

(19)



REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer: **AT 409 083 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 594/99
(22) Anmeldetag: 01.04.1999
(42) Beginn der Patentdauer: 15.10.2001
(45) Ausgabetag: 27.05.2002

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/445**

A61K 9/22, 9/16, 9/10, 9/08,
A61P 21/02

(56) Entgegenhaltungen:
JP 58135806A EP 0273375A2

(73) Patentinhaber:
SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG
A-1091 WIEN (AT).

(54) PHARMAZEUTISCHE, TOLPERISON ENTHALTENDE ZUBEREITUNG ZUR ORALEN
VERABREICHUNG

AT 409 083 B

(57) Eine pharmazeutische Zubereitung, die Tolperison oder ein Salz davon als Wirkstoff enthält, und die zur oralen Verabreichung geeignet ist, wird als festes oder flüssiges, oral verabreichbares Arzneimittel formuliert, wobei der Wirkstoff Tolperison aus der Zubereitung im menschlichen Körper verzögert freigesetzt wird.

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung, die Tolperison oder ein Salz davon enthält.

Tolperison enthaltende Arzneimittel sind in den verschiedenen Zubereitungsformen bekannt. So beschreibt die EP 0 295 411 B eine pharmazeutische Zubereitung zur perkutanen Verabreichung von Tolperison oder einem Salz davon.

Auch andere Darreichungsformen von Tolperison enthaltenden Arzneimitteln sind bekannt. So beschreibt die JP 51091315 A einen stabilen Sirup von Tolperison, der zur oralen Verabreichung bestimmt ist.

Tolperison ist der internationale Freiname für das Muskelrelaxans (RS)-2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon) mit der Summenformel $C_{16}H_{23}NO$.

Tolperison oder ein Salz derselben ist auch als Wirkstoff zum Verbessern nicht nur verschiedener Symptome im Hinblick auf spastische Paralyse, sondern auch Muskeltonus, der von Krankheiten, wie cervikalem Syndrom, Gelenksentzündung und Rückenschmerzen, herrührt.

Nachteilig bei der oralen Verabreichung von Tolperison oder einem Salz davon ist es, daß die Wirkung rasch nachläßt, so daß Tolperison enthaltende Präparate mehrmals täglich genommen werden müssen, und daß der gastrointestinale Trakt des Patienten geschädigt werden kann.

Nachteil der perkutanen Anwendung, wie sie aus der EP 0 295 411 B bekannt ist, ist die nur unzureichende perkutane Absorption des pharmazeutischen Wirkstoffes Tolperison.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Zubereitung, die Tolperison oder ein Salz davon enthält, zur Verfügung zu stellen, die oral verabreicht werden kann, ohne daß die Nachteile der bekannten oral verabreichbaren Zubereitungen des Tolperison auftreten.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe mit einer Zubereitung gelöst, welche in Anspruch 1 gekennzeichnet ist.

Bevorzugte und vorteilhafte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Zubereitung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Durch die erfindungsgemäße Zubereitung wird die bei bekannten oralen Zubereitungen des Tolperison oder Salzen davon rasch abflauende Wirkung durch eine lang andauernde Wirkung ersetzt, da die Zubereitung so hergestellt ist, daß der Wirkstoff Tolperison oder das Salz davon nur verzögert freigesetzt wird. Insbesondere kann bei der erfindungsgemäßen Zubereitung vorteilhaft sein, daß die Verzögerung der Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison so eingestellt ist, daß Tolperison vornehmlich im Darm resorbiert wird.

Die Vorteile der kontrollierten Freisetzung von pharmazeutischen Wirkstoffen sind auf dem Gebiet der Pharmazeutik gut bekannt und bestehen u.a. darin, daß ein gewünschter Gehalt an Wirkstoff im Blut über eine vergleichsweise lange Zeitspanne aufrechterhalten werden kann, so daß der Patient nicht mehr gezwungen ist, ein Arzneimittel mehrmals täglich zu sich zu nehmen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung von Tolperison oder Salzen davon können beispielsweise in Kombination mit verschiedenen Hydrogelen, die synthetisch, halbsynthetisch oder natürlichen Ursprungs sein können, vorliegen.

Orale Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffes - im vorliegenden Tolperison oder ein Salz davon - sollen so einstellbar sein, daß die Freisetzungsraten und -profile den physiologischen und chronotherapeutischen Anforderungen entsprechend eingestellt werden können. Dies erlaubt die erfindungsgemäße Zubereitung.

Nachstehend werden Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung angegeben, wobei es sich um feste Zubereitungen ebenso handelt wie um flüssige.

