

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.11.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.04.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/594**
(33) Země priority: **AT**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.02.2002**
(Věstník č. 2/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/AT99/00276**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/59508**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 3404

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/445
A 61 K 9/20
A 61 K 9/50
A 61 K 9/00

(71) Přihlašovatel:
SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG, Wien, AT;

(72) Původce:
Frantsits Werner, Wien, AT;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Farmaceutický přípravek obsahující tolperison k
orálnímu podávání**

(57) Anotace:

Farmaceutický přípravek obsahuje jako účinnou látku tolperison nebo jeho sůl ve formě racemické směsi, kterou může být 50/50-racemát nebo racemát s převažujícím podílem (-)-izomeru tolperisonu. Farmaceutický přípravek určený k orálnímu podávání se formuluje jako pevný nebo kapalný orálně podávatelný prostředek (léčivo), přičemž účinná látka tolperison, který je jako 50/50-racemát nebo jako racemát s převažujícím podílem (-)-izomeru nebo (+)-izomeru, se výhodně uvolňuje ve střevech.

CZ 2001 - 3404 A3

Farmaceutický přípravek obsahující tolperison k orálnímu podávání

Oblast techniky

Řešení se týká farmaceutického přípravku (preparátu) k orálnímu podávání, který obsahuje tolperison nebo jeho sůl.

Dosavadní stav techniky

Léčiva obsahující tolperison jsou známá v různých formách přípravků. Tak popisuje EP 0 295 411 farmaceutický přípravek k perkutánnímu podávání tolperisonu nebo jeho soli.

Také další formy podávání tolperison obsahujících léčiv jsou známé. Tak popisuje JP 51091315 A stabilní sirup tolperisonu, který je určen k orálnímu podávání.

Tolperison je mezinárodní volný název (jméno) pro svalový relaxans (RS)-2,4'-dimethyl-3-piperidinopropiofenon se sumárním vzorcem $C_{16}H_{23}NO$.

Tolperison a jeho soli jsou známé jako účinná látka ke zlepšení nejen různých symptomů se zřetelem na spastické paralýzy, nýbrž také svalového tonusu, který pochází od nemocí jako cervikálního syndromu, zánětu kloubů a bolestí zad.

Nevýhodné je při orálním podávání tolperisonu nebo jeho soli to, že účinek náhle ustane, tak že se preparáty obsahující tolperison musí přijímat několikrát denně, a že se může poškodit gastrointestinální trakt pacienta.

Nevýhodou perkutánního užití, jak je známé z EP 0 295 411 B, je jen nedostatečná perkutánní absorpce farmaceuticky účinné látky tolperisonu.

Účinná látka tolperison je jako 50/50 – racemát. Pokusy ukázaly, že v krvi je až 90 % (-) – izomeru a jen 10 % (+) – izomeru. Dosud nebylo konečně vyjasněno, zda

v krvi (lidské) vzniká přítomný 90/10 – racemát otočením (Umracemisierung) nebo zesílenou resorpcí (-) – izomeru.

Vynález si klade za cíl dát k dispozici přípravek, který obsahuje tolperison nebo jeho soli, který lze podávat orálně, aniž by se dostavily nevýhody známých orálně podávatelných přípravků tolperisonu.

Podstata vynálezu

Tato úloha se řeší podle vynálezu přípravkem, jež je vyznačený v nároku 1.

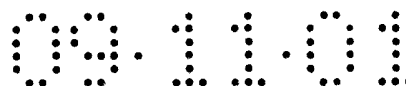
Přednostní a výhodná provedení přípravku podle vynálezu jsou předmětem závislých nároků.

Přípravkem podle vynálezu se nahrazuje rychle klesající účinek u známých orálních přípravků tolperisonu nebo jeho solí dlouho trvajícím účinkem, neboť přípravek je vyráběn tak, aby se účinná látka tolperison nebo jeho soli z něj uvolňovaly jen pomalu. Zvláště výhodné může být u přípravku podle vynálezu, že zpomalení uvolňování účinné látky tolperisonu je nastaveno tak, aby se tolperison resorboval především ve střevě.

Výhody kontrolovaného uvolňování farmaceutických účinných látek jsou v oblasti farmaceutik dobře známé a tkví mimo jiné v tom, že požadovaný obsah účinné látky v krvi lze po srovnatelně dlouhou dobu udržet, tak že pacient není více nucen přijímat léčivo několikrát denně.

Přípravky podle vynálezu se zpomaleným uvolňováním tolperisonu nebo jeho solí z nich lze předkládat například v kombinaci s různými hydrogely, které mohou být syntetické, polosyntetické nebo přírodního původu.

