



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: A 61 K 47/00

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



(12) PATENTSCHRIFT A5

634 749

(21) Gesuchsnummer:	6238/78	(73) Inhaber:	Kali-Chemie Pharma GmbH, Hannover 1 (DE)
(22) Anmeldungsdatum:	07.06.1978	(72) Erfinder:	Theodor Eckert, Münster (DE) Fritz Kemper, Münster (DE) Martin Wischniewski, Neustadt am Rübenberge (DE) Reinhard Hempel, Hannover 61 (DE)
(24) Patent erteilt:	28.02.1983	(74) Vertreter:	Patentanwaltsbureau Isler & Schmid, Zürich
(45) Patentschrift veröffentlicht:	28.02.1983		

(54) Arzneimittelzubereitung mit verbesserter Resorptionseigenschaft und Verfahren zu deren Herstellung.

(57) Eine Arzneimittelzubereitung mit verbesserter Resorbierbarkeit enthält ausser einem Wirkstoff wenigstens eine Fettsäure einer Kettenlänge von 6-12 C-Atomen. Darüber hinaus sind weitere Zusätze von z.B. längerkettigen Fettsäuren oder (Partial-)glyceriden mittel- oder längerkettiger Fettsäuren möglich. Werden basische Wirkstoffe eingesetzt, so liegen diese in Form ihrer fettsauren Salze vor, was die Stabilität des Arzneimittels erhöht.

PATENTANSPRÜCHE

1. Arzneimittelzubereitung mit verbesserter Resorptionseigenschaft, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben dem Wirkstoff wenigstens eine Fettsäure mit einer Kettenlänge von 6 bis 12 C-Atomen enthält.

2. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Fettsäure Fettsäuren mit Kettenlängen von 6 bis 12 C-Atomen oder Gemische derartiger Fettsäuren verwendet werden.

3. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Fettsäure längerkettige Fettsäuren einer Kettenlänge von 12 bis 18 C-Atomen zugemischt werden.

4. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich Glyceride enthält.

5. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Glyceride Mono- und/oder Di- und/oder Triglyceride sind.

6. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die die Glyceride bildenden Fettsäuren Kettenlängen von 6 bis 18 C-Atomen aufweisen.

7. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Fettsäuren der Glyceride gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren sind.

8. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Fettsäuren der Glyceride vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe Caprin-, Capryl-, Stearin-, Palmitin-, Ölsäure.

9. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der Herzglykoside, Steroidhormone, Antibiotika, Spasmolytika, Koronartherapeutika, Antiphlogistika, Sympathomimetika, Tranquilizer, Lokalanesthetika.

10. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe g-Strophantin, Medrogestone, Griseofulvin, Valethamat-Bromid, Bencyclan-Base, Dipyridamol, Indometacin, Synephrin, Diazepam, 7-Chlor-1-methyl-2-(hydroxymethyl)-5-(2'-chlorphenyl)-1-H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin, Procain.

11. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass ein basischer Wirkstoff in Form der freien Base oder in Form seines Salzes mit pharmakologisch verträglichen Säuren eingesetzt wird.

12. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass als pharmakologisch verträgliche Säure eine Fettsäure mit 6 bis 18, vorzugsweise mit 6 bis 12 C-Atomen eingesetzt wird.

13. Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 mit verbesserter Resorptionseigenschaft, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens einen Wirkstoff in Fettsäure mit einer Kettenlänge von 6 bis 12 C-Atomen auflöst.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Fettsäure Fettsäuren mit Kettenlängen von 6 bis 12 C-Atomen oder Gemische derartiger Fettsäuren verwendet werden.

15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Fettsäure längerkettige Fettsäuren einer Kettenlänge von 12 bis 18 C-Atomen zugemischt werden.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich Glyceride eingesetzt werden.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Glyceride Mono- und/oder Di- und/oder Triglyceride sind.

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Fettsäuren der Glyceride Kettenlängen von 6 bis 18 C-Atomen aufweisen.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Fettsäuren der Glyceride gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren sind.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Fettsäuren der Glyceride vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe Caprin-, Capryl-, Stearin-, Palmintin-, Ölsäure.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der Herzglykoside, Steroidhormone, Antibiotika, Spasmolytika, Koronartherapeutika, Antiphlogistika, Sympathomimetika, Tranquilizer, Lokalanesthetika.

