

19



Octroiraad
Nederland

11 194389

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8501578

51 Int.Cl.7
A61K9/26, A61K31/44

22 Ingediend: 31.05.1985

30 Voorrang:
14.06.1984 DE P003422083
22.11.1984 DE P003442566

43 Ter inzage gelegd:
02.01.1986 I.E. 1986/01

44 Openbaargemaakt:
01.11.2001 I.E. 2001/11

47 Dagtekening:
04.03.2002

45 Uitgegeven:
01.05.2002 I.E. 2002/05

73 Octrooihouder(s):
Novartis AG te Basel, Zwitserland (CH).

74 Gemachtigde:
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

54 Werkwijze voor het bereiden van een vaste dispersie van een farmaceutisch actief middel dat een lage oplosbaarheid in water heeft, in een vaste matrix van een in water oplosbaar polyalkyleenglycol als drager.

Werkwijze voor het bereiden van een vaste dispersie van een farmaceutisch actief middel dat een lage oplosbaarheid in water heeft, in een vaste matrix van een in water oplosbaar polyalkyleenglycol als drager

- 5 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bereiden van een vaste dispersie van een farmaceutisch actief middel dat een lage oplosbaarheid in water heeft, in een vaste matrix van een in water oplosbaar polyalkyleenglycol als drager, waarbij men het actieve middel in de gesmolten drager oplost of men het actieve middel en de drager in een oplosmiddel oplost, en men de verkregen oplossing afkoelt.
- Een dergelijke werkwijze is beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.151.273. Volgens dit
- 10 octrooischrift wordt bij een farmaceutische samenstelling met een slecht of niet in water oplosbare verbinding een versnelde absorptie van dat actieve middel in waterige spijsverteringsstappen van levende wezens verkregen, wanneer dat actieve middel in de toedieningsvorm aanwezig is als een vaste oplossing in een drager, bij voorkeur een polyethyleenglycol (PEG) met een gewichtsgemiddeld molecuulgewicht van 4000-6000, die vast is bij kamertemperatuur. Die vaste oplossing wordt verkregen door de actieve
- 15 verbinding op te lossen in de gesmolten drager of door de actieve verbinding en de drager op te lossen in een gemeenschappelijk oplosmiddel en de oplossing snel af te koelen tot een vaste oplossing. Vermeld wordt dat aldus een versnelde, volledige en langdurige afgifte van het actieve middel kan worden verkregen ten opzichte van de afgifte van een vorm van een fijnverdeelde (gemiconiseerde) actieve verbinding gesuspenseerd in dezelfde drager.
- 20 Voor bepaalde farmacologisch actieve verbindingen is het wenselijk te beschikken over een preparaat met een aanzienlijk langere duur van de afgifte van de actieve verbinding.
- Gevonden is nu dat als een vaste dispersie van de actieve verbinding 4-(2,1,3-benzoxadiozool-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridinecarbonzuur-isopropylester (isradipine) in een in water oplosbare matrix wordt bereid, waarbij de actieve verbinding in de matrix, wordt opgenomen in een
- 25 concentratie van meer dan 5 gew.% van de matrix de oplosbaarheid onverwachts niet toeneemt. In plaats daarvan wordt een afmeting van de oplosbaarheid verkregen zonder verlies van biologische beschikbaarheid.
- Aldus voorziet de uitvinding in een werkwijze als in de aanhef omschreven met het kenmerk dat het actieve middel 4-(2,1,3-benzoxadiozool-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-
- 30 pyridinecarbonzuur-isopropylester (isradipine) is en het actieve middel aanwezig is in een concentratie van meer dan 5 gew.% van de matrix.
- Opgemerkt wordt dat het actieve middel isradipine op zichzelf bekend is uit de Britse octrooiaanvraag 2.037.766 die een groep farmacologisch waardevolle verbindingen met een in het bijzonder krachtige, lang aanhoudende coronaire activiteit en een krachtige calciumantagonistische activiteit beschrijft en isradipine
- 35 als een voorkeursverbinding noemt. Deze literatuurplaats beschrijft verder een farmaceutisch preparaat voor eenmaaldaagse toediening van isradipine.
- De farmaceutische preparaten, die de voorkeur verdienen, bevatten een vaste dispersie van farmacologisch actieve middelen in een poly(C₂₋₃)alkyleenglycol, bijvoorbeeld in een polyethyleenglycol. De polyethyleenglycol heeft bij voorkeur een molecuulgewicht van 4000-20.000, in het bijzonder van 4000-
- 40 8000, bijvoorbeeld 6000.
- De vaste dispersies kunnen worden verkregen door isradipine in een concentratie boven 5 gew.% in het vloeibaar gemaakte disperseermiddel op te lossen en het verkregen mengsel te laten verstarren.
- Het vloeibaar maken van het disperseermiddel kan geschieden door smelten of door toevoegen van een vloeibaar organisch oplosmiddel.
- 45 Nadat de vaste dispersie verkregen is, kan zij tot een gebruikelijke deeltjesgrootte worden verkleind, waardoor een voor verdere verwerking geschikt granulaat wordt verkregen.
- Tenminste 5 gew.% van de isradipinedeeltjes, die in de vaste dispersie aanwezig zijn, zijn zo klein, dat het onmogelijk is ze met gewone optische metingen te zien, aangezien zij, wanneer ze voor meetdoeleinden in een watermedium worden gesuspenseerd, een voortdurende Brownse beweging schijnen te hebben.
- 50 Zodoende wordt aangenomen, dat de deeltjes in het algemeen een middellijn van 5 micrometer of minder hebben.
- Laserstraalverstrooiingsproeven in suspensie in water, gaven een deeltjesgrootte van zelfs minder dan 0,5 micrometer.
- Vergelijking van de Guinier de Wolff-spectra van de vaste dispersie en van een overeenkomstig
- 55 mechanisch mengsel vertoonde geen verschil van betekenis.
- De spectra laten verder zien, dat zowel isradipine als polyalkyleenglycol in de dispersie in een kristallijne vorm verkeren.