Orální přípravky se zpomaleným uvolňováním účinné látky – v předloženém tolperisonu nebo jeho solí z nich – mají být nastavitelné tak, aby bylo možné nastavit odpovídajícími fyziologickými a chronoterapeutickými požadavky rychlosti uvolňování



a profily uvolňování. Toto dovoluje přípravek podle vynálezu. Pokusy ukázaly, že (-)-isomery a (+) – isomery tolperisonu jsou prakticky stejně účinné. A proto jsou také racemické směsi isomerů tolperisonu v podstatě srovnatelně účinné jako jeden nebo druhý isomer samostatně.

Tolperison lze předložit v přípravcích podle vynálezu jako 50/50- racemát nebo jako racemickou směs odchylicí se od 50/50-racemátu. Racemáty, ve kterých je obsah (-)-izomeru vyšší, než onoho (+)-izomeru se rovněž berou v úvahu. Racemáty s převažujícím podílem (-)-izomeru tolperisonu (2,4'- dimethyl-3-piperidinopropiofenon) lze předložit jako 90/10-racemáty.

Dále se uvádějí příklady farmaceutických přípravků podle předloženého vynálezu

Příklady provedení

Příklad 1

Krystalita hydrochloridu tolperisonu (50/50 – racemát) o velikosti zrna 30 až 60 mesh se vnesly do proudem vzduchu vytvořeného sloupce nanesení a pokryly se směsí roztoku polymeru v chloroformu obsahujícím ethylcelulosu a hydroxypropylcelulosu jakož i methanol. Nanášený roztok se nastříkal o tlaku 2,5 bar ve sloupci s rychlostí 60 ml/min. Teplota vstupu činila 60 °C. Potom co bylo ukončeno dodávání nanesení, se rychle usušené krystalita tolperisonu opatřené polymerním nánosem odebraly ze sloupce nanesení .

Příklad 2

V tomto příkladu se připravila vodná, kapalná suspenze tolperisonu (50/50-racemát) se zpomaleným uvolňováním. Vodné vehikulum se nasýtilo tolperisonem a získal se ve vodě suspendovaný mikrozapouzdřený tolperison. Tolperison je obsažen v nasyceném vodném roztoku v množství odpovídajícímu jeho rozpustnosti. Podáváním suspenze z tolperisonu obsahující mikrokapsle ve vodném vehikulu syceném tolperisonem je možné, dát k dispozici tolperison v dodatečné dávce.

Toho lze dosáhnout tím, že se dá k dispozici tolperison v suspendované formě, mikrokapsle obsahující tolperison a tolperison jako vodný roztok v právě potřebném směšovací poměru. Množství tolperisonu v mikrokapslích lze zvýšit, aby se dostal počet množství mikrokapslemi nahrazeného roztoku tolperisonu.

Příklad 3

V tomto příkladu se nejprve připraví pojivo pro zpomalené uvolňování účinné látky tolperisonu a pak se k tomu přidá účinná látka tolperison (50/50-racemát), načež se nakonec slisuje do tablet. Pojivo pro zpomalené uvolňování účinné látky tolperisonu se připraví, tím že se odpovídající množství xanthanové gumy, gumy ze svatojánského chleba, síranu vápenatého a dextrosy ve vysoce rychlostním mísiči/ granulátoru 2 min dlouho za sucha míchá. Ještě během míchání se přidala k nejprve ještě suché směsi voda a pak se 2 min dlouho granulovala. Získané granule se sušily ve fluidním sušiči. Takto získané sušené granule se mlely pak na velikost zrna 20 mesh. Například se připravilo pojivo ze směsi 25 % xanthanové gumy, 25 % gumy ze svatojánského chleba, 40 % celulosy, 10 % síranu vápenatého a 10 % vody (přidáváno během granulování).

Jako další se míchalo 2 min dlouho pojivo pro zpomalené uvolnění právě požadovaného množství tolperisonu, který se použil jako sůl hydrochloridu, ve vysoce rychlostním mísiči/ granulátoru. Za běžícího mísiče se přidal ke směsi roztok ethylcelulosity v ethanolu a směs se granulovala 2 min dlouho. Získané granule se sušily ve fluidním sušiči a pak se mlely na velikost zrna 20 mesh. Po přidavku vhodného pomocného prostředku k tabletování (např. stearyl fumarát sodný) se míchalo dalších 5 min. Tato na závěr získaná směs se lisovala do tablet.

Takto připravené tablety lze ovlivnit v jejich rychlosti uvolňování tím, že se zvýší množství gumy v přípravcích, neboť pak slábne uvolňování účinné látky (tolperisonu). Tak je například možné, tabletami podle Příkladu 3 dát k dispozici 24 hodinovou dávku tolperisonu.