22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe g-Strophantin, Medrogestone, Griseofulvin, Valethamat-Bromid, Bencyclan-Base, Dipyridamol, Indometacin, Synephrin, Diazepam, 7-Chlor-1-methyl-2-(hydroxymethyl)-5-(2'-chlorphenyl)-1-H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin, Procain.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass ein basischer Wirkstoff in Form der freien Base oder in Form seines Salzes mit pharmakologisch verträglichen Säuren eingesetzt wird.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass als pharmakologisch verträgliche Säure eine Fettsäure mit 6 bis 18, vorzugsweise mit 6 bis 12 C-Atomen eingesetzt wird.

Es ist bekannt, dass zahlreiche Arzneistoffe gegenüber der Injektionsform wesentlich höhere Dosierungen erfordern, wenn sie in oraler, rektaler oder perkutaner Form appliziert werden. Dieses weist auf eine verringerte Resorption aus diesen Applikationsformen hin. Es besteht daher ein Bedürfnis, für orale, rektale oder perkutane Darreichungsformen ähnliche Resorptionsraten wie bei parenteralen Formen zu erhalten.

Seit langem werden deshalb diverse Verfahren wie Mikronisierung, Lösungsvermittlung, Komplexbildung usw. angewendet, um die Resorptionsquote schwer resorbierbarer Stoffe zu erhöhen. Diese Verfahren weisen aber Nachteile auf. So sind z. B. spezielle Apparaturen oder Verfahrensschritte nötig, oder Art und Menge von Zusätzen aus Gründen der Sicherheit usw. stark eingeschränkt. Auch kann die Zahl der für derartige Verfahren zur Verfügung stehenden Wirkstofftypen stark eingeschränkt sein.

Neuerdings haben sich auch Glyceride mittelkettiger Fettsäuren der Kettenlänge C₆-C₁₂ als Vehikelsubstanzen für Wirkstoffe empfohlen. Der Kreis der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe wird aber durch Löslichkeitskriterien sehr stark eingengt, sofern Triglyceride als Vehikelsubstanz eingesetzt werden. Insbesondere ergeben sich häufig Schwierigkeiten bei der Verwendung von Glyceriden, wenn basische Wirkstoffe eingesetzt werden sollen, da diese in Form ihrer Basen nur unzureichende Stabilität bzw. in Form ihrer Salze zu geringe Löslichkeit aufweisen.

Demgemäß besteht die Erfindungsaufgabe darin, Arzneimittelzubereitungen mit verbesserten Resorptions-

eigenschaften aus den verschiedensten Indikationsgruppen zur Verfügung zu stellen sowie ein einfaches Verfahren zur Herstellung derartiger Zubereitungen anzugeben.

Gegenstand der Erfindung ist demgemäss eine Arzneimittelzubereitung mit verbesserter Resorptionseigenschaft, die gekennzeichnet ist durch einen Gehalt an einem Wirkstoff und mindestens einer Fettsäure mit einer Kettenlänge von 6 bis 12 C-Atomen.

Es wurde gefunden, dass Fettsäuren mittlerer Kettenlänge für viele Arzneistoffe überraschend gute Lösungseigenschaften aufweisen. Die Lösung in mittelkettigen Fettsäuren bewirkt eine Lipophilisierung der Arzneistoffe, die damit für die Darmmukosa leichter resorbierbar werden. Die derart bewirkte Resorptionsverbesserung wird noch dadurch verstärkt, dass die mittelkettigen Fettsäuren nicht wie die langkettigen Säuren über die Lymphbahnen, sondern direkt über die Pfortader in den grossen Blutkreislauf gelangen. Somit können auch die Wirkstoffe schneller und verlustfreier an den Ort ihrer Wirksamkeit gelangen.

Unter Fettsäuren mittlerer Kettenlänge werden Fettsäuren mit 6 bis 12 C-Atomen verstanden. Diese können natürlich sowohl allein als auch in Form ihrer Gemische eingesetzt werden, wobei ihr Mischungsverhältnis frei wählbar ist.

