



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 647 148 A5

⑤① Int. Cl. 4: A 61 K 31/365

// (A 61 K 31/365, 47:00)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

<p>⑳ Gesuchsnummer: 2182/81</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 31.03.1981</p> <p>㉓ Priorität(en): 09.04.1980 AT 1915/80</p> <p>㉔ Patent erteilt: 15.01.1985</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.01.1985</p>	<p>⑦③ Inhaber: Biochemie Gesellschaft mbH, Kundl (AT)</p> <p>⑦② Erfinder: Karpitschka, Norbert, Dr., Wörgl (AT) Kienel, Gerhard, Dr., Absam (AT)</p> <p>⑦④ Vertreter: Sandoz AG, Basel</p>
---	--

⑤④ **Galenische Zubereitungen von Kawain.**

⑤⑦ Galenische Zubereitungen von DL-Kawain, als feste Lösung oder Dispersion in einem pharmazeutisch unbedenklichen festen Träger, wie einem Polyäthylenglykol, Cholesterin, Cholsäure und/oder Dehydrocholsäure, mit verbesserter enteraler Resorption.

PATENTANSPRÜCHE

1. Galenische Zubereitungen von DL-Kawain, als feste Lösung oder Dispersion in einem pharmazeutischen unbedenklichen festen Träger.

2. Galenische Zubereitung gemäss Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Träger aus einem Polyethylenglykol und/oder Cholesterin und/oder Cholsäure und/oder Dehydrocholsäure.

3. Verfahren zur Herstellung von galenischen Zubereitungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man DL-Kawain mit pharmazeutisch unbedenklichen festen Trägern mischt, die Mischung zum Schmelzen bringt, die Schmelze schockartig abkühlt, und maschinell zerkleinert und das zerkleinerte Vorprodukt anschliessend mit Hilfsstoffen zu galenischen Zubereitungen verarbeitet.

4. Verfahren gemäss Anspruch 3 gekennzeichnet durch die Verwendung eines Trägers aus einem Polyethylenglykol, und/oder Cholesterin und/oder Cholsäure und/oder Dehydrocholsäure.

Die Erfindung betrifft neue galenische Zubereitungen von DL-Kawain, als feste Lösung oder Dispersion in einem pharmazeutisch unbedenklichen festen Träger. Die Zubereitung hat verbesserte Resorptionseigenschaften.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den galenischen Zubereitungen, indem man den Wirkstoff DL-Kawain zusammen mit pharmazeutisch unbedenklichen festen Trägern mischt, die Mischung zum Schmelzen bringt, die Schmelze schockartig abkühlt, maschinell zerkleinert und das zerkleinerte Vorprodukt anschliessend mit Hilfsstoffen zu galenischen Zubereitungen verarbeitet.

Die erfindungsgemässen Zubereitungen können beispielsweise DL-Kawain in einem Träger aus einem oder mehreren Polyäthylenglykolen mit einem Molekulargewicht von vorzugsweise 4000 bis 10 000, insbesondere von 5000 bis 8000 und/oder Cholesterin und/oder Cholsäure und/oder Dehydrocholsäure im Verhältnis von 1 : 10 bis 2 : 1, vorzugsweise 1 : 6 bis 1 : 1 enthalten. Das Gemisch wird geschmolzen, wobei die Temperatur je nach Zusatzstoff auf 150 bis 240 °C eingestellt wird. Die Schmelze wird so lange auf dieser Temperatur gehalten, bis der Wirkstoff in Lösung gegangen ist. Dann wird die Schmelze schockartig abgekühlt, z. B. durch Ausgiessen auf eine wassergekühlte Platte.

Die erstarrte Masse in welcher der Wirkstoff ultramikrodispers vorliegt, wird zu einem feinen Pulver vermahlen und/oder mikronisiert. Diesem Pulver kann gegebenenfalls noch Lezithin zugesetzt werden, z. B. 1%.

Das zerkleinerte Vorprodukt wird zusammen mit den üblichen Zusätzen auf an sich bekannte Weise zu galenischen Zubereitungen, z. B. Tabletten, Kapseln, Dragees oder Oralsuspensionen verarbeitet.

Bei der Herstellung von Tabletten können als Zusatzstoffe noch organische oder anorganische Hilfsstoffe wie Bindemittel, Gleitmittel, Füllstoffe und Netzmittel verwendet werden. Überdies kann die pharmazeutische Zubereitung noch Farbstoffe, Aromastoffe, Süsstoffe usw. enthalten. Als Hilfsstoffe für die Herstellung von Tabletten können Kalziumkarbonat, Natriumkarbonat, Milchsücker, Stärke, Talk, als Granulierungsmittel und Sprengmittel Stärke und Alginsäure, als Bindemittel Stärke, Gelatine und als Gleitmittel Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talk sowie pharmazeutisch gebräuchliche Retardierungsmittel, beispielsweise Wachse, Fette, Cellulosederivate und andere Polymere,

verwendet werden. Die Tabletten können überzogen oder unüberzogen sein, wobei der Überzug in an sich bekannter Weise aufgetragen wird.

