



FI000095347B

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT**

95347

C (45) **Patentti myönnetty**
Patent meddelat 25 01 1996

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

A 61K 31/44, 9/52

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus**
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansöknung	900633
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	08.02.90
(24) Alkupäivä - Löpdag	08.02.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	15.08.90
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	13.10.95
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
14.02.89 GB 8903328 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Ethical Pharmaceuticals Ltd, Cambridgeshire Business Park, Ely, Cambridgeshire CB7 4EE,
United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Rhodes, Alan, 36 Barton Road, Ely, Cambridgeshire, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä nifedipiinipitoisen farmaseuttisen seoksen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en nifedipinhaltig farmaceutisk komposition

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 852610 (A 61K 31/44), FI B 72648 (A 61K 31/44), FI C 87424 (A 61K 31/44)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee farmaseuttista seosta, joka käsittää farmaseuttisesti hyväksyttävän vesiliukoisen laimennusaineen hienojakoisia hiukkasia, jotka on päällystetty nifedipiinin mikrokiteisillä hiukkasilla, joiden pääosan hiukkaskoko on 100 µm tai alle, polyvinyylipyrrolidonin läsnäollessa, polyvinyylipyrrolidonin määrän ollessa 10 - 90 paino-% nifedipiinin painosta.

Polyvinyylipyrrolidonin lisääminen määräsä, joka on nifedipiinin määrää pienempi, hidastaa merkittävästi nifedipiinin liukemista valmiista kiinteästä annosmuodosta.

Uppfinningen avser en farmaceutisk komposition omfattande partiklar av finfördelad farmaceutiskt godtagbar diluent, vilka partiklar är överdragna med mikrokristallina partiklar av nifedipin, huvuddelen av vilka har en partikelstorlek av 100 µm eller under, i närvaro av 10 - 90 vikt-% av polyvinylpyrrolidon på bas av nifedipinets vikt.

Tillsats av polyvinylpyrrolidon i en mängd som är mindre än mängden av nifedipin minskar nifedipinets lösningshastighet från den färdiga fasta doseringsformen väsentligt.

Menetelmä nifedipiinipitoisen farmaseuttisen seoksen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av en nifedipinhaltig farmaceutisk komposition

5

Tämä keksintö koskee menetelmää nifedipiinipitoisen farmaseuttisen seoksen valmistamiseksi, joka seos on erityisesti nifedipiinipitoinen hitaasti vapauttava formulaatio.

- 10 Nifedipiiniä käytetään nykyisin lääkkeenä nopeasti saatavilla olevan farmaseuttisen annoksen muodossa akuutin sydäninfarktin (angina) hoitoon ja hitaasti saatavilla olevan farmaseuttisen annoksen muodossa kroonisen liiallisen paineen hoitoon. Olisi ilmeistä, että akuutin angiinan hoitoon olisi
- 15 suotavaa saavuttaa nopeasti plasman nifedipiinikonsentraatioita noin 100 ng/ml tai yli ja tarve toteutetaan nykyisin valmisteella, joka sisältää nifedipiinin liuosta pienimolekyyllipainoisessa polyetyleeniglykolissa, joka on sisällytetty pehmeisiin gelatiinikapseleihin. On ilmeistä, että liiallisen paineen hoitoon olisi parempi pitää yllä plasman nifedipiinikonsentraatioita terapeuttisella alueella noin 20 -
- 20 80 ng/ml, ja tähän tarkoitukseen on saatavilla ainetta hitaasti vapauttavia valmisteita.

- 25 Syy siihen, että tarvitaan kahta merkittävästi erityyppistä formulaatiota on, että nifedipiini on sinänsä hyvin niukka-liukoinen veteen. Tämä on johtanut jonkin verran outoon tilanteeseen patenttikirjallisuudessa, jossa nifedipiiniä hallitusti vapauttavia järjestelmiä kuvaavat patenttijulkaisut
- 30 tosiasiassa kuvaavat tapoja nifedipiinin liukoisuuden lisäämiseksi, paremminkin kuin sen alentamiseksi.

