

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) PATENTSKRIFT

(11) 169016 B1

(21) Patentansøgning nr.: 2539/88

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/445

(22) Indleveringsdag: 09 maj 1988

/(A 61 K 31/445,

(41) Alm. tilgængelig: 16 nov 1988

A 61 K 47:14)

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 01 aug 1994

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 15 maj 1987 JP 118660/87 16 mar 1988 JP 62944/88

(73) Patenthaver: *Sansho Co. Ltd.; 13-24, Funado 4-chome; Itabashi-ku; Tokyo, JP, *Eisai Co. Ltd.; 6-10, Koishikawa 4-chome; Bunkyo-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Mitsuhiro *Yoshida; JP, Yutaka *Morita; JP, Yoshio *Ishino; JP, Shigemitsu *Ohsawa; JP

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Farmaceutisk præparat med indhold af eperison eller tolperison, eller et salt deraf, til indgivelse gennem huden

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2539-88

Farmaceutisk præparat med indhold af eperison eller tolperison, deriblandt salte deraf, til indgivelse gennem huden, som indeholder et monoglycerid af en alifatisk syre med 8-12 carbonatomer og/eller en ester af mælkesyre med en alifatisk alkohol med 12-18 carbonatomer. Præparatet besidder en forbedret percutan absorption.

Opfindelsen angår et farmaceutisk præparat til percutan indgivelse med indhold af eperison eller tolperison eller salte deraf, og som udviser en udmærket gennemtrængelighed af huden.

5 Eperison eller tolperison eller et salt deraf kendes som et middel, der ikke blot lindrer diverse symptomer ved spastisk paralyse, men også muskelspændinger, der stammer fra sygdomme såsom cervikalsyndromet, inflammationer ved overarmsbenets led og lændesmerter. I øjeblikket indgiver man sådanne farmaceutiske præparater, der indeholder eperison eller tolperison eller et salt deraf, oralt.

Hvis percutan indgivelse af det farmaceutiske præparat imidlertid er mulig, er det mere fordelagtig
15 at benytte den percutane indgivelse end den orale indgivelse, idet man ved percutan indgivelse ikke blot kan undgå en virkning med primær passage, men også beskadigelse af mave-tarmkanalen. Af denne grund foretog man omfattende og intens forskning for at udvikle en fremgangsmåde til andet end oral indgivelse, dvs. percutan
20 indgivelse, af eperison eller tolperison eller et salt deraf og studerede muligheden for fremstillingen af farmaceutiske præparater til absorption gennem huden med både langvarig og lokal virkning.

25 Ved farmaceutiske præparater ud fra eperison eller tolperison eller et salt deraf, der skal kunne optages gennem huden, må eperison eller tolperison eller et salt deraf være fuldt opløselige i basis for præparatet og basis må forbedre hudgennemtrængeligheden af
30 eperison, tolperison eller et salt deraf. Man har foretaget en meget grundig forskning for at finde en sådan basis.

Det er nu blevet fundet, at et monoglycerid af en alifatisk syre med 8-12 carbonatomer og/eller en

ester af mælkesyre med en alifatisk alkohol med 12-18 carbonatomer ikke blot kan opløse eperison eller tolperison eller et salt deraf bedre end andre basistyper, men at de også i høj grad forbedrer hudgennemtrængeligheden af eperison eller tolperison eller et salt deraf, og dette er basis for opfindelsen

I overensstemmelse hermed tilvejebringer opfindelsen et farmaceutisk præparat til percutan indgivelse, der indeholder eperison eller tolperison eller et salt deraf, blandet med et monoglycerid af en alifatisk syre med 8-12 carbonatomer og/eller en ester af mælkesyre med en alifatisk alkohol med 12-18 carbonatomer.

Opfindelsen tilvejebringer et farmaceutisk præparat til percutan indgivelse, der omfatter (a) eperison, et salt deraf, tolperison eller et salt deraf og (b) et monoglycerid af en alifatisk syre med 8-12 carbonatomer og/eller en ester af mælkesyre med en alifatisk alkohol med 12-18 carbonatomer.

Det foretrukne vægtforhold mellem (a) og (b) er 1/0,1-1/500 og præparatet omfatter 0,1-10 vægt% (a), 1-50 vægt% (b), idet resten udgøres af en farmaceutisk acceptabel bærer.

Det foretrækkes, at (b) er glycerolmonocaprylat. Det foretrækkes endvidere, at (a) er eperison, hydrochlorid og at (b) samtidig er et monoglycerid af en alifatisk syre med 8-12 carbonatomer. Foretrukne alifatiske alkoholer for (b) inkluderer myristylalkohol, cetylalkohol og laurylalkohol.

Præparatet ifølge opfindelsen opviser en uventet forbedring, hvad angår den percutane absorption.

Eksempler på monoglyceridet af en alifatisk syre med 8-12 carbonatomer anvendt ifølge opfindelsen er glycerolmonocaprylat, glycerolmonocaprat og glycerolmonolaurat, blandt hvilke glycerolmonocaprylat er særlig foretrukket.

Eksempler på estere af mælkesyre med en alifatisk alkohol med 12-18 carbonatomer er myristyllactat, cetyllactat og lauryllactat.

I det farmaceutiske præparat ifølge opfindelsen er den totale indblandede mængde af monoglyceridet af en alifatisk syre med 8-12 carbonatomer og/eller esteren af mælkesyre med en alifatisk alkohol med 12-18 carbonatomer foretrukket 0,1-500 vægtdele i forhold til eperisol eller tolperison eller et salt deraf. Indholdet af eperison eller tolperison eller et salt deraf i det farmaceutiske præparat er foretrukket 0,1-10 vægt% og den totale iblandede mængde af monoglyceridet af en alifatisk syre med 8-12 carbonatomer og/eller esteren af mælkesyre med en alifatisk alkohol med 12-18 carbonatomer er foretrukket 1-50 vægtdele i forhold til det farmaceutiske præparat.