De concentratie van het isradipine in de matrix kan variëren van <5–80, vooral van 20–50 en in het bijzonder van 20–40 gew.% en draagt bij tot het effect van de aanhoudende afgifte van de uitvinding.

Hogere concentratie kan een grotere afneming van de oplosnelheid veroorzaken.

De juiste dosis isradipine bedraagt tot 30 en bij voorkeur 10–25 mg per dag. Voor een redelijk toedienbare dispersiehoeveelheid zijn een concentratie van 10–80 gew.% actief middel in de matrix bij een gemiddelde van 50 gew.%, bijvoorbeeld 20 gew.% geïndiceerd.

Indien de chemische stabiliteit van het isradipine niet groot is, moet men de temperatuur van het gesmolten polyalkyleenglycol, overeenkomstig laag houden. Indien men meer isradipine aan de polyalkyleenglycol toevoegt, kan dit bij de maximum toelaatbare temperatuur worden opgelost; de overmaat wordt niet opgelost, maar wordt als suspensie opgenomen.

De onopgeloste fractiedeeltjes hebben bij voorkeur een deeltjesgrootte van ten hoogste 100 micrometer.

Na afkoelen van de suspensie kunnen deze deeltjes met een soortgelijke afmeting in de dispersie worden aangetroffen naast de fractie van isradipine, die werd opgelost en na afkoeling weer kan worden aangetroffen in de vorm van kristallen met een middellijn van ten hoogste 5 micrometer.

Bij het boven kort besproken granuleerproces wordt de vaste dispersie bij voorkeur verkleind tot een deeltjesgrootte van 50–2000 micrometer, vooral van 90–1000 micrometer, in het bijzonder van 125–500 micrometer.

De deeltjesgrootte van het granulaat draagt bij tot het geregelde afgifte-effect van de uitvinding (grotere deeltjes veroorzaken een grotere afneming van de oplosnelheid).

Samenvattend kan men de gevolgtrekking maken, dat men de afgifte van het farmacologisch actieve isradipine kan regelen door verandering van de concentratie van het isradipine in de vaste dispersie, alsmede door verandering van de deeltjesgrootte van het vaste dispersiegranulaat.

Verrassenderwijs werd vastgesteld dat, als de dispersiegranulaatdeeltjes, bijvoorbeeld die van voorbeeld I, in water worden gebracht, de matrix snel en kwantitatief wordt opgelost. De deeltjes van het isradipine, die in de dispersie bijvoorbeeld een afmeting tot 5 micrometer hebben, vormen coherente secundaire structuren, waarbij hun dichtheid en middellijn wisselt met de concentratie van het actieve middel in de matrix en de middellijn van de granulaatdeeltjes.

Deze secundaire structuur kan een middellijn hebben, die vergelijkbaar is met die van het dispersiegranulaat. Hij vertoont in water een vertraagde oplosnelheid. Hij kan door intensieve ultrasoonbehandeling gedeeltelijk worden hersteld tot de oorspronkelijke deeltjes tot 5 micrometer.

Deeltjes van isradipine, die in het dispersiegranulaat bijvoorbeeld een middellijn tot 100 micrometer kunnen hebben, zijn in de secundaire structuur, die is ontstaan uit de deeltjes tot 5 micrometer, in onveranderde toestand omsloten.

De middellijn en het oppervlak van de secundaire structuurdeeltjes van het isradipine zijn onderzocht. Zij vertonen onregelmatige, breukachtige kanalen en hebben een uitwendig en een inwendig oppervlak.

Zowel de afmeting als de structuur van het uitwendige oppervlak beïnvloeden de oplosnelheid in een bijvoorbeeld waterig oplosmiddelmedium. Het inwendige oppervlak vertoont nauwe poriën tot 1 micrometer die nauwelijks bijdragen tot de afgifte van actief middel, aangezien, indien zij nog oplosmiddelmedium bevatten, de beweeglijkheid ervan sterk wordt verminderd.

De afmeting van de secundaire structuur komt overeen met de afmeting van de deeltjes van het vaste dispersiegranulaat, waarvan zij afkomstig zijn.

Na verwijdering van het oplosmiddelmedium, bijvoorbeeld tot drogen, kan men het specifieke oppervlak en het poriënvolume meten.

De secundaire structuur heeft een middellijn van bij voorkeur 50–2000, liever 90–1000, liefst 125–500 micron met een poreuze structuur, met een specifiek oppervlak van 1–15 m²/g, bij voorkeur van 2–12 m²/g, gemeten volgens de BET-methode en met een poriëvolume van 25–95%, gemeten door kwikporosimetrie.

De vaste dispersiedeeltjes en de secundaire structuurdeeltjes kunnen voor de bereiding van farmaceutische preparaten worden gebruikt.

Farmaceutische preparaten, die het vaste dispersiegranulaat bevatten, kunnen worden beschouwd als galenische voorlopervormen van overeenkomstige preparaten, die de secundaire structuurdeeltjes bevatten, aangezien hun gedrag in het lichaam vergelijkbaar is met die van pro-geneesmiddelen.

Voor de bereiding van de farmaceutische orale toedieningsvormen, die de vaste dispersies bevatten, kan men het granulaat van de vaste dispersie op gebruikelijke wijze vermengen met geschikte farmaceutische excipiënten, bijvoorbeeld een vulmiddel als lactose, een glijmiddel, bijvoorbeeld siliciumdioxide en een smeermiddel, bijvoorbeeld magnesiumtearaat (zie bijvoorbeeld voorbeeld III) en eventueel een disintegreermiddel, zoals verknoopt polyvinylpyrrolidon, bijvoorbeeld crospovidon, of natriumcarboxymethylcellulose (zie bijvoorbeeld voorbeeld III) en verwerken tot de gebruikelijke vaste orale toedieningsvormen, zoals tabletten

of capsules.