- Siten EP-patenttijulkaisussa 0047899 (vastaa CA-patenttijulkaisua 1180277) nifedipiinin liukeneminen on saavutettu käsittelemällä materiaali suureen ominaispinta-alaan 0,5 - 6
- 35 m²/g. Julkaisussa esitetään tällaisten nifedipiinikiteiden valmistus jauhamalla ja seulomalla, muttei muilla tavoilla.

Samoin WO-patenttijulkaisussa PCT/EP85/00481 nifedipiinin liukenemisen kontrolli toteutetaan rajoittamalla sen ominaispinta-ala 0,1 - 0,4m²/g:aan ja nifedipiinikiteiden päällystämällä, seoksena saman määrän kanssa täyteainetta, inerttien pallosten päälle sopivien sideaineiden avulla.

Edelleen nifedipiinin liukoisuuden lisääminen on saatu aikaan käsittelemällä materiaali liuokseksi, joka on absorboitu kiinteälle pohjalle (kuten GB-patenttijulkaisussa 1456618), tai muodostamalla kiinteä liuos (tunnetaan myös yhteissaostumana) suurimolekyyllipainoisen polyetyleeniglykolin (EP-patenttihakemus 0220760) tai polyetyleeniglykolin esterin tai eetterin (EP-patenttihakemus 0249587) tai muiden valittujen materiaalien kanssa, käsittäen polyvinyylipyrrolidonin (GB-patenttijulkaisu 1579818).

Tämä polyvinyylipyrrolidonin kyky lisätä määrättyjen materiaalien liukoisuusominaispiirteitä yhteissaostumia muodostamalla on nykyisin täysin dokumentoitu. On myös yleisesti hyväksytty, että tällaisten yhteissaostumien muodostamiseksi on käytettävä polyvinyylipyrrolidonin ylimäärää aktiiviseen materiaaliin nähden. Tosiasiassa Sugimoto et al. (Drug Dev. Ind. Pharm. 1980. 6, 139 - 160) työssään, joka koski erityisesti nifedipiinin ja polyvinyylipyrrolidonin yhteissaostumia havaitsi, että polyvinyylipyrrolidonin määrän olisi tasaisuuden vuoksi oltava ainakin 75 %.

Edellä esitetyn polyvinyylipyrrolidonilla suoritettun työn vuoksi pidettiin sen vuoksi yllättävänä, että tässä keksinnössä polyvinyylipyrrolidoni käytettynä määrässä, joka oli alhaisempi kuin nifedipiinin määrä, hidasti nifedipiinin liukenemistä tosiasiassa merkittävästi lopullisesta kiinteästä annosmuodosta.

Tämä keksintö koskee näin ollen menetelmää sellaisen farmaseuttisen seoksen valmistamiseksi, joka käsittää hienojakoisen farmaseuttisesti hyväksyttävän vesiliukoisen laimennusaineen hiukkasia, jotka on päällystetty nifedipiinihiuk-

kasilla polyvinyylipyrrolidonin läsnäollessa, jolloin nifedipiinihiukkasten pääosan hiukkaskoko on 100 μm tai alle, jolle menetelmälle on tunnusoaamista, että:

- 5 (i) nifedipiini ja polyvinyylipyrrolidoni liuotetaan tarkoitukseen sopivaan liuottimeen, jolloin polyvinyylipyrrolidonia käytetään 10 - 90 paino-% nifedipiinin painosta;
- 10 (ii) päällystetään farmaseuttisesti hyväksyttävän vesiliukoisen laimennusaineen hienojakoisia hiukkasia, joka laimennusaine on liukenematon mainittuun liuottimeen, nifedipiini/polyvinyylipyrrolidoniliuoksella; ja
- (iii) haihdutetaan liuotin päällystettyjen laimennusainehiukkasten pinnalta.