Der er ingen speciel begrænsning, hvad angår formen af det farmaceutiske præparat ifølge opfindelsen, og dette kan være på form af salver, cremer, lotioner, lapper etc.

Alle de basisingredienser, der sædvanligvis benyttes i farmaceutiske præparater til percutan indgivelse, kan benyttes som basisingredienser ud over monoglyceridet af en alifatisk ester med 8-12 carbonatomer og/eller esteren af mælkesyre med en alifatisk alkohol med 12-18 carbonatomer, der findes i det farmaceutiske præparat ifølge opfindelsen, og man kan benytte både oliebaserede og vandbaserede basisingredienser. Eksempler på oliebaserede basisingredienser er hvid petrolatum, rensed lanolin, squalan, silicone, flydende paraffin, vegetabiliske olier og voksarter. Eksempler på basisingredienser på vandbasis er vand, lavere alkoholer, polyvalente alkoholer og vandopløselige polymere. Eksempler på basisingredienser, f.eks. polymerkompositioner, der almindeligvis benyttes til lapper, inkluderer sådanne der er sammenholdende såsom naturlige gummiarter, syntetiske gummiarter, styren-isopren-styren-blok-copolymere (SIS), polyacrylatharpikser og polyisobutylenharpikser, bløde polyamidharpikser, polyvinylalkohol; og polyacrylharpikser.

Foruden de ovenfor nævnte ingredienser kan det farmaceutiske præparat ifølge opfindelsen eventuelt indeholde overfladeaktive midler, stabilisatorer, præserverende midler og antiseptica, som de anvendes til 5 kendte farmaceutiske præparater til percutan indgivelse.

Det farmaceutiske præparat ifølge opfindelsen har følgende fordele.

(1) Tilgængeligheden af medikamentet er høj, da 10 der ikke optræder en hurtig passage.

(2) Mave-tarmkanalen beskadiges ikke.

(3) Der foreligger en vedvarende virkning.

(4) Man kan øjeblikkelig standse indgivelsen, når bivirkninger observeres (stammende fra virkningen 15 af eperison eller tolperison).

(5) Det kan direkte anbringes på de angrebne le-
gemsdele (f.eks. når det drejer sig om en stiv skulder eller en lumbago).

På tegningen er:

20 figur 1-7 kurver, der viser resultatet af eksperimenter med gennemtrængning af hud in vitro svarende til de eksperimentelle eksempler 1-7, og figur 8 er en kurve fremstillet ved at afbilde gennemtrængningsværdierne for hud efter 10 timers forløb, vist i figur 4, 25 imod mængden af indblandet cetyllactat.

Opfindelsen vil nu blive beskrevet mere detaljeret, idet der refereres til de følgende eksperimentelle eksempler, der understøtter virkningen af et monoglycerid af en alifatisk syre med 8-12 carbonatomer og/eller en ester af mælkesyre med en alifatisk 30 alkohol med 12-18 carbonatomer på hudgennemtrængningsevnen af eperison eller tolperison eller et salt deraf.

Eksperimentelt eksempel 1

Man fremstillede de følgende prøver til udførelse af eksperimenter angående hudgennemtrængelighed in vitro ved følgende fremgangsmåde.

5 Resultaterne vises i tabel 1.

Fremstilling af prøver

Prøve 1 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basis glycerolmono-dicaprylat
10 (omfattende glycerolmonocaprylat og glyceroldicaprylat i et vægtforhold på 1:1; Homotex PT, et produkt fra Kao Corp.) og man suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 280 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

15

Sammenligningsprøve 1:

Man benyttede som basismateriale propylenglycol og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 334
20 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Sammenligningsprøve 2:

Man benyttede som basismateriale 1,3-butylen-glycol og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af
25 182 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Sammenligningsprøve 3:

Man benyttede som basismateriale dipropylenglycol og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 124
30 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Eksperimentel fremgangsmåde

Man fjernede hårene på underlivet fra en Wistar rotte af hankøn med en vægt på ca. 230 g (8-9 uger gammel) under bedøvelse. 24 timer efter bedøvede man igen
5 rotten og undersøgte, at huden var hel. Derefter gned man huden ren med 70% ethanol, hvorefter man fjernede hele underlivshuden.

Det fjernede hudstykke blev fæstet til kanten af en vandret membran i en in vitro diffusionscelle og med
10 et permeeringsareal på $7,54 \text{ cm}^2$ på en måde, så skindsiden var donoroverflade. Man benyttede 50 ml af en phosphatpuffer, pH 7,4, som modtagende opløsning. 2 g af prøveopløsningen blev tildryppet donorsiden, man satte omhyggelig låget på receptoren, så der ingen luftbobler
15 kunne ses på dermissiden, hvorefter man inkuberede i en inkubator ved 32°C . Man holdt den modtagende opløsning under mekanisk omrøring og udtog med bestemte tidsintervaller prøver på 0,5 ml til kvantitativ bestemmelse af eperison, hydrochlorid. Denne bestemmelse blev ud-
20 ført ved højtrykssvæskechromatografi.

Som man kan se af resultaterne vist i figur 1, var hudgennemtrængeligheden af eperison, hydrochlorid med glycerolmono-dicaprylat som basisingrediens overordentlig god og omkring 10 gange så høj, som når man be-
25 nyttede propylenglycol som basisingrediens, og omkring 200 gange så høj som når man benyttede 1,3-butylenglycol og dipropylenglycol som basisingrediens.

Eksperimentelt eksempel 2

30 Man fremstillede en række prøver til udførelse af eksperimenter med hudgennemtrængelighed in vitro på samme måde som ved eksperimentelt eksempel 1.