Příklad 4

Hydrochlorid tolperisonu (50/50-racemát) jako účinná látka obsažená v tabletě se zpomaleným uvolňováním účinné látky obsahuje

Hydrochlorid tolperisonu

Laktosu

Methylhydroxypropylcelulosu

Barvivo

Vodu k tvorbě granulí

Stearan hořečnatý

Jemnou disperzi oxidu křemičitého.

Při přípravě tablet se postupovalo následovně:

Barvivo se vmíchalo do vody, hydrochlorid tolperisonu, laktosa a methylhydroxypropylcelulosa se daly do fluidisačního granulátoru a granulovaly se s vodným roztokem obsahujícím barvivo. Získané granule se zpracovaly dohromady se stearanem hořečnatým a jemnou disperzí oxidu křemičitého sítem s velikostí oka 1,25 mm a homogenizovaly se v mísiči. Takto získaná směs se lisovala do tablet v přístroji na tablety.

Příklad 5

Podle předpisu z příkladu 1 se připravil přípravek, který obsahuje 90/10 –racemát (s převažujícím podílem (-)-izomeru) tolperisonu.

Příklad 6

Podle předpisu z příkladu 2 se připravil přípravek, který obsahuje 80/20 –racemát (s převažujícím podílem (-)-izomeru) tolperisonu.

Příklad 7

Podle předpisu z příkladu 2 se připravil přípravek, který obsahuje 70/30 –racemát (s převažujícím podílem (-)-izomeru) tolperisonu.

Příklad 8

Podle předpisu z příkladu 3 se připravil přípravek, který obsahuje 90/10 –racemát (s převažujícím podílem (-)-izomeru) tolperisonu.

Příklad 9

Podle předpisu z příkladu 4 se připravil přípravek, který obsahuje 65/35 –racemát (s převažujícím podílem (-)-izomeru) tolperisonu.

Příklad 10

Podle předpisu z příkladu 4 se připravil přípravek, který obsahuje 90/10 –racemát (s převažujícím podílem (-)-izomeru) tolperisonu.

Shrnutím lze popsat příklad provedení vynálezu následovně:

Farmaceutický přípravek obsahuje tolperison nebo jeho sůl jako účinnou látku ve formě racemické směsi, kterou může být 50/50- racemát nebo racemát s převažujícím podílem (-)- izomeru tolperisonu. Farmaceutický přípravek určený k orálnímu podávání se formuluje jako pevný nebo kapalný prostředek k orálnímu podávání, přičemž účinná látka tolperison, která je předložena jako 50/50- racemát nebo racemát s převažujícím podílem (-)- izomeru nebo (+)- izomeru, se z přípravku v lidském těle zadržuje, výhodně se uvolňuje ve střevech.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický přípravek k orálnímu podávání, který obsahuje tolperison nebo jeho sůl, *vyznačující se tím, že se připraví přípravek ke zpomalenému uvolňování účinné látky tolperisonu, tak (takovým způsobem), že se po dlouhou dobu uvolňuje v lidském těle pro terapeutický efekt účinné množství tolperisonu.*
2. Přípravek podle nároku 1 *vyznačující se tím, že je formulován jako pevný orální přípravek ve formě granule nebo ve formě tablety.*
3. Přípravek podle nároku 1 *vyznačující se tím, že je formulován jako kapalný prostředek k orálnímu podávání.*
4. Přípravek podle jednoho z nároků 1 až 3 *vyznačující se tím, že je formulován ke zpomalenému uvolňování účinné látky tolperisonu tak, že se tolperison resorbuje především ve střevě lidského těla.*
5. Farmaceutický přípravek, který obsahuje tolperison nebo jeho sůl, *vyznačující se tím, že přípravek obsahuje tolperison jako racemát.*
6. Přípravek podle nároku 5 *vyznačující se tím, že přípravek obsahuje tolperison jako racemát s převažujícím podílem (-)- izomeru.*
7. Přípravek podle nároku 5 *vyznačující se tím, že přípravek obsahuje tolperison jako racemát s převažujícím podílem (+)- izomeru.*
8. Přípravek podle jednoho z nároků 5 až 7 *vyznačující se tím, že se připraví přípravek k orálnímu podávání a se zpomaleným uvolňováním účinné látky tolperisonu, tak (takovým způsobem), že se po dlouhou dobu uvolňuje v lidském těle pro terapeutický efekt účinné množství tolperisonu.*

9. Přípravek podle jednoho z nároků 5 až 8 *vyznačující se tím, že* je formulován jako pevný orální přípravek ve formě granule nebo ve formě tablety.

11. Přípravek podle jednoho z nároků 5 až 8 *vyznačující se tím, že* je formulován jako kapalný prostředek k orálnímu podávání.

12. Přípravek podle jednoho z nároků 5 až 8 *vyznačující se tím, že* je formulován ke zpomalenému uvolňování účinné látky tolperisonu tak, že se tolperison resorbuje především ve střevě lidského těla.