15 Polyvinyylipyrrolidonin määrä tässä farmaseuttisessa seoksessa on 10 - 90 paino-%, edullisesti 20-50 paino-% nifedipiinin painosta.

20 Tässä keksinnössä yli 50 %:lla hiukkasista on ilmoitettua rajaa pienempi hiukkaskoko, edullisesti yli 60 %:lla on ilmoitettua rajaa alhaisempi koko, edullisemmin 80 %:lla hiukkasista on ilmoitettua rajaa pienempi koko.

25 Keksinnön mukaisesti valmistetussa farmaseuttisessa seoksessa pääosalla nifedipiinin mikrokidehiukkasista on edullisesti hiukkaskoko alle 25 μm , edullisemmin hiukkaskoko alueella 10 - 25 μm .

30 Farmaseuttisesti hyväksyttävä vesiliukoinen laimennusaine voi olla mikä hyvänsä laimennusaine, jota tavallisesti käytetään farmaseuttisten seosten valmistukseen, esimerkiksi laktoosi, sakkaroosi, mannoosi, sorbitoli tai näiden seos.

35 Farmaseuttisesti hyväksyttävän vesiliukoisen laimennusaineen hiukkaskoko on edullisesti alle 250 μm ja edullisesti myös sen ominaispinta-ala on yli 0,5 m^2/g .

Vaikka polyvinyylipyrrolidoni tunnetaan sideaineena käytettäväksi erilaisten farmaseuttisten seosten valmistuksessa,

se toimii tämän keksinnön mukaisissa seoksissa hidastusaineena viivyttämällä mikrokiteisten nifedipiinihiukkasten liukenemista.

- 5 Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetyn liuottimen on oltava nifedipiinin ja polyvinyylipyrrolidonin liuotin, mutta se ei saisi liuottaa farmaseuttisesti hyväksyttävää laimennusainetta. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat kloroformi, alemmat alifaattiset alkoholit ja metyleenikloridi.
- 10 Edullisin liuotin käytettäväksi on kloroformi.

- 15 Liuotin haihtuu päällystettyjen laimennusainehiukkasten pinnalta, jolloin jäljelle jää nifedipiinimikrokiteitä polyvinyylipyrrolidonin läsnäollessa farmaseuttisesti hyväksyttävän vesiliukoisen laimennusaineen hiukkasille päällystettyinä.

- 20 Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut farmaseuttiset seokset voidaan formuloida kiinteään yksikköannosmuotoon, kuten tableteiksi tai kapseleiksi, tavanomaisella tavalla. Tällaisten formulaatioiden valmistuksessa voidaan käyttää tavanomaisia lisäaineita, kuten voiteluaineita, sideaineita, stabiloimisaineita ja vastaavia.

- 25 Tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla farmaseuttisilla seoksilla on hyvä stabiilisuus, ja ne ovat helposti toistettavissa. Mikrokiteiset nifedipiinihiukkaset muodostuvat valmistuksen aikana ilman myllynkäyttötarvetta, ja tämä estää nifedipiinipölyn muodostumisen.

- 30 On ajateltavissa, että kuivamyllytekniikat ovat työläitä ja kalliita, ja edelleen, että pöly lääkkeestä, kuten nifedipiinistä, on mahdollisesti terveydelle haitallista. Täten tämän keksinnön mukainen menetelmä antaa taloudellisen ja
- 35 yksinkertaisen tavan nifedipiinipitoisen farmaseuttisen seoksen valmistamiseksi.

Esimerkki 1

Valmistettiin 5000 nifedipiinitabletin erä seuraavan formulaation mukaisesti:

	nifedipiini	100 g
5	polyvinyylipyrrolidoni	25 g
	kloroformi	500 ml
	laktoosi (pinta-ala 0,52 m ² /g)	1000 g
	hydrogenoitu kasvisöljy	11,25 g
	talkki	22,50 g

10

Nifedipiini ja polyvinyylipyrrolidoni liuotettiin tässä valmistuksessa kloroformiin. Sitten liuos päällystettiin tasaisesti laktoosihiukkasten päälle suurileikkaussekoitinta käyttäen, ja sitten päällystetyt laktoosihiukkaset kuivat-
15 tiin kloroformiliuottimen poistamiseksi niistä.