Resultaterne vises i figur 2.

Prøve 2 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylenglycoldicaprylatopløsning med indhold af 10 vægt% Homotex PT og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 45,6 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Prøve 3 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylenglycolopløsning med indhold af 10 vægt% cetyllactat og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 400 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

15 Prøve 4 ifølge opfindelsen:

Man benyttede en propylenglycoldicaprylatopløsning med indhold af 10 vægt% Homotex PT som basismaterialet og suspenderede tolperison, hydrochlorid i basismateriale til fremstilling af en prøve (med indhold af 86 mg tolperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Prøve 5 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylenglycolopløsning med indhold af 10 vægt% cetyllactat og suspenderede tolperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 484 mg tolperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Sammenligningsprøve 4:

30 Man benyttede som basismateriale propylenglycol og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 280 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Sammenligningsprøve 5:

Man benyttede som basismateriale propylenglycol og suspenderede tolperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 484 mg tolperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Som det kan ses er resultaterne vist i figur 2 var hudgennemtrængningen af eperison, hydrochlorid eller tolperison, hydrochlorid, når man benyttede en opløsning, der indeholdt et monoglycerid af en alifatisk syre med 8-12 carbonatomer eller en ester af mælkesyre med en alifatisk alkohol med 12-18 carbonatomer som basismateriale, betydelig større, end når man kun benyttede propylenglycol som basismateriale.

Ekseperimeltelt eksempel 3

Man fremstillede de nedennævnte prøver til udførelse af eksperimenter på hudgennemtrængelighed in vitro på samme måde som ved eksperimelteleksempel 1.

Resultaterne vises i figur 3.

20

Prøve 6 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylenglycoldicaprylatopløsning, der indeholdt 10 vægt% glycerolmonocaprylat, og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 90 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Prøve 7 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylenglycoldicaprylatopløsning, der indeholdt 10 vægt% glycerolmonocaprat som basismateriale, og suspenderede eperison, hydrochlorid i basematerialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 90 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Prøve 8 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylenglycoldicaprylatopløsning med indhold af 10 vægt% glycerolmonolaurat og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 90 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Prøve 9 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylenglycolopløsning med indhold af 25 vægt% glycerol-monodicaprylat (Homotex PT, et produkt fra Kao Corp.) og man suspenderede eperison, hydrochlorid i basematerialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 83,1 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

15

Sammenligningsprøve 6:

Man benyttede som basismateriale propylenglycoldicaprylat og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 20 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Som det kan ses af resultaterne vist i figur 3 var hudgennemtrængeligheden af eperison, hydrochlorid, når en propylenglycoldicaprylatopløsning, der indeholdt et monoglycerid af en alifatisk syre med 8-12 carbonatomer, blev benyttet som basismateriale betydelig større, end når man kun benyttede propylenglycoldicaprylat som basismateriale.

Eksperimentelt eksempel 4

Man fremstillede de følgende prøver til udførelse af eksperimenter på hudgennemtrængelighed in vitro på samme måde som ved eksperimentelt eksempel 1.

Resultaterne vises i figur 4.

Ydermere afbildede man værdierne for hudgennemtrængning efter 10 timers forløb, vist i figur 4, imod den iblandede mængde cetylactat og opnåede resultater-

ne fra figur 8.

Prøve 10 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylenglycolopløsning, der indeholdt 5 vægt% cetyllactat, og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 400 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

10 Prøve 11 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylen-glycolopløsning, der indeholdt 10 vægt% cetyllactat, og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 400 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Prøve 12 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylen-glycolopløsning, der indeholdt 25 vægt% cetyllactat, og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 400 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Prøve 13 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylen-glycolopløsning, der indeholdt 50 vægt% cetyllactat, og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 400 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

30

Sammenlignende prøve 7:

Man benyttede som basismateriale propylenglycol og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 280 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Som det ses af resultaterne vist i figur 4, var hudgennemtrængningen for eperison, hydrochlorid, når

man som basismateriale benyttede en propylenglycolopløsning, der indeholdt cetyllactat, betydelig bedre, end når man kun benyttede propylenglycol som basismateriale.

5

Eksperimentelt eksempel 5

Man fremstillede de nedennævnte prøver til udførelse af eksperimenter på hudgennemtrængning in vitro på samme måde som ved eksperimentelt eksempel 1.

10

Resultaterne vises i figur 5.

Prøve 14 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylenglycolopløsning, der indeholdt 10 vægt% cetyllactat, og
15 suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 400 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Prøve 15 ifølge opfindelsen:

20 Man benyttede som basismateriale en propylenglycolopløsning, der indeholdt 10 vægt% myristyllactat, og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 440 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

25

Prøve 16 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylenglycolopløsning, der indeholdt 10 vægt% lauryllactat, og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet
30 til fremstilling af en prøve (med indhold af 400 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Sammenligningsprøve 8:

Man benyttede som basismateriale propylenglycol
35 og suspenderede eperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 280 mg eperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Som det kan ses af resultaterne vist i figur 5, var hudgennemtrængningen for eperison, hydrochlorid, når man som basismateriale benyttede en propylenglycolopløsning, der indeholdt en ester af mælkesyre med en
5 alifatisk alkohol med 12-18 carbonatomer, betydelig større, end når man kun benyttede propylenglycol som basismateriale.

Eksperimentelt eksempel 6

10 Man fremstillede nedennævnte prøver til udførelse af eksperimenter på hudgennemtrængningen in vitro på samme måde som ved eksperimentelt eksempel 1.

Resultaterne vises i figur 6.

