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede præparater muliggør, at Nifedipin kan anvendes til behandlingen af coronar-sygdomme i længere tid og også
35 profylaktisk, og derudover åbner disse præparater mulighed

0

for anvendelse af Nifedipins blodtrykssænkende virkning til
behandlingen af hypertoni. Det ved præparaterne ifølge op-
findelsen opnåede længe vedvarende blodniveau for den akti-
ve forbindelse udgør en udvidelse af de praktiske anvendel-
sesmuligheder for Nifedipin og betyder samtidig en lettelse
for patienterne.

5

Ved kendskab til teknikkens stade, hvoraf det
fremgår, at videnskaben i årevis har bestræbt sig på at
finde frugtbare præpareringsformer for den virksomme for-
bindelse Nifedipin, der er vanskelig at præparere, må det
betegnes som overordentligt overraskende, at der ved valget
af en ganske bestemt specifik overflade for den virksomme
forbindelse er fundet et meget enkelt og virkningsfuldt
princip til galenisk forarbejdning.

10

15

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede
faste præparater udgør for patienterne en lettelse ved ind-
givelsen og forhøjer samtidig behandlingens sikkerhed.

20

Til eftervisning af den fordelagtige virkning af de
ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede lægemid-
delpræparater undersøges ved plasmakoncentrationen hos 8 per-
soner for hvert præparat i flere timer efter indgivelsen.

25

30

35

0

Resultaterne fremgår af den følgende tabel:

Tabel

5	Tid	1	2	3	4	6	8	10	25,5
	timer								
	Plasmakonc. µg/l								
	efter p.o.indgi-	105,8	86,1	65,3	63,9	43,1	46,7	11,8	10,8
	velse af tablet-								
10	terne fra eks. 1								
	(20 mg)								
	do efter p.o. ind-								
	givelse af tablet-								
15	terne fra eks. 2	52,1	66,3	60,4	51,3	32,4	25	18,8	11,4
	(20 mg)								

De følgende udførelseseksempler illustrerer opfindelsen.

20 Eksempel 1

200 g Nifedipin-krystaller med en specifik overflade på $4 \text{ m}^2/\text{g}$ blandes med 348 g mikrokrystallinsk cellulose, 100 g lactose, 10 g Twen 80, 70 g stivelse og 2 g magnesiumstearat. Ud fra yderligere 70 g stivelse fremstilles med

25 vand på i og for sig kendt måde en klister, der med den nævnte blanding på gængs måde granuleres, tørres og derefter presses til tabletter med en enkeltvægt på 80 mg. Derefter markeres disse tabletter, der har en diameter på 6 mm.

Til lakering af 800 g tabletter anvendes der f.eks.

30 en suspension af

18 g hydroxypropylmethylcellulose,
 6 g polyethylenglycol
 5,4 g titandioxid
 35 0,6 g jernoxid og
 370 g vand eller ethanol.

0

Eksempel 2

200 g Nifedipin-krystaller med en specifik overflade på $1 \text{ m}^2/\text{g}$ presses analogt med eksempel 1 til 80 mg's tabletter med en diameter på 6 mm.

5

Eksempel 3

200 g Nifedipin med en specifik overflade på $1,2 \text{ m}^2/\text{g}$ blandes med 800 g lactose, 960 g stivelse og 40 g magnesiumstearat. Blandingen fyldes i hårdgelatinekapsler af størrelsen 3 til 100 mg blanding. Hver kapsel indeholder da 10 mg Nifedipin. Ved variation i kapselstørrelsen og vægten af indholdet kan der fremstilles kapsler med forskellige doseringer, f.eks. mellem 5 og 40 mg aktiv forbindelse pr. kapsel.

15

20

25

30

35

P A T E N T K R A V.

1. Fremgangsmåde til fremstilling af faste lægemiddelpræparater med langvarig virkning og høj biotilgængelighed, der indeholder Nifedipin-krystaller, k e n d e t e g-
5 n e t ved, at Nifedipin-krystaller ved gængse metoder, fortrinsvis ved formaling eller sigtning, overføres til en krystalblanding med en specifik overflade på fra 1 til 4 m^2/g , og der ud fra disse Nifedipin-krystaller ved gængse metoder under anvendelse af hjælpe- og bærestoffer fremstil-
10 les faste lægemiddelpræparater.

2. Anvendelse af Nifedipin-krystaller med en specifik overflade på fra 1 til 4 m^2/g til fremstilling af faste lægemiddelpræparater med langvarig virkning og høj biotilgængelighed indeholdende Nifedipinen i krystallinsk form
15 sammen med hjælpe- og bærestoffer.