Päällystetyt laktoosihiukkaset sekoitettiin hydrogenoidun kasvisöljyn ja talkin kanssa, ja muodostettiin sitten tableteiksi vakio tabletinvalmistustavoilla. Edellä kuvatulla
20 tavalla valmistetut päällystetyt laktoosihiukkaset kuvattiin pyyhkäisyelektronimikroskoopilla. Oheisten piirrosten kuva 1 on mikrovalokuva, josta näkyvät selvästi suurten laktoosihiukkasten päällä olevat nifedipiinimikrokiteet. Kuva 2 on suuremmalla suurennuksella otettu mikrovalokuva, jossa suu-
25 rempien kiteiden mikrokiteiset ominaispiirteet näkyvät selvemmin.

Tablettien in-vitro-liukoisuusominaisuudet mitattiin U.S. Pharmacopaeia XX-käsikirjassa esitetyllä "Paddle"-menetelmällä 37 °C:ssa ja nopeudella 50 r/min. Saatiin seuraavat
30 tulokset.

	<u>aika [h]</u>	<u>liuenneen aineen %-osuus</u>
	1	13
35	2	25
	3	36
	4	46
	5	55

6	64
7	71

Tämän menetelmän mukaisesti valmistetut tabletit testattiin myös nifedipiinin hitaasti vapauttavaa valmistetta vastaan, jota Bayer markkinoi tavaramerkillä Adalat Retard. Oheisissa piirroksissa kuvassa 3 esitetään nifedipiinin tasapainokonsentraatiot plasmassa annettaessa 20 mg nifedipiiniä kahdesti päivässä Adalat Retardia tai tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja tabletteja käyttäen.

Tämän keksinnön mukaisella tuotteella ilmeni hyvä nifedipiinin plasmatason ylläpito läpi 12-h ajanjakson, ja sillä nähtiin tasaisemmat plasmatasot, kuin Adalat Retard-seosta käyttäen.

Vertaava esimerkki

Valmistettiin 5000 nifedipiinitabletin erä seuraavan formulaation mukaisesti:

20	nifedipiini	100 g
	kloroformi	500 ml
	laktoosi	1000 g
	hydrogenoitu kasvisöljy	11,25 g
	talkki	22,50 g

25

Tabletit valmistettiin esimerkin 1 tavan mukaisesti. Huomattakoon kuitenkin, että polyvinyylipyrrolidoni jätettiin pois yllä olevasta formulaatiosta.

30 Näiden tablettien in-vitro-liukoisuus testattiin esimerkissä 1 yksityiskohtaisesti kuvatulla tavalla. Saatiin seuraavat tulokset.