15 Prøve 17 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylenglycolopløsning, der indeholdt 10 vægt% cetyllactat, og suspenderede tolperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 484 mg
20 tolperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Prøve 18 ifølge opfindelsen:

Man benyttede som basismateriale en propylenglycolopløsning, der indeholdt 10 vægt% myristyllactat, og
25 suspenderede tolperison, hydrochlorid i basismaterialet ved fremstilling af en prøve (med indhold af 462 mg tolperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Prøve 19 ifølge opfindelsen:

30 Man benyttede som basismateriale en propylenglykolopløsning, der indeholdt 10 vægt% lauryllactat, og suspenderede tolperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve (med indhold af 462 mg tolperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Sammenligningsprøve 9:

Man benyttede som basismateriale propylenglycol og suspenderede i tolperison, hydrochlorid i basismaterialet til fremstilling af en prøve med indhold af 484 5 mg tolperison, hydrochlorid i 2 g af prøven).

Som det kan ses af resultaterne vist i figur 6 var hudgennemtrængningen for tolperison, hydrochlorid, når man som basismateriale benyttede en propylenglycolopløsning, der indeholdt en ester af mælkesyre med en 10 alifatisk alkohol med 12-18 carbonatomer, betydelig større, end når man kun benyttede propylenglycol som basismateriale.

Eksperimentelt eksempel 7

15 Man tilblandede forskellige andele af Homotex PT for at undersøge virkningen af den tilblandede andel Homotex PT (glycerolmonocaprylat) på hudgennemtrængningen for eperison, hydrochlorid på samme måde som ved eksperimentelt eksempel 1.

20 Resultaterne vises i figur 7. Ordinaten i figur 7 er størrelsen af hudgennemtrængningen efter 10 timers forløb.

Som det kan ses af figur 7, når man sammenligner med en prøve uden tilblandet Homotex PT, opviste den 25 prøve, der indeholdt 5 vægt% Homotex PT (tilblandet andel glycerolmonocaprylat: 2,5 vægt%) og den prøve, der indeholdt 100 vægt% Homotex PT tilblandet (tilblandet andel glycerolmonocaprylat: 50 vægt%) en udmærket hudgennemtrængning for eperison, hydrochlorid, dvs. en 30 henholdsvis 80 dobling og 140 dobling for hudgennemtrængningen af eperison, hydrochlorid.

Eksempel 1 (salve på oliebasis)

Man opvarmede glycerol-mono-dicaprylat (Homotex PT) til 60°C og tilsatte eperison, hydrochlorid under omrøring til opnåelse af en homogen blanding. I en anden beholder opvarmede man sorbitantrioleat og hvid petrolatum til 60°C til opnåelse af en homogen blanding. Den ovennævnte homogene blanding fremstillet ved sammenrøring af glycerol-mono-dicaprylat og eperison, hydrochlorid blev sat hertil og man blandede til opnåelse af en homogen blanding. Man lod blandingen køle til stuetemperatur til opnåelse af en salve på oliebasis med følgende sammensætning:

	eperison, hydrochlorid	1,5 vægt%
	glycerol-mono-dicaprylat	5 "
15	(Homotex PT)	
	sorbitantrioleat	3 "
	hvid petrolatum	90,5 "

Eksempel 2 (hydrofilt salve)

Man blandede glycerolmonocaprylat, polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat, macrogolsalve ifølge den japanske farmakopée og et præserverende middel ved 60°C homogent, hvorefter man tilsatte fint opdelt eperison, hydrochlorid. Under afkøling foretog man yderligere blanding til fremstilling af en hydrofil salve med følgende sammensætning:

	eperison, hydrochlorid	2 vægt%
	glycerolmonocaprylat	3 "
	polyoxyethylen(20)-	2 "
30	sorbitanmonooleat	
	macrogolsalve ifølge	92,9 "
	japansk farmakopée	
	præserverende middel	0,1 "

Eksempel 3 (o/w type creme)

Man opvarmede squalan, isopropylmyristat, stea-
rinsyre, glycerolmonostearat, sorbitanmonopalmitat, po-
lyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat og glycerolmonoca-
5 prylat til 70°C til homogen opløsning. Hertil satte man
eperison, hydrochlorid, hvorefter man foretog omrøring
til opnåelse af den homogene blanding. Man tilsatte
propylenglycol, et præserverende middel og rensset vand
opvarmet til 60°C, langsomt, og lod den opnåede blan-
10 ding afkøle under omrøring til 30°C til opnåelse af en
o/w type creme med følgende sammensætning:

	eperison	2 vægt%
	squalan	8 "
	isopropylmyristat	4 "
15	stearinsyre	4 "
	glycerolmonostearat	4 "
	sorbitanmonopalmitat	1,5 "
	polyoxyethylen(20)- sorbitanmonostearat	1,5 "
20	glycerolmonocaprylat	5 "
	propylenglycol	5 "
	præserverende middel	0,1 "
	renset vand	64,9 "

25 Eksempel 4 (salve på oliebasis)

Man opvarmede glycerolmonolaurat og glycerolmo-
nocaprylat til 55°C og satte hertil eperison, hydro-
chlorid til fremstilling af en homogen blanding. Denne
homogene blanding satte man til en blanding af octyl-
30 dodecylmyristat, sorbitanssesquioleat, rensset lanolin,
propylenglycolmonostearat og hvid petrolatum opvarmet
til 70°C til fremstilling af en homogen blanding som
man derefter lod afkøle under omrøring til opnåelse af
en salve på oliebasis med følgende sammensætning:

16

	eperison, hydrochlorid	1 vægt%
	glycerolmonolaurat	3 "
	glycerolmonocaprylat	3 "
	octyldodecylmyristat	10 "
5	sorbitansesquioleat	5 "
	renset lanolin	10 "
	propylenglycolmonostearat	2 "
	hvid petrolatum	66 "