In manchen Fällen kann es auch angebracht sein, Fettsäuren einer Kettenlänge von 12 bis 18 C-Atomen zuzusetzen, so z. B. um eine gewünschte Konsistenz oder einen gewünschten Schmelzbereich der Zubereitung einzustellen.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, der Zubereitung aus Wirkstoff und Fettsäure mittlerer Kettenlänge noch Glyceride zuzumischen. Auf diese Weise kann in manchen Fällen das an sich schon sehr gute Lösungsvermögen der Fettsäure noch gesteigert werden, insbesondere, wenn Partialglyceride eingesetzt werden. Unter Partialglyceriden sind dabei vorzugsweise Mono- und/oder Diglyceride zu verstehen, deren Fettsäurereste Kettenlängen von 6 bis 18 C-Atomen aufweisen und die sowohl gesättigten als auch ungesättigten Charakter besitzen können. Als besonders bevorzugte Säurereste für die Glyceride kommen Reste aus der Gruppe Caprin-, Capryl-, Stearin-, Palmitin-, Ölsäure zum Einsatz. Begrenzende Parameter bezüglich des Mischungsverhältnisses der Glyceride untereinander oder der Glyceride mit Fettsäure bestehen prinzipiell nicht. Die Wahl des Mischungsverhältnisses kann daher im Einzelfall bestimmt werden durch z. B. Wahl und Konzentration des Wirkstoffes, Vorgabe der Applikationsform, kommerzielle Verfügbarkeit von Fettsäure oder -gemischen oder von Glyceriden oder Glyceridgemischen.

Die erfindungsgemässe Arzneimittelzubereitung mit verbesserter Resorptionseigenschaft erlaubt den Einsatz einer breiten Palette von Wirkstoffen. So kann der Wirkstoff ausgewählt sein aus der Gruppe der Herzglykoside, Steroidhormone, Antibiotika, Spasmolytika, Koronartherapeutika, Antiphlogistika, Sympathomimetika, Tranquilizer, Lokalanesthetika. Als Beispiele für Wirkstoffe dieser Gruppen können z. B. eingesetzt werden g-Strophantin, Medrogestone, Griselfulvin, Valethamat-Bromid, Bencyclan-Base, Dipyrindamol, Indometacin, Synephrin, Diazepam, Tranquilizer KC 1956, Procain. Basische Wirkstoffe können dabei sowohl in Form der freien Base als auch in Form von Salzen mit pharmakologisch verträglichen Säuren eingesetzt werden. Die Gruppe der pharmakologisch verträglichen Säuren umfasst dabei Fettsäuren mit 6 bis 18, vorzugsweise 6 bis 12 C-Atomen.

Eine besonders bevorzugte Ausführung der Erfindung besteht für den Fall des Einsatzes basischer Wirkstoffe darin, im wesentlichen nur soviel Fettsäure einzusetzen, dass ein fettsaures Salz gebildet wird und dieses Salz in Glyceriden, vorzugsweise Partialglyceriden, zu lösen. In diesem Falle

dient die Fettsäure in der erfindungsgemässen Zubereitung zur Bildung eines fettsauren Salzes des basischen Wirkstoffes.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Arzneimittelzubereitungen mit verbesserten Resorptionseigenschaften besteht darin, dass man einen Wirkstoff in Fettsäure mit Kettenlänge, von 6 bis 12 C-Atomen, ggf. unter Erwärmen, auflöst. Beim Einsatz eines basischen Wirkstoffes ist es dabei nicht erforderlich, die fettsauren Salze gesondert herzustellen, sondern man kann in einer bevorzugten Ausführungsform derart vorgehen, dass man die freien Basen in einem Gemisch aus Fettsäure und Zusätzen wie z. B. Glyceriden, vorzugsweise Partialglyceriden, auflöst.