Beispiel 1:

Kristallines Tolperison-Hydrochlorid mit einer Korngröße von 30 und 60 mesh wurden in eine mit Luftstrom betriebene Beschichtungs-Säule eingetragen und mit einem Gemisch aus einer Polymerlösung in Chloroform, die Ethylcellulose und Hydroxypropylcellulose sowie Methanol enthält, beschichtet. Die Beschichtungslösung wurde mit 2,5 bar Druck in die Säule mit einer Geschwindigkeit von 60 ml/min eingesprüht. Die Einlaßtemperatur betrug etwa 60°C. Nach Beendigung des Zuführens der Beschichtung wurden die rasch getrockneten, mit der Polymerbeschichtung versehenen Tolperison-Kristalle nach unten aus der Beschichtungs-Säule entnommen.

Beispiel 2:

In diesem Beispiel wurde eine wässrige, flüssige Suspension von Tolperison mit verzögerter Freisetzung hergestellt. Das wässrige Vehikel wurde mit Tolperison gesättigt und enthielt im

Wasser suspendiert mikroverkapseltes Tolperison. Tolperison ist in der gesättigten, wässrigen Lösung in einer seiner Löslichkeit entsprechenden Menge enthalten. Durch Verabreichung einer Suspension aus Tolperison enthaltenden Mikrokapseln in einem mit Tolperison gesättigten, wässrigen Vehikel ist es möglich, Tolperison in ausreichender Dosis zur Verfügung zu stellen. Dies kann dadurch erreicht werden, daß Tolperison in Form von suspendierten, Tolperison enthaltenden Mikrokapseln und Tolperison als wässrige Lösung in dem geeigneten Mischungsverhältnis zur Verfügung gestellt werden. Die Menge von Tolperison in den Mikrokapseln kann vergrößert werden, um der Menge der durch die Mikrokapseln ersetzten Lösung von Tolperison Rechnung zu tragen.

Beispiel 3:

In diesem Beispiel wird zunächst ein Bindemittel für die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison hergestellt und dann zu diesem der Wirkstoff Tolperison zugegeben, worauf schließlich zu Tabletten verpreßt wird. Das Bindemittel für die verzögerte Freisetzung von Tolperison wird hergestellt, indem die entsprechenden Mengen von Xanthan-Gummi, Johannisbrot-Gummi, Calciumsulfat und Dextrose in einem Hochgeschwindigkeitsmischer/Granulator 2 min lang trocken vermengt wurden. Noch während des Vermengens wurde dem zunächst noch trockenen Gemenge Wasser zugesetzt und dann 2 min lang granuliert. Die erhaltenen Granülen wurden in einem Fließbettrockner getrocknet. Die so erhaltenen, getrockneten Granülen wurden dann auf eine Korngröße von 20 mesh gemahlen. Beispielsweise wurde das Bindemittel aus einem Gemenge aus 25 % Xanthan-Gummi, 25 % Johannisbrot-Gummi, 40 % Cellulose, 10 % Kalziumsulfat und 10 % Wasser (zugegeben während des Granulierens) hergestellt.

Als nächstes wurde das Bindemittel für verzögerte Freigabe mit der jeweils gewünschten Menge an Tolperison, das als Hydrochloridsalz eingesetzt wurde, in einem Hochgeschwindigkeitsmischer/Granulator 2 min lang gemischt. Bei laufendem Mischer wurde dem Gemenge eine Lösung von Ethylcellulose in Äthanol zugesetzt und das Gemenge 2 min lang granuliert. Die erhaltenen Granülen wurden in einem Fließbettrockner getrocknet und dann auf eine Korngröße von 20 mesh gemahlen. Nach Zugabe eines geeigneten Tablettierhilfsmittels (z.B. Natriumstearylformiat) wurde weitere 5 min gemischt. Dieses schließlich erhaltene Gemenge wurde zu Tabletten gepreßt.

Die so hergestellten Tabletten können in ihrer Freisetzungsrate dadurch beeinflusst werden, daß die Menge von Gummi in den Zubereitungen erhöht wird, da dann die Freisetzung des Wirkstoffes (Tolperison) abnimmt. So ist es beispielsweise möglich, mit den Tabletten gemäß Beispiel 3 eine 24-Stunden-Dosierung von Tolperison zur Verfügung zu stellen.

Beispiel 4:

Eine Tolperison-Hydrochlorid als Wirkstoff enthaltende Tablette mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffes enthält

Tolperisonhydrochlorid
Lactose
Methylhydroxypropylcellulose
Farbstoff
Wasser zur Granulatbildung
Magnesiumstearat
feindisperses Siliciumdioxid.