10 Eksempel 5 (salve på oliebasis)

Man opvarmede propylenglycol til 60°C og tilsatte og opløste eperison, hydrochlorid. Dertil satte man cetylactat og Plastibase (produkt fra Squibb Japan Inc., en blanding af 95 vægt% flydende paraffin og 5 vægt% polyethylen med en molekulvægt på 10.000-30.000) opvarmet til 60°C til fremstilling af en blanding. Den opnåede blanding blev afkølet til stuetemperatur under omrøring til fremstilling af en salve på oliebasis med følgende sammensætning:

20	eperison	5 vægt%
	cetylactat	10 "
	propylenglycol	15 "
	Plastibase	70 "

25 Eksempel 6 (salve på oliebasis)

Man satte cetostearylalkohol og myristylactat til hvid petrolatum ved 70°C, hvorefter man opløste under omrøring. Til denne opløsning satte man en opløsning fremstillet ved opvarmning af 1,3-butylenglycol til 70°C og opløsning heri af rensset soyabønnelecithin og tolperison, hydrochlorid. Man foretog nu sammenblanding med en homomixer og lod den opnåede blanding afkøle under omrøring til fremstilling af en salve af følgende sammensætning:

35

17

	tolperison	7 vægt%
	myristyllactat	15 "
	1,3-butylenglycol	15 "
	cetostearylalkohol	7 "
5	renset soyabønnelecithin	2 "
	hvid petrolatum	54 "

Eksempel 7 (salve på oliebasis)

Man opvarmede propylenglycol til 70°C og opløste
 10 heri eperison, hydrochlorid, Homotex PT, cetyllactat,
 cetostearylalkohol, stearinsyre og propylenglycolmono-
 stearat. Denne opløsning blev sat til Plastibase, op-
 varmet til 70°C, hvorefter man æltede og sammenblende-
 de. Den opnåede blanding blev under omrøring afkølet
 15 til opnåelse af en salve med følgende sammensætning:

	eperison, hydrochlorid	10 vægt%
	glycerol-mono-dicaprylat	5 "
	(Homotex PT)	
	cetyllactat	10 "
20	cetostearylalkohol	3 "
	stearinsyre	3 "
	propylenglycol-	8 "
	monostearat	
	propylenglycol	25 "
25	Plastibase	36 "

Eksempel 8 (salve på oliebasis)

Man opvarmede hvid petrolatum til 70°C og satte
 hertil renset lanolin, glycerolmonocaprat og tolperi-
 30 son, hydrochlorid, hvorefter man under afkøling æltede
 til fremstilling af en salve med følgende sammensæt-
 ning:

18

tolperison	10 vægt%
glycerolmonocaprat	8 "
renset lanolin	20 "
hvid petrolatum	62 "

5

Eksempel 9 (salve på oliebasis)

Man opvarmede Plastibase til 70°C og æltede det med cetostearylalkohol, propylenglycolmonostearat, cetyllactat og myristyllactat. Til denne blanding satte
 10 man propylenglycol med indhold af udsuspenderet tolperison, hydrochlorid, hvorefter man æltede under afkøling til fremstilling af en salve med følgende sammensætning:

	tolperison	5 vægt%
15	cetyllactat	7,5 "
	myristyllactat	7,5 "
	propylenglycol	10 "
	propylenglycolmonostearat	2 "
	cetostearylalkohol	3 "
20	Plastibase	65 "

Eksempel 10 (lap)

Man blandede en opløsning fremstillet ved ophedning af en blanding af SIS gummi, alkohol P-100 (alicy-
 25 klisk petroleumsharpiks) og flydende paraffin til 130°C, med en opløsning fremstillet ved opvarmning af eperison, hydrochlorid, Homotex PT, cetyllactat, glycerolmonooleat og dibutylhydroxytoluen til 70°C. Den opnåede blanding blev udspreddt på et passende underlag
 30 til opnåelse af en lap med følgende sammensætning:

	SIS gummi	35 vægt%
	alkohol P-100	24 "
	flydende paraffin	18 "
	eperison, hydrochlorid	2 "
5	Homotex PT	10 "
	cetyllactat	5 "
	glycerolmonooleat	5 "
	dibutylhydroxytoluen	1 "

10 Eksempel 11 (lap)

Man blandede en opløsning fremstillet ved opvarmning af naturgummi, en kolofoniumharpiks, polybuten og zinkoxid til 130°C, med en opløsning fremstillet ved opvarmning af tolperison, hydrochlorid, glycerolmono-
 15 caprat og propylenglycol til 70°C. Den resulterende blanding blev udspreedt på et passende underlag til fremstilling af en lap med følgende sammensætning:

	naturgummi	32 vægt%
	kolofoniumharpiks	18 "
20	polybuten	12 "
	zinkoxid	18 "
	tolperison, hydrochlorid	5 "
	glycerolmonocaprat	10 "
	propylenglycol	5 "

25

Eksempel 12 (salve på gel-form)

Man suspenderede 1,5 vægtdele Carbopol 940 (carboxyvinylpolymer, et produkt fra Goodrich) i 15 vægtdele propylenglycol med indhold af ethylparaben og
 30 propylparaben, begge opløste. Man tilsatte en passende mængde rensset vand til suspensionen under omrøring til fremstilling af en homogen opslæmning. I en anden beholder satte man eperison, hydrochlorid, cetyllactat og Homotex PT til 15 vægtdele propylenglycol. Den ovenfor
 35 fremstillede opslæmning blev efterhånden sat til denne opløsning under omrøring til fremstilling af en homogen salve på gel-form med følgende sammensætning:

20

	eperison	5	vægt%
	cetyllactat	5	"
	Homotex PT	5	"
	Carbopol 940	1,5	"
5	propylenglycol	30	"
	ethylparaben	0,05	"
	propylparaben	0,15	"
	renset vand	en passende mængde	
10	total	100,0	

P A T E N T K R A V

1. Farmaceutisk præparat til percutan indgivelse, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter (a) eperison, et salt deraf, tolperison eller et salt deraf, og (b) et monoglycerid af et alifatisk syre med 8-12 carbonatomer og/eller en ester af mælkesyre med en alifatisk alkohol med 12-18 carbonatomer.