Gemäss der Beschreibung hergestellte Gemische können – evtl. nach Zusatz von längerkettigen Fettsäuren oder Glyceriden im Falle der Wahl einer der beschriebenen besonderen Ausführungsformen – direkt oder nach Zusatz üblicher Hilfsstoffe in bekannter Weise zu oralen, rektalen oder perkutanen Arzneiformen verarbeitet werden. Je nach Art der Applikation, ob oral, rektal oder perkutan, ist es vorteilhaft, die Zubereitung in eine dafür geeignete Form zu bringen. Für solche Formen, wie z. B. Tabletten, Gelatinekapseln, Suppositorien oder Salben, können der Zubereitung viskositätsverändernde oder strukturgebende Zusätze wie z. B. hochdisperse Kieselsäure (Aerosil®), modifizierte Montmorillonite (Bentone®), Cetyl- und Stearylalkohol, Bienenwachs, Walrat, Partialglyceridgemisch einer ungesättigten, hydroxylgruppen-reichen Fettsäure (Softigen 701®) zugefügt werden. Zum Schutz säureempfindlicher Wirkstoffe kann es vorteilhaft sein, orale Applikationsformen mit einer magensaftresistenten Ausrüstung zu versehen.

Der Nachweis der hohen enteralen Resorption der erfindungsgemässen Zubereitungen wurde mittels Blutspiegelmessungen und Bestimmung der renalen Ausscheidung geführt.

Bei den Blutspiegeluntersuchungen wurde die Bioverfügbarkeit des Tranquilizers KC 1956 – das ist 7-Chlor-1-methyl-2-(hydroxymethyl)-5-(2'-chlorphenyl)-1-H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin – am Menschen geprüft. Dazu wurde nüchternen Probanden eine Dosis von 10 mg Wirkstoff oral verabreicht und mit je 50 ml Wasser nachgespült. Die Ergebnisse in der Tabelle geben die gaschromatographisch ermittelten mittleren Blutspiegelwerte von je 6 Probanden in Nanogramm pro ml Plasma als Funktion der Zeit der Blutprobe-Entnahme für drei verschiedene Applikationsformen an.

Im Vergleich zur herkömmlichen Kapsel bewirkt der Einsatz einer erfindungsgemäss zusammengesetzten Kapsel eine Verbesserung sowohl der systemischen Verfügbarkeit als auch der maximalen Blutspiegelwerte auf das Dreifache.

Tabelle

KC 1956 Blutspiegel am Menschen in ng/ml Plasma nach oraler Gabe von 10 mg (N = 6) Wirkstoff KC 1956

55

KC 1956 Kapsel			KC 1956 Partialglycerid-Kapsel		
	Zeit $\bar{x}$	$\bar{s}$	$\bar{x}$	$\bar{s}$	
60	30 min	10,9	1,8	24	6,9
	1 Std.	10,5	1,7	34	4,0
	1,5 Std.	6,4	0,9	24	4,6
	2 Std.	4,2	0,3	17	5,1
	2,5 Std.	3,3	0,3	—	—
	3 Std.	2,6	0,2	12	3,1
65	5 Std.	2,4	1,1	5	0,7
	7 Std.	1,9	1,9	4	0,7

In der obigen Tabelle bedeutet $\bar{x}$ den ermittelten Mittelwert aus sechs Messungen, $\bar{s}$ die Standard-Abweichung des Mittelwertes.

Der Wirkstoff war dabei zum einen in mikronisierter Form, d.h. nach dem Stand der Technik in optimal resorbierbarer Form, und zum anderen erfindungsgemäss als fettsaures Salz, gelöst in einem Partialglyzeridgemisch gemäss nachstehender Zusammensetzung, zubereitet:

a) KC 1956 Kapseln (Füllgewicht: 200 mg)

	ED/mg
KC 1956 mikronisiert	10
Lactose D 80	121
Maisstärke	57
Gelatine	2
Primojel	8
(Carboxymethylstärke)	
Magnesiumstearat	2
Total	200

b) KC 1956 Partialglycerid-Kapsel (Füllgewicht: 300 mg)

KC 1956	10,0 mg
Caprinsäure	29,0 mg
Invitor 742®	261,0 mg
(Fa. Dynamit Nobel)	
	300,0 mg