	<u>aika [h]</u>	<u>liuenneen aineen %-osuus</u>
35	1	91
	2	99

Tästä tablettien nopeasta liukenemisesta nähdään, että esi-
merkin 1 tabletteihin lisätty polyvinyylipyrrolidoni toimii
liukenemisnopeutta kontrolloivana aineena ja hidastaa nife-
dipiinin liukenemisnopeutta. Kuva 4 on edellä olevien tab-
5 lettien koostumuksen mikrovalokuva, kun kuva 5 taas on saman
näytteen mikrovalokuva suuremmalla suurennuksella, ja josta
mikrokiteisyysominaispiirteet näkyvät selvemmin. Näiden
mikrovalokuvien perusteella on selvää, että tämä tuote on
mikrokiteinen, huolimatta siitä, että polyvinyylipyrrolidoni
10 puuttuu formulaatiosta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisen farmaseuttisen seoksen valmistamiseksi, joka käsittää hienojakoisen farmaseuttisesti hyväksyttävän vesiliukoisen laimennusaineen hiukkasia, jotka on
5 päällystetty nifedipiinihiukkasilla polyvinyylipyrrolidonin läsnäollessa, jolloin nifedipiinihiukkasten pääosan hiukkaskoko on 100 μm tai alle, **tunnettu** siitä, että:
(i) nifedipiini ja polyvinyylipyrrolidoni liuotetaan tarkoitukseen sopivaan liuottimeen, jolloin polyvinyylipyrrolidonia käytetään 10 - 90 paino-% nifedipiinin painosta;
10 (ii) päällystetään farmaseuttisesti hyväksyttävän vesiliukoisen laimennusaineen hienojakoisia hiukkasia, joka laimennusaine on liukenematon mainittuun liuottimeen, nifedipiini/polyvinyylipyrrolidoni-liuoksella; ja
15 (iii) haihdutetaan liuotin päällystettyjen laimennusainehiukkasten pinnalta.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että liuotin on kloroformi, alempi alifaattinen alkoholi
20 tai metyleenikloridi.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että polyvinyylipyrrolidonia käytetään määrä 20 - 50 paino-% nifedipiinin painosta.
25
4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että nifedipiinimikrokidehiukkasten pääosan hiukkaskoko on alle 25 μm .
- 30 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että nifedipiinimikrokidehiukkasten pääosan hiukkaskoko on alueella 10 - 25 μm .
6. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että farmaseuttisesti hyväksyttävän vesiliukoisen laimennusaineen hiukkaskoko on alle 250 μm .
35

7. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että farmaseuttisesti hyväksyttävä vesiliukoinen laimennusaine on laktoosi, sakkaroosi, mannoosi tai näiden seos.

5

8. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennusaineen pinta-ala on yli $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$.

10 9. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että pääallystetyt laimennusainehiukkaset muodostetaan kiinteään yksikköannosmuotoon.

15 10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että kiinteä yksikköannosmuoto on tabletti tai kapseli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition, vilken innefattar partiklar av ett finfördelat, farmaceutiskt acceptabelt, vattenlösligt utspädningsmedel, belagda med partiklar av nifedipin i närvaro av polyvinylpyrrolidon, varvid huvuddelen av nifedipin-partiklarna har en partikelstorlek av $100 \mu\text{m}$ eller mindre, **kännetecknat** av att man:

25 (i) upplöser nifedipin och polyvinylpyrrolidon i ett lämpligt lösningsmedel därför, varvid polyvinylpyrrolidonen används i en mängd av 10-90 vikt-%, baserat på vikten av nifedipin;

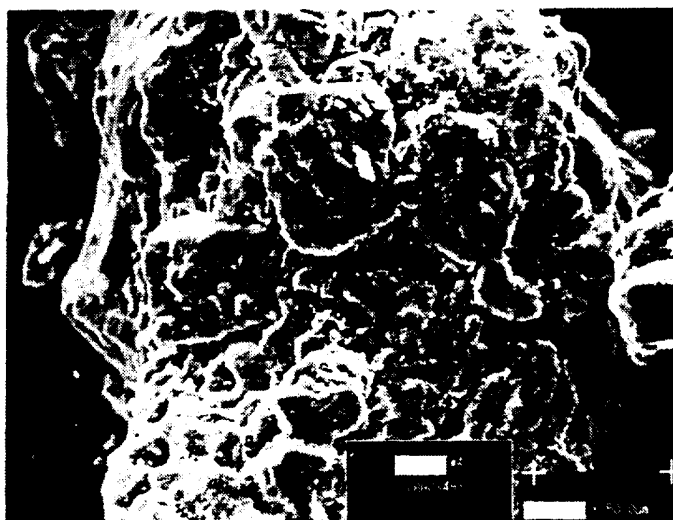
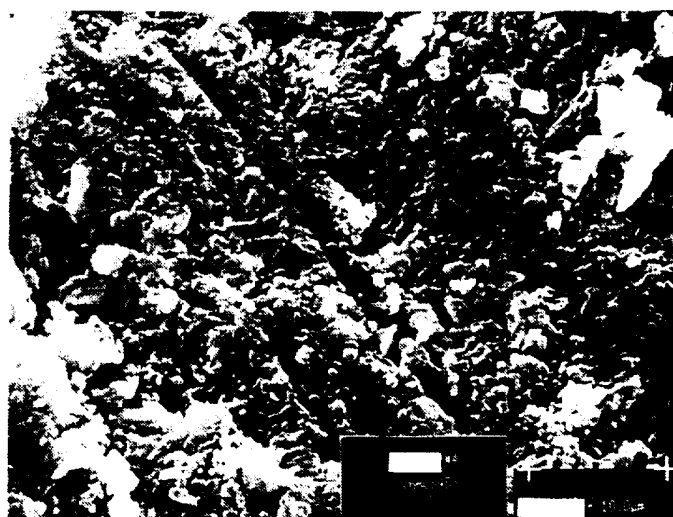
30 (ii) belägger partiklar av ett finfördelat, farmaceutiskt acceptabelt, vattenlösligt utspädningsmedel, som är olösligt i nämnda lösningsmedel, med nifedipin/polyvinylpyrrolidon-lösningen; och