Zur Herstellung der Tabletten wurde wie folgt vorgegangen:

Der Farbstoff wurde in Wasser eingerührt, Tolperisonhydrochlorid, Lactose und Methylhydroxypropylcellulose wurden in einen Wirbelschichtgranulator eingegeben und mit der wässrigen, den Farbstoff enthaltenden Lösung granuliert. Die erhaltenen Granülen wurden zusammen mit Magnesiumstearat und feindispersen Siliciumdioxid durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,25 mm gearbeitet und in einem Mischer homogenisiert. Das so erhaltene Gemenge wurde auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

Zusammenfassend kann ein Ausführungsbeispiel der Erfindung wie folgt beschrieben werden:

Eine pharmazeutische Zubereitung, die Tolperison oder ein Salz davon als Wirkstoff enthält, und die zur oralen Verabreichung geeignet ist, wird als festes oder flüssiges, oral verabreichbares Arzneimittel formuliert, wobei der Wirkstoff Tolperison aus der Zubereitung im menschlichen Körper verzögert freigesetzt wird.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zubereitung zur oralen Verabreichung, die Tolperison oder ein Salz davon enthält, wobei die Zubereitung zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison zubereitet ist, dadurch gekennzeichnet, daß kristallines, racemisches Tolperison in einer mit Luftstrom betriebenen Beschichtungs-Säule mit einem Gemisch aus Methanol und einer Lösung von synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen Hydrogelen in Chloroform beschichtet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Hydrogele Ethylcellulose und Hydroxypropylcellulose verwendet werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung in die Beschichtungssäule mit 2,5 bar Druck und mit einer Geschwindigkeit von 60 ml/min eingesprüht wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtungslösung in die Beschichtungssäule bei einer Temperatur von 60°C am Einlaß eingesprüht wird.
5. Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zubereitung zur oralen Verabreichung, die Tolperison oder ein Salz davon enthält, wobei die Zubereitung zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison zubereitet ist, dadurch gekennzeichnet, daß in einer wässrigen Lösung von Tolperison, die mit Tolperison gesättigt ist, Mikrokapseln, die Tolperison enthalten, suspendiert werden.
6. Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zubereitung zur oralen Verabreichung, die Tolperison oder ein Salz davon enthält, wobei die Zubereitung zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison zubereitet ist, dadurch gekennzeichnet, daß ein Bindemittel hergestellt wird, indem ein synthetisches, halbsynthetisches oder natürliches Hydrogel nach Zugabe von Wasser granuliert wird, daß die so erhaltenen Granülen getrocknet werden, daß das so erhaltene körnige Bindemittel mit Tolperison gemischt, unter Mischen mit einer Lösung eines synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen Hydrogels in Ethanol versetzt und anschließend granuliert wird und daß die so erhaltenen Granülen mit einem Tablettierhilfsmittel gemischt und zu Tabletten gepreßt werden.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß Xanthan-Gummi, Johannisbrot-Gummi, Calciumsulfat nach Zugabe von Wasser granuliert wird.
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Hydrogel mit Dextrose trocken gemischt und das so erhaltene Gemenge nach Zugabe von Wasser granuliert wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das körnige Bindemittel und Tolperison unter Mischen mit einer Lösung von Ethylcellulose in Ethanol versetzt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Bindemittel hergestellt wird, indem 25 % Xanthan-Gummi, 25 % Johannisbrot-Gummi, 40 % Cellulose, 10 % Calciumsulfat und 10 % Wasser, das während des Granulierens zugegeben wird, gemischt werden.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Tablettierhilfsmittel Natriumstearylformurat verwendet wird.
12. Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zubereitung zur oralen Verabreichung, die Tolperison oder ein Salz davon enthält, wobei die Zubereitung zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison zubereitet ist, dadurch gekennzeichnet, daß Tolperison, Lactose und ein synthetisches, halbsynthetisches oder natürliches Hydrogel in einem Granulator unter Zugabe einer wässrigen, einen Farbstoff enthaltenden Lösung granuliert werden, daß die so erhaltenen Granülen zusammen mit Magnesiumstearat und feindisperssem Siliziumdioxid durch ein Sieb gearbeitet und in einem Mischer homogenisiert werden und daß das so erhaltene Gemenge zu Tabletten verpreßt wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Hydrogel Methylhydroxypropylcellulose verwendet wird.
14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Granülen zusam-

AT 409 083 B

men mit Magnesiumstearat und feindispersen Siliziumdioxid durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,25 mm gearbeitet werden.

KEINE ZEICHNUNG

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55