Ter vervaardiging van tabletten kan men het vaste dispersiegranulaat bij voorkeur vermengen met bijvoorbeeld lactose, siliciumdioxide en magnesiumstearaat (zie voorbeeld III).

De poreuze secundaire structuurdeeltjes van het middel worden bij voorkeur gebruikt in capsules, 5 aangezien zij minder bestand zijn tegen de druk bij het tabletvormen.

Ter vervaardiging van capsules kan men het vaste dispersiegranulaat van de secundaire structuurdeeltjes van het middel op gebruikelijke wijze vermengen met bij voorkeur een placebogramulaat uit geschikte excipiënten als lactose, zetmeel en polyvinylpyrrolidon en met een mengsel van crospovidon, siliciumdioxide en magnesiumstearaat. Men kan het desintegreermiddel voor het suspenderen van de 10 capsule-inhoud gebruiken.

In het algemeen vertonen farmaceutische toedieningsvormen, vooral capsules en in mindere mate ook tabletten, tijdens de doorgang door de maag een geneesmiddeluitbarsting, die in grote mate kan worden voorkomen door aanbrenging van een enterische bekleding. Geschikte enterische bekledingen zijn hydroxypropylmethylcelluloseftalaat (zie voorbeeld VI). Indien het actieve middel in het bovengedeelte van 15 de armen wordt geresorbeerd – dihydropyridinen zijn dergelijke middelen – is een dergelijke bekleding zeer gunstig en stoort het resorptieproces niet.

Tabletten, die de componenten in gecomprimeerde toestand bevatten, kunnen deze bekleding in mindere mate nodig hebben, maar dan moet men het desintegreermiddel weglaten.

Er werd vastgesteld, dat capsules of tabletten zonder een enterische bekleding kunnen worden 20 vervaardigd, indien men een hydrofoob excipiënt, zoals een vetzuurglycerylester, toevoegt aan de vaste dispersie (zie voorbeelden II en III en vergelijkende proef). Deze hydrofobe ester vermindert de geneesmiddeluitbarsting in de maag en kan het resorptieproces in de darmen niet belangrijk verstoren. Dergelijke preparaten kunnen worden bereid door het farmacologisch actieve middel in de vloeibare matrix op te lossen en het verkregen mengsel zoveel mogelijk te emulgeren met de hydrofobe stof, bijvoorbeeld de 25 vetzuurglycerylester, waarna men het verkregen mengsel door koeling kan laten verstarren.

Vetzuurglycerylester, die de voorkeur verdienen, zijn fysiologisch aanvaardbare esters, zoals (C₁₀₋₂₀)vetzuren, bijvoorbeeld palmitinezuur en/of stearinezuurglycerylesters. Deze esters kunnen bijvoorbeeld mono-, di- en/of triesters van glycerol zijn.

De hoeveelheid vet bedraagt bij voorkeur tot 60% van het totale gewicht van de vaste dispersie, 30 bijvoorbeeld 5–60%, in het bijzonder 15–25%, bijvoorbeeld 20%.

De preparaten met aanhoudende afgifte van de uitvinding kunnen worden gebruikt voor het toedienen van zeer verschillende, in water nagenoeg onoplosbare klassen van actieve middelen. Ze kunnen voor hun bekende mutaties worden gebruikt.

De toe te dienen hoeveelheden actieve middelen kunnen van verschillende factoren afhangen, bijvoorbeeld de te behandelen aandoeningen, de gewenste behandelingsduur en de afgiftesnelheid van de actieve 35 middelen.

De van elk actief middel vereiste hoeveelheid en de afgiftesnelheid kunnen onder gebruikmaking van in vivo methoden worden bepaald, bijvoorbeeld door meting van de concentratie van actief middel in het bloeds serum.

Men kan de farmaceutische preparaten van isradipine gebruiken voor bijvoorbeeld dezelfde indicaties als 40 beschreven in het Europese octrooischrift 150 en het Britse octrooischrift 2.037.766.

Voor antihypertonisch gebruik gebruikt men bijvoorbeeld tot 50, vooral tot 25, in het bijzonder 10–20 mg israpidine per dag.

De onderhavige uitvinding geeft ook een farmaceutisch preparaat voor plasmaspiegels van 1–2,5 mg 45 israpidine per ml gedurende ten minste 22 uur, ingeval het een dosis van 10 mg actief middel bevat. Basis voor deze waarnemingen zijn de plasmaspiegelkrommen 23 en 26 in figuren 1 en 2.

De plasmaspiegels van isradipine werden voor krommen 23–26 in figuren 1 en 2 chromatografisch bepaald. Een plasmamonster van 2 ml, met NaOH ingesteld op pH 13, werd met toluëen geëxtraheerd. De toluëen werd verdampt en het residu in 25 microliter toluëen opgelost. 2 Microliter van de gevormde 50 oplossing werd bij een temperatuur van 300°C gescheiden in een OV 17 capillair kolom (inwendige middellijn 0,3 mm en een lengte van 25 m) onder gebruikmaking van helium als dragergas (druk bij de inlaat: 0,7 atmosfeer overdruk).

De analyse werd bij een temperatuur van 300°C uitgevoerd onder gebruikmaking van een elektroneninvangstetector en met een argon/methaan (volumeverhouding 90:10) gasmengsel (snelheid 30 ml/minuut) 55 als toegevoegd gas. De retentietijd B was 11,5 minuten.

De concentratie van de verbinding B werd uitgevoerd. De waarnemingsgrens is 50 picogram actief middel per ml plasma.

Voorbeeld I: 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridinecarbonzuur isopropylester (isradipine)

Bereiding van de vaste dispersie en van het dispersiegranulaat:

6 gew.delen polyethyleenglycol 6000 worden vermengd met 2 gew.delen mengsel uit de handel, dat
5 mono-, di- en triesters van palmitinezuur en stearinezuur en glycerol bevat (Precirol*) en met 2 gew.delen
verbinding B, daarna bij een temperatuur van 75–85°C gesmolten en zoveel mogelijk opgelost onder
intensief roeren bij een constante temperatuur van 70°C. Het mengsel wordt daarna snel tot kamertempera-
tuur afgekoeld door het uit te gieten op een vooraf gekoelde metaalplaat en 3 uur op 4°C gehouden. Het
verstart als een laag van ongeveer 4 mm dikte.