... (iii) avdunstar lösningsmedlet från ytan på de belagda partiklarna av utspädningsmedel.

35

2. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att lösningsmedlet är kloroform, en lägre alifatisk alkohol eller metylenklorid.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, **kännetecknat** av att polyvinylpyrrolidonen används i en mängd av 20-50 vikt-%, baserat på vikten av nifedipin.
- 5 4. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, **kännetecknat** av att huvuddelen av de mikrokristallina partiklarna av nifedipin har en partikelstorlek av mindre än 25 μm .
- 10 5. Förfarande enligt patentkrav 4, **kännetecknat** av att huvuddelen av de mikrokristallina partiklarna av nifedipin har en partikelstorlek i området 10-25 μm .
- 15 6. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, **kännetecknat** av att det farmaceutiskt acceptabla, vattenlösliga utspädningsmedlet har en partikelstorlek av mindre än 250 μm .
- 20 7. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, **kännetecknat** av att det farmaceutiskt acceptabla, vattenlösliga utspädningsmedlet är laktos, sackaros, mannos eller en blandning därav.
- 25 8. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, **kännetecknat** av att det farmaceutiskt acceptabla utspädningsmedlet har en ytarea större än 0,5 m^2/g .
- 30 9. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, **kännetecknat** av att de belagda partiklarna av utspädningsmedel formas till formen av en fast enhetsdos.
10. Förfarande enligt patentkrav 9, **kännetecknat** av att den fasta enhetsdosformen är en tablett eller en kapsel.