Die Bestimmung der renalen Ausscheidung von Procain wurde bei drei weiblichen Probanden im Kreuzversuch durchgeführt. Als Kriterium der Resorptionsrate diente die Gesamtausscheidung an diazotierbaren aromatischen Aminogruppen in einem 72stunden-Sammelharn. Bei den Probanden wurde zunächst aus einem 24stundenharn ein Blindwert ermittelt sodann wurde je 25 mg Procainhydrochlorid verabreicht und im 72stundenharn die Gesamtmenge der Ausscheidung an diazotierbaren aromatischen Aminogruppen ermittelt. Nach Abzug des Blindwertes ergab sich eine Resorptionsquote von 50 bis 60% der eingenommenen Procainhydrochlorid-Menge.

Grundsätzlich gleichartig wurde mit den gleichen Probanden verfahren, jedoch nach Einnahme einer Arzneiform folgender Zusammensetzung:

21,7 mg Procain-Base (entspricht 25 mg Procainhydrochlorid)	
40 mg Caprinsäure	
40 mg Laurinsäure	
100 mg Mono-Diglyzerid mittelkettiger Fettsäuren (C ₆ -C ₁₂)	
201,7 mg	

Hierbei ergab sich eine Gesamtresorptionsquote zwischen 80 und 90%. Das entspricht einer mittleren Steigerung von 54%.

Arbeitsweise zur Bestimmung der diazotierbaren aromatischen Aminogruppen:

Die Bestimmung der Gesamtausscheidung erfolgt in der Weise, dass von dem Gesamtharn von jeweils 24 Stunden 2 ml entnommen werden und mit 3 ml 1N-NaOH 20 Minuten im Wasserbad erhitzt werden. Sodann werden dem Ansatz 4 ml 1N-HCL zugefügt, abgekühlt und mit H₂O auf 10 ml aufgefüllt. 4 ml dieser Lösung werden mit 1 ml einer 0,1%igen Natriumnitrit-Lösung versetzt, 3 Minuten stehengelassen, mit 1 ml einer 0,5%igen Amidoschwefelsäure-Lösung versetzt, gut umgeschüttelt und wiederum 3 Minuten stehengelassen. Nach Zusatz von 2 ml einer 0,1%igen N-[Naphthyl-(1)]-äthylen-diammonium-dichlorid-Lösung wird mit Wasser auf 10 ml aufgefüllt und nach 10minütigem Stehen die Extinktion bei 545 nm ermittelt. Die so erhaltenen Einzelwerte von jeweils 24 Stunden werden addiert.

Zur weiteren Erläuterung der Erfindung dienen die nachfolgenden Ausführungsbeispiele. Soweit nicht anders angegeben, ist unter «Teile» Gewichtsteile zu verstehen.

Beispiel 1

10 g g-Strophantin werden unter Erwärmen auf 40 °C in 20 kg einer Mischung aus 70 Teilen Laurinsäure und 30 Teilen Caprinsäure gelöst.

Die bei 36 °C erstarrende Masse wird oberhalb dieser Temperatur mit einer Füllmenge von 500 mg, entsprechend 0,25 mg g-Strophanthin, in Gelatinekapseln abgefüllt. Die ausgehärteten Kapseln werden in üblicher Weise magensaft-resistent überzogen.

Beispiel 2

10 g g-Strophanthin werden unter Erwärmen auf 40 °C in 10 kg einer Mischung aus Caprinsäure und Ölsäure-Mono-glyzerid gelöst.

Die bei 37 °C erstarrende Masse wird oberhalb dieser Temperatur mit einer Füllmenge von 250 mg, entsprechend 0,25 mg g-Strophanthin, in Gelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 3

250 g Medrogestone werden unter Erwärmen auf 40 °C in 2,5 kg einer Mischung aus 40 Teilen Caprinsäure und 60 Teilen Laurinsäure gelöst. Die bei 30 °C erstarrende Masse wird oberhalb dieser Temperatur mit einer Füllmenge von 250 mg, entsprechend 25 mg Medrogestone, in Gelatine-kapseln abgefüllt.