10 De verstarde laag wordt verkleind tot grove deeltjes, die door een hamermolen worden geleid (type
Fitzpatrick, USA) onder verkrijging van een granulaat, dat geschikt is voor de bereiding van een mengsel ter
vervaardiging van tabletten of capsules.

De karakteristieke korrelgrootte van de RRS-B-verdeling = X' = ca. 320 micrometer.

n = ca. 3 (reciprocamaat voor het verdelingstraject) (H. Sucker, c.s. Pharmazeutische Technologie,
15 Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, blz. 110).

* Handelsmerk van Gattefosse

Voorbeeld II

20 *Tablet*

Componenten:	Hoeveelheden in mg
1. Isradipine – polyethyleenglycol 6000 – 25 vetzuurglycerylester mengsel/granulaat (bereid volgens voorbeeld I)	50,0
2. Lactose, watervrij	68,8
3. Magnesiumstearaat	<u>1,2</u>
	120,0

30

Componenten 1 en 2 worden kort vermengd (5 minuten). Het mengsel wordt gezeefd (zeefmaat: 800
micrometer), opnieuw gezeefd (10 minuten), gemengd met component 3 (5 minuten) en op gebruikelijke
wijze tot tabletten verwerkt op een roterende tabletteermachine.

De tabletten hebben een middellijn van 7 mm en vertonen een compressiesterkte van 46 Newton.

35

Voorbeeld III

Tablet

Componenten:	Hoeveelheden in mg
40 1. Isradipine – polyethyleenglycol 6000 – vetzuurgly- cerylester mengsel/granulaat (volgens voorbeeld I)	50,00
2. Lactose, watervrij	61,42
3. Siliciumdioxide	0,23
45 4. Natriumcarboxymethylcellulose	2,20
5. Magnesiumstearaat	<u>1,15</u>
	115,00

50 Componenten 1, 2 en 4 worden kort gemengd (5 minuten), het mengsel gezeefd (maaswijdte: 800
micrometer) en weer gemengd (10 minuten).

Componenten 3 en 5 worden samen vermengd met een deel van het mengsel van 1, 2 en 4, gezeefd
(800 micrometer) en vermengd met de rest van het mengsel van 1, 2 en 4 (5 minuten).

Vergelijkende proef nr. 1

55 Een gewone onbeklede harde gelatinecapsule, die een mengsel bevat van componenten 1–6

	hoeveelheden in mg
1. Isradipine	10,0
2. Lactose (vulmiddel)	167,0
5 3. Natriumlaurylsulfaat (solubiliseermiddel)	5,5
4. Siliciumdioxide (glijmiddel)	1,5
5. Maïszetmeel (desintegreermiddel)	128,0
6. Polyethyleenglycol 6000 (solubiliseermiddel)	<u>8,0</u>
10	320,0

werd vergeleken met het vertraagde tablet van voorbeeld II.

Bij 8 nuchtere gezonde mannelijke vrijwilligers van 19–40 jaar vertoonde het vertraagde tablet van voorbeeld II nagenoeg constante plasmaspiegels aan geneesmiddel tussen 2, 3 en 1 nanogram/ml en gemiddeld tussen 1,5 en 1 nanogram/ml gedurende 2–24 uur na toediening (zie gemiddelde kromme 23 in figuur 1). De niet vertraagde gewone capsules vertoonde bij dezelfde vrijwilligers het gebruikelijke beeld van gemiddelde kromme 24 en een geneesmiddelaafgifte binnen 6 uur.

De gebieden onder beide krommen 23 en 24 zijn nagenoeg dezelfde. Door vergelijking van de AUC²⁸, van krommen 23 en 24 kon een relatieve biobeschikbaarheid van zelfs 96,2% voor het vertraagde tablet van voorbeeld II worden vastgesteld.

Het vertraagde tablet van voorbeeld II gaf, vergeleken met de gewone onbeklede harde gelatinecapsule een nauwelijks waarneembare geneesmiddelluitbarsting.

Terwijl men per dag, verdeeld over regelmatige tijdsperioden, 2–3 gewone capsules moest toedienen, maakt het vertraagde tablet een eenmaal daagse toediening mogelijk.

25

Voorbeeld IV

Bereiding van de vaste dispersie van het dispersiegranulaat:

10 gew.delen isradipine worden bij een temperatuur van 125°C in vloeibaar gemaakte polyethyleenglycol 6000 opgelost.

30 Het mengsel wordt snel tot kamertemperatuur afgekoeld door het op een voorgekoelde metaalplaat te gieten en een nacht te bewaren.

De verstarde laag wordt verkleind tot grove deeltjes en door een hamermolen (type Fitzpatrick, USA) geleid ter verkrijging van een granulaat, dat men kan gebruiken voor de bereiding van een mengsel ter vervaardiging van tabletten of capsules.

35

Voorbeeld V

Tablet

Componenten:	Hoeveelheden in mg
40 1. Isradipine – Polyethyleenglycol 6000 – granulaat (20%, bereid volgens voorbeeld IV)	50,00
2. Lactose, watervrij	63,85
3. Magnesiumstearaat	<u>1,15</u>
45	115,00

Het tablet wordt vervaardigd op analoge wijze als beschreven in voorbeeld II (de zeef had een maaswijdte van 1250 micrometer).