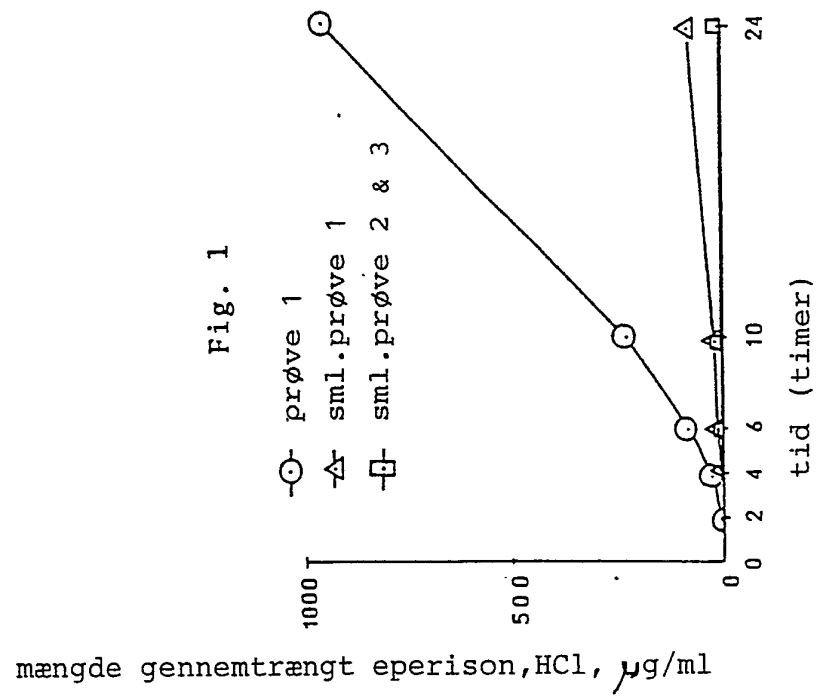
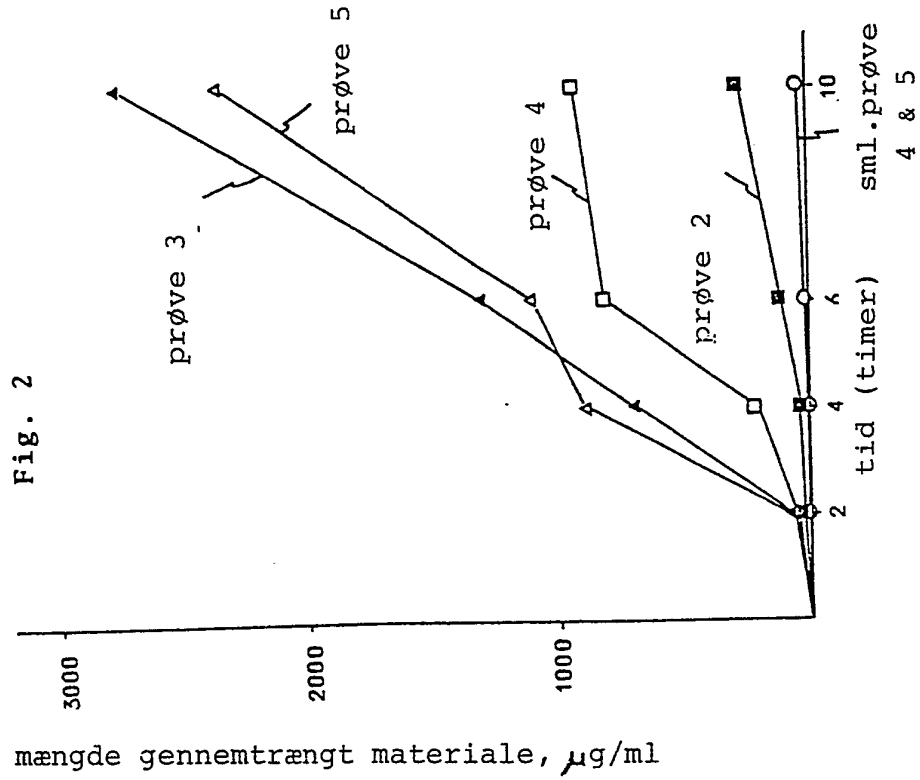
10 2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at vægtforholdet mellem (a) og (b) er 1/0,1-1/500.