Beispiel 4

500 g Griseofulvin werden in mikronisierter Form unter Erwärmen auf 40 °C in 5 kg einer Mischung aus Caprin- und Laurinsäure zu gleichen Teilen gelöst bzw. suspendiert. Die bei 30 °C erstarrende Masse wird in üblicher Weise durch Sprühtrocknung mikroverkapselt. Das erhaltene Trockenpulver kann in bekannter Weise zu trockenen Arzneiformen wie Tabletten, Pellets oder Granulaten weiterverarbeitet werden.

Beispiel 5

500 g Griseofulvin werden in mikronisierter Form unter Erwärmen auf 40 °C in 5 kg einer Mischung aus Caprin- und Laurinsäure zu gleichen Teilen gelöst bzw. suspendiert. Die Masse wird mit 2,5 kg Caprinsäure-Diglyzerid, 2 kg Eucerinum anhydricum[®]** und 0,5 kg Bienenwachs zu einer Salbe verarbeitet.

** Gemisch aus Wollfettalkoholen in hochreinen, aliphatischen Kohlenwasserstoffen; Hersteller: Beiersdorf.

Beispiel 6

200 g Synephrin-Base werden unter Erwärmen auf 40 °C in 800 g einer Mischung aus Caprin- und Laurinsäure gelöst. Die bei 30 °C erstarrende Masse wird oberhalb dieser Temperatur mit einer Füllmenge von 250 mg, entsprechend 50 mg Synephrin-Base, in Gelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 7

165 g Synephrin-Base werden unter Zusatz von 290 g Caprinsäure in 500 g eines Gemisches von Mono- und Diglyzeriden mittelkettiger Fettsäuren (C₈-C₁₀) (Witafröl 7420[®])* gelöst und mit einer Füllmenge von 239 g, entsprechend 41,25 mg Synephrin-Base, in Gelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 8

217 g Procain-Base werden unter Zusatz von je 400 g Caprin- und Laurinsäure in 1000 g Mono-Diglyzerid-Gemisch mittelkettiger Fettsäuren (Witafröl 7420[®])* gelöst und mit einer Füllmenge von 202 mg, entsprechend 21,7 mg Procain-Base, in Gelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 9

714 g Bencyclan-Base werden unter Zusatz von je 650 g Caprin- und Laurinsäure in 1000 g eines Mono-Diglyzerid-Gemisches mittelkettiger Fettsäuren (Witafrol 7420®)* gelöst und mit einer Füllmenge von 211 mg, entsprechend 50,0 mg Bencyclan-Base, in Gelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 10

714 g Bencyclan-Base werden unter Zusatz von je 650 g Caprin- und Laurinsäure in 4000 g eines Mono-Diglyzerid-Gemisches mittelkettiger Fettsäuren (Witafrol 7420®)* gelöst. Die Lösung wird unter Rühren in eine Schmelze von 13,986 kg Suppositorienmasse (Witepsol H 5®)* eingearbeitet und zu Suppositorien von 2000 mg, entsprechend 71,4 mg Bencyclan-Base, ausgegossen.

Beispiel 11

100 g Diazepam werden unter Zusatz von 290 g Caprinsäure in 2,61 kg Mono-Diglyzerid-Gemisch mittelkettiger

Fettsäuren (Imvitor 742®)* bei 35 °C gelöst und mit 300 mg Füllgewicht, entsprechend 10 mg Diazepam, in Gelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 12

100 g Tranquilizer KC 1956, ein 7-Chlor-1-methyl-2-(hydroxymethyl)-5-(2'-chlorphenyl)-1-H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin, werden unter Zusatz von 290 g Caprinsäure in 2,61 kg Mono-Diglyzerid-Gemisch mittelkettiger Fettsäuren (Imvitor 742®)* bei 35 °C gelöst und mit 300 mg Füllgewicht, entsprechend einem Wirkstoffgehalt von 10 mg, in Gelatinekapseln abgefüllt.

* Hersteller: Dynamit Nobel;

- | | | |
|----|----------------|---|
| 15 | Witafrol 7420® | = Gemisch von Mono- und Di-Glyzeriden der Caprin- und Caprylsäure |
| | Imvitor 742® | = hochreines Witafrol 7420® |
| | Witepsol H 5® | = modifizierte Triglyzeride gesättigter Fettsäuren |