50 Tabletten: middellijn 7 mm
compressiesterkte: 40 Newton.

Voorbeeld VI

Het tablet van voorbeeld V wordt op gebruikelijke wijze in een Wuster-kolom bekleed met een mengsel van

55

	hoeveelheden in mg
hydroxypropylmethylcelluloseftalaat	13,8

	hoeveelheden in mag
ijzeroxidepigment, rood	0,6
titaanoxide	<u>0,6</u>
5	15,0

Vergelijkende proef nr. 2

Twee gewone, niet vertraagde capsules, die elk een mengsel bevatten van componenten 1-6

	hoeveelheden in mg
10	
1. Isradipine	5,0
2. Lactose	172,0
3. Natriumlaurylsulfaat	5,5
15 4. Siliciumdioxide	1,5
5. Maïszetmeel	128,0
6. Polyethyleenglycol 6000 (solubiliseermiddel)	<u>8,0</u>
20	320,0

werden vergeleken met het enterisch beklede vertraagde tablet van voorbeeld VI.

De proef werd uitgevoerd als beschreven in vergelijkende proef nr. 1, met het verschil, dat het aantal vrijwilligers tot 11 werd verhoogd.

De gewone, niet vertraagde capsules vertoonden allebei het gebruikelijke beeld van de gemiddelde kromme 25 in figuur 2 en het geneesmiddel werd binnen 10 uur afgegeven.

Het enterisch beklede vertraagde tablet van voorbeeld VI gaf een gemiddelde plasmaspiegel tussen 2,5 en 0,8 nanogram/ml van isradipine (gemiddelde kromme 26) gedurende 3-28 uur na toediening en had een onverminderde relatieve bio-beschikbaarheid vergeleken bij de gewone capsule.

Het enterisch beklede vertraagde tablet van voorbeeld VI maakt een eenmaal daagse toediening mogelijk, terwijl de gewone capsule twee tot driemaal daags moet worden ingenomen.

Conclusies

- 35 1. Werkwijze voor het bereiden van een vaste dispersie van een farmaceutisch actief middel dat een lage oplosbaarheid in water heeft, in een vaste matrix van een in water oplosbare polyalkyleenglycol als drager, waarbij men het actieve middel in de gesmolten drager oplost of men het actieve middel en de drager in een oplosmiddel oplost, en men de verkregen oplossing afkoelt, met het kenmerk, dat het actieve middel
- 40 4-(2,1,3-benzoxadiazool-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridinecarbonzuur-isopropylester (isradipine) is en het actieve middel aanwezig is in een concentratie van meer dan 5 gew.% van de matrix.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de polyalkyleenglycol een polyethyleenglycol is.
3. Werkwijze volgens conclusie 2, waarbij de polyethyleenglycol een molecuulgewicht van 100 tot 20.000 heeft.
- 45 4. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, waarbij de dispersie in granulaatvorm verkeert.
5. Werkwijze volgens conclusie 4, waarbij de granulaatdeeltjes een middellijn tot 2000 µm hebben.