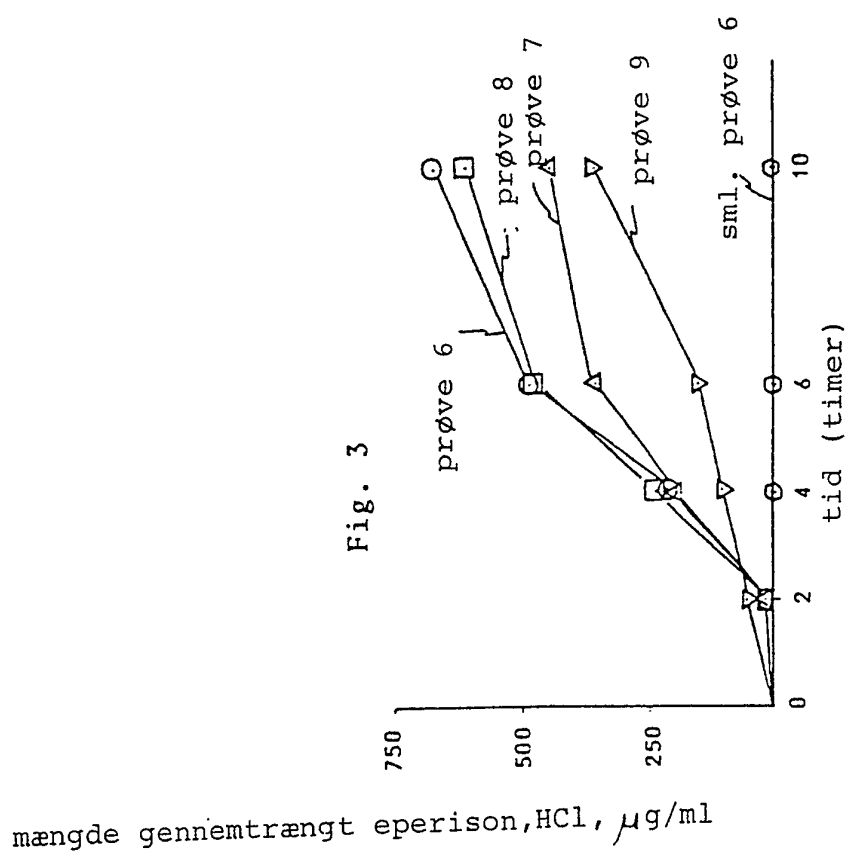
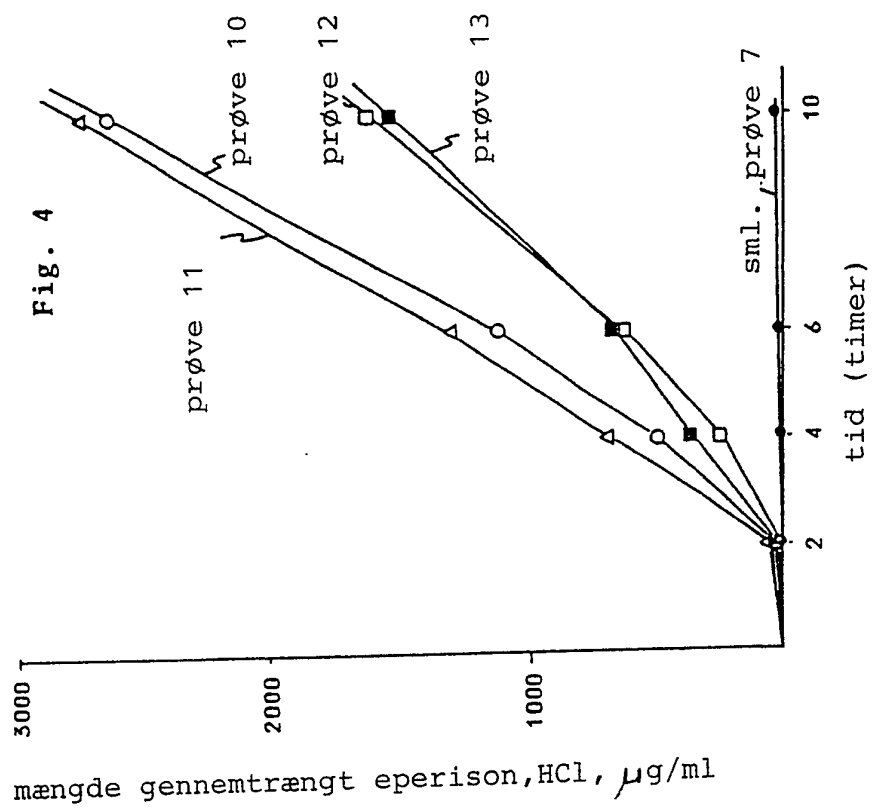
3. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter 0,1-10 vægt% af (a), 1-50 vægt% af (b), idet resten udgøres af en farmaceutisk acceptabel
15 bærer.

4. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at (b) er glycerolmonocaprylat.

5. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at (a) er eperison, hydrochlorid og (b) er et monoglycerid af en alifatisk syre med 8-12 carbonatomer.

6. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den alifatiske alkohol er udvalgt blandt myristylalkohol, cetylalkohol og laurylalkohol.