Zur Herstellung von Weichgelatine-kapseln verarbeitet man die obenerwähnte feste Lösung oder Dispersion auf an sich bekannte Weise mit einer Mischung von zum Beispiel Glycerin, Sorbit, Wasser sowie einem Konservierungsmittel und gegebenenfalls Farbstoff, und zur Herstellung von Hartgelatine-kapseln verarbeitet man die obenerwähnte feste Lösung oder Dispersion auf an sich bekannte Weise mit pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen.

Die Herstellung von Dragees erfolgt auf an sich bekannte Weise durch Dragieren von beispielsweise Tablettenkernen.

Bei der Herstellung einer Oralsuspension kann die feste Lösung oder Dispersion in einer Sirupgrundlage suspendiert sein. 5 ml dieser Oralsuspension enthalten 75 mg der festen Lösung oder Dispersion und neben Wasser noch 2000 mg Sorbit, 500 mg Lezithin sowie Aroma- und Farbstoffe.

Eine geeignete Tablettenzusammensetzung besteht aus 75 mg der festen Lösung oder Dispersion, 75 mg Lactose, 10 mg Maisstärke und 9 mg Talk, 30 mg Cellulosepulver und 1 mg Siliciumdioxid.

Geeignete Mischung zum Füllen von Weichgelatine-kapseln erhält man durch Vermischen von 75 mg des festen Lösung oder Dispersion, 9 mg Glycerin und 66 mg Polyäthylenglykol 400.

Geeignete Mischung zum Füllen von Hartgelatine-kapseln erhält man durch Vermischen von 75 mg der festen Lösung oder Dispersion, 1 mg Siliciumdioxid, 14 mg Maisstärke und 60 mg Lactose.

Die erfindungsgemäss galenischen Zubereitungen von DL-Kawain zeigen eine wesentlich verbesserte enterale Resorption, wie am Modell der Jejunumschlinge der Ratte gezeigt werden konnte. Besonders bevorzugt sind feste Lösungen von DL-Kawain und Cholesterin im Verhältnis 1 : 1, die nach dem Erstarren der Schmelze mikronisiert werden. Die folgenden Resultate können an diesem Modell erhalten werden:

5 mg Kawain als	mcg resorbiert			
	0,25	0,5	0,75	1,0 St.
Substanz	37	86	137	181
Beispiel 2	219	424	617	787
Beispiel 3	150	264	346	420

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1:

In einem Edelstahlgefäss werden 60 g Polyäthylenglykol 6000 bei ca. 65° geschmolzen. In diese Schmelze werden 10 g DL-Kawain eingerührt. Die Temperatur wird auf ca. 145° gesteigert, dabei geht der Wirkstoff in Lösung. Die klare Schmelze wird durch Ausgiessen auf eine wassergekühlte Platte schockartig gekühlt. Die erstarrte Masse wird gemahlen und/oder mikronisiert. Aus dem hergestellten Pulver werden nach Zugabe von pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen Arzneiformen hergestellt.

Beispiel 2:

In einem Edelstahlgefäss werden 50 g Cholesterin bei ca. 150° geschmolzen. In diese Schmelze werden 50 g DL-Kawain eingerührt. Die Temperatur wird zwischen 150 und 155° so lange gehalten, bis der Wirkstoff in Lösung geht. Die

klare Schmelze wird durch Ausgiessen auf eine wassergekühlte Platte schockartig gekühlt. Die erstarrte Masse wird gemahlen. Das Pulver wird mit 1 g Lezithin gemischt und mikronisiert. Aus dem hergestellten Pulver werden nach Zugabe von pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen Arzneiformen hergestellt.

Beispiel 3:

In einem Edelstahlgefäss werden 50 g Cholsäure bei ca. 200° geschmolzen. In diese Schmelze werden 50 g DL-Kawain eingerührt. Die Temperatur wird so lange konstant gehalten, bis der Wirkstoff in Lösung geht. Die klare Schmelze wird durch Ausgiessen auf eine wassergekühlte Platte schockartig gekühlt. Die erstarrte Masse wird gemah-

len und/oder mikronisiert. Aus dem hergestellten Pulver werden nach Zugabe von pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen Arzneiformen hergestellt.

Beispiel 4:

In einem Edelstahlgefäss werden 50 g Dehydrocholsäure bei ca. 240° geschmolzen. In diese Schmelze werden 50 g DL-Kawain eingerührt. Die Temperatur wird so lange konstant gehalten, bis der Wirkstoff in Lösung geht. Die klare Schmelze wird durch Ausgiessen auf eine wassergekühlte Platte schockartig gekühlt. Die erstarrte Masse wird gemahlen und/oder mikronisiert. Aus dem hergestellten Pulver werden nach Zugabe von pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen Arzneiformen hergestellt.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65