Hierbij 7 bladen tekening

- 1 -

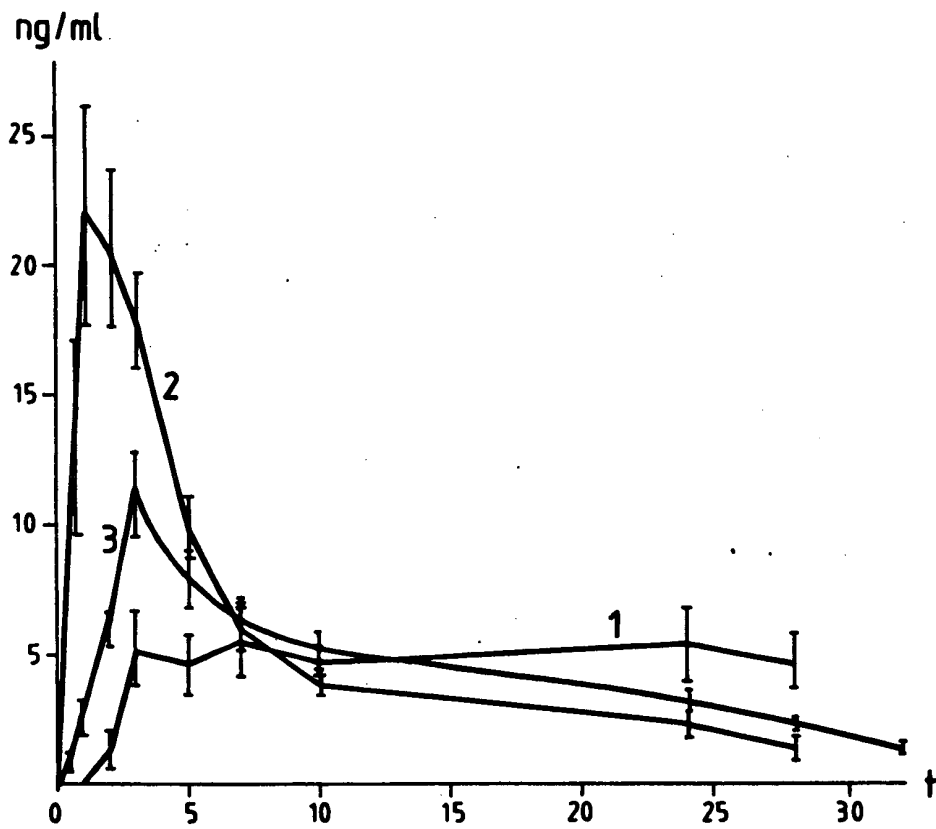


FIG. 1

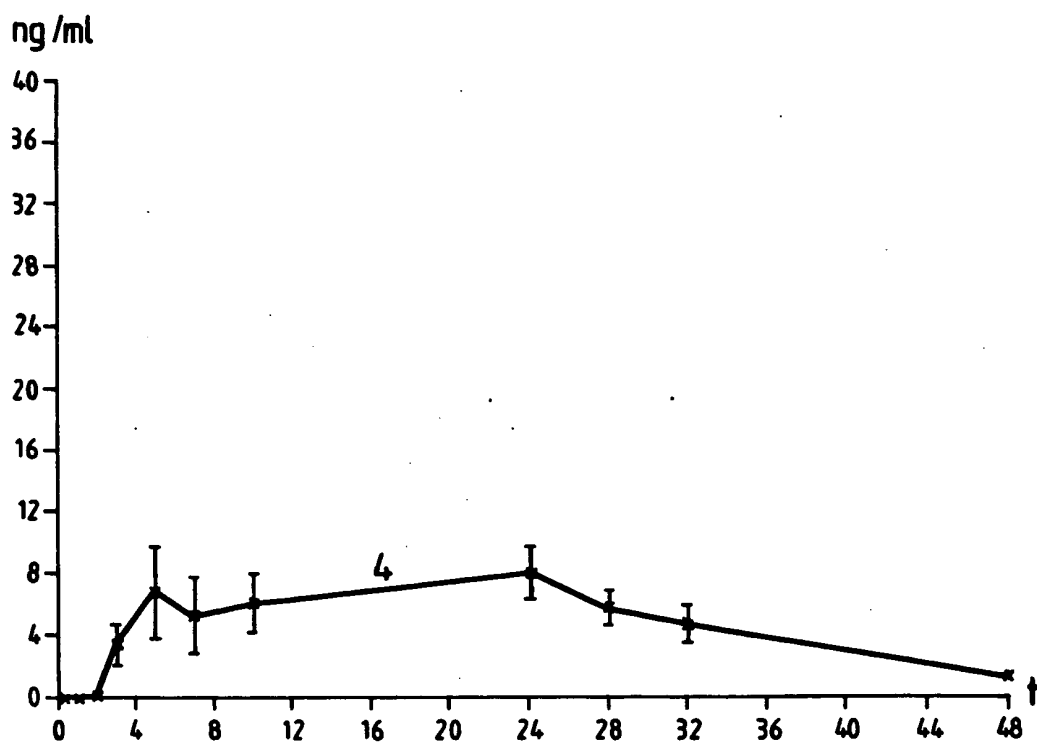


FIG. 2