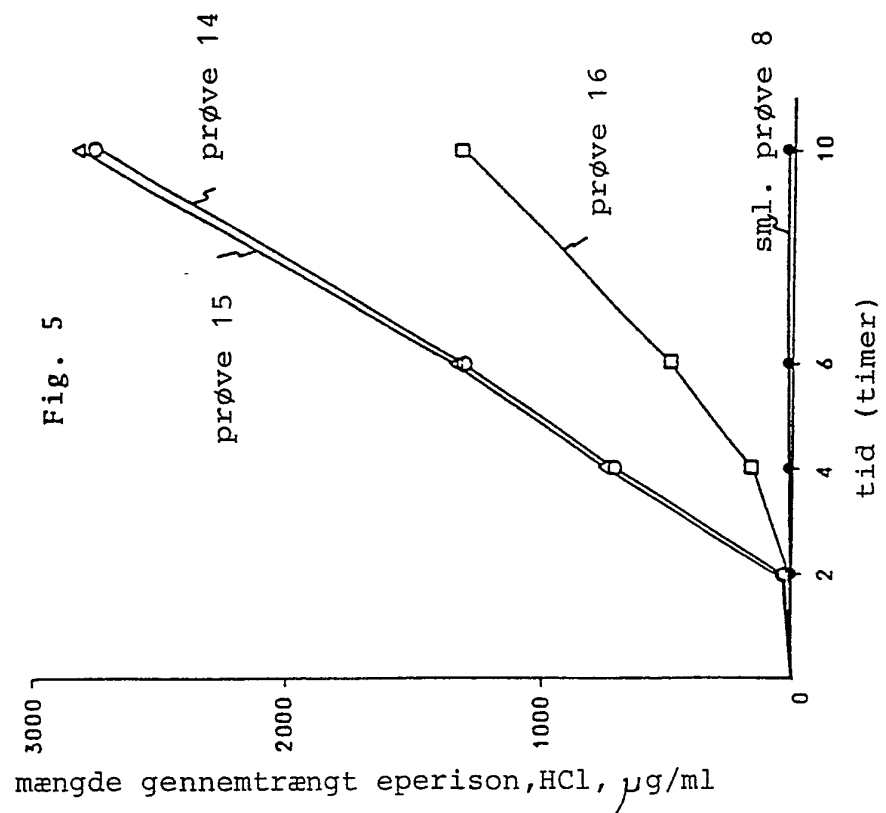
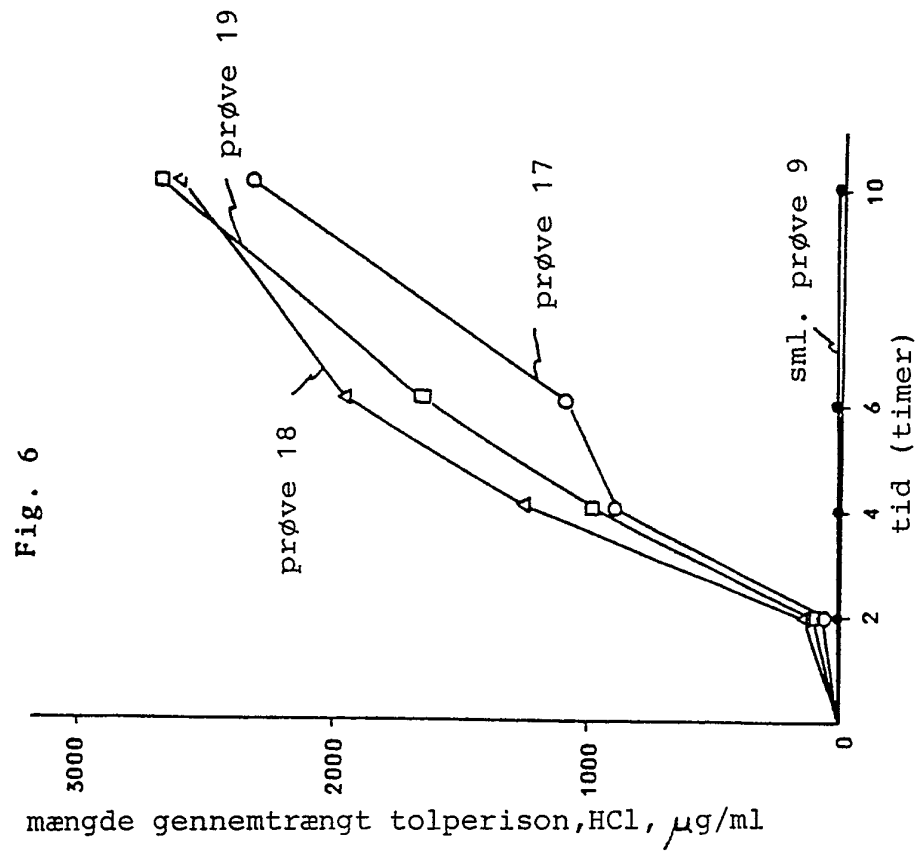


Fig. 8

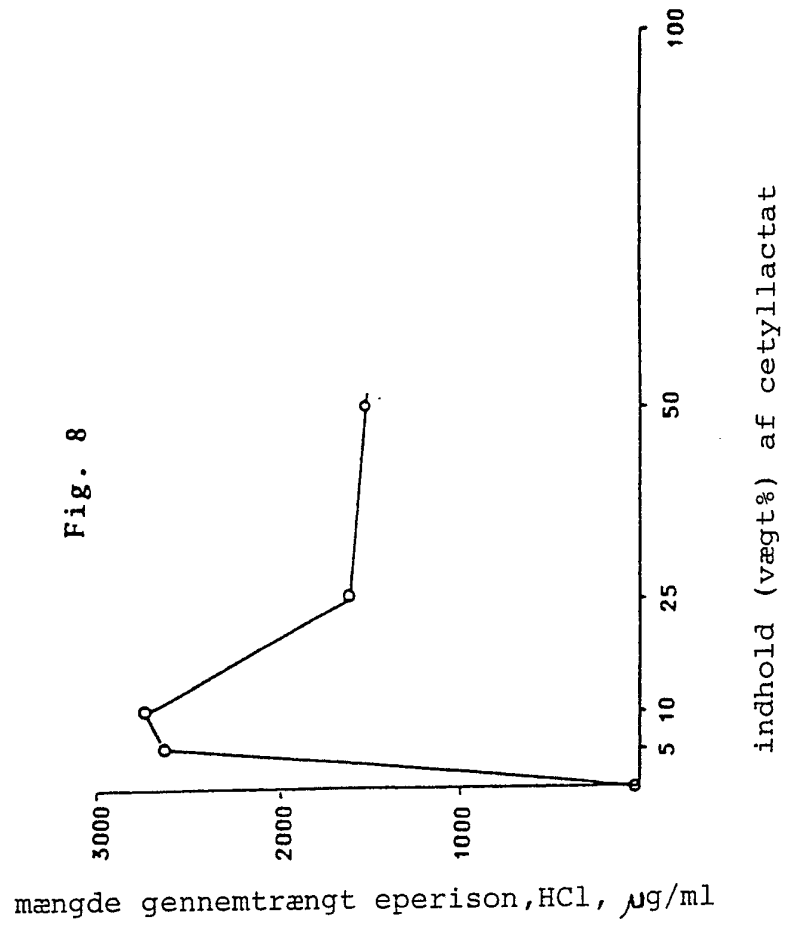


Fig. 7