FIG. 1.*FIG. 2.*

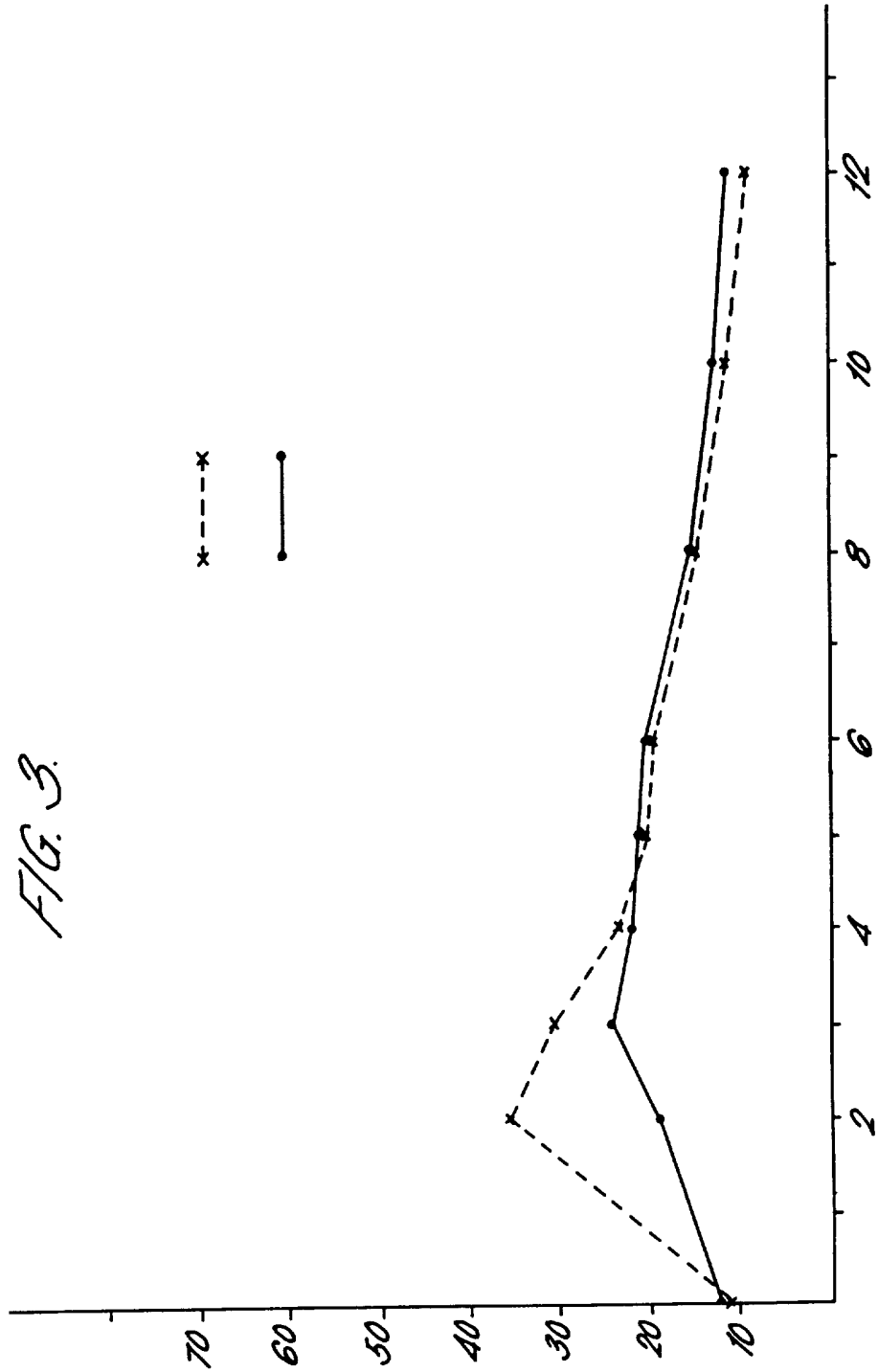
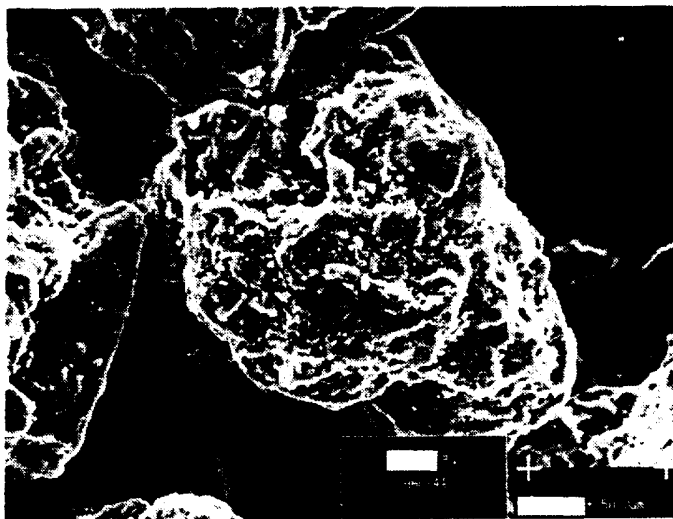


FIG. 4.*FIG. 5.*