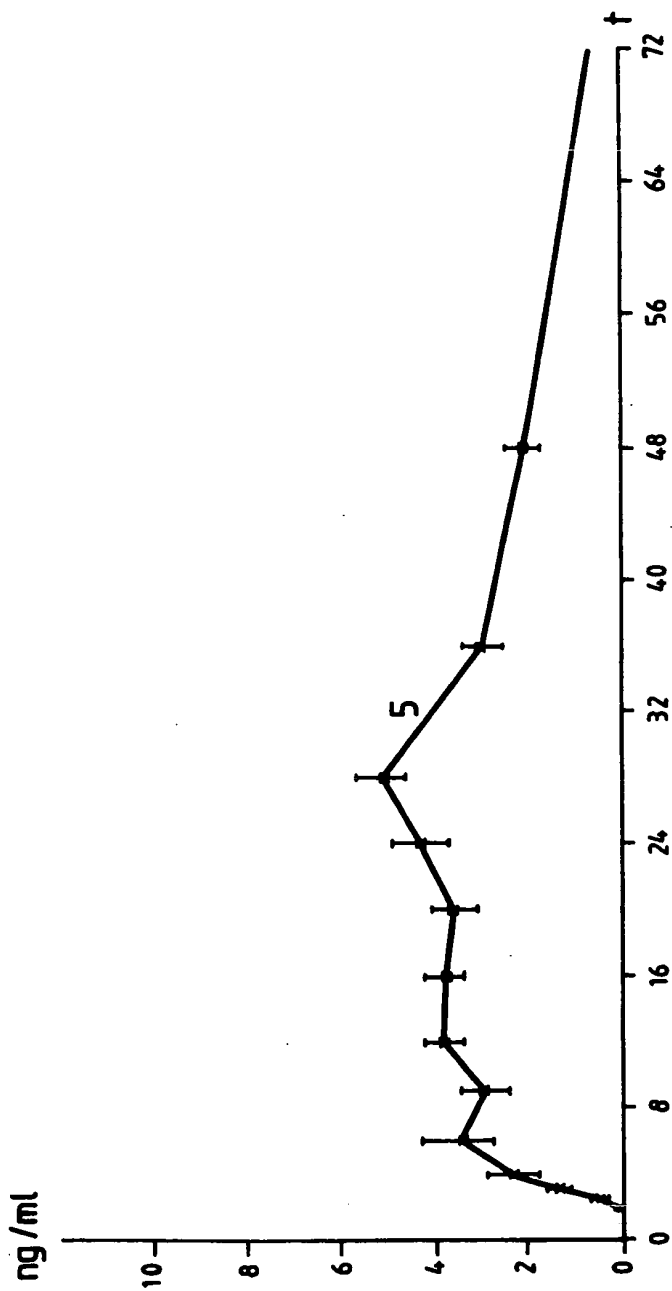


FIG. 3

- 4 -

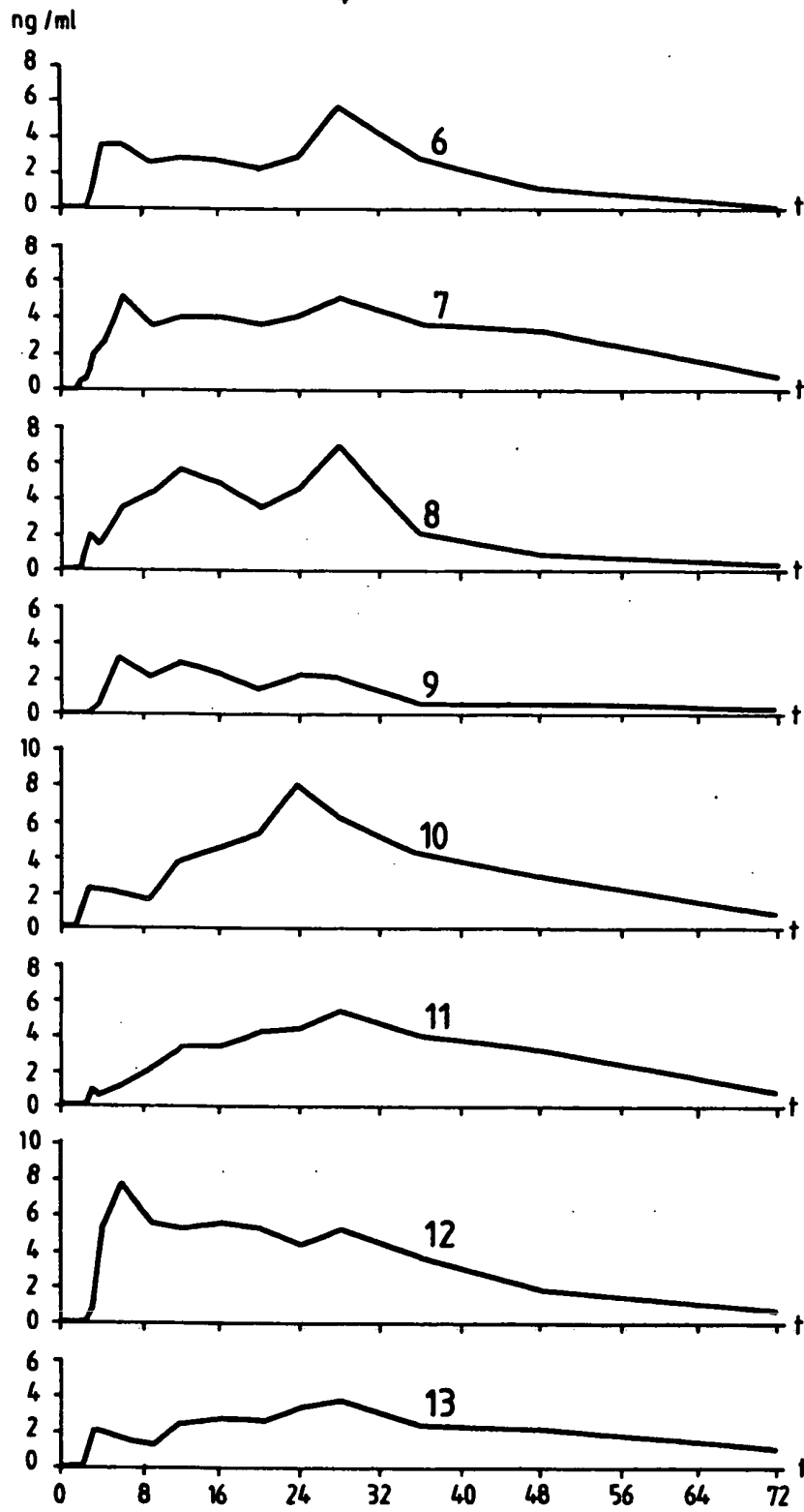


FIG. 4

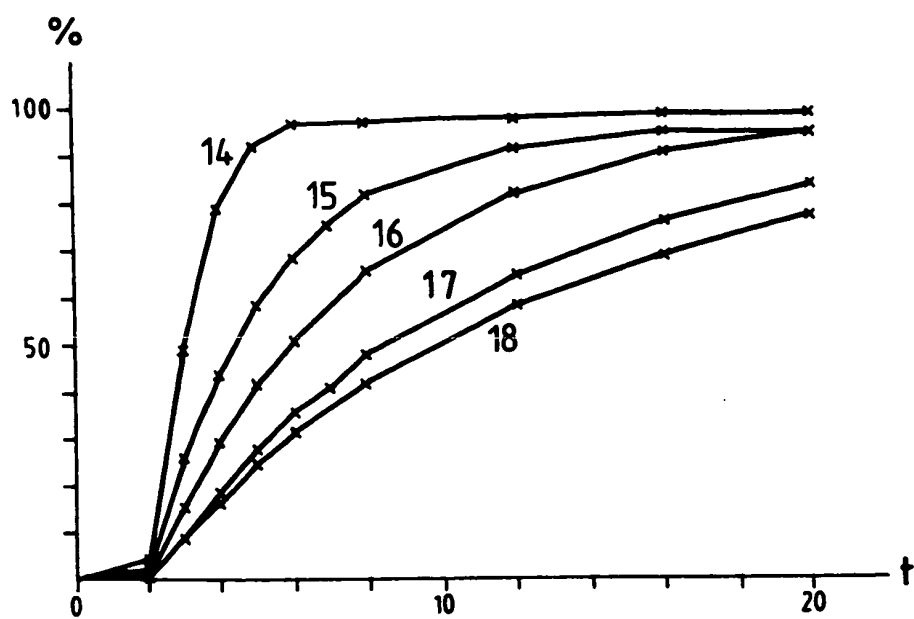


FIG. 5

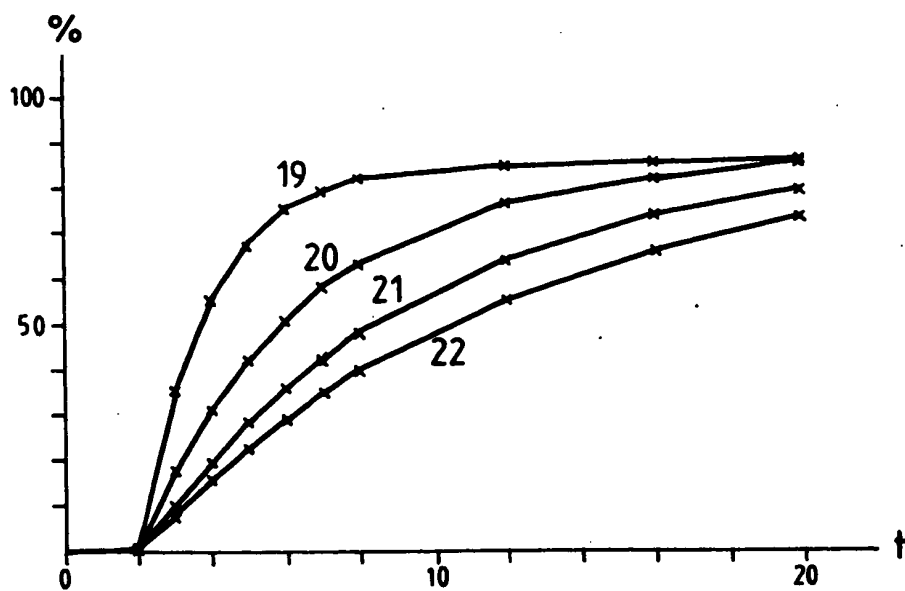


FIG. 6

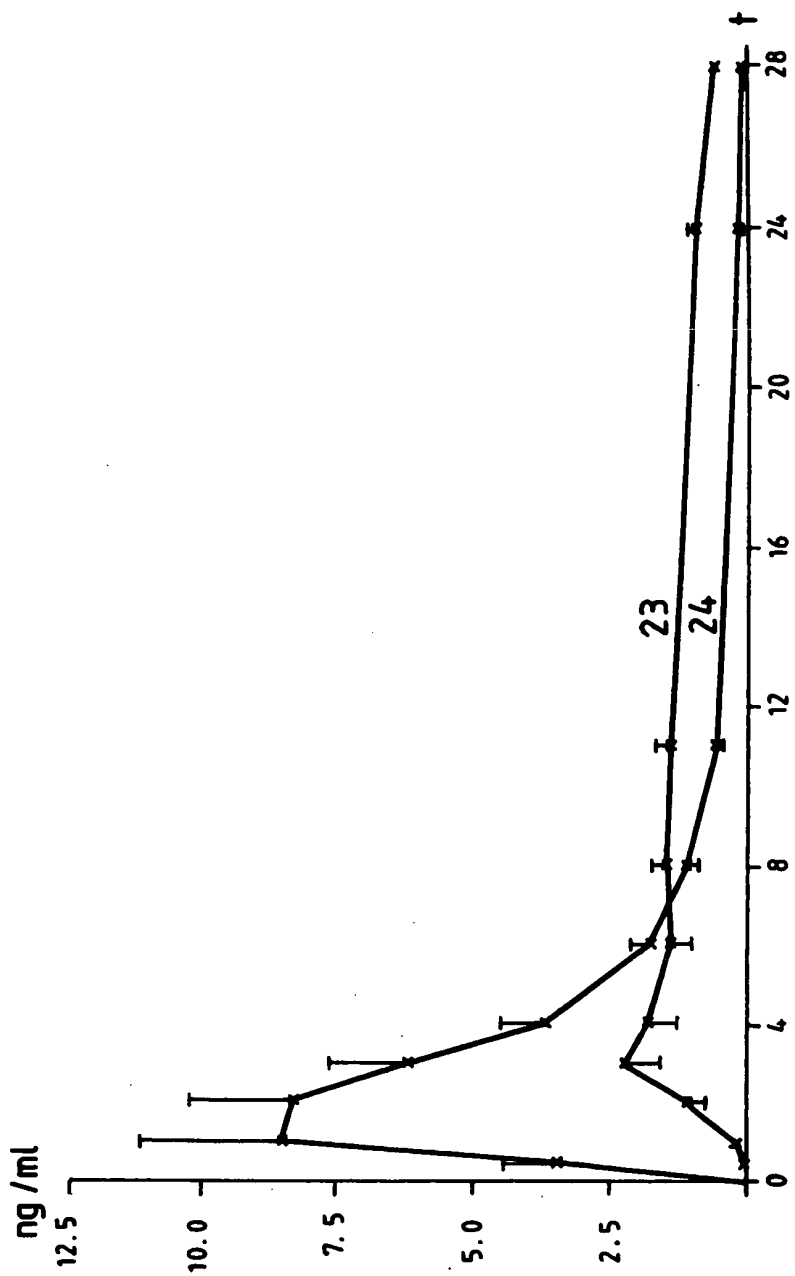


FIG. 7

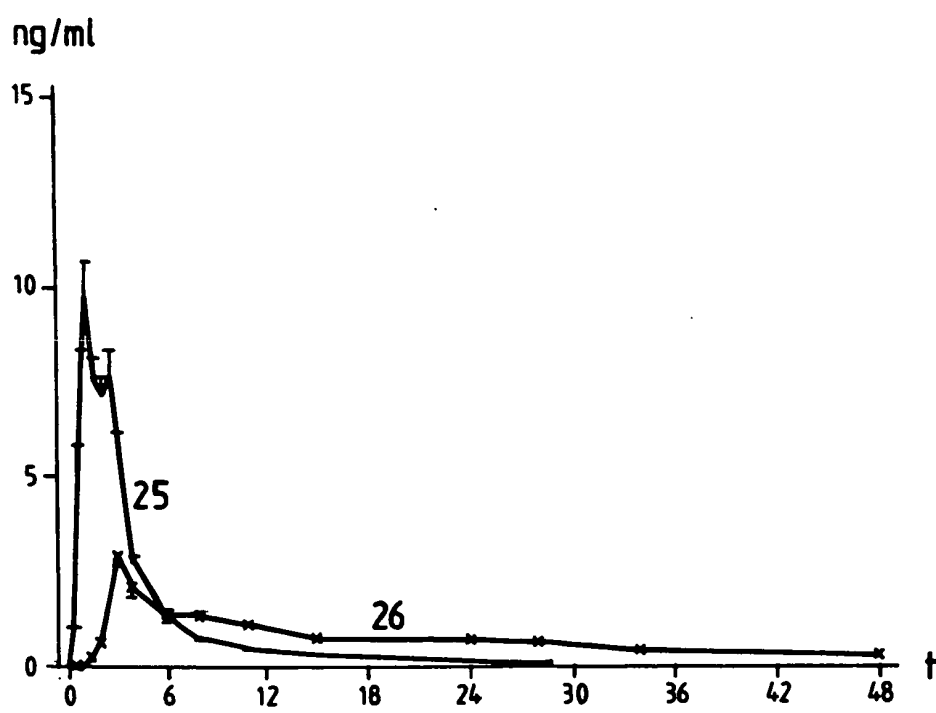


